

## Effects of Pyridoxine on Improving Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms among Children under Ritalin Treatment

Afshin Fayazi<sup>1,\*</sup> , Shahin Seifodin<sup>2</sup>, Abbas Moradi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Assosiat Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>2</sup> Pediatrician, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>3</sup> Instructor, Department of Community Medicine, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

\* **Corresponding Author:** Afshin Fayazi, Department of Pediatrics, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran. Email: afshin\_fay@yahoo.com

### Abstract

**Received:** 22.01.2021

**Accepted:** 13.04.2021

#### How to Cite this Article:

Fayazi A, Seifodin Sh, Moradi A. Effects of Pyridoxine on Improving Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms among Children under Ritalin Treatment. *Avicenna J Clin Med.* 2021; 28(1): 5-12. DOI: 10.52547/ajcm.28.1.5

**Background and Objective:** Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a common neuropsychological disorder among children that might lead to disruption of daily activities. Therefore, this study aimed to determine the effects of pyridoxine on the treatment and reduction of symptoms severity in children with ADHD under Ritalin treatment.

**Materials and Methods:** This clinical trial included a total of 50 children with ADHD in the age range of 5-12 years who were referred to Emam clinic of Children's Neurology and Be'sat Hospital, Hamedan, Iran, and were selected using a convenience sampling approach. The participants were divided into two similar treatment groups. One group only received Ritalin as the treatment and the second group received Pyridoxine and Ritalin together. The change in the severity of the symptoms was analyzed using Conners Rating Scale.

**Results:** The patients in the two treatment groups were identical in terms of age and gender. The mean score of disease severity in both groups reduced up to 23.92 and 32.12 units, respectively, compared to those before intervention ( $P < 0.001$ ). In addition, there was a statistically significant difference between the severity of symptoms before and after intervention in both groups following the intervention (the mean scores of the severity of symptoms were obtained at 65.09 and 54.00, respectively) in children with ADHD ( $P = 0.006$ ).

**Conclusion:** The addition of Pyridoxine tablets to the treatment diet of children in the age range of 5-12 years suffering from combined symptoms of ADHD led to further reduction of symptoms and an increase in the effectiveness of the treatment.

**Keywords:** Attention Deficit Disorder with Hyperactivity, Methylphenidate, Pyridoxine

## بررسی تأثیر پیریدوکسین بر بهبود علائم کودکان مبتلا به اختلال بیش‌فعالی/کمبود توجه تحت درمان با ریتالین

افشین فیاضی<sup>۱\*</sup>، شاهین سیف‌الدین<sup>۲</sup>، عباس مرادی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> دانشیار، گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

<sup>۲</sup> متخصص کودکان، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

<sup>۳</sup> مربی، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

\* نویسنده مسئول: افشین فیاضی، گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران. ایمیل: afshin\_fay@yahoo.com

### چکیده

**سابقه و هدف:** اختلال بیش‌فعالی/کمبود توجه (ADHD: Attention Deficit Disorder with Hyperactivity) نوعی اختلال عصب روان‌شناختی در بین کودکان می‌باشد که ممکن است منجر به اختلال در فعالیت‌های روزمره آن‌ها شود. در این راستا، مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر مصرف پیریدوکسین بر درمان و کاهش شدت علائم اختلال کمبود توجه/بیش‌فعالی در کودکان تحت درمان با ریتالین انجام شد.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۱۱/۰۳

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۰۱/۲۴

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

**مواد و روش‌ها:** در این کارآزمایی بالینی از بین کودکان ۵ تا ۱۲ سال مبتلا به ADHD مراجعه‌کننده به درمانگاه نورولوژی اطفال، ۵۰ کودک به روش نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند و به طور تصادفی به دو گروه درمانی مساوی تقسیم گردیدند. یک گروه فقط تحت درمان با ریتالین و گروه دوم همزمان تحت درمان ریتالین و پیریدوکسین قرار گرفتند. تغییر شدت علائم بیماری در ابتدا و انتهای درمان با استفاده از پرسشنامه کانرز (Conners) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**یافته‌ها:** بیماران در دو گروه درمانی از نظر سن و جنس همسان بودند. در هر دو گروه درمانی، میانگین نمره شدت بیماری نسبت به قبل از مداخله (به ترتیب ۲۳/۹۲ و ۳۲/۱۲ واحد) کاهش یافته بود ( $P < 0.01$ ). همچنین در کودکان مبتلا به ADHD با تظاهر ترکیبی پرتحرکی و کم‌توجهی، بین شدت علائم در دو گروه پس از مداخله (میانگین شدت علائم به ترتیب ۶۵/۰۹ و ۵۴/۰۰) تفاوت آماری معناداری مشاهده شد ( $P = 0.006$ ).

**نتیجه‌گیری:** افزودن قرص پیریدوکسین به رژیم درمانی کودکان ۵ تا ۱۲ سال مبتلا به ADHD با تظاهر ترکیبی، کاهش بیشتر شدت علائم و افزایش اثربخشی درمان را به دنبال دارد.

