

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tedavisinde Uzun Etkili Guanfasinin Yeri

The Role of Long-acting Guanfacine in the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Ümit Işık¹, Hakan Öğütlü², Meryem Özlem Kutuk³, Eyüp Sabri Ercan⁴

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

²Bilişsel Davranışçı Psikoterapiler Derneği, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Bölümü, Ankara, Türkiye

³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Departmanı, Adana, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Departmanı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocukluk çağıının en sık görülen psikiyatrik bozukluğu olmasının yanı sıra tedavi edilmediğinde son derece ciddi psikiyatrik, akademik ve sosyal sorunlara yol açabilen ciddi bir psikiyatrik bozukluktur. Yarım asrı aşkın bir süredir DEHB, metilfenidat ve amfetamin gibi stimülan ilaçlarla başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Klinik araştırmalardaki katılımcıların %20-35'i başlangıçtaki stimülan tedavisine yetersiz yanıt verdiği bildirilmektedir. Bu nedenle DEHB tedavisinde stimülan dışı alternatifler araştırılmış ve stimülan olmayan atomoksetin, klonidin ve guanfasin geliştirilmiştir. Çocuklarda DEHB tedavisi için uzun etkili guanfasinin kullanımı incelenmiş ve hiperaktivite ve dikkat eksikliğinde anlamlı iyileşme saptanmıştır. Bu erken çalışmalar, uzun etkili guanfasinin geliştirilmesini ve 2009 yılında DEHB tedavisinde formülasyonun Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi onayı almasını sağlamıştır. Amfetamin veya metilfenidatı tolere etmeyen hastalar, özellikle iştah azalması, uykusuzluk veya taşikardi olan hastalar için guanfasin uygun bir seçenektir. Bu makale, DEHB için uzun salımlı guanfasin ile ilgili mevcut literatürü gözden geçirmekte ve bu ilacın kimyasal yapısını, dozaj ve uygulamasını, etki mekanizmasını, farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini, klinik deneylerdeki etkinliğini, güvenliğini ve tolere edilebilirliğini ve DEHB tedavisindeki rolünü tartışmaktadır.

Anahtar Kelimeler: DEHB, dikkat eksikliği, hiperaktivite, tedavi, guanfasin

ABSTRACT

Attention deficit hyperactivity disorder ADHD is a serious psychiatric disorder that can lead to extremely serious psychiatric, academic and social problems if not treated, as well as being the most common psychiatric disorder of childhood. ADHD has been successfully treated with stimulant drugs such as methylphenidate and amphetamines for over half a century. It is reported that 20-35% of participants in clinical trials have an inadequate response to initial stimulant treatment. Therefore, non-stimulant alternatives have been investigated in the treatment of ADHD and non-stimulant atomoxetine, clonidine and guanfacine have been developed. The use of long-acting guanfacine for the treatment of ADHD in children was examined and significant improvement was found in hyperactivity and attention deficit. These early studies led to the development of long-acting guanfacine and, in 2009, the formulation received United States Food and Drug Administration approval for the treatment of ADHD. For patients who do not tolerate amphetamine or methylphenidate, especially those with decreased appetite, insomnia or tachycardia, guanfacine is a suitable option. This article reviews the available literature on extended-release guanfacine for ADHD and discusses its chemical structure, dosage and administration, mechanism of action, pharmacokinetics and pharmacodynamics, efficacy, safety and tolerability in clinical trials, and its role in the treatment of ADHD.

Keywords: ADHD, attention deficit, hyperactivity, treatment, guanfacine

Giriş

DEHB Tedavisindeki Mevcut Durum

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) çocukluk çağıının en sık görülen psikiyatrik bozukluğu olmasının yanı sıra tedavi edilmediğinde son derece ciddi psikiyatrik, akademik ve sosyal sorunlara yol açabilen ciddi bir psikiyatrik bozukluktur.

Yarım asrı aşkın bir süredir DEHB, metilfenidat ve amfetamin gibi stimülan ilaçlarla başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir.¹ Ancak tüm hastalar stimülanlara yanıt vermediği gibi bazı olguların stimülanları yan etki nedeniyle tolere edememesi ve bazı durumlarda stimülanlar kontrollü reçeteyle satıldığı için aileler tarafından tercih edilmeyebilmektedir. Klinik araştırmalardaki katılımcıların %20-35'i başlangıçtaki stimülan tedavisine yetersiz yanıt verdiği bildirilmektedir.² Bu nedenle

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hakan Öğütlü, Bilişsel Davranışçı Psikoterapiler Derneği, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Bölümü, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 506 850 96 30 E-posta: hogutlu@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-1325-446X

Geliş Tarihi/Received: 22.03.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 22.03.2023

©Telif Hakkı 2023 Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği / Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.



DEHB tedavisinde stimulan dışı alternatifler araştırılmış ve stimulan olmayan atomoksetin, klonidin ve guanfasin geliştirilmiştir. Tümü, DEHB'yi tedavi etmek için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır.³⁻⁶

Bu makale, DEHB için uzun salımlı guanfasin ile ilgili mevcut literatürü gözden geçirmekte ve bu ilacın kimyasal yapısını, dozaj ve uygulamasını, etki mekanizmasını, farmakokinetiğini ve farmakodinamisini, klinik deneylerdeki etkinliğini, güvenliğini ve tolere edilebilirliğini ve DEHB tedavisindeki rolünü tartışmaktadır.

Uzun Salımlı Guanfasin Formülasyonu

Kimyasal Yapı

Guanfasinin kimyasal adı N-amidino-2-(2,6-diklor-fenil)asetamid monohidroklorür'dür ve moleküler formülü C₉H₉Cl₂N₃O-HCl'dir. Uzatılmış salımlı (US) guanfasin oral yoldan 1 mg, 2 mg, 3 mg ve 4 mg konsantrasyonlarında matriks tablet formülasyonunda dağıtılmaktadır. Guanfasin beyaz/açık beyaz kristal tozudur. Su, alkol ve aseton içinde oldukça çözünen bir maddedir. Guanfasin metanol içinde yüksek çözünürlüktedir.⁷

Dozaj ve Uygulama

Guanfasinin tamamen yutulması gerekir. Tabletlerin manipülasyonu (ısıрма, çiğneme, kırılma) guanfasin salınım hızını artıracaktır. FDA, US guanfasinin günde bir kez, 1 mg/gün dozunda başlanmasını önerir. İlaç haftada 1 mg artırılarak maksimum doz 7 mg/güne kadar ulaştırılabilir. Monoterapi klinik deneylerine dayanarak, hedef doz 0.05-0.12 mg/kg/gündür. Psikostimulanlarla birlikte kullanıldığında, klinik deneyler 0.05-0.12 mg/kg/gün arasındaki optimal dozları göstermiştir. Ancak, 4 mg/gün üzeri dozlar kombinasyon çalışmalarında incelenmemiştir. Guanfasinin kesilmesi sırasında, rebound hipertansiyon riskini azaltmak için her 3-7 günde en fazla 1 mg/gün azaltmak önerilir.⁷

Farmakodinamik

Çabuk salımlı (ÇS) guanfasin, 1986 yılında hipertansiyon tedavisinde FDA tarafından onaylanan bir α_2 a agonistidir.⁷ Daha sonra yapılan çalışmalar, dikkat ve motor davranışın düzenlenmesinde prefrontal korteksin (PFC) rolünü tanımlamış ve norepinefrin eksikliğinde gecikmiş yanıt görevi için performansın iyileştirilmesinde α_2 agonistlerin rolünü belirlemiştir.⁸ ÇS guanfasinin, diğer spesifik olmayan α_2 agonistlere (örneğin, klonidin) kıyasla daha az yan etki ile PFC reseptörlerini daha iyi hedef aldığı gösterilmiştir.⁹

