

주의력결핍 과잉행동장애 한국형 치료 권고안(III)

- 약물 치료 -

유희정¹⁾ · 양수진²⁾ · 신동원³⁾ · 강화연⁴⁾ · 김봉년⁵⁾
김지훈⁶⁾ · 안동현⁷⁾ · 유한익⁸⁾ · 천근아⁹⁾ · 홍현주¹⁰⁾

분당서울대학교병원 신경정신과,¹⁾ 전남대학병원 정신과,²⁾ 성균관대학교 의과대학 정신과학교실,³⁾
마음과마음정신과의원,⁴⁾ 서울대학교 의과대학 정신과학교실,⁵⁾ 부산대학교 의학전문대학원 정신과학교실,⁶⁾
한양대학교 의과대학 신경정신과학교실,⁷⁾ 울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신과학교실,⁸⁾
관동대학교 의과대학 정신과학교실,⁹⁾ 한림대학교 의과대학 정신과학교실¹⁰⁾

The Korean Practice Parameter for the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder(III)

- Pharmacologic Treatment -

Hee Jeong Yoo, M.D., Ph.D.¹⁾, Su-Jin Yang, M.D., Ph.D.²⁾, Dongwon Shin, M.D., Ph.D.³⁾,
Hwayeon Kang⁴⁾, Bung-Nyun Kim, M.D., Ph.D.⁵⁾, Ji Hoon Kim, M.D.⁶⁾, Donghyun Ahn, M.D., Ph.D.⁷⁾,
Hanik K. Yoo, M.D., Ph.D.⁸⁾, Keun-Ah Cheon, M.D., Ph.D.⁹⁾ and Hyunju Hong M.D., Ph.D.¹⁰⁾

¹⁾Department of Psychiatry, Seoul National University Bundang Hospita, Seoul, Korea

²⁾Department of Psychiatry, Chonnam National University Hospita, Gwangju, Korea

³⁾Department of Psychiatry, Sungkyunkwan University, School of Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Seoul, Korea

⁴⁾Maum to Maum Clinic, Seoul, Korea

⁵⁾Department of Psychiatry Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

⁶⁾Department of Psychiatry, School of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

⁷⁾Professor, Department of Psychiatry, Hanyang University Medical School, Seoul, Korea

⁸⁾Department of Psychiatry University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

⁹⁾Department of Psychiatry, Kwandong University College of Medicine, Myong-Ji Hospital, Goyang, Korea

¹⁰⁾Department of psychiatry, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

The objective of this review is to propose the Korean practice guideline for pharmacological treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD).

For making the guideline, the authors used the evidence-base approaches derived from a detailed review of literature including wide range of controlled clinical trials, studies of side effects of drugs, toxicological reports, and meta-analyses published in United States and Europe, as well as inside Korea. The review committee composed of experts in ADHD in Korea has reviewed the parameter.

The practice parameter for pharmacological treatment describes the use of stimulants, atomoxetine, modafinil, bupropion, tricyclic antidepressants, and alpha-adrenergic agonists and their side effects. The recommendations of pharmacological treatment are proposed at the end of the article.

KEY WORDS : ADHD · Pharmacological Treatment · Practice Parameter.

접수완료 : 2007년 3월 5일 / 심사완료 : 2007년 3월 20일

Address for correspondence : Dongwon Shin M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University, School of Medicine, Jongno-gu, Pyeongdong 108, Seoul 110-746, Korea

Tel : +82.2-2001-2211, Fax : +82.2-2001-2213, E-mail : ntour@unitel.co.kr

서 론

주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity disorder, 이하 ADHD) 진단이 확정된 후에는 환자의 증상, 기능, 환경, 합병증 등을 고려하여 종합적인 치료 계획을 세운다. 치료 계획은 환자의 상태 변화에 따라 지속적으로 검토 및 변경되는 것이 바람직하다.

일단 약물치료가 결정된 후에는 가족에게 약물 효과나 한계, 그리고 부작용에 대해서 충분한 정보를 준다. ADHD 약물치료는 식약청(Food and Drug Administration, FDA)에서 허가한 약을 일차적으로 고려한다. 약물 치료 후 나타나는 다양한 변화는 차후 약물 치료 계획을 수립 및 변경하는데 중요한 자료가 된다. 약물 치료, 전 후에 수집한 환자의 증상과 기능 부전 및 발달 상태에 대한 상세한 정보를 종합하여 약물 치료 중의 결정 과정에 활용한다. ADHD의 평가에 사용된 척도들은 치료 반응을 확인하는데도 유용하다.

