

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Psikofarmakolojisinde Yeni Gelişmeler

Cem Şengül¹, Ceyhan Balcı Şengül¹, Emine Öztürk Kılıç², Nesrin Dilbaz³

ÖZET:

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu psikofarmakolojisinde yeni gelişmeler

DEHB (Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu) farmakoterapisi uzun zamandır d-amfetamin ve metilfenidat gibi stimulan ilaçlarla yapılmaktadır. Trisiklik antidepresanlar da stimulan ilaçlarla karşılaştırılabilir ölçüde etkilidirler. Bu ilaçlar DEHB tedavisinde 30 yıldan fazla süredir kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların yan etkileri ve stimulan ilaçların kısa yarı ömrü DEHB tedavisinde kullanımlarını kısıtlamaktadır. Son yıllarda DEHB tedavisinde birçok ilaç geliştirilmiştir. Bunlar uzun etkili stimulanlar, atomoxetine ve yeni antidepresan ilaçlardır. Bunlar dışındaki antihipertansifler gibi bazı ilaçlar da DEHB tedavisinde denenmiş ve etkili bulunmuşlardır. Biz bu yazımızda DEHB farmakoterapisinde yeni gelişmeleri gözden geçirdik.

Anahtar sözcükler: DEHB, farmakoterapi, stimulan, atomoxetine, antidepresan

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2005;15:192-197

ABSTRACT:

Recent advances in the psychopharmacology of attention deficit hyperactivity disorder

Pharmacotherapy of ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) has largely been conducted with stimulant compounds such as d-amphetamine and methylphenidate. Tricyclic antidepressants are also reported to be as effective as stimulants. They have been used for ADHD treatment more than 30 years. But side effects and short half life of stimulants limit their usage in treatment for ADHD. In recent years many novel compounds have been developed for ADHD treatment. These are long acting stimulants, atomoxetine and novel antidepressant drugs. There are also some other drugs like antihypertensives said to be effective in the treatment of ADHD. In this article recent advances in the pharmacotherapy of ADHD have been reviewed.

Key words: ADHD, pharmacotherapy, stimulant, atomoxetine, antidepressant

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2005;15:192-197

GİRİŞ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) dikkat süresinin kısalığı gibi dikkat sorunları, aşırı hareketlilik, dürtüsellik belirtilerinin erken çocukluk döneminden başlayarak erişkinlik yıllarına kadar ve hatta daha sonraki yıllarda da devam edebileceği bir bozukluktur (1). Bu bozuklukla ilgili son yıllarda çok sayıda çalışma yapılmış ve birçok ilaç kullanıma girmiştir. Çocuk psikofarmakolojisinde son 5 yıl içinde, sadece DEHB psikofarmakolojisi konusunda 1000'den fazla makale yayınlanmıştır (2). Bu rakam ondan önceki 15 yılda yayınlanan makale sayısının iki katından fazladır. Ayrıca yapılan bilimsel toplantılarda bu konuda çok sayıda seminer ve poster sunulmaktadır. DEHB psikofarmakolojisinde yapılan ça-

lışmalar çocuk ve ergen psikofarmakolojisinin diğer tüm alanlarında yapılan ilaç çalışmalarının toplamından fazladır (2).

Bu kadar çok çalışma yapılmasının en önemli nedenlerinin başında DEHB'nin uzun seyri ve düzenli ilaç tedavisinin gerekliliğidir. Tedavi olanlar ile olmayanlar arasındaki bilişsel alanda, okul başarısında ve yaşam kalitesinde belirgin farklar vardır (3,4). Bu yüzden hastalığın erken yaşlarda tanınarak tedavi edilmesi çok önem taşımaktadır. Ancak hastalığın tedavisinde uzun yıllardır kullanılmakta olan ilaçların yan etkileri, kullanımıyla ilgili güçlükler ve hastaların bir kısmında bu ilaçlara yeterli yanıt alınamaması araştırmacıları yeni ilaçlar geliştirmeye yöneltmiştir. Dünya çapında çok yaygın olarak kullanılmakta olan metilfenidatın yan etkile-

¹Asistan Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II.Psikiyatri Kliniği, Ankara-Turkey, ²Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD, Ankara-Turkey, ³Doç. Dr. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II.Psikiyatri Kliniği Şefi, Ankara-Turkey