1995 yılında Hunt ve ark.¹⁰ tarafından yapılan küçük bir açık etiketli çalışmada 13 katılımcıda, çocuklarda DEHB tedavisi için ÇS guanfasinin kullanımı incelenmiş ve hiperaktivite ve dikkat eksikliğinde anlamlı iyileşme saptanmıştır. Bu erken çalışmalar, US guanfasinin geliştirilmesini ve 2009 yılında DEHB tedavisinde formülasyonun FDA onayı almasını sağlamıştır. US guanfasin 2013 yılında Health Canada ve 2015 yılında Avrupa Birliği tarafından da onaylanmıştır.⁷ Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), US guanfasin 6-17 yaş arası çocuklar için DEHB tedavisinde monoterapi olarak onaylanmıştır. Sonrasında

2011 yılında US Guanfasin, FDA tarafından stimulanlarla birlikte kullanım için de onaylanmıştır.¹¹

Farmakodinamik ve Metabolizma

Guanfasin çocuk ve gençlerde kolayca emilir ve yaklaşık %70'i plazma proteinlerine bağlanır. Guanfasin α_2 A reseptör alt tipine, diğer α_2 B veya α_2 C alt tiplerine kıyasla 15-20 kat daha yüksek bir afiniteye sahiptir.⁷

US guanfasin ve ÇS guanfasin farklı farmakokinetiğe sahiptir. Yetişkinlerde tek doz US guanfasin 1 mg, dozlamadan 6,0 (4,0-8,0) saat sonra (T_{maks}), $1,0 \pm 0,3$ ng/mL ortalama maksimum konsantrasyona (C_{maks}) sahipken, ÇS guanfasin 1 mg'nin C_{maks} değeri $2,5 \pm 0,6$ ng/mL ve T_{maks} 3,0 (1,5-4,0) saattir. US guanfasinin yarı ömrü ($T_{1/2}$) 18 ± 4 saat iken, ÇS guanfasinin $T_{1/2}$ 'si 16 ± 3 saattir. US guanfasinin ÇS guanfasine karşı relatif biyoyararlılığı %58'dir.⁷

US guanfasin günde bir kez olarak dozlanır. Yağlı bir yemekle alınması ile konsantrasyonları ciddi şekilde artar. Açken alınmasına göre, C_{maks} yaklaşık %75 oranında artar.⁷ 2 mg US guanfasin çoklu dozlardan sonra T_{maks} 'i (medyan ve aralık) çocuklarda 4,98 saat (3,95-7,97) ve ergenlerde 4,53 saat (2,93-7,98) olarak saptanmıştır. Ergenler için C_{maks} [ortalama \pm standart sapma (SS)] 13-17 yaş arasında $2,9 \pm 0,77$ ng/mL iken, 6-12 yaş arası çocuklar için $4,4 \pm 1,66$ ng/mL'yd. C_{maks} farklılıkları vücut ağırlığı farklılıklarına bağlı olarak oluşmuş olabilir. Günlük tek seferde alınan 2 mg ve 4 mg dozlar değerlendirildiğinde farmakokinetikler lineerdir.¹²

Guanfasinin karaciğer metabolizması öncelikle CYP3A4 aracılığıyla gerçekleşir.⁷ Bu, CYP3A4 ve CYP3A5 bir substratıdır, bu nedenle kan seviyeleri güçlü indükleyiciler ve inhibitörler tarafından etkilenir. Doktorlar, US guanfasini orta ila güçlü CYP3A4 inhibitörleri (eritromisin veya flukonazol gibi) ile birlikte kullandıklarında guanfasin dozunu %50 azaltmalı; orta ve güçlü CYP3A4 indükörleri ile kullandıklarında 1-2 haftalık titrasyon sırasında US guanfasin iki katına çıkarmalıdır.¹³

Uzun Salımlı Guanfasin Klinik Etkinliği

Çocuk ve Ergenlerde DEHB Tedavisinde US Guanfasin Monoterapisi

Birçok çalışma, US guanfasin monoterapisi ile plasebo karşılaştırıldığında guanfasinin çocuk ve ergenlerde DEHB tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir.^{3,4,14} US guanfasinin etkisi, 2 mg, 3 mg veya 4 mg/gün dozda yapılan, çift-kör, plasebo kontrollü, paralel tasarımlı, 8 haftalık bir çalışmada incelenmiştir. DEHB tanısı almış 6-17 yaş arasındaki toplam 345 katılımcı tedavi gruplarına (259'u US guanfasine ve 86'sı plaseboya) atanmıştır. US guanfasin, DEHB Derecelendirme Ölçeği-IV (ADHD-RS-IV) toplam puanlarını anlamlı olarak azaltmıştır. Tüm US guanfasin tedavi kollarında ADHD-RS-IV toplam puanlarındaki ortalama son nokta düşüşü, plasebo grubundaki 8,9'a kıyasla 16,7'dir. Tüm ADHD-RS-IV US guanfasin tedavi bölümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardır; US guanfasinin 2 mg, 3 mg ve 4 mg için plasebo-ayrılı en küçük kareler (LS) anlamlı son nokta değişimleri şöyledir: -7,70, -7,95 ve -10,39, sırasıyla. Aynı tedavi kollarında için etki boyutları 0,64, 0,66 ve 0,86'dır.⁴

Ayrıca, tüm tedavi kollarında US guanfasin monoterapisi, Klinik Global İzlenim Hastalık Şiddeti Ölçeği, Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği - Yenilenmiş: Kısa Form, Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği - Yenilenmiş: Kısa Form ve Ebeveyn Global Değerlendime Ölçeği gibi ikincil sonuç ölçümlerinde anlamlı bir azalmaya yol açmıştır. Çalışmayı katılımcıların %62'si tamamlayabilmiştir; %12,5'i yan etkiler ve %10,4'ü etkisizlik nedeniyle çalışmadan ayrılmıştır. En sık rastlanan yan etkiler uyku hali, yorgunluk, üst abdominal ağrı ve sedasyondur.⁴

Başka bir çift-kör, plasebo kontrollü, paralel tasarımlı, 9 haftalık bir çalışmada, 6-17 yaş arası 324 kişi US guanfasin 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg veya plasebo gruplarına randomize edilmiştir. Çalışmada, guanfasin gruplarındaki ADHD-RS-IV toplam skorlarının ortalama değişimi -19,6 (SS: 13,9), plasebo grubunda ise -12,2'dir (SS: 13,0). Guanfasin tedavi kollarındaki ADHD-RS-IV toplam skor değişimleri istatistiksel olarak anlamlıdır. Plasebo-ayarlı LS ortalama azalışları 1 mg, 2 mg, 3 mg ve 4 mg GXR tedavi kollarında sırasıyla şöyledir: -6,75 (p=0,0041), -5,41 (p=0,0176), -7,34 (p=0,0016) ve -7,88 (p=0,0006). Etki boyutları ise 1 mg grubu (0,53); 2 mg grubu (0,43); 3 mg grubu (0,58); 4 mg grubu (0,62)'dir. Gruplar ağırlıklarına göre tabakalandırıldığında, etki boyutu 0,01-0,04 mg/kg grubunda 0,41'den 0,13-0,16 mg/kg grubu için 0,89'a yükselmiştir. Bu çalışmada yan etkiler nedeniyle tedaviye ara verme oranı plasebo grubunda (7,6%) ve US guanfasin grubunda (7,4%) benzerdir.³