**واژگان کلیدی:** اختلال بیش‌فعالی و کمبود توجه، پیریدوکسین، متیل‌فنیدیت

### مقدمه

کودکان مبتلا به ADHD در معرض خطر افزایش یافته رفتارهای ضد اجتماعی، اختلالات اضطرابی، اختلالات خلقی، اختلالات یادگیری، سوء‌مصرف مواد، مشکلات ارتباطی و اختلالات همراه روان‌پزشکی می‌باشند [۱، ۵].

در حال حاضر از روش‌های مختلف درمانی از جمله درمان روانی-اجتماعی، رفتاردرمانی و دارودرمانی در این زمینه استفاده می‌گردد که متداول‌ترین روش درمانی موجود، استفاده از آگونیست‌های دوپامینرژیک پره‌سیناپتیک شامل: متیل‌فنیدیت (ریتالین)، آمفتامین و دکستروآمفتامین است [۶].

یکی از اختلالات مزمن روان‌پزشکی کودکان، اختلال کم‌توجهی-بیش‌فعالی (ADHD) می‌باشد [۱] که عبارت است از: الگوی مداوم و پایدار کم‌توجهی یا کم‌توجهی همراه با بیش‌فعالی و رفتار تکانشی که شدیدتر از حد مورد انتظار با توجه به سن و سطح رشد کودک می‌باشد [۲].

شیوع این اختلال در بین کودکان سنین مدرسه بین ۵ تا ۸ درصد گزارش شده [۳، ۴] و در پسران شایع‌تر از دختران می‌باشد (۳ به ۱ تا ۵ به ۱) و علائم آن اغلب تا سه سالگی آشکار می‌گردد [۱].

مبتلا به ADHD براساس پاسخنامه کانرز والدین و معلمان کودکان، قبل و بعد از مداخله، ۶۱ کودک ۵ تا ۱۲ ساله مبتلا به بیماری بیش‌فعالی و کم‌توجهی طبق معیار DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) انتخاب شدند.

پس از توضیح کامل روند کار برای والدین و اخذ رضایت کتبی آگاهانه از آن‌ها، کودکان به صورت تصادفی در دو گروه درمانی ریتالین به تنهایی و پیریدوکسین و ریتالین تخصصی داده شدند.

در گروه اول، بیماران تحت درمان با ریتالین (متیل فنیدیت) با دوز ۵ تا ۴۰ میلی گرم قرار گرفتند. ریتالین از دوز کم آغاز گردید و طی دو هفته دوز دارو افزایش داده شد. افزایش دوز اگر باعث بهتر شدن علائم می‌شد، روند افزایش ادامه می‌یافت؛ اما اگر باعث تغییر علائم نمی‌شد و یا موجب بروز عوارض می‌گردید، دارو با دوز مرحله قبل ادامه می‌یافت. مبنای دوز دارو، حداکثر تأثیر با کمترین دوز ممکن بنا بر اظهار والدین بود. در صورت عدم تحمل ریتالین توسط کودک، ضمن درج در پرسشنامه، دارو قطع می‌گردید.

در گروه دوم، درمان با ریتالین شبیه گروه اول بود؛ با این تفاوت که اگر سن کودک زیر ۱۰ سال بود، به صورت همزمان یک عدد قرص پیریدوکسین ۴۰ میلی گرمی هر ۱۲ ساعت به همراه ریتالین برای وی تجویز می‌گردید و اگر سن کودک بالای ۱۰ سال بود، یک عدد قرص پیریدوکسین ۴۰ میلی گرمی هر هشت ساعت به وی داده می‌شد. این روند به مدت شش هفته ادامه یافت. بیماران هر دو گروه درمانی، دو هفته بعد از آغاز درمان از نظر تحمل دارو و عوارض آن معاینه شدند. در گروه درمانی ریتالین، شش کودک به دلیل عدم همکاری و در گروه درمانی ریتالین به همراه پیریدوکسین، یک نفر به دلیل عارضه دارویی قابل توجه، یک نفر به دلیل نوار مغز مختل و سه نفر به دلیل عدم همکاری از مطالعه خارج شدند (شکل ۱).

ابزار گردآوری داده‌ها عبارت بودند از: پرسشنامه ثبت مشخصات دموگرافیک بیماران و پرسشنامه ۲۶ سؤالی کانرز برای تعیین شدت بیش‌فعالی. این پرسشنامه توسط Connors و همکاران طراحی شده [۱۳] و طی مطالعه‌ای در سال ۱۳۸۴ توسط علیزاده و همکاران ترجمه و استانداردسازی شده است. روایی و پایایی این ابزار به ترتیب معادل ۹۰ و ۸۵ درصد به دست آمده است [۱۸]. این پرسشنامه دارای ۲۶ سؤال می‌باشد که هر سؤال دارای چهار گویه: هرگز (نمره ۱)، برخی از مواقع (نمره ۲)، اغلب (نمره ۳) و بسیار زیاد (نمره ۴) است. حداقل نمره اکتسابی کودک از این پرسشنامه ۲۶ و حداکثر ۱۰۴ می‌باشد. کسب نمره بالاتر از ۳۴ بیانگر اختلال نقص توجه و بیش‌فعالی است. باید خاطر نشان ساخت که هرچه امتیاز بالاتر باشد، میزان اختلال کودک بیشتر خواهد بود و بالعکس.