정신자극제

정신자극제는 ADHD 치료에 효과적이다. 국내에서 사용 가능한 정신 자극제는 methylphenidate 제제들로서 국내에서 사용 가능한 정신자극제의 제형 및 용량에 대해서는 Table 1에 정리하였다. Table에 제시된 용량은 일반적인 지침이며 환자에 따라 다른 반응이 있을 수 있으므로 각 환자에 대해 개별적인 주의가 필요하다. 대체로, 정신자극제의 용량과 임상 반응과는 1차 선형(linear relationship)의 관계로 고용량을 쓸수록 증상은 감소하지만 부작용의 발현도 많아지게 된다. 초기 시작 용량은 소량으로 시작하며 약효와 부작용 등을 확인하면서 1~3주에 걸쳐 증량한다. 일정한 용량을 복용하는 환자를 적어도 일주 이상 관찰한 어른이 작성한 객관적인 척도가 용량 조절에 도움이 된다. ADHD 증상이 충분히 완화되거나, 부작용이 나타나 증량이 어렵거나, 최대용량에 도달할 때까지 증량한다. 최대 용량은 IR-methylphenidate와 Metadate®의 경우는 60mg/day로, Concerta®의 경우 72mg/day로 정해졌지만 성인이나 성인크기의 청소년의 경우 적절한 치료 효과를 위해 더 높은 용량이 필요할 수 있다.¹⁾

약물 투여가 시작된 후에는 보호자에게 부작용에 대해 질문한다. 치료를 시작하고 한 달 정도의 치료기간이 지나면 전체적인 치료의 진행 과정과 정신자극제 시도의 성공 여부, 장기간 유지 여부를 검토한다. 만약 정신자극제를 적정 용량으로 충분한 기간 동안 사용한 후에도 치료 반응이 없을 경우, 임상가는 ADHD 진단을 재고해 보아야 한다. 이는 환

Table 1. Available medications approved by food and drug administrations for ADHD in Korea

Generic class	Brand name	Duration of activity (hours)	How supplied	Usual dosing Range (mg/kg/day)	Typical starting dose	FDA Max/day	Formulation and mechanism
Methylphenidate	메칠펜®, 페니드®	3-4	5, 10mg tablet	0.3-2.0	5mg bid	60mg	Tablet of 50 : 50 racemic mixture D, l-threo-methylphenidate
Methylphenidate	Metadate® CD, 메타메이트 씨디	8	10, 20, 30 mg capsule; can be sprinkled	0.3-2.0	20mg qam	60mg	Two types of beads give bimodal delivery (30% immediate and 70% delayed release) of 50 : 50 racemic mixture D, l-threo-methylphenidate
Methylphenidate	Concerta®, 콘서트라 OROS	12	18, 27mg caplet	0.3-2.0	18mg qam	72mg	Osmotic pressure system delivers 50 : 50 racemic mixture D, l-threo-methylphenidate
Atomoxetine	Strattera®	24	10, 18, 25, 40, 60mg capsule	1.2	0.5mg/kg/day for 4 days ; then 1mg/kg/day for 4 days ; then 1.2mg/kg/day	1.4mg/kg/d or 100mg	Capsule of atomoxetine

자를 철저하게 다시 검사하라는 의미는 아니며, ADHD라고 여겨졌던 과거력의 정확성 등을 재 확인하여, 처음에 발견하지 못했던 공존 질환(기분 장애, 불안 장애, 발달 장애) 등이 있는지 평가한다. 이 시점에서 일차 진료의사는 소아정신과 전문의에게 의뢰를 고려한다.

1. Immediate-release(IR)-methylphenidate

효과가 몇 시간 정도만 지속되므로 하루 종일 증상을 조절하고 약효를 유지하기 위해 하루 3회 복용이 권장되고 있으나 실제로는 하루 두 번 복용에 그치는 경우가 많다. 국내 연구에서도 황준원 등²⁾의 연구에 의하면 IR-methylphenidate을 처방 하였을 때 하루 두 번 복용하는 경우가 78%, 세 번 복용하는 경우가 22% 였으며, 순응도를 보았을 때 오전 처방 순응률은 81%에 달하였지만, 오후 처방 순응률은 43%로 큰 차이를 보였다.