US guanfasin adolesanlarda günde 7 mg'a kadar dozlarda incelenmiştir. 13 haftalık, çok merkezli, plasebo kontrollü, çift-kör, randomize, değişken dozlu bir çalışma 13-17 yaş arası katılımcılara uygulanmıştır. Toplam 314 katılımcı US guanfasin veya plasebo gruplarına 1:1 oranında alınmıştır. Katılımcıların neredeyse yarısı (%46,5) US guanfasinin 5 mg, 6 mg veya 7 mg optimal dozunu almıştır. Guanfasin tedavi kolları ADHD-RS-IV LS ortalama değişimini plasebo grubunda -18,5'e karşın -24,6 olarak sağlamıştır. Klinik Global İzlenim - Şiddet skorları guanfasin grubunda %50,6 azalmış, plasebo grubunda ise %36,1 olarak elde edilmiştir.¹⁴

US guanfasinin etkililiği ve güvenliği, Avrupa, Kanada ve ABD'de gerçekleştirilen çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada da değerlendirilmiştir. DEHB tanılı 6-17 yaş arası kişiler US guanfasin, atomoksetin veya plasebo gruplarına randomize edilmiştir.¹⁵ Atomoksetin plaseboya karşı referans uç olarak kullanılmıştır. Altı - on iki yaş arası çocuklara 4 hafta boyunca plasebo, atomoksetin veya US guanfasinin 1-4 mg/gün dozları ile doz düzenlemesi yaptırılırken, 13-17 yaş arası kişilere 7 hafta boyunca plasebo, atomoksetin veya US guanfasinin 1-7 mg/gün dozları ile doz düzenlemesi yaptırılmıştır. Katılımcıların ağırlıklarına göre atomoksetinin 10-100 mg/gün arası dozlarına izin verilmiştir. Toplam 338 katılımcı randomize edilmiş ve çalışma 272 katılımcı ile (80,5%) tamamlanmıştır. En sık ara verme nedeni etkisizliktir. Guanfasin ve atomoksetin için ortalama (SS) optimizasyon dozları 3,6 (1,3) mg ve 42,1 (20,1) mg'dir. Guanfasin tedavisi ADHS-RS-IV toplam skorlarındaki LS ortalama (SS) düşüşlerinde atomoksetine karşın [-18,8 (1,2)] anlamlı olarak daha yüksek bir düşüşe yol açmıştır; -23,9.¹² Bu rapor edilen plasebo-ayarlı LS ortalama düşüş farkı, guanfasin tedavi kollarında -8,9, atomoksetinde ise -3,8 olduğunu

göstermiştir. Guanfasin tedavi grubu aynı zamanda Klinik Global İzlem-İyileşme puanlarında, Weiss İşlevsel Bozulma Derecelendirme Ölçeği - Ebeveyn Formu'nda atomoksetinden daha fazla iyileşmeler göstermiştir.¹⁶

Altı-on yedi yaş arası katılımcılarda US Guanfasin etkililiğinin DEHB alt türleri arasında farklılığını belirlemek için iki büyük çift-kör klinik çalışma (n=631) verileri analiz edilmiştir. Guanfasin ADHD-RS-IV toplam skorlarını hem kombine hem de dikkat eksikliği alt türlerinde anlamlı olarak azaltmıştır. ADHD-RS-IV toplam skorlarındaki LS (standart hata) ortalama değişimleri dikkat eksikliği alt türü için guanfasin grubunda -14,9 (0,91) ve plasebo grubunda -9,2'dir (1,67) (p=0,005, etki boyutu: 0,53). Kombine alt tür için guanfasin grubunda -19,7 (0,71) ve plasebo grubunda -11,0 (1,34) idi (p<0,001, etki boyutu: 0,65). Hiperaktif/impulsif alt türü küçük örneklem boyutu nedeniyle analiz edilmemiştir. Dikkat eksikliği olan katılımcılarda anlamlı iyileşmeler 3. haftada saptanmamış ancak, kombine alt tür katılımcılar için ilaç ve plasebo grupları arasında 1. haftadan itibaren anlamlı farklılıklar vardır.¹⁷

Uzatılmış Salımlı Guanfasin Etkinliği ve Uygulama Zamanı

Çalışmalar, US guanfasinin klinik etkinliğinin verilmiş zamanına bağlı olmadığını göstermiştir. Altı-on iki yaş arası 333 çocukta yapılan çift-kör, plasebo-kontrollü paralel grup çalışması, günde bir kez 1-4 mg'lık dozlardaki guanfasinin, ister sabah ister akşam uygulansın, etkili olduğunu göstermiştir. Ortalama ADHD-RS-IV toplam puanları başlangıçta tüm tedavi kollarında (US guanfasin sabah, akşam veya plasebo) benzerdir. Tedavinin sonunda, sabah veya akşam uygulamasından bağımsız olarak, her iki guanfasin grubu da plaseboya kıyasla ortalama ADHD-RS-IV toplam puanında anlamlı bir düşüşe sahiptir. Guanfasin sabah, akşam ve plasebo grupları için başlangıca göre ortalama değişiklikler sırasıyla -19,8 (12,95), -20,1 (13,04) ve -11,0'dır (12,93). ADHD-RS-IV ile plasebo arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık, ilaca başladıktan 1 hafta sonra meydana gelmiştir.¹⁸

Psikostimulanlara Ekleme Tedavisi Olarak Guanfasin Tedavisi

Stimülanlarla kombinasyon halinde guanfasin hem açık etiketli hem de çift-kör klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Kısmi stimülan yanıtı olan ve en az 1 ay boyunca amfetamin veya metilfenidat ile tedavi edilen 6-17 yaş arası 75 katılımcıyla 9 haftalık, açık etiketli bir çalışma yürütülmüştür.¹⁹ Her iki psikostimülan kombinasyon grubunda ADHD-RS-IV toplam puanlarında anlamlı iyileşme bulundu: Guanfasin + metilfenidat grubu 17,8'lik bir azalmaya yol açarken, guanfasin + amfetamin 13,8'lik bir azalmaya yol açtı. Kombinasyon tedavisi ile ADHD-RS-IV'teki ortalama iyileşme yüzdesi %56,0 idi.

Guanfasin ayrıca, 9 haftalık çift-kör, plasebo kontrollü bir guanfasin çalışmasında amfetamin veya metilfenidata kısmi yanıt veren 6-17 yaş arası 461 katılımcıda psikostimulanlara ek tedavi olarak değerlendirildi.²⁰ Katılımcılar, sabah saatlerinde guanfasin ve öğleden sonra plasebo, sabah saatlerinde plasebo ve öğleden sonra guanfasin veya günde iki kez plasebo olacak şekilde randomize edilirken sabit stimülan dozlarına devam ettiler. Her iki guanfasin grubu da, plaseboya kıyasla

başlangıçtan son tedavi değerlendirmesine kadar ADHD-RS-IV'de anlamlı gelişme gösterdi (guanfasin sabah kullanımı $p=0,002$ ve guanfasin akşam kullanımı $p<0,001$). Guanfasin + stimülan ile tedavi edilen katılımcılar ADHD-RS-IV toplam skoru ≤ 18 olarak tanımlanan DEHB semptomlarında daha yüksek oranda remisyon sağladı: %61,1 guanfasin sabah kullanımı, %62,2 guanfasin akşam kullanımı, %46,1 plasebo, $p<0,001$ her iki guanfasin kullanımı için).²¹ Guanfasinin sabah veya akşam dozlanması fark etmeksizin, kombinasyon tedavisi ile anlamlı iyileşmeler kaydedilmiştir.²²

Guanfasin artı psikostimülan tedavisi, tek merkezli, çift-kör, çapraz bir çalışmada bir stimülan ile kombinasyon halinde kullanıldığında, DEHB tanısı olan 6-12 yaş arası çocuklarda yürütücü işlevi (EF) plaseboya kıyasla önemli ölçüde iyileştirmiştir.²³ Çift-kör doz optimizasyonu aşamasında katılımcılarda guanfasin dozu 1 mg/gün ile başlanmış ve 4 hafta boyunca maksimum 4/gün mg'ye yükseltilmiştir. Katılımcılar, optimal guanfasin/plasebo + stimülan dozuna 8 hafta boyunca devam ettiler, ardından guanfasin/plasebo dozunu azalttılar. EF'ler, katılımcının ebeveyni veya velisi tarafından doldurulan 90 maddelik bir anket olan Yürütücü İşlevinin Davranışsal Derecelendirme Envanteri (BRIEF-P) ile ölçülmüştür. Çalışmayı toplam 39 katılımcı tamamlamıştır. BRIEF-P global yürütücü bileşik, guanfasin + stimülan grubunda önemli ölçüde iyileştirilmiştir [LS ortalama -3,0, %95 güven aralığı (GA) (-5,9, -0,2); $p=0,039$].