ویتامین B6 (پیریدوکسین) گروهی از ترکیبات با ساختمان مشابه شامل: پیریدوکسین، پیریدوکسال، پیریدوکسامین و مشتق فسفریله آن‌ها شامل: پیریدوکسال-۵-فسفات (PLP: Pyridoxal-5-phosphate) می‌باشد که به عنوان کوآنزیم در متابولیسم اسیدهای آمینه و سنتز نوروترانسمیترها، متابولیسم گلیکوژن و استروئیدها عمل می‌کنند [۷].

نتایج برخی از مطالعات نشان داده‌اند که سطح سروتونین پلاکت‌ها و گلبول‌های قرمز خون در بیماران مبتلا به بیش‌فعالی، کمتر از حد طبیعی بوده [۸] و درمان با پیریدوکسین خوراکی منجر به افزایش سطح سروتونین می‌گردد [۹، ۱۰].

در مطالعه‌ای دیگر، علائم اختلال توجه و بیش‌فعالی در کودک درمان شده با ایزونیاژید (آنتاگونیست پیریدوکسین) با درمان با دوز بالای پیریدوکسین بهبود یافت [۱۱].

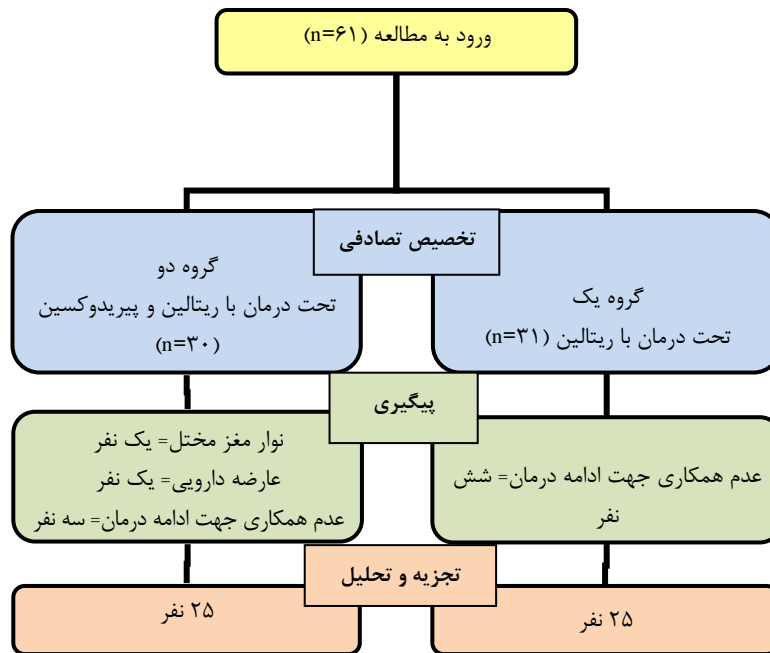
در مطالعات انجام شده، اختلال توجه و بیش‌فعالی به صورت یک حالت وابسته به پیریدوکسین شرح داده شده و گزارش گردیده است که پیریدوکسین نقشی حیاتی را در تولید نوروترانسمیترها در مغز ایفا می‌کند و اختلال در آن موجب عدم تعادل نوروترانسمیترها از قبیل آدرنالین، سروتونین و دوپامین در این بیماران می‌گردد [۱۲].

شایان ذکر است که کمبود ویتامین B6 موجب خستگی و تحریک‌پذیری شده و سطح مناسب سرمی ویتامین B6 موجب افزایش سطح نوروترانسمیترهای مغز و هوشیاری می‌گردد [۱۳]. در مطالعات جدید، غلظت پایین ویتامین B9، B6 و B2 با تشخیص بیش‌فعالی و سطح سرمی B6 و B2 با شدت علائم در بیماران بزرگسال ارتباط داشته [۱۴] و تجویز منیزیوم به همراه پیریدوکسین منجر به بهبود رفتار، کاهش اضطراب و پرخاشگری، بهبود تحرک و افزایش توجه بیماران مبتلا به اختلال توجه و بیش‌فعالی گردیده است [۱۵، ۱۶].

با توجه به نقش کمبود پیریدوکسین در ایجاد این بیماری و افزایش سطح سروتونین با مصرف مکمل پیریدوکسین و متعاقب آن بهبود علائم و همچنین تأثیر مصرف همزمان مکمل منیزیوم-پیریدوکسین بر بهبود علائم بیماران در چندین کارآزمایی بالینی پیشین، مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر مصرف پیریدوکسین بر درمان و کاهش شدت علائم اختلال کمبود توجه/بیش‌فعالی کودکان تحت درمان با ریتالین انجام شد.