2. Long-acting form methylphenidate

Long-acting form은 IR-methylphenidate와 효과 면에서 동등하며 소아와 마찬가지로 청소년에서도 효과가 있다.³⁾ 이것은 IR형에 비해 비싸지만 학교에서 약을 먹지 않아도 되어 환자와 가족에게 큰 편의를 주었다. 즉 치료를 좀더 사적으로 만들고, 학교에서의 stigma를 피할 수 있게 하여 약물 순응도를 올릴 수 있다. 치료자는 short-acting form으로 적당한 용량까지 증량한 후 long-acting form으로 옮겨 갈 필요가 없이 long-acting form을 치료 시작 때 첫 번째 약물로 사용할 수 있다. 현재 우리나라에서 사용 가능한 long-acting form에 대해 아래에 기술하였다.

1) Concerta®(OROS-methylphenidate)

Concerta®는 d, 1-threo-methylphenidate의 50 : 50 라세미 혼합물을 삼투압 펌프 과정을 통해 전달한다. OROS-methylphenidate 18mg은 초기 4mg bolus 이후, 하루 3회 IR-methylphenidate 5mg 용량이 ascending profile로 전달된다.⁴⁾ OROS-methylphenidate는 처음 18mg으로 시작하여 일주 간격 동안 54mg/kg까지 증량 할 수 있다.⁵⁾ 만약 약 효과가 없을 땐, IR-methylphenidate를 반응을 보면서

반복 용량으로 조절한다.⁶⁾ 국내 연구에서는 김봉석과 박은진⁷⁾ 이 Concerta®를 baseline 25.3mg±11.2mg, 3주 후 31.3mg±13.2mg 사용하였을 때 효과적이고 안전하였다고 보고하였다.

2) Metadate®

Metadate®는 IR-methylphenidate와 extended-release-methylphenidate (ER-methylphenidate)가 30 : 70의 비율로 섞인 2가지 형태의 bead를 포함하고 있다. 20mg Metadate®는 IR-methylphenidate 6mg과 ER-methylphenidate 14mg으로 투약 후 1.5시간 뒤 첫번째 최고농도와 4.5시간 후 두 번째 최고 농도를 이루게 된다.⁸⁾

3. 학령 전 아동의 치료

미국의 National Institutes of Mental Health(NIMH)의 후원으로 시행되고 있는 Preschool ADHD Treatment Study (PATS)연구 결과 중 일부가 최근에 보고되고 있다. 이에 따르면 IR-methylphenidate는 학령전기 아동에게도 효과적이기는 하지만 학령기 아동에 비해 effect size는 작다.⁹⁾ 1년 이상 methylphenidate를 투여한 결과, 유의한 성장 저하가 보고되어 학령전기 아동의 경우, 약물의 득과 실에 대한 충분한 고려가 필요하다.¹⁰⁾

4. 청소년기 및 성인의 Stimulant 치료

최근의 연구 결과들은 청소년기에도 어린 아동의 경우와 비교하여 마찬가지로 stimulant의 효과가 있다는 것을 보여 준다.^{3,11)} 또한 성인 ADHD에도 효과가 있다.¹⁾

Atomoxetine

Atomoxetine은 fluoxetine과 구조가 비슷하며 매우 선택적인 noradrenergic reuptake inhibitor로 presynaptic membrane에서 norepinephrine reuptake pump를 차단하여 intrasynaptic NE의 활성을 증가시킨다. 연구들에 의하면 ADHD 아동, 청소년, 성인의 치료에 있어서 위약보다 좋은 효과를 보였다.¹²⁻¹⁴⁾ Atomoxetine은 늦은 오후나 저녁

Table 2. Medications Used for ADHD in Korea, not approved by Food and Drug Administrations

Generic class	Brand name	How supplied	Typical starting dose	Max/day	Comments
Bupropion	Wellbutrin®, 웰경	100mg tablet	Lesser of 3mg/kg/day or 150mg/day	Lesser of 6mg/kg or 300mg, with no single dose>150mg	>Lowers seizure threshold >Usually given in divided doses, bid for children, tid for adolescents, for both safety and effectiveness
	Wellbutrin SR®, 웰부트린 서방정	150mg tablet			
Imipramine	염산이미프라민정®	25mg tablet	1mg/kg/day	Lesser of 4mg/kg/ or 200mg	>Obtain baseline ECG before starting imipramine and nortriptyline
Nortriptyline	센시발정®	10,25mg tablets	0.5mg/kg/day	Lesser of 2mg/kg or 100mg	