Guanfasin ile DEHB Tedavisinde Kullanılan Diğer Uyarıcı Olmayan İlaçların Karşılaştırma Çalışmaları

US guanfasin, atomoksetine benzer bir güvenlik ve tolerans profiline sahip gibi görünmektedir, ancak US guanfasin, DEHB'nin temel semptomlarını azaltmada üstün görünmektedir.¹⁵ Randomize kontrollü çalışmada katılımcılara (6-17 yaş; $n=272$) 4 hafta boyunca (veya 13 yaş üzeri 7 hafta) rastgele US guanfasin (1-7 mg), atomoksetin (10-100 mg) veya plasebo verildi. DEHB alt tiplerinin yüzdeleri, DEHB-DE (%8,9-13,2), DEHB-HA (%2,7-5,3) ve DEHB-Kombine (%81,6-88,4) idi. Tedaviyi bırakma oranı her üç tedavi grubu için de benzerdi (%17,1-20,9). Bununla birlikte, tedavinin kesilmesine yol açan tedaviyle ortaya çıkan yan etkilerin yüzdesi, US guanfasinde (%7,9), atomoksetin (%4,5) ve plasebodan (%0,9) daha yüksekti. US guanfasin ($n=1$) ve plasebo ($n=1$) ile her ikisi de senkopa bağlı tedaviyle ilişkili iki ciddi yan etki bildirilmiştir. US Guanfasin ile en yaygın olarak bildirilen tedaviyle ortaya çıkan yan etkiler somnolans (%43,9), baş ağrısı (%26,3) ve yorgunluk (%25,4), iştah azalması (%27,7), mide bulantısı (%26,8) idi. Atomoksetin ile yorgunluk (%21,4) ve baş ağrısı (%19,6) bildirilmiştir. Baş ağrısı (%24,3) ayrıca plasebo grubunda en sık bildirilen yan etki olmuştur. Hiperaktivite/dürtüsellik ve dikkat eksikliği davranışları için alt ölçek puanları, yaklaşık -1.8 azalmaya sahip atomoksetin ile karşılaştırıldığında, yaklaşık -4.4 azalma ile US guanfasin ile daha iyi hale getirilmiştir. ADHD-RS-IV skorlamasında, atomoksetin tedavisine (3. hafta) kıyasla US guanfasin tedavisi (1. hafta) ile daha erken anlamlı iyileşmeler sağlandı.²⁴ Bu çalışma, bir monoterapi olarak US guanfasinin, 7 ila 10 haftalık bir tedavi süresi boyunca çocuklarda ve ergenlerde DEHB ile ilişkili davranışları iyileştirmede atomoksetinden daha iyi bir etkinliğe sahip olduğunu desteklemektedir. Shire'nin

sponsorluğundaki (US guanfasin üreticisi) bu çalışmanın, tedavi iyileştirmeleri ve bağlılığı hakkında daha uzun bir değerlendirme sağlamadığını ve atomoksetin ile US guanfasin arasında doğrudan (yani, katılımcılar içinde "çapraz tasarım") değil, plasebo ile tedavi edilen grupla karşılaştırmalar yapmak için tasarlandığını belirtmek önemlidir.

Guanfasinin seçici bir $\alpha 2A$ reseptör agonisti olması ve klonidin tüm $\alpha 2$ reseptör alt tiplerinde bir agonist olması nedeniyle, US guanfasinin DEHB tedavisinde klonidin XR'den daha etkili olduğu veya daha iyi bir güvenlik profiline sahip olduğu anlamına gelebilir. Bugüne kadar, bire bir karşılaştırmada US guanfasinin klonidin XR'den üstün olduğu iddiasını doğrudan destekleyen hiçbir çalışma yoktur. Bununla birlikte, bir meta-analiz (12 RCT; $n=2,276$), $\alpha 2$ reseptör agonistlerinin (guanfasin ve klonidin) bir monoterapi olarak ve çocuklarda ve ergenlerde DEHB'nin stimülan tedavisi için bir adjuvan olarak etkinliğini incelemiştir.²⁵ Bir monoterapi olarak klonidin XR ve US guanfasin, plasebo ile karşılaştırıldığında DEHB semptomlarını azaltmada eşit derecede iyi performans gösterdi [ortalama tedavi süresi 9,7 hafta olan dokuz randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ)]. US guanfasin, tolere edilemezlik nedeniyle bırakmada plasebodan farklı değildi, ancak klonidin XR, plasebodan önemli ölçüde daha fazla tolere edilemezliğe bağlı bırakma vakasına sahipti. Yorgunluk ve somnolans, klonidin XR ve US guanfasin ile plaseboya göre daha sık bildirilmiştir. US guanfasinde ayrıca sedasyon daha sık görülmüştür ve elektrokardiyogramda (EKG) plaseboya göre uzun bir düzeltilmiş QT aralığı (ortalama 5,3 ms) bildirilmiştir.²⁵ Bir adjuvan (ekleniti) olarak klonidin XR ve US guanfasin ile stimülan tedavi karşılaştırıldığında, her ikisi de plaseboya kıyasla DEHB semptomlarını azaltmada etkiliydi (ortalama tedavi süresi 7,7 hafta olan üç RKÇ). Ek olarak, US guanfasin, en az bir yan etki bildiren hastalarla ilişkiliydi (somnolans; $RR=2,97$, $p<0,001$), oysa klonidin XR değildi. Uyarıcılara adjuvan olarak hem klonidin XR hem de US guanfasin, hemodinamik uç noktaları değiştirdi. Spesifik olarak, klonidin XR kalp atış hızını 1,1 atım/dak ($p=0,01$) düşürdü ve sistolik kan basıncını (SKB) düşürdü ($p=0,02$). US guanfasin kalp atış hızını 6,8 atım/dk düşürdü ($p<0,0001$) ve SKB ($p=0,0004$) ve diyastolik kan basıncını (DKB) ($p=0,0002$) düşürdü. En önemlisi, bir monoterapi olarak, bu hemodinamik etkiler ne US guanfasin ne de klonidin XR için önemli ölçüde değişmedi. Adjuvan çalışmalarda EKG ölçümleri yapılmadı. Ayrıca, XR formülasyonlarının, etkinlik sonuçları üzerinde klonidin ve guanfasinin hızlı salınan formülasyonlarından daha iyi performans gösterdiği de belirtilmelidir. Bu bulgular, bir monoterapi veya adjuvan tedavi olarak, US guanfasin'in DEHB sonuçlarını iyileştirdiğini göstermektedir. US guanfasin ile ilişkili somnolans, stimülan tedaviye eklenerek düzelmedi. $\alpha 2$ -reseptör agonistlerinin hemodinamik etkileri, özellikle de US guanfasin ile, bir stimülan ile birleştirildiğinde şiddetleniyor gibi görünüyordu. Hangi uyarıcının (yani, metilfenidat, amfetamin tuzları veya lisdeksafetamin) olumsuz kardiyovasküler etkileri şiddetlendirmek için $\alpha 2$ -reseptör agonistleri ile etkileşime girdiğini belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Genel olarak, mevcut verilerden, US Guanfasin ve klonidin XR'nin DEHB tedavisinde eşdeğer etkinliğe sahip olduğu görülmektedir. US guanfasin, somnolans ve olumsuz

kardiyovasküler etkilerle daha fazla ilişkili olsa da bu etkilerin klinik önemi bilinmemektedir. US guanfasinin klonidin XR'den daha iyi tolere edildiği görülmektedir, çünkü tolere edilemezlikle ilişkili kesilme oranları klonidin XR'de daha yüksektir. Bununla birlikte, bu bulguların daha uzun süreli verilerle test edilmesi gerekmektedir.