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Asistan Dr. Cem Şengül, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II.Psikiyatri Kliniği, Samanpazarı 0610 Ankara-Turkey

Telefon / Phone: +90-312-310-3030/5307 Faks / Fax: +90-312-395-9186

Elektronik posta adresi / E-mail address: acemsen@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 15 Şubat 2005 / February 15, 2005

ri ve kötüye kullanımı konusunda bitmeyen tartışmalar tıp dünyasında son yıllarda önemli bir yer tutmaktadır (5). Yeni yayınların hala önemli bir kısmı metilfenidatın yan etkilerinden ve çocuklarda psikostimulan kullanmakla ilgili uyku problemleri, boy uzamasında ve kilo alımında yavaşlama ve en çok da çocukların madde bağımlısı yapıldığı gibi kaygılardan söz etmektedir. Buna karşın hayatında hiç metilfenidat almamış DEHB'si olan çocuklarda nöropsikolojik bozukluklar

mini engellemeleri ile geliştirildikleri ilaçlardan üstünlüklerini göstermişlerdir (8). Bu ilaçlar 2000 yılından sonra öncelikle A.B.D.'de kullanıma giren metilfenidat türevleri olan Concerta, Metadate CD (Curative Dose), Ritalin LA (Long Acting) ve yarı sentetik amfetamin türevi olan Adderall XR (Extended Release)dir.

Bu ilaçlardan ilk kullanıma giren Concerta bir osmotik pompa mekanizması ile çalışmaktadır. Wolraich ve arkadaşları tarafından 6-12 yaş arası 282 çocukta yapı-

Tablo 1: DEHB bozukluğunda kullanılan yeni psikostimulanlar (2)

İlaç	Doz (mg)	Doz aralığı (mg)	Max Plasma Süresi (saat)	Etki Süresi (saat)	FDA Onay Yılı
Concerta	18,36,54	18-54	8	12	2000
Metadate CD	20	20-60	5	8	2001
Ritalin LA	20	20-60	5	8	2002
Adderall XR	10,20,30	10-40	1-4	10-12	2001

gösterilmiştir. Ayrıca metilfenidat kullananlarda ileride daha az madde kötüye kullanımı görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur (6,7). Ayrıca DEHB tedavisinde yıllar içinde farmakolojik tedavinin giderek daha fazla tercih edilmesi büyük ilaç şirketlerinin konuya olan ilgisini belirgin olarak arttırmıştır.

Bu yazıda DEHB ilaç tedavisinde yeniliklerin derlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla DEHB, psikofarmakoloji, stimulan, atomoxetin ve antidepresan gibi anahtar kelimeler kullanarak Medline, PubMed ve Psycinfo sitelerinde tarama yapılmış; özellikle 2000 yılından sonra yayınlanmış, tam metin olarak elde edilen araştırmalar değerlendirilmiştir.

Yeni Psikostimulanlar

Şu anda yaygın olarak kullanılan kısa etkili psikostimulanların kısa etki süresi, yan etkileri ve her hastada yeterli yanıt alınamaması bu ilaçların kullanımında problemlere yol açmaktadır. Metilfenidat 3 saat yarı ömre ve 4 saat etki süresine sahiptir. Metilfenidat kullanan çocuklarda sabah alınan ilaç öğle tatili, eve dönüş gibi en önemli saatlerde etkisini yitirmektedir. Ayrıca okulda yanında ilaç taşımak problem olabilmekte ve sık almak gerektiğinden çocuklar daha kolay untabilmektedir. Bu sebepler ile daha uzun yarı ömre sahip metilfenidat ve amfetamin türevleri geliştirilmiştir. Bu ilaçlar daha uzun süre plazma seviyelerini koruyabilmeleri ve taşıflaksi gibi ilaca karşı ani tolerans geliş-

lan bir çalışmada Concerta, metilfenidat ve plasebo kullanılmış, metilfenidat ve Concerta DEHB'nun çekirdek semptomlarını azaltma açısından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde plasebodan üstün bulunmuştur. Ayrıca, Concerta hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir (9). Dört yüz yedi hasta ile yapılan bir yıllık takip çalışmasında Concerta'nın boy, kilo, kan basıncı ve nabız üzerinde belirgin bir yan etkisinin olmadığı gösterilmiştir (10).