에 투약이 가능하다. Atomoxetine은 정신자극제에 비해 수면과 식욕에 미치는 영향이 상대적으로 적으나 오심과 진정
은 더 일으킬 수 있다. Atomoxetine은 1주 경부터 위약 보
다 효과가 좋았으나, 최대 효과는 6주경에 관찰되었으므로
충분한 치료적 용량으로 몇 주간 지속투여하는 것이 좋다고
제안한다.¹³⁾ 일반적으로 체내 농도를 atomoxetine 용량에 이
용하지는 않지만, 최근 atomoxetine 농도와 반응의 관련성
에 대한 연구가 있다.¹⁵⁾ 환자의 체내 농도가 800ng/ml 이상
일 때 ADHD증상 회복이 크다고 하였는데, 어떤 환자는
2.4mg/kg/day까지도 용량 증가가 필요했다. 용량이 증가할
수록 부작용의 보고도 많이 관찰되었다.

Atomoxetine 단독으로 ADHD와 불안장애가 동반된 환
자를 치료했을 때 ADHD증상과 불안이 모두 의미 있게 감
소하였다.¹⁶⁾

ADHD 치료에 식약청의 승인이 나지는 않았지만, 종종 사
용되는 약물을 아래에 기술하고, 그 중 일부를 Table 2에
정리한다. 이러한 2차 약물은 ADHD 치료에 승인된 약물에
비해 효과는 작지만, 행동 치료의 효과와는 비슷하다. 일부
에서는 2차 약물 사용 전에 행동 치료를 먼저 시도해 보기
도 한다. ADHD 치료승인 약물로 부분적인 효과 반응을 보
인 경우에는 행동 치료나 2차 약물을 추가하기도 한다.

Modafinil

FDA에서는 기면증의 치료제로 승인하였다. Modafinil은
특정한 시상하부 부위를 활성화 시키는 듯하다.¹⁷⁾ Modafinil
4mg/kg/day는 수면 부족이 없는 건강한 성인에서 인지 기
능을 향상 시켰다.¹⁸⁾ 성인 ADHD 환자에서 modafinil 치료는
단기와 시각 기억, 공간 계획, 각성, 정확성을 향상시켰다.¹⁹⁾
ADHD아동(7~17세)에 대한 9주간의 연구를 통해 modafinil
film-coated tablet 평균 316±90mg/day의 용량에 학교
와 집에서 ADHD증상의 저하를 보였다.²⁰⁾ Biederman 등의
ADHD 아동을 대상으로 한 이중 맹검 위약 연구에서 300mg/
day 용량에서 증상 호전을 보였다.²¹⁾

Bupropion

FDA에서 우울증과 금연 치료 보조제로 승인한 bupropion
은 immediate release(IR), sustained release(SR), ex-
tended release(ER)의 3가지 형이 있다. ADHD 아동과 청
소년에서 bupropion IR이 좋은 효과를 보였다는 몇 개의 보
고들이 있다.^{22,23)} 13세에서 18세의 청소년들에서 bupropion
의 반감기가 12시간 정도이므로, bupropion SR을 2회 분복

하는 것이 제안된다. Bupropion은 과민과 불안을 일으킬 수
있으며 틱 악화가 보고되기도 하였다.²⁴⁾ 성인에서 bupropion
용량과 반응 기간 지연(6~8주) 등은 우울증 치료 때와 비슷
하다. Seizure 위험을 줄이기 위해 분복하거나 long-acting
을 사용하는 것이 좋다. 한번 복용량이 IR 형은 150mg, SR
형은 200mg, ER형은 300mg이 넘지 않는 것이 좋다.^{25,26)}

삼환계 항우울제

삼환계 항우울제는 methylphenidate 효과가 부족하거나
tic을 악화시키거나 정서적 문제를 악화시킬 때, 약물 남용
의 가능성이 있거나, 기분장애의 과거력 또는 가족력이 있
거나, 틱 또는 뚜렛 장애의 가족력, 정신자극제로 인한 불쾌
감을 피하기 위해 사용을 고려한다.

Imipramine은 삼환계 항우울제로 norepinephrine 흡수
를 억제한다. 6세 이상의 아동은 하루에 10mg으로 시작하
여 8세까지는 20mg씩, 14세까지는 20~50mg씩, 14세 이
상에서는 50~80mg씩 10일 이상의 간격을 두고 증량한다.
성인은 25mg로 시작하여 150mg까지 증량할 수 있다.^{27,28)}
Nortriptyline도 치료제로 사용되고 있으며 사용 용량에 대
하여 Table 2에 정리하였다.