Guanfasin ile Uzun Süreli İdame Tedavisi

Guanfasinin DEHB tanılı çocuk ve ergenlerin uzun süreli idame tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Daha önceki iki klinik çalışmanın birinde guanfasin monoterapisi veya uyarıcılarla kombinasyon halinde tedavi edilen 6-17 yaş arası katılımcılara, 24 aya kadar monoterapi olarak veya bir uyarıcı ile kombinasyon halinde günde 1-4 mg guanfasin verildi.²⁶ ADHD-RS-IV, başlangıçta monoterapi grubu için 40,6 (8,5) ve kombinasyon tedavisi için 29,3 (10,9) ortalama toplam puan ile birincil etkililik ölçüsüyüdü. Son noktadaki ortalama ADHD-RS-IV tüm doz grupları için 18,1 (12,4) idi. Dahil edilen 262 katılımcıdan sadece 60'ı (%22,9) çalışmayı tamamladı. Çalışmayı bırakmanın en yaygın nedeni çalışmayı sürdürmekten vazgeçmeyi (n=73, %27,9). Toplam 27 katılımcı (%10,3) etkinlik eksikliği nedeniyle ve 31 katılımcı (%13,6) yan etkiler nedeniyle çalışmadan geri çekildi. Monoterapi grubunda çalışmayı bırakma oranları, kombinasyon grubuna göre daha yüksekti.²⁶

İkinci bir 2 yıllık açık etiketli çalışmada, 8 haftalık, çift-kör, plasebo kontrollü bir araştırmaya katılan 6 ila 17 yaşları arasındaki 240 katılımcıya günde 2 mg guanfasin başlandı ve maksimum 4 mg'ye titre edildi.²⁷ ADHD-RS-IV toplam puanları, çalışma sırasında ortalama 18,1 düşüşle iyileşti. Çalışma sırasında toplam 198 kişi çalışmayı yarıda bıraktı. Çalışmayı yarıda bırakmanın en yaygın nedeni rızanın geri alınmasıydı (n=67, %34), ancak %26'sı yan etkilere ikincil olarak çalışmayı yarıda bıraktı. Çalışmayı yarıda bırakmaya neden olan en yaygın yan etkiler somnolans (%3,8), kilo artışı (%2,9) ve yorgunlukta (%2,1).²⁷

Avrupa'da, daha önce bir çift-kör guanfasin denemesini tamamlamış olan 6-17 yaş arası 215 kişi, guanfasin 1-7 mg'nin 2 yıllık bir güvenlik ve etkililik çalışmasına kaydolmuştur.²⁸ Katılımcılar, 7 haftaya kadar doz optimizasyonunu, ardından 95 haftalık guanfasin idamesini ve 2 haftalık doz azaltımını tamamladı. Başlangıçtaki ortalama ADHD-RS-IV toplam puanı 36,7 idi ve bitiş noktasında 19,8 azalmıştı. ADHD-RS-IV'teki iyileşmenin çoğu 4. haftada gerçekleşti (-14.9). Tam analiz setine kayıtlı 209 katılımcıdan 133'ü (%62,1) çalışmayı tamamladı. Sadece 19 kişi (%8,9) etkililik eksikliği nedeniyle ilacı bıraktı.²⁸

Güvenlik ve Tolere Edilebilirlik

Guanfasin tedavisi için güvenlik değerlendirmeleri yan etkileri, hayati belirtileri ve EKG içermektedir. Genel olarak, guanfasin iyi tolere edilmektedir. Çift-kör guanfasin çalışmalarındaki yan etkiler genellikle somnolans (%13,6-44,3), sedasyon (%4,3-14,5) ve yorgunluk (%9,4-23) olarak bildirilmektedir.^{3,4,18,20,29} Bu yan etkilerin şiddeti genellikle hafif ila orta şiddet, doza bağımlı olduğu belirtilmekte, tedavinin 1-3. haftalarında zirveye ulaştıktan sonra giderek azaldığı bildirilmektedir.^{30,31} Ancak, somnolans ve yorgunluğun çalışmayı bırakmanın yaygın

nedenleri olduğu belirtilmektedir.³ Guanfasin ile ilişkili sedatif yan etkiler, havuzlanmış esnek doz çalışmalarında, havuzlanmış zorunlu doz çalışmalarından daha yaygın (%50,2'ye karşı %38,4).³⁰

Göze çarpan diğer yan etkiler arasında senkop da vardı. Bilinen bir senkop öyküsü olan katılımcılar, klinik çalışmalara dahil edilmedi. Çalışmalar sırasında birkaç nöbet bildirilmiş olsa da katılımcıların çoğunda karıştırıcı faktörler vardı. Örneğin, aynı anda mide bulantısı, kusma ve sinüziti olan ve guanfasin + stimulan alan bir katılımcıda guanfasin + stimulan denemesinde bir atak rapor edilmiştir.²⁰ Beş katılımcı, uzun süreli guanfasin uzatma çalışmalarının guanfasinde senkop bildirdi. İlişkili diğer karıştırıcı durumlar arasında önceki senkop epizotları, eşzamanlı hastalık, sıcak hava, dehidratasyon ve/veya uzun süreli ayakta durma yer almaktadır.²⁶ Etkililik çalışmasının randomize yoksunluk idame çalışmasında bir senkop epizodu rapor edildi ve guanfasin ile ilişkili kabul edildi.¹⁸ Sabah veya öğleden sonra dozlanan guanfasini değerlendiren faz 3 çok merkezli çalışmadaki yan etkiler stimulan ile kombine guanfasin alan grupta (guanfasin sabah kullanan grupta %77,3, guanfasin akşam kullanan grupta %76,3), stimulan ile plasebo alan gruba göre (%63,4) daha fazlaydı^{20,22}. Yan etkilerin çoğu hafif ila orta şiddette derecelendirilmiştir.

Genel olarak guanfasin tedavisi, tedavinin başlangıcında ve artan dozla nabız hızında, SKB'de ve DKB'de sadece hafif ila orta dereceli düşüşlerle ilişkilendirilmiştir.^{15,17} Guanfasin azaltılıp kesildiğinde bu değerler temel değerlere geri döndü.¹⁷ 4 mg/gün'e kadar guanfasinin plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, oturarak KB için başlangıca göre ortalama değişiklik aralığı şu şekildedeydi: SKB; 1 mg/gün grubu için +0,54 mm/Hg ve 4 mg/gün grubu için -7,38 mm/Hg; DKB; en az 3 haftalık doz idame fazı sırasında guanfasin 1 mg/gün grubu için +1,24 ve 4 mg/gün grubu için -5,43 mm/Hg.³ Nabız için, doz idame fazı sırasındaki ortalama değişiklik: 2 mg/gün grubu için -1,29 ve 4 mg/gün grubu için -9,51 idi. Çift-kör periyodun sonunda, plasebo ile tedavi edilen katılımcıların %10'unda SPB <90 mm/Hg bulunurken, guanfasin ile tedavi edilen katılımcılarda bu oran %24'tür ve ortalama nabız hızı dakikada 75 atımdır (BPM). Sonuçların hiçbirini klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Diğer çalışmalar, guanfasin ile benzer kan basıncı ve nabız değişiklikleri bildirmiştir.⁴ İki yıllık, uzun süreli, açık etiketli bir güvenlik çalışmasında, son değerlendirmede başlangıca göre değişiklikler daha düşük olarak bildirilmiştir.²⁸ Nabız (sırtüstü) için ortalama değişiklik -5,5 vuruş/dk; sırtüstü SKB için ortalama değişiklik 0,6 mmHg ve sırtüstü DKB için ortalama değişiklik 0,2 mmHg idi.