Metadate CD ve Ritalin LA ise Concerta'dan farklı olarak osmotik pompa yerine mikro parçacık teknolojisini kullanmaktadır (11). Bu parçacıkların %30'u hemen çözünürken, kalanı zaman içinde çözünmekte böylece 8-10 saat etkin kan düzeyi sağlanmaktadır. Dirksen ve arkadaşlarıncı 6-17 yaş arası 308 hasta ile yapılan çalışmada Metadate CD etkili bulunmuş ve hastaların %71'i Metadate CD ile tedavinin, önceki metilfenidat tedavisine göre daha iyi olduğunu bildirmiştir (12). Ritalin LA, yarısı erken salınan, diğer yarısı geç salınan metilfenidat hidrokloriür içeren bir kapsüldür. İla- cın 20,30 ve 40 mg kapsülleri vardır. Ritalin LA ile 6-14 yaş arası 134 DEHB hastasında yapılan çalışmada ilaç plaseboya göre daha etkili bulunmuştur (13).

Adderall XR ise Dekstroamfetamin Sakkarat, Amfetamin Aspartat Monohidrat, Dekstromfetamin Sulfat USP (United States Pharmacopeia), Amfetamin Sülfat USP gibi amfetamin türevlerinin birleşimini içeren bir kapsüldür. Adderall XR, adderall ve plasebo ile 6-12 yaş arası öğrencilerle yapılan karşılaştırmalı bir çalış-

mada, Adderall XR'in dozdan 12 saat sonra bile davranışsal ve akademik faydalarının sürdüğü gösterilmiştir (14). Biederman ve arkadaşları tarafından 6-12 yaş arası 584 çocuk ile yapılan çok merkezli bir çalışmada ilaç yan etkileri plasebo ile aynı düzeyde iken, aktif tedavi altında bulunanlarda doza bağlı olarak belirtilerde düzelme gözlenmiştir (15).

Psikostimulan olmayan ilaçlar

Stimulan ilaçlar DEHB tedavisinde etkili olmakla birlikte hastaların en az %30'u ilaçtan yeterince yararlanamamakta ya da stimulanları tolere edememektedir (16). Bu hastalarda TSA'lar (Trisiklik antidepresan) uzun süredir kullanılmakta, bunun dışında MAO (Monoamino oksidaz) inhibitörleri ve yeni keşfedilen antidepresanlar da DEHB tedavisinde yer almaktadır. Ayrıca sadece DEHB'da kullanımı için onay almış Atomoksetin'nin de kullanıma girmesi bize psikostimulanlar dışında farklı alternatifler kullanma olanağı vermiştir (17). Bu ilaçların daha uzun yarı ömre sahip olmaları, daha esnek doz aralıklarının olması ve bağımlılık potansiyellerinin olmaması psikostimulanlara göre onları daha avantajlı kılmaktadır.

Atomoksetin

Atomoksetin, bir noradrenerjik antidepresan geliştirme amacı ile üretilmiş ancak ilacı antidepresan etkinliğinin az olmasına karşın dikkat ve konsantrasyon üzerine olumlu etkilerinin görülmesi üzerine DEHB'da denenmiş ve faydalı bulunmuştur. İlaç 2002 yılında DEHB'da kullanımı için FDA onayı almıştır. İlaç güçlü bir norepinefrin reseptör geri alım inhibitörüdür. Atomoksetin ayrıca erişkin DEHB'da FDA onayı almıştır. İlaç alındıktan 1-2 saat sonra maksimum plazma seviyesine ulaşmakta ve %98'i plazma proteinlerine, daha çok da albumine bağlı olarak taşınmaktadır (18). İlacın farmakokinetiği ile ilgili önemli bir diğer konu da CYP2D6 hızlı metabolize edenlerde 4 saat, yavaş metabolize edenlerde ise 19 saat gibi bir yarı ömre sahip olmasıdır (19). Bu da yavaş metabolize edenlerde C_{Max}'ın (Maksimum plazma konsantrasyonu) hızlı metabolize edenlerin iki üç katı olmasına neden olmaktadır. Yavaş metabolize edenlerde nabız yüksekliği ve daha fazla kilo kaybı saptanmış, ancak genel olarak yan etki göz-

lenmesi açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır (20). İlaç günde tek ya da iki doz halinde kullanılmaktadır. İlacın 10, 18, 25, 40 ve 60 mg'lık kapsül formları bulunmaktadır ve maksimum günlük dozu 100 mg'dır (21).