## مواد و روش‌ها

در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده از بین مراجعه‌کنندگان به درمانگاه نورولوژی اطفال "کلینیک امام (ره)" و "بیمارستان بعثت" شهر همدان طی سال‌های ۸۷-۱۳۸۶ با توجه به فرمول حجم نمونه به منظور مقایسه میانگین در دو جامعه، با مقادیر آلفای ۰/۰۵، بتای ۲۰ درصد و مقادیر میانگین و انحراف معیار مطالعه Durand-Rivera و همکاران [۱۷] در خصوص تأثیر متیل فنیدیت (ریتالین) بر بیش‌فعالی دانش‌آموزان



شکل ۱: دیاگرام پیگیری بیماران

آزمون t زوجی استفاده گردید. سطح معناداری در این مطالعه معادل ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

میانگین سنی بیماران در گروه درمانی ریتالین و ریتالین با پیریدوکسین به ترتیب  $8/36 \pm 2/22$  و  $8/72 \pm 1/86$  سال بود. از نظر جنسیت در گروه درمانی ریتالین، ۲۱ نفر (۸۶ درصد) پسر و ۴ نفر (۱۶ درصد) دختر و در گروه درمانی ریتالین با پیریدوکسین، ۲۰ نفر (۸۰ درصد) پسر و ۵ نفر (۲۰ درصد) دختر بودند. شایان ذکر است که بیماران در دو گروه درمانی از نظر سن و جنس همسان بودند (جدول ۱).

میانگین و انحراف معیار شدت علائم بالینی در گروه درمانی ریتالین و ریتالین با پیریدوکسین به ترتیب قبل از مداخله معادل

جدول ۱: توزیع فراوانی اطلاعات پایه کودکان مبتلا به اختلال

کم‌توجهی/بیش‌فعالی به تفکیک گروه درمانی

سطح معناداری	گروه درمانی	
	رتالین با پیریدوکسین	رتالین
جنسیت		
پسر	۲۰ (۸۰/۰)	۲۱ (۸۶/۰)
دختر	۵ (۲۰/۰)	۴ (۱۶/۰)
مجموع	۲۵ (۱۰۰)	۲۵ (۱۰۰)
سن		
میانگین	۲/۲۲	۸/۳۶
انحراف معیار	۱/۸۶	۸/۷۲
	۰/۵۳۷	

### معیارهای ورود به مطالعه

- کودکان مبتلا به بیش‌فعالی ۵ تا ۱۲ ساله بر مبنای معیار تشخیصی DSM-5
- علائم بالینی حداقل در دو محیط جداگانه وجود داشته و عملکرد مناسب اجتماعی، تحصیلی یا غیر درسی کودک را مختل کرده باشد.
- عدم وجود بیماری‌های زمینه‌ای مختل‌کننده نتایج مانند عقب‌ماندگی ذهنی، اوتیسم و کم‌کاری تیروئید
- عدم استفاده بیماران از سایر ترکیبات ویتامین در حین درمان

### معیارهای خروج از مطالعه

- بیمارانی که در حین درمان به دلیل ایجاد عوارض، جزء موارد کنتراندیکاسیون مصرف ریتالین قرار گرفتند. در صورت بروز عوارض شدید (اضطراب، بی‌قراری، تحریک‌پذیری، اختلال خواب، کاهش اشتها، سردرد، درد معده، تهوع، سرگیجه، تاکیکاردی، توهم و افسردگی) ضمن درج اطلاعات از چک‌لیست، دارو قطع می‌گردید.
  - تشخیص‌های دیگری به غیر از بیش‌فعالی مانند دلایل ارگانیک، عقب‌ماندگی ذهنی، فلج مغزی، اوتیسم و تشنج طی درمان برای بیمار مطرح می‌گردید.
  - بیمارانی که به دلایلی نیاز به مصرف دارویی داشتند که بر شدت بیش‌فعالی تأثیر می‌گذاشت (مانند رسپریدون).
- داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS 21 تجزیه و تحلیل گردیدند. به منظور مقایسه میانگین نمره شدت اختلال بیش‌فعالی/کم‌توجهی بین دو گروه با توجه به نرمال بودن توزیع داده‌ها براساس آزمون Shapiro-Wilk، از آماره t مستقل و برای مقایسه نمره شدت اختلال در هر گروه قبل و بعد از مداخله از

**جدول ۲:** مقایسه شدت علائم اختلال کمبود توجه/بیش‌فعالی در هر دو گروه درمانی ریتالین به تنهایی و ریتالین با پیریدوکسین بر حسب معیار کانرز

سطح معناداری	شدت علائم		گروه درمانی
	انحراف معیار	میانگین	
۰/۲۲۸	۱۴/۴۵	۷۹/۹۶	قبل از مداخله
	۹/۳۰	۸۴/۱۶	ریتالین ریتالین با پیریدوکسین
۰/۱۹۲	۱۲/۸۶	۵۶/۰۴	بعد از مداخله
	۷/۸۶	۵۲/۰۴	ریتالین ریتالین با پیریدوکسین

**جدول ۳:** مقایسه شدت علائم اختلال کمبود توجه/بیش‌فعالی، قبل و بعد از مداخله در هر دو گروه درمانی ریتالین به تنهایی و ریتالین با پیریدوکسین بر حسب معیار کانرز

سطح معناداری	زمان ارزیابی		گروه درمانی
	بعد از مداخله	قبل از مداخله	
<۰/۰۰۱	۵۶/۰۴	۷۹/۹۶	ریتالین به تنهایی
<۰/۰۰۱	۵۲/۰۵	۸۴/۱۶	ریتالین با پیریدوکسین

اما بین کودکان مبتلا به اختلال کم‌توجهی/بیش‌فعالی در دو گروه درمانی از نظر بروز عوارض دارویی تفاوت آماری معناداری مشاهده نشد (جدول ۴).