Büyük ölçekli çalışmalarda hiçbir EKG anormalliği ciddi yan etki olarak bildirilmemiştir. Guanfasinin QTc aralığı üzerindeki etkisinin, çocuklar ve ergenlerde dört guanfasin çalışmasını inceleyen bir meta-analizde küçük olduğu hesaplanmıştır [ortalama 5,3 ms, GA=2,7-7,9].²⁵ Bununla birlikte, yetişkinlerde 4 mg ve 8 mg dozlarında hızlı salınımlı guanfasin kullanılarak yapılan bir QTc çalışması, kalp hızına göre ayarlandıktan sonra ne terapötik ne de supratepötik hızlı salınımlı guanfasin dozlarının QTc aralığını uzatmadığını göstermiştir.³²

Çalışmalarda bildirilen birkaç EKG anormalliği, klinik olarak anlamlı kabul edildi ve US guanfasin ile ilişkiliydi. Sinüs bradikardisi, PR 266 ms ile birinci derece A-V bloğu, baş dönmesi ile semptomatik sinüs bradikardisi (kalp hızı 64 BPM), sinüs bradikardisi (nabız 50 BPM) ve kavşak kaçış komplekslerini içermiştir.^{3,26,27}

Stimülanların aksine, uzun süreli tedavi büyümeyi etkilemiyor gibi görünmektedir. İki yıllık bir çalışmada ortalama 13 pound (lbs) ağırlık artışı ve 2 inç (in) boy artışı ve başka bir 2 yıllık açık etiketli uzatma çalışmasında 15,4 lbs ve 2,7 boy artışı meydana geldi.^{26,27} İki yıllık üçüncü bir çalışmada, boy, kilo ve vücut kitle indeksi için Z-skorları çalışma boyunca sabit kaldı.²⁸

Uzman Görüşü

1.000'den fazla katılımcı, guanfasin için yapılan klinik araştırmalara katılmıştır. Etkinlik ve yan etkileri iyi tanımlanmıştır. Son on yılda MedWatch surveyansı yeni güvenlik endişeleri doğurmamıştır. Bağımsız örnekler kullanan, endüstri destekli dört randomize, kör ve plasebo kontrollü çalışma, 6 ila 17 yaşındaki çocuk ve ergenlerde DEHB için GXR'nin etkinliğini ve güvenliğini desteklemektedir.^{3,4,20,33} Kısa süreli çalışmalarda, etkinlik stimülanlardan daha azdı ve deneklerin yan etkiler nedeniyle guanfasini bırakma olasılığı stimülanlardan daha fazlaydı.^{3,4,34,35} Bununla birlikte, amfetamin veya metilfenidatı tolere etmeyen hastalar, özellikle iştah azalması, uykusuzluk veya taşikardisi olan hastalar için guanfasin uygun bir seçenektir. Amerikan psikiyatri akademisi kılavuzları, FDA onaylı bir ilacın kullanılmasını önermektedir.³⁶ Amerikan Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Birliği Kılavuzları, guanfasinin onaylanmasından önce yayınlanmıştır ve bu nedenle kullanımını ele almamaktadır. "National Institute for Health and Clinical Excellence" kılavuzu, hastalar 6 haftalık ayrı metilfenidat veya lisdexamfetamine denemelerine yanıt vermediyse, üçüncü basamak olarak atomoksetin veya guanfasin kullanımını önerir.³⁷ Uzun süreli büyüme yavaşlaması, stimülanlara tedavi edilen birçok hasta için önemli bir endişe kaynağıdır.^{38,39} Hastada veya hastayla birlikte yaşayan bir aile üyesinde devam eden stimülan kötüye kullanımı ile ilgili endişeler varsa, guanfasin de tercih edilen bir tedavi olabilir. Guanfasinin bir diğer önemli avantajı da dozlanmanın günün herhangi bir saatinde yapılabilmesidir.

Guanfasin, diğer stimülan olmayan maddelere de tercih edilebilir. Guanfasini, atomoksetin ve plasebo ile karşılaştıran bir çalışmada, guanfasin katılımcılarında, atomoksetin katılımcılarından daha büyük ADHD-IV-RS azalmaları olmuştur.¹⁵ Stimülan ve stimülan olmayan maddelerin güvenlik ve etkililiğini karşılaştıran son meta-analizler, guanfasinin atomoksetinden daha etkili olduğu ancak çalışmalarda tüm nedenlere bağlı bırakma insidansının daha yüksek olduğu sonucuna varmıştır.^{40,41} Tüm bu çalışmalar guanfasin üreticisi tarafından finanse edildiğinden, bu sonuçları doğrulamak için guanfasin ile atomoksetinin bağımsız bir karşılaştırmalarına ihtiyaç vardır.

Guanfasin günde bir kez alınabildiği için, ek hastalığı olmayan hastalarda günde iki doz gerektiren Klomidin-XR yerine tercih edilebilir. Guanfasin ve Klomidin-XR için bire bir karşılaştırmalı veri mevcut değildir. Çeşitli çalışmalar, guanfasin + stimülanların

kombinasyonunun, stimülanlara yetersiz yanıt veren kişilerde etkili olduğunu ve ilaçların birbirlerinin yan etkilerini azaltabileceğini bulmuştur.⁴² Guanfasin, DEHB tedavisi için yeterince kullanılmamaktadır. ABD FDA ilaç gözetiminden elde edilen veriler, guanfasin kullanımının 2009'da onaylanmasından bu yana biraz arttığını göstermektedir. 2009 (US Guanfasin'in FDA tarafından onaylandığı zaman) ile 2011 yılları arasında, 4-18 yaşları arasındaki 282.875 kişinin seçilen elektronik sağlık kayıtlarında psikotrop ilaçlar reçete ettiği bir inceleme, guanfasin kullanımının yalnızca %20'sinin endikasyon dahilinde olduğunu buldu - yani DEHB için guanfasin kullanımı şeklinde. Hastaların çoğu DEHB için hızlı salınımlı guanfasin aldı.⁴³ Guanfasin Kanada'da onaylanmış olmasına rağmen, 2016'da metilfenidat için 1,92 milyon, lisdeksamfetamin için 623.000 ve atomoksetin için 211.000'e kıyasla yalnızca 150.000 guanfasin reçetesi yazıldı.⁴⁴ Avrupa için hiçbir guanfasin verisi bulunmamaktadır.

Guanfasinin dozlaması, stimülanlarınkinden daha karmaşıktır. FDA onaylı endikasyonlar, 0,05-0,12 mg/kg/gün'lük bir hedef doz önermektedir. Bununla birlikte, yüksek yağ içeriği içeren yemeklerle ve ayrıca orta ila güçlü CYP3A4 inhibitörleri ve indükleyicileri ile birlikte alınırken dikkatli kullanılmalıdır. Endikasyonlar, orta ila güçlü CYP3A4 inhibitörleri alırken dozu önerilen düzeyin yarısına düşürmeyi ve orta ve güçlü CYP3A4 indükleyicileri alırken dozu 1 ila 2 hafta boyunca önerilen düzeyin iki katına kadar artırmayı önerir. Kılavuzlar ayrıca, hastanın ağırlığına rağmen günde 1 mg ile başlanmasını ve dozun haftada bir defadan daha erken artırılmamasını önerir. Bu tedbirli yaklaşım olumsuz olayları en aza indirecektir.