DEHB olan 5-18 yaş arası 291 hastada atomoksetin, metilfenidat ve plasebonun etkinliği karşılaştırılmış, atomoksetinin DEHB skorlarını plasebodan daha fazla düşürdüğü gözlemlenmiştir. Ek olarak atomoksetin metilfenidata göre daha az uyku bozukluğuna neden olmuştur (22). Michaelson ve arkadaşları 8-18 yaş arası 297 hasta ile yaptıkları çalışmada atomoksetine cevabın en iyi 1,2-1.8mg/kg/gün dozunda olduğunu saptamışlardır (23). Perwien ve arkadaşları atomoksetinin yaşam kalitesi üzerine etkilerini araştırdıkları 877 hasta ile yaptıkları çalışmada atomoksetin kullanan hastalarda yaşam kalitesi skorlarının davranım, ailesel aktiviteler, kendilik algısı gibi alanlarda kontrol grubuyla istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olarak arttığını bildirmişlerdir (24). Yapılan çalışmalarda atomoksetine bağlı hafif nabız artışı ve tansiyon yükselmesi gözlemlenmiş ama QT aralığında artış saptanmamıştır. İştah azalmasının ise plasebodan anlamlı olarak yüksek olan tek yan etki olduğu bildirilmiştir (25).

Yeni Antidepresanlar

Antidepresanlar DEHB tedavisinde uzun zamandır kullanılmaktadır. İmipramin ve desipramin gibi trisiklik antidepresanlar 1970'li yıllardan beri DEHB'da çalışılmış ve etkili oldukları gösterilmiştir. DEHB nörobiyolojisini daha iyi anlamak için yapılan çalışmalarda özellikle dopamin ve norepinefrinin etkili olduğunun gösterilmesi, bu yollar üzerinden etki eden yeni kuşak antidepresanların DEHB'da kullanımının yolunu açmıştır (26). Bu sistemler üzerinden etki eden antidepresanlar arasından en çok bupropion çalışılmış, bunun dışında venlafaksin ve SSRI grubu ilaçlar da klinik araştırmalarda kullanılmıştır.

Bupropion noradrenerjik, antikolinerjik ve dopaminergik etkinliği olan major depresyon ve sigarayı bırakma tedavisinde kullanılan bir antidepresandır (27). DEHB'da yapılan çok sayıda açık ve kontrollü çalışmada DEHB semptomlarını azalttığı ve bu semptomları azaltmada plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir (28-30). Bupropion ayrıca DEHB ile birlikte başka psiki-

yatrik bozukluğu olan hastalarda çalışılmıştır. Yaşları 11-16 arasında değişen 24 ergen ile yapılan bir çalışmada bupropionun hem depresyon hem de DEHB belirtilerini azalttığı gözlenmiştir (31). Yine DEHB ile birlikte madde kötüye kullanımı olan 13-19 yaş arası 13 ergende bupropion etkili bulunmuştur (29). Ayrıca bupropionun metaboliti olan GW 320659, DEHB olan 6-12 yaş arası 41 çocukta açık bir çalışma ile incelenmiş ve pozitif sonuç alınmıştır (32). Bupropion DEHB tedavisinde umut verici bir ajan olmakla birlikte tek başına kullanımı için daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca anoreksi, insomnia ve deri döküntüleri gibi yan etkileri tedavide kullanımını kısıtlamaktadır.

SSRI grubu ilaçların DEHB belirtilerini düzeltmede yeterli olmadığı, ancak eş tanı olarak başka psikiyatrik rahatsızlığı bulunanlarda yararlı olabilecekleri bildirilmiştir (5). Bununla birlikte Barrickman ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada fluoksetinin DEHB'da bazı duygudurum ve davranışsal problemleri düzeltmede faydalı olabileceğini bildirmişlerdir(33).