در کودکانی که تظاهرات ترکیبی بیش‌فعالی و کم‌توجهی داشتند، تأثیر درمانی ریتالین همراه با پیریدوکسین در کاهش شدت علائم به طور معناداری بیشتر از درمان با ریتالین به تنهایی بود ( $P < 0/001$ ) (جدول ۵).

۷۹/۴۹۶ و  $۸۲/۵۶$  ( $P = 0/228$ ) و بعد از مداخله برابر با  $۵۶/۰۴$  و  $۵۲/۰۴$  ( $P = 0/192$ ) بود (جدول ۲).

در هر دو گروه درمانی، میانگین نمره شدت بیماری نسبت به قبل از مداخله به ترتیب  $۲۳/۹۲$  و  $۳۲/۱۱$  واحد کاهش یافته بود ( $P < 0/001$ ) (جدول ۳).

بی‌اشتهایی، بی‌قراری و بی‌خوابی از عوارض شایع درمانی در کودکان تحت درمان با ریتالین و ریتالین با پیریدوکسین هستند؛

**جدول ۴:** مقایسه فراوانی (درصد) بروز عوارض در کودکان مبتلا به اختلال کمبود توجه/بیش‌فعالی در گروه درمانی ریتالین به تنهایی و ریتالین با پیریدوکسین

سطح معناداری	گروه درمانی		عوارض
	ریتالین با پیریدوکسین	ریتالین	
۱/۰۰*	۱۲ (۴۸/۰)	۱۲ (۴۸/۰)	بی‌اشتهایی
۰/۷۳۳*	۵ (۲۰/۰)	۶ (۲۴/۰)	بی‌قراری
۰/۱۵۷*	۳ (۲۸/۰)	۳ (۱۲/۰)	بی‌خوابی
۰/۶۰۹**	۳ (۱۲/۰)	۱ (۴/۰)	سردرد
۱/۰۰**	۱ (۴/۰)	۱ (۴/۰)	کاهش وزن
۰/۵۵۲**	۱ (۴/۰)	۲ (۸/۰)	ناراحتی گوارشی
۱/۰۰**	۱ (۴/۰)	۰ (۰)	تهوع
۱/۰۰**	۱ (۴/۰)	۰ (۰)	سایر

\* آزمون مجذور کای \*\* آزمون دقیق فیشر

**جدول ۵:** مقایسه میانگین (انحراف معیار) نمره شدت علائم پس از مداخله در کودکان مبتلا به اختلال کمبود توجه/بیش‌فعالی در گروه درمانی ریتالین به تنهایی و ترکیب ریتالین و پیریدوکسین به تفکیک نوع اختلال

سطح معناداری	گروه درمانی		تعداد	نوع اختلال غالب
	ریتالین با پیریدوکسین	ریتالین		
۰/۴۵۶	۴۸/۸۹ (۷/۱۱)	۴۵/۸۷ (۹/۱۱)	۹-۸	بی‌توجهی
۰/۸۰۰	۵۱/۰۰ (۱۰/۰۷)	۵۳/۰۰ (۱۲/۷۶)	۶-۴	بیش‌فعالی
۰/۰۰۶	۵۴/۰۰ (۷/۳۳)	۶۵/۰۹ (۷/۹۰)	۱۲-۱۱	بیش‌فعالی و بی‌توجهی

شدت علائم بیماری داشتند.

Coleman و همکاران نیز مطالعه‌ای را در سال ۱۹۷۹ پیرامون مقایسه پیریدوکسین، متیل فنیدیت و پلاسبو در ارتباط با شش بیمار مبتلا به سندرم بیش‌فعالی انجام دادند. نتایج حاصل از ارزیابی بالینی دوسوکور آن‌ها حاکی از آن بودند که ترکیب پیریدوکسین و متیل فنیدیت نسبت به دارونما، تأثیر بیشتری بر سرکوب علائم بیش‌فعالی دارد [۱۰]. در مطالعه حاضر نیز ترکیب پیریدوکسین با متیل فنیدیت در کودکان مورد بررسی سبب کاهش معنادار شدت بیش‌فعالی نسبت به قبل از درمان شد. شایان ذکر است که گروه کنترل به جای پلاسبو از متیل فنیدیت به تنهایی استفاده نمود؛ به همین دلیل، بین دو گروه تفاوت معناداری مشاهده نگردید.