Karşı gelme-karşı gelme bozukluğu, anksiyete ve otizm spektrum bozukluğu gibi komorbid bozukluklar için bazı veriler mevcut olsa da, DEHB ile komorbid durumları ele almak için daha fazla sayıda kontrollü veriye ihtiyaç vardır.⁴⁵⁻⁴⁷ Bir randomize kontrollü çalışma, guanfasinin kaygısı olan kişilerde anlamlı bir etkisi olmadığını buldu, ancak çalışmanın birincil amacı guanfasinin güvenliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmektir ve DEHB komorbiditesi olanlar hariç tutuldu.⁴⁸ Katılımcılar, 12 hafta boyunca guanfasin 1 ila 6 mg/gün veya plasebo ile esnek bir şekilde dozlanan yaygın anksiyete bozukluğu, ayrılma anksiyetesi bozukluğu veya sosyal fobi/sosyal anksiyete bozukluğu tanımlı 6-17 yaş arası 83 çocuğu içermektedir. Pediatrik Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (PARS) ve Çocuklarda Anksiyeteye İlişkin Duygusal Bozukluklar için Tarama (SCARED) ölçekleri anksiyete ölçüm aracı olarak kullanılmıştır. Son noktada, PARS veya SCARED için tedavi grupları arasında anlamlı fark yoktu; bununla birlikte, guanfasin alan katılımcıların %54,2'si, plasebo alan katılımcıların %31,6'sına kıyasla "fazla" veya "çok fazla iyileşmiş" olarak derecelendirildi. Yan etkiler, guanfasinin bilinen yan etkileri ile tutarlıydı.

Ek olarak, bazı hayvan verileri, guanfasinin antidepresan benzeri bir etkiye sahip olduğunu ve insanlardaki verilerin yararlı olacağını düşündürmektedir.⁴⁹

Anahtar Bilgiler

- Guanfasinin tamamen yutulması gerekir. Tabletlerin manipülasyonu (ısıрма, çiğneme, kırılma) guanfasin salınım hızını artıracaktır.

- Monoterapi klinik deneylerine dayanarak, hedef doz 0.05-0.12 mg/kg/gündür.
- Guanfasinin kesilmesi sırasında, rebound hipertansiyon riskini azaltmak için her 3-7 günde en fazla 1 mg/gün azaltmak önerilir.
- US Guanfasin, 2009 yılında DEHB tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır. US guanfasin 2013 yılında Health Canada ve 2015 yılında Avrupa Birliği tarafından da onaylanmıştır.
- Amerika Birleşik Devletleri'nde, US guanfasin 6-17 yaş arası çocuklar için DEHB tedavisinde monoterapi olarak onaylanmıştır. Sonrasında 2011 yılında US Guanfasin, FDA tarafından stimülanlarla birlikte kullanım için de onaylanmıştır.
- US guanfasin günde bir kez olarak dozlanır.
- Yağlı bir yemekle alınması ile konsantrasyonları ciddi şekilde artar.
- Çalışmalar, US Guanfasinin klinik etkinliğinin veriliş zamanına bağlı olmadığını göstermiştir.
- Amfetamin veya metilfenidatı tolere etmeyen hastalar, özellikle iştah azalması, uykusuzluk veya taşikardisi olan hastalar için guanfasin uygun bir seçenektir.

Sonuç

DEHB için etkili farmakolojik tedavinin mevcudiyetine rağmen, halihazırda mevcut formülasyonlara yanıt vermeyen veya bunları tolere etmeyen bir hasta alt grubu için karşılanmamış bir ihtiyaç vardır. Suistimal ve bağımlılık riski taşımayan, iyi tolere edilen ve stimülan formülasyonlar kadar etkili bileşikler için araştırmalar devam etmektedir. Halihazırda üretim aşamasında olan ilaçlardan herhangi birinin önümüzdeki 5 yıl içinde bu hedefe ulaşip ulaşamayacağı net değil; bu nedenle guanfasin, öngörülebilir gelecekte DEHB tedavisi için yararlı bir ilaç olmaya devam edecektir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ü.I., Dizayn: Ü.I., Veri Toplama veya İşleme: Ü.I., H.Ö., M.Ö.K., Analiz veya Yorumlama: Ü.I., H.Ö., M.Ö.K., E.S.E., Literatür Arama: Ü.I., H.Ö., M.Ö.K., Yazan: Ü.I., H.Ö., M.Ö.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: ESE, Ali Raif ve Abdi İbrahim ilaç şirketleri adına konuşma yapmıştır.

KAYNAKLAR

1. Pelham WE, Aronoff HR, Midlam JK, Shapiro CJ, Gnagy EM, Chronis AM, Onyango AN, Forehand G, Nguyen A, Waxmonsky J. A comparison of ritalin and adderall: efficacy and time-course in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 1999;103:e43.
2. Pliszka S; AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46:894-921.
3. Sallee FR, McGough J, Wigal T, Donahue J, Lyne A, Biederman J; SPD503 STUDY GROUP. Guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48:155-165.
4. Biederman J, Melmed RD, Patel A, McBurnett K, Konow J, Lyne A, Scherer N; SPD503 Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2008;121:e73-84.
5. Jain R, Segal S, Kollins SH, Khayrallah M. Clonidine extended-release tablets for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50:171-179.
6. Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, Alvardi M. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *MedGenMed*. 2006;8:4.
7. FDA. Intuniv Guanfacine extended-release tablets [Internet]. 2010 [cited 2023 Jan 15]. Available from: www.fda.gov/medwatch.
8. Arnsten AF, Steere JC, Hunt RD. The contribution of alpha 2-noradrenergic mechanisms of prefrontal cortical cognitive function. Potential significance for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53:448-455.
9. Arnsten AF, Cai JX, Goldman-Rakic PS. The alpha-2 adrenergic agonist guanfacine improves memory in aged monkeys without sedative or hypotensive side effects: evidence for alpha-2 receptor subtypes. *J Neurosci*. 1988;8:4287-4298.
10. Hunt RD, Arnsten AF, Asbell MD. An open trial of guanfacine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34:50-54.
11. FDA, Cder. Intuniv (guanfacine) extended-release tablets. [cited 2023 Jan 15]; Available from: <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/StructuredProductLabeling/default.htm>.
12. Boellner SW, Pennick M, Fiske K, Lyne A, Shojaei A. Pharmacokinetics of a guanfacine extended-release formulation in children and adolescents with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pharmacotherapy*. 2007;27:1253-1262.
13. Li A, Yeo K, Welty D, Rong H. Development of Guanfacine Extended-Release Dosing Strategies in Children and Adolescents with ADHD Using a Physiologically Based Pharmacokinetic Model to Predict Drug-Drug Interactions with Moderate CYP3A4 Inhibitors or Inducers. *Paediatr Drugs*. 2018;20:181-194.
14. Wilens TE, Robertson B, Sikirica V, Harper L, Young JL, Bloomfield R, Lyne A, Rynkowski G, Cutler AJ. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Guanfacine Extended Release in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54:916-925.
15. Hervas A, Huss M, Johnson M, McNicholas F, van Stralen J, Sreckovic S, Lyne A, Bloomfield R, Sikirica V, Robertson B. Efficacy and safety of extended-release guanfacine hydrochloride in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, controlled, phase III trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24:1861-1872.
16. Gajria K, Kosinski M, Sikirica V, Huss M, Livote E, Reilly K, Dittmann RW, Erder MH. Psychometric validation of the Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent Report Form in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13:184.
17. Sallee FR, Kollins SH, Wigal TL. Efficacy of guanfacine extended release in the treatment of combined and inattentive only subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2012;22:206-214.
18. Newcorn JH, Stein MA, Childress AC, Youcha S, White C, Enright G, Rubin J. Randomized, double-blind trial of guanfacine extended release in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: morning or evening administration. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52:921-930.
19. Spencer TJ, Greenbaum M, Ginsberg LD, Murphy WR. Safety and effectiveness of coadministration of guanfacine extended release