Venlafaksin ise serotonerjik etkinliğinin yanı sıra noradrenerjik etkinliğinin olması sebebiyle DEHB tedavisinde umut veren bir başka antideprasandır. Olivera ve arkadaşları 16 hasta ile yaptıkları bir çalışmada DEHB belirtilerinde %50 oranında azalma saptamışlardır, ancak bunun yanında hastaların %25'inde yan etkiler sebebi ile çalışmayı terk ettiğini belirtmişlerdir (34). Yine 13 hasta ile yapılan altı haftalık bir açık çalışmada venlafaksin çocuk ve ergenlerde etkili bulunmuştur (35). Venlafaksin ayrıca erişkin DEHB tedavisinde de kullanılmış ve etkili olduğu gösterilmiştir (36,37).

Antidepresanlar içinde genel olarak en çok umut veren ajanlar bupropion ve venlafaksin olmakla birlikte bu ilaçlarla yapılan çalışmaların çoğunun açık çalışma olması ve çalışma sürelerinin kısa olması bu çalışmaların kısıtlıdır. Bu ilaçlarla yapılacak uzun dönem kontrollü klinik araştırmalar bu ilaçların etkinliği konusunda bizi daha çok aydınlatacaktır.

Diğer İlaçlar

FDA onayı almış ve kullanıma girmiş ilaçlar dışında, birçok ilacın DEHB psikofarmakolojisinde etkinlikleri klinik çalışmalarla denenmiştir. Bazıları diğerlerine göre daha fazla ümit vermekle birlikte kısa süre içinde hiçbirisi tek başına DEHB tedavisinde yeterli olacak gibi

görünmemektedir.

Antihipertansif ajanlarla yapılan araştırmalarda bu ilaçları kullanan hipertansif hastalarda dürtüsellüğün ve aşırı hareketliliğin azaldığının gözlenmesi üzerine DEHB tedavisinde araştırmalarda kullanılmıştır. Santral Sinir Sistemi (SSS) üzerine etkileri olan α_2 reseptör agonistleri klonidin ve guanfasin DEHB tedavisinde tek başına ve ek ilaç olarak kullanılmış ve etkili bulunmuştur (37). Connor ve arkadaşları 6-16 yaş arası çocuklarda klonidin, metilfenidat ve iki ilacı birlikte kullandıkları çalışmada her üç grupta da belirtilerin şiddetinin azaldığını gözlemlemişlerdir (38). 4-18 yaş arası 62 çocuk ve ergen ile yapılan bir çalışmada klonidinin sedatif etkisi sayesinde DEHB'na eşlik eden uyku problemlerini düzelttiği bildirilmiştir (39). DEHB ve Tourette sendromu olan çocuklarda klonidin ve metilfenidatın etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada klonidinin aşırı hareketlilik ve dürtüsellığı azaltmada metilfenidat kadar etkili olduğu, ama dikkat eksikliğini azaltmada ise onun kadar başarılı olmadığı bildirilmiştir (40). Hunt ve arkadaşları 4-20 yaş arası 13 çocuk ve ergende guanfasin ile yapılan bir çalışmada guanfasin DEHB belirtilerini azaltmada etkili bulunmuştur (41). DEHB olan 17 erişkinde guanfasinin DEHB belirtilerini düzelttiği bildirilmiştir (42).

DEHB tedavisinde kullanılan bir diğer antihipertansif ilaç grubu da β blokörlerdir. Propranolol yalnız başına ve stimulanlar ile birlikte kullanılmış ve etkili bulunmuştur (43). DEHB olan 7-13 yaş arası 52 çocuk ile yapılan bir çalışmada pindololun hiperaktivite belirtilerini azalttığı gösterilmiştir (44).

DEHB tedavisinde benzodiazepinler, antikonvulzanlar, asetilkolinesteraz inhibitörleri, antipsikotikler ve nikotinik ajanlar da denenmiş ve kısmen etkili bulunmuşlardır. Ama gerek bu ilaçlar gerekse antihipertansiflerin daha yaygın olarak klinikte kullanılabilmesi için daha fazla kontrollü çalışmaya gereksinim vardır (45).