برخی از پژوهشگران اختلال توجه و بیش‌فعالی را به صورت یک اختلال وابسته به پیریدوکسین گزارش نموده‌اند؛ به طوری که اختلال فعالیت پیریدوکسال فسفات باعث اختلال آنزیم‌های وابسته به پیریدوکسین، اختلال نوروترانسمیترها، کاهش مونوآمین‌ها، اختلال متابولیسم آمینو اسیدها و در نهایت ایجاد بیش‌فعالی می‌گردد. در این راستا، اقدام به درمان طولانی مدت بیماران با پیریدوکسین گشته و نتایج حاکی از اثربخش بودن این شیوه پس از چندین هفته درمان و الگوی رفتاری بیماران مبتلا به اختلال توجه و بیش‌فعالی نرمال می‌باشند. باید خاطر نشان ساخت که طی چندین سال، عارضه جانبی گزارش نگردید؛ اما چند ماه پس از قطع این درمان، علائم بیش‌فعالی بازگشت نمودند [۱۲].

با توجه به کمبود مطالعات انجام شده در این زمینه، عدم انجام کارآزمایی‌های بالینی گسترده و عدم اثبات قطعی اثر پیریدوکسین به تنهایی بر شدت علائم کودکان مبتلا به اختلال بیش‌فعالی/کم‌توجهی، پژوهشگران در مطالعه حاضر، محروم کردن بیماران از رژیم درمانی روتین را به دور از اخلاق حرفه‌ای دانستند؛ از این رو پیریدوکسین همزمان با ریتالین برای آن‌ها تجویز شد که در مقایسه با رژیم درمانی ریتالین به تنهایی، اختلاف آماری معناداری مشاهده نگردید. علاوه بر این، در مطالعه حاضر اثرات کوتاه مدت تجویز پیریدوکسین (شش هفته) مورد بررسی قرار گرفت. این احتمال وجود دارد که تجویز پیریدوکسین به تنهایی و برای طولانی مدت مؤثر باشد که این مهم نیاز به تحقیق بیشتر دارد.

با توجه به اهمیت رژیم غذایی، ویتامین‌ها و ریزمغذی‌ها در ایجاد، پیشگیری و درمان بیماری‌های مختلف در بیماران مبتلا به اختلال کم‌توجهی/بیش‌فعالی، نقش این عوامل در مطالعات متعدد مورد بررسی قرار گرفته است؛ از جمله Mousain-Bosc و همکاران در سال‌های ۲۰۰۴ و ۲۰۰۶، مصرف رژیم ویتامین B6 و منیزیم را در کاهش علائم بیش‌فعالی بررسی نمودند. نتایج این مطالعات، تجویز ترکیب منیزیم با ویتامین B6 را بر کاهش شدت علائم در کودکان مبتلا به سندرم بیش‌فعالی مؤثر دانسته‌اند

در مطالعه حاضر در هر دو گروه درمانی ریتالین و ریتالین همراه با پیریدوکسین، میانگین نمره شدت علائم بیماری نسبت به قبل از مداخله کاهش معناداری داشت. اگرچه متوسط مقدار کاهش نمره شدت علائم در بیماران دریافت‌کننده ریتالین همراه با پیریدوکسین بیشتر از گروه درمانی ریتالین به تنهایی بود (۳۲/۱۲ در مقابل ۲۳/۹۲)؛ اما بین دو گروه تفاوت آماری معناداری مشاهده نشد. با گروه‌بندی بیماران از نظر نوع اختلال غالب (کم‌توجهی، بیش‌فعالی و هر دو اختلال) مشخص گردید در کودکانی که همزمان اختلال کم‌توجهی/بیش‌فعالی داشتند، ترکیب ریتالین پیریدوکسین نسبت به ریتالین به تنهایی، به طور معناداری شدت بیماری را کاهش داده بود؛ بدین معنا که افزودن قرص ۴۰ میلی‌گرمی پیریدوکسین هیدروکلراید (ویتامین B6) به رژیم درمانی کودکان ۵ تا ۱۲ سال مبتلا به اختلال بیش‌فعالی/کم‌توجهی طی مدت شش هفته درمان به طور معناداری موجب کاهش شدت علائم بیماری می‌شود.

در مطالعه حاضر بین گروه درمانی ریتالین به تنهایی و ریتالین همراه با پیریدوکسین از نظر بروز عوارض بی‌خوابی، بی‌اشتهایی، بی‌قراری، سردرد، کاهش وزن، ناراحتی گوارشی و تهوع اختلاف آماری معناداری مشاهده نگردید.

متوسط کاهش شدت علائم بیماری در کودکانی که ریتالین همراه با پیریدوکسین را دریافت نموده بودند، بیشتر از کودکانی بود که ریتالین را به تنهایی دریافت کرده بودند. اگرچه در مجموع تفاوت آماری معناداری بین دو گروه مشاهده نشد؛ اما در زیرگروه مبتلایان به اختلال همزمان بیش‌فعالی و کم‌توجهی، تفاوت شدت علائم بیماری از نظر آماری معنادار بود. این احتمال وجود دارد که علت عدم مشاهده تفاوت معنادار بین دو گروه ناشی از پایین بودن حجم نمونه به دلیل محدودیت‌های اجرایی طرح و یا تأثیر بالای داروی ریتالین باشد. با توجه به اینکه ریتالین یک آگونیست دوپامینرژیک و پره‌سیناپتیک مؤثر در درمان اختلال بیش‌فعالی است و از نظر اخلاق پزشکی، امکان محروم کردن بیماران از این دارو وجود ندارد، در این مطالعه تأثیر پیریدوکسین به طور ملموس و معنادار قابل اندازه‌گیری نبود.