- and psychostimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19:501-510.
20. Wilens TE, Bukstein O, Brams M, Cutler AJ, Childress A, Rugino T, Lyne A, Grannis K, Youcha S. A controlled trial of extended-release guanfacine and psychostimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51:74-85.
 21. Cutler AJ, Brams M, Bukstein O, Mattingly G, McBurnett K, White C, Rubin J. Response/remission with guanfacine extended-release and psychostimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53:1092-1101.
 22. Wilens TE, McBurnett K, Turnbow J, Rugino T, White C, Youcha S. Morning and Evening Effects of Guanfacine Extended Release Adjunctive to Psychostimulants in Pediatric ADHD. *J Atten Disord*. 2017;21:110-119.
 23. van Stralen JPM. A Controlled Trial of Extended-Release Guanfacine and Psychostimulants on Executive Function and ADHD. *J Atten Disord*. 2020;24:318-325.
 24. Ruggiero S, Clavenna A, Reale L, Capuano A, Rossi F, Bonati M. Guanfacine for attention deficit and hyperactivity disorder in pediatrics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24:1578-1590.
 25. Hirota T, Schwartz S, Correll CU. Alpha-2 agonists for attention-deficit/hyperactivity disorder in youth: a systematic review and meta-analysis of monotherapy and add-on trials to stimulant therapy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53:153-173.
 26. Sallee FR, Lyne A, Wigal T, McGough JJ. Long-term safety and efficacy of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19:215-226.
 27. Biederman J, Melmed RD, Patel A, McBurnett K, Donahue J, Lyne A. Long-term, open-label extension study of guanfacine extended release in children and adolescents with ADHD. *CNS Spectr*. 2008;13:1047-1055.
 28. Huss M, Dirks B, Gu J, Robertson B, Newcorn JH, Ramos-Quiroga JA. Long-term safety and efficacy of guanfacine extended release in children and adolescents with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2018;27:1283-1294.
 29. Wilens TE, Robertson B, Sikirica V, Harper L, Young JL, Bloomfield R, Lyne A, Rynkowski G, Cutler AJ. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Guanfacine Extended Release in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54:916-925.
 30. Huss M, McBurnett K, Cutler AJ, Hervás A, Bliss C, Gao J, Dirks B, Newcorn JH. Distinguishing the efficacy and sedative effects of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29:432-443.
 31. Faraone SV, McBurnett K, Sallee FR, Steeber J, López FA. Guanfacine extended release: a novel treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Clin Ther*. 2013;35:1778-1793.
 32. Martin P, Satin L, Kahn RS, Robinson A, Corcoran M, Purkayastha J, Youcha S, Ermer JC. A thorough QT study of guanfacine. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015;53:301-316.
 33. Connor DF, Findling RL, Kollins SH, Sallee F, López FA, Lyne A, Tremblay G. Effects of guanfacine extended release on oppositional symptoms in children aged 6-12 years with attention-deficit hyperactivity disorder and oppositional symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CNS Drugs*. 2010;24:755-768.
 34. Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19:353-364.
 35. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, Atkinson LZ, Tessari L, Banaschewski T, Coghill D, Hollis C, Simonoff E, Zuddas A, Barbui C, Purgato M, Steinhausen HC, Shokraneh F, Xia J, Cipriani A. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2018;5:727-738.
 36. Wolraich ML, Hagan JF Jr, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M, Evans SW, Flinn SK, Froehlich T, Frost J, Holbrook JR, Lehmann CU, Lessin HR, Okechukwu K, Pierce KL, Winner JD, Zurhellen W; subcommittee on children and adolescents with attention-deficit/hyperactive disorder. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2019;144:e20192528. Erratum in: *Pediatrics*. 2020;145.
 37. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management [Internet]. [cited 2023 Jan 21]. Available from: <https://www.medscape.co.uk/viewarticle/attention-deficit-hyperactivity-disorder-diagnosis-and-2022a1001a97>
 38. Coghill DR, Banaschewski T, Nagy P, Otero IH, Soutullo C, Yan B, Caballero B, Zuddas A. Long-Term Safety and Efficacy of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children and Adolescents with ADHD: A Phase IV, 2-Year, Open-Label Study in Europe. *CNS Drugs*. 2017;31:625-638.
 39. Spencer TJ, Faraone SV, Biederman J, Lerner M, Cooper KM, Zimmerman B; concerta study group. Does prolonged therapy with a long-acting stimulant suppress growth in children with ADHD? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:527-537.
 40. Sikirica V, Findling RL, Signorovitch J, Erder MH, Dammerman R, Hodgkins P, Lu M, Xie J, Wu EQ. Comparative efficacy of guanfacine extended release versus atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: applying matching-adjusted indirect comparison methodology. *CNS Drugs*. 2013;27:943-953.
 41. Li Y, Gao J, He S, Zhang Y, Wang Q. An Evaluation on the Efficacy and Safety of Treatments for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: a Comparison of Multiple Treatments. *Mol Neurobiol*. 2017;54:6655-6669.
 42. Childress AC, Sallee FR. Attention-deficit/hyperactivity disorder with inadequate response to stimulants: approaches to management. *CNS Drugs*. 2014;28:121-129.
 43. Fiks AG, Mayne SL, Song L, Steffes J, Liu W, McCarn B, Margolis B, Grimes A, Gotlieb E, Localio R, Ross ME, Grundmeier RW, Wasserman R, Leslie LK. Changing patterns of alpha agonist medication use in children and adolescents 2009-2011. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25:362-367.
 44. Pringsheim T, Stewart DG, Chan P, Tehrani A, Patten SB. The Pharmacoepidemiology of Psychotropic Medication Use in Canadian Children from 2012 to 2016. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29:740-745.
 45. Goel R, Hong JS, Findling RL, Ji NY. An update on pharmacotherapy of autism spectrum disorder in children and adolescents. *Int Rev Psychiatry*. 2018;30:78-95.
 46. Scahill L, McCracken JT, King BH, Rockhill C, Shah B, Politte L, Sanders R, Minjarez M, Cowen J, Mullett J, Page C, Ward D, Deng Y, Loo S, Dziura J, McDougle CJ; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Extended-Release Guanfacine for Hyperactivity in Children With Autism Spectrum Disorder. *Am J Psychiatry*. 2015;172:1197-1206.
 47. Pringsheim T, Hirsch L, Gardner D, Gorman DA. The pharmacological management of oppositional behaviour, conduct problems, and aggression in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder: a systematic review and meta-analysis. Part 1: psychostimulants, alpha-2 agonists, and atomoxetine. *Can J Psychiatry*. 2015;60:42-51.
 48. Strawn JR, Compton SN, Robertson B, Albano AM, Hamdani M, Rynn MA. Extended Release Guanfacine in Pediatric Anxiety Disorders: A Pilot, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27:29-37.
 49. Mineur YS, Bentham MP, Zhou WL, Plantenga ME, McKee SA, Picciotto MR. Antidepressant-like effects of guanfacine and sex-specific differences in effects on c-fos immunoreactivity and paired-pulse ratio in male and female mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232:3539-3549.