Sonuç

Psikostimulanlar DEHB tedavisinde neredeyse 60 yıldır etkili ve güvenilir tedavi olanağı sağlamaktadır. Bununla birlikte yeni geliştirilen uzun etkili psikostimulanlar günde tek doz kullanılmaları ve daha az yan etkiye sebep olmaları gibi avantajlarla tedavide giderek daha fazla yer bulmaktadır. Atomoksetin gibi stimulan olmayan bir ilacın hem çocukluk hem de erişkin dö-

mi DEHB tedavisinde onay alıp kullanıma girmesi ise geleneksel DEHB tedavisine ciddi bir alternatif getirmiştir. Yeni kullanıma giren bu ilaçların sadece etkinlik alanında değil, aynı zamanda psikososyal fonksiyonlar ve yaşam kalitesine olumlu etkileri de onların bir başka avantajı olarak gözükmektedir. Zamanla DEHB'nun

daha iyi anlaşılması, daha çok çocuk ve erişkine tanı konup ilaç tedavisinin başlanması ilaç endüstrisinin de konuya olan ilgisini arttırmıştır. Önümüzdeki yıllarda yapılan araştırmalar sonucu yeni ilaçların kullanıma girmesi ile DEHB tedavisinde daha olumlu sonuçlar alınacağını düşünmek hiç de zor olmayacaktır.

Kaynaklar:

1. Reiff MI, Banez GA, Culbert TP. Children who have attentional disorders: Diagnosis and evaluation. *Pediatr Rev* 1993; 14: 455-465
2. Coghill D. Current Issues in child and adolescent psychopharmacology: ADHD. *Advances in Psychiatric Treatment* 2003; 9:86-94
3. Yang P, Chung LC, Chen CS, Chen CC. Rapid improvement in academic grades following methylphenidate treatment in attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004;58:37-41
4. Mehta MA, Goodyer IM, Sahakian BJ. Methylphenidate improves working memory and set-shifting in ADHD: Relationships to baseline memory capacity. *J Child Psychol Psychiatry* 2004; 45:293-305
5. Rey JM, Sawyer MG. Are psychostimulant drugs being used appropriately to treat child and adolescent disorders? *Br J Psychiatry* 2003;182: 184-286
6. Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, Wang GJ, Logan J, Gatley JS, Dewey S, Ashby C, Lieberman J, Hitzemann R. Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 456-463
7. Biederman J, Spencer T. Non-stimulant treatments for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000;9 (suppl. 1): S151-S159
8. Biederman J, Spencer T, Wilens T. Evidence-based pharmacotherapy for attention-deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7:77-97
9. Wolraich M, Greenhill LL, Pelham W, Swanson J, Wilens T, Palumbo D, Atkins M, McBurnett K, Bukstein O, August G. Randomized controlled trial of OROS Methylphenidate in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 2001; 108: 883-892
10. Spencer T, Biederman J, Coey B, Geller D, Crawford M, Bearman SK, Tarazi R, Faraone SV. A double-blind comparison of desipramine and placebo in children and adolescents with chronic tic disorder and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 649-656
11. Wolraich ML, Doffing MA. Pharmacokinetic considerations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder with methylphenidate. *CNS Drugs* 2004; 18:243-250
12. Dirksen SJ, D'Imperio JM, Birdsall D, Hatch SJ. A postmarketing clinical experience study of Metadate CD. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 371-380
13. Biederman J, Quinn D, Weiss M, Markabi S, Weidenman M, Edson K, Karlsson G, Pohlmann H, Wigal S. Efficacy and safety of Ritalin LA, a new, once daily, extended-release dosage form of methylphenidate, in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 833-841
14. McCracken JT, Biederman J, Greenhill LL, Swanson J, Spencer T, Posner K, Wigal S, Pataki C, Zhang Y, Tulloch S. Analog classroom assessment of a once-daily mixed amphetamine formulation, SLI381 (Adderall XR), in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42:673-683
15. Biederman J, Lopez FA, Boellner SW, Chandler MC. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of SLI381 in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2002; 110, 258-266
16. Spencer TJ, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin S. Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder across the life cycle: a literature review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 409-432
17. Spencer TJ, Biederman J, Wilens TE, Faraone SV. Novel treatments for ADHD in children. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(suppl 12):16-22
18. Chalton SA, Desager JP, Desante KA, FRYe RF, Witcher J, Long AJ, Sauer JM, Golnez JL, Smith BP, Thomasson HR, Horsmans Y. Effect of Hepatic impairment on pharmacokinetics of atomoxetine and its metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 178-191
19. Belle DJ, Ernest CS, Sauer JM, Smith BP, Thomasson HR, Witcher JW. Effect of potent CYP2D6 inhibition by paroxetine on atomoxetine pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 1219-1227
20. Allen AJ, Wernicke JP, Dunn D. Safety and efficacy of atomoxetine in pediatric CYP2D6 extensive vs poor metabolizers. *Biol Psychiatry* 2001; 51(suppl 8):S375
21. Witcher JW, Long A, Smith B, Sauer JM, Heigelenstein J, Wilens T, Spencer T, Biederman J. Atomoxetine pharmacokinetics in children and adolescents with ADHD. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13:53-63
22. Spencer TJ, Heiligenstein J, Biederman J, Faries D, Kratochvil C, Connors CK, Potter WZ. Results from 2 proof of concept, placebo-controlled studies of atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2002; 63: 1140-1147
23. Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, Spencer T. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 2001; 108: E83