در مطالعه صورت‌گرفته توسط Brenner و همکاران در ارتباط با یک بیمار مبتلا به زوال رفتاری، بیش‌فعالی، تحریک‌پذیری و مشکلات خواب، طی مدت شش سال پیگیری، تجویز پیریدوکسین هیدروکلراید پس از دارودرمانی با ایزونیاژید منجر به از بین رفتن علائم گردید و قطع متناوب پیریدوکسین با بازگشت بیش‌فعالی همراه بود [۱۱]. در مطالعه حاضر تعداد بیماران مورد بررسی بیشتر و طول مدت پیگیری و درمان، کمتر از مطالعه Brenner بود. از سوی دیگر، بیماران در گروه مداخله علاوه بر دریافت پیریدوکسین همزمان ریتالین نیز دریافت نمودند؛ از این رو تأثیر پیریدوکسین به تنهایی قابل اندازه‌گیری نبود؛ اما کودکان دریافت‌کننده ریتالین و پیریدوکسین نسبت به ریتالین به تنهایی، کاهش بیشتری از نظر



مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان به شماره ۹۷۱۰۲۵۶۴۷۰ می‌باشد. بدین ترتیب از تمامی افرادی که در اجرای طرح و گردآوری داده‌ها با پژوهشگران مشارکت و همکاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

### تضاد منافع

نتایج این مطالعه با منافع نویسندگان تعارض ندارد.

### ملاحظات اخلاقی

این مطالعه دارای تأییدیه از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه با شناسه IR.UMSHA.REC.1396.52 و کد ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران به شماره IRCT20120215009014N218 می‌باشد. لازم به ذکر است که پس از توضیح کامل روند کار برای والدین، رضایتنامه کتبی آگاهانه از آن‌ها اخذ گردید.

### سهم نویسندگان

نویسنده اول (پژوهشگر اصلی): مسئول مکاتبات، طرح موضوع مطالعه، نوشتن پروپوزال، نظارت بر حسن انجام پروژه، ویزیت و پیگیری بیماران، نگارش و ویرایش علمی مقاله: ۶۰ درصد؛ نویسنده دوم (پژوهشگر اصلی): جمع‌آوری اطلاعات و داده‌ها، بازنگری متون و مشارکت در نگارش پروپوزال و مقاله: ۳۰ درصد؛ نویسنده سوم (پژوهشگر همکار): مشاور آماری طرح و تدوین‌گر بخش روش‌شناسی: ۱۰ درصد

### حمایت مالی

این مطالعه از سوی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان پشتیبانی مالی شده است.

و بیان نموده‌اند که قطع رژیم درمانی با بازگشت علائم همراه بوده است [۱۶، ۱۵]. علاوه بر این، در پی مقایسه ترکیب MAGNE-B6 با مولتی‌ویتامین مشخص شده است که MAGNE-B6 نسبت به مولتی‌ویتامین به طور معناداری منجر به بهبود رفتار، کاهش سطح اضطراب و پرخاشگری، میزان حرکات، کاهش سطح انقباض غیر ارادی عضلات، افزایش تمرکز، اصلاح سطح منیزیم و نرمال شدن الکتروولیت‌های خون می‌گردد [۱۹]. نتایج مطالعه دیگری حاکی از آن هستند که غلظت پایین ویتامین B9، B6 و B2 با تشخیص بیش‌فعالی و سطح سرمی B6 و B2 با شدت علائم این بیماران ارتباط دارد [۱۴]؛ اما در مورد فیزیولوژی و مکانیسم اثر پیریدوکسین و تأثیر مثبت مکمل‌های غذایی آن بر مغز، یافته علمی دیگر این است که GABA (gamma-Aminobutyric acid) یک آمینو اسید می‌باشد که منجر به آرامش و کاهش استرس می‌شود. پیریدوکسین به همراه ال-گلوتامین در حمایت آنزیم‌های تولیدکننده GABA نقش دارند. شایان ذکر است که DI- فنیل‌آمین باعث افزایش مصرف پروتئین‌ها، استیل‌ال-کارنیتین و اسید چرب امگا ۳ شده و به افزایش کارایی مغز کمک می‌کند [۲۰].

### نتیجه‌گیری

افزودن پیریدوکسین به ریتالین به منظور درمان کودکان ۵ تا ۱۲ سال مبتلا به اختلال بیش‌فعالی-کم‌توجهی بدون تفاوت در بروز عوارض موجب کاهش بیشتر شدت علائم نسبت به ریتالین به تنهایی به ویژه در کودکانی که همزمان دارای اختلال بیش‌فعالی و کم‌توجهی هستند، می‌شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دوره دکتری تخصصی اطفال

## REFERENCES

- Travis F, Grosswald S, Stuxrud W. ADHD, brain functioning, and transcendental meditation practice. *Mind Brain J Psychiatr*. 2011;2(1):73-81.
- Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- Grizenko N, Shayan YR, Polotskaia A, Ter-Stepanian M, Joobar R. Relation of maternal stress during pregnancy to symptom severity and response to treatment in children with ADHD. *J Psychiatry Neurosci*. 2008;33(1):10-6. PMID: 18197267
- Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodriguez A, et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry*. 2003;160(6):1028-40. PMID: 12777257 DOI: 10.1176/appi.ajp.160.6.1028
- Amiri S, Fakhari A, Golmirzaei J, Mohammadpoorasl A, Abdi S. Tourette's syndrome, chronic tics, and comorbid attention deficit/hyperactivity disorder in elementary students. *Arch Iran Med*. 2012;15(2):76-8. PMID: 22292574
- Singh P, Patil Y, Rale V. Biosurfactant production: emerging trends and promising strategies. *J Appl Microbiol*. 2019; 126(1):2-13. PMID: 30066414 DOI: 10.1111/jam.14057
- Ohadi M, Forootanfar H, Rahimi HR, Jafari E, Shakibaie M, Eslaminejad T, et al. Antioxidant potential and wound healing activity of biosurfactant produced by *Acinetobacter junii* B6. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017;18(11):900-8. PMID: 29173159 DOI: 10.2174/1389201018666171122121350
- Wang LJ, Yu YH, Fu ML, Yeh WT, Hsu JL, Yang YH, et al. Attention deficit-hyperactivity disorder is associated with allergic symptoms and low levels of hemoglobin and serotonin. *Sci Rep*. 2018;8(1):10229. PMID: 29980754 DOI: 10.1038/s41598-018-28702-5
- Bhagavan HN, Coleman M, Coursin DB. The effect of pyridoxine hydrochloride on blood serotonin and pyridoxal phosphate contents in hyperactive children. *Pediatrics*. 1975;55(3):437-41. PMID: 1143984
- Coleman M, Steinberg G, Tippett J, Bhagavan H, Coursin D, Gross M, et al. A preliminary study of the effect of pyridoxine administration in a subgroup of hyperkinetic children: a double-blind crossover comparison with methylphenidate. *Biol Psychiatry*. 1979;14(5):741-51. PMID: 497303
- Brenner A, Wapnir RA. A pyridoxine-dependent behavioral disorder unmasked by isoniazid. *Am J Dis Child*. 1978; 132(8):773-6. PMID: 150790 DOI: 10.1001/archpedi.1978.02120330045011
- Dolina S, Margalit D, Malitsky S, Rabinkov A. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) as a pyridoxine-dependent condition: Urinary diagnostic biomarkers. *Med Hypotheses*. 2014;82(1):111-6. PMID: 24321736 DOI: 10.1016/j.mehy.2013.11.018
- Rucklidge JJ, Eggleston MJF, Darling KA, Stevens AJ, Kennedy MA, Frampton CM. Can we predict treatment

- response in children with ADHD to a vitamin-mineral supplement? An investigation into pre-treatment nutrient serum levels, MTHFR status, clinical correlates and demographic variables. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;**89**:181-92. PMID: 30217770 DOI: [10.1016/j.pnpbp.2018.09.007](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.09.007)
14. Landaas ET, Aarsland TI, Ulvik A, Halmøy A, Ueland PM, Haavik J. Vitamin levels in adults with ADHD. *BJP sych Open*. 2016;**2**(6):377-84. PMID: 27990293 DOI: [10.1192/bjpo.bp.116.003491](https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.116.003491)
  15. Mousain-Bosc M, Roche M, Rapin J, Bali JP. Magnesium VitB6 intake reduces central nervous system hyperexcitability in children. *J Am Coll Nutr*. 2004;**23**(5):545S-8S. PMID: 15466962 DOI: [10.1080/07315724.2004.10719400](https://doi.org/10.1080/07315724.2004.10719400)
  16. Mousain-Bosc M, Roche M, Polge A, Pradal-Prat D, Rapin J, Bali J. Improvement of neurobehavioral disorders in children supplemented with magnesium-vitamin B6. *Magnes Res*. 2006;**19**(1):53-62. PMID: 16846101
  17. Zarei Z. Preparation of polyvinyl alcohol / amino acid nanofiber wound dressings containing antibiotics. [Master Thesis]. Yazd: Azad University of Polymer Engineering; 2016. [In Persian]
  18. Alizadeh H. A theoretical explanation on attention deficit/hyperactivity disorder: behavioral inhibition model and nature of self-control. *J Excep Child*. 2005;**17**(3):323-48. [In Persian]
  19. Nogovitsina O, Levitina E. Effect of MAGNE-B6 on the clinical and biochemical manifestations of the syndrome of attention deficit and hyperactivity in children. *Eksp Klin Farmakol*. 2006;**69**(1):74-7. PMID: 16579066
  20. Amen DG. Magnificent mind at any age: natural ways to unleash your brain's maximum potential. New York: Harmony; 2009.