24. Perwien AR, Faries DE, Kratochvil CJ, Sumner CR, Kelsey DK, Allen AJ. Improvement in health related quality of life in children with ADHD. An analysis of placebo controlled studies of Atomoxetine. *Journal of Developmental & Behav Pediatr* 2004; 25:264-271
25. Wernike JF, Kratochvil CJ. Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD. *J Clin Psychiatry* 2002;(suppl 12): 50-55
26. Elia J, Ambrosini PJ, Rapoport JL. Treatment of attention-deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 1999; 340:780-788
27. Casat CD, Pleasants DZ, Schroeder DH, Parler DW. Bupropion in children with attention deficit disorder. *Pharmacol Bull* 1989; 25: 198-201
28. Daviss WB, Bentivoglio P, Racusin R, Brown KM, Bostic JQ, Wiley L. Bupropion sustained release in adolescents with comorbid attention-deficit/ hyperactivity disorder and depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:307-314
29. Riggs PD, Leon SL, Mikulich SK, Pottle LC. An open trial of bupropion for ADHD in adolescents with substance use disorders and conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:1271-1278
30. Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J, Girard K, Doyle R, Prince J, Polisner D, Solikhah R, Comeau S, Monuteaux MC, Parekh A. A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry* 2001; 158:282-288
31. Daviss WB, Bentivoglio P, Racusin R. Bupropion sustained release in adolescents with comorbid attention deficit hyperactivity disorder and depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:307-314
32. DeVeugh-Geiss J, Conners CK, Sarkis EH, Winner PK, Ginsberg LD, Hemphill JM, Laurenza A, Barrows CE, Webster CJ, Stotka CJ, Asgharnejad M. GW320659 for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 914-920
33. Barrickman L, Noyes R, Kuperman S, Schumacher E, Verda M. Treatment of ADHD with fluoxetine: a preliminary trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30: 762-767
34. Olvera RL, Pliszka SR, Luh J, Tatum R. An open trial of venlafaxine in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996; 6:241-50
35. Motavalli Mukaddes N, Abali O. Venlafaxine in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58:92-95
36. Adler LA, Chua HC. Management of ADHD in Adults. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (suppl 12): S29-S35
37. Hedges D, Reimherr FW, Rogers A, Strong R, Wender PH. An open trial of venlafaxine in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacol Bull* 1995; 31: 779-783
38. Connor DF, Barkley RA, Davis HT. A pilot study of methylphenidate, clonidine, or the combination in ADHD comorbid with aggressive oppositional defiant or conduct disorder. *Clin Pediatr* 2000;39:15-25
39. Prince JB, Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ, Wozniak JR. Clonidine for sleep disturbances associated with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic chart review of 62 cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35:599-605
40. Kurlan R. Treatment of ADHD in children with tics: A randomized controlled trial. *Neurology* 2002; 58: 527-536
41. Hunt R, Arnsten A, Asbell M. An open trial of guanfacine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 50-54
42. Taylor FB, Russo J. Comparing guanfacine and dextroamphetamine for the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:223-228
43. Mattes JA. Propranolol for adults with temper outbursts and residual attention deficit disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6:299-302
44. Buitelaar J, Van der Gaag R, Swaab-Barneveld H, Kuiper M. Pindolol and methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychiatry* 1996; 36: 587-595
45. Banaschewski T, Roessner V, Dittmann RW, Santhos PJ, Rothenberger A. Non-Stimulant medications in the treatment of ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13(Suppl 1):S102-S116