Alpha-agonists(clonidine과 guanfacine)

현재 우리 나라에서 시판되지 않는 약이지만, clonidine과
guanfacine은 ADHD아동에서 틱 장애, 난폭함, 불면증이 동
반될 때나 정신자극제나 다른 약물들의 효과가 불충분하거
나 사용할 수 없을 때 ADHD 아동에 처방되어 왔다. Clonidine
은 imidazoline 유도체인 alpha-2-noradrenergic drugs으
로 inhibitory presynaptic autoreceptor를 자극하여 nora-
renaline의 분비를 감소시킨다.²⁹⁾ Clonidine은 주로 고혈압
치료에 사용된다.³⁰⁾

Clonidine이 ADHD 증상을 감소시키지만, 전반적인 효과
는 정신자극제에 비해 적으며 atomoxetine, 삼환계 항우울제,
bupropion보다도 적은 것으로 여겨진다.³¹⁾ Clonidine은 특
히 ADHD와 품행 장애, 틱 장애, ADHD와 관련된 수면장애
가 동반된 경우 효과적일 수 있다.³²⁻³⁴⁾

Clonidine은 점진적인 용량 조절이 필요하여, 아침과 저녁
2회 복용법으로 2주에 걸쳐 서서히 3~5µg/kg/day까지 증량
한다. 효과 판정은 충분한 용량을 6주 사용한 후 시행한다.

주의력 증상 보다는 과잉행동과 충동성에 좀더 효과적이
라고 알려져 있으며, 최근에는 clonidine을 ADHD의 주 치
료제로 사용하기 보다는 동반된 틱이나 정신자극제로 인한

불면증에 보조적으로 사용한다. 기대하는 효과를 얻을 수 없을 때는 1~2주에 걸쳐 서서히 중단하여야 한다. 갑작스런 중단으로 반응성 고혈압과 틱이 발생할 수 있으므로, clonidine 치료의 시작과 중단 때 보통 심전도 검사는 필요하지 않으나, 혈압 측정은 한다.³⁵⁾

Guanfacine은 clonidine과 유사하지만 좀더 선택적인 alpha-2 adrenergic agonist이다. Guanfacine의 장점은 clonidine에 비해 진정작용이 적으며 작용 시간이 길다는 것이다.³⁶⁾ ADHD와 동반된 틱 장애가 있는 학령기 아동을 대상으로 한 개방 표지(open-label) 연구에서 하루에 guanfacine 용량을 0.5mg 2회에서부터 1.0mg 3회로 복용 시켰을 때 틱과 ADHD증상 모두에서 감소가 있었다.³⁷⁾

약물부작용 및 고려사항들

1. 정신자극제

가장 흔한 부작용은 식욕의 감퇴, 체중 감소, 불면, 그리고 두통이다. 덜 흔한 부작용으로는 틱, 감정적 불안정과 자극과민성, 피부발진, 구토, 어지럼증, 혈압의 변화 등을 들 수 있다. Methylphenidate의 위약-대조군 연구들에 대한 meta-analysis에 따르면 흔히 보고되는 부작용은 다음과 같다. 가장 흔한 부작용은 식욕저하였으며, 이어서 불면, 두통, 복통, 졸림, 불안, 어지럼증 등의 순으로 보고되었다. 이중 졸림과 불안을 제외한 나머지 부작용은 위약 군에 비해 통계적으로 유의한 차이를 보였다.³⁸⁾

부작용이 발생하는 경우에는 그 증상의 심각도를 평가해야 하며, 환자의 건강을 저해하지 않는 부작용과 기능의 저하를 가져오는 심각한 부작용을 구별해야 한다. 정신자극제와 연관된 대부분의 부작용은 주로 치료 초기에 발생하고, 대체로 경미하며 일시적이므로, 치료 없이도 해결된다.³⁹⁾ 그럼에도 불구하고 식욕부진, 체중감소, 두통, 불면, 틱 등의 증상들은 methylphenidate로 치료하는 중에 해소되지 않을 수 있다는 보고들도 있다.⁴⁰⁾ 부작용이 지속된다면 용량의 감량을 고려해야 하며, 다른 정신자극제나 비정신자극제의 시도를 고려해야 한다. 과량 투여 시에는 심망, 혼돈, 진전, 발한, 구토, 근육경련 등을 유발할 수 있다. 한 가지의 특정한 정신자극제가 환자의 ADHD 증상에 가장 효과적이면서 동시에 문제가 되는 부작용을 경험한다면, 추가적인 약물치료(adjunctive pharmacotherapy)를 고려할 수 있다.

1) 불면 및 식욕부진

불면이 생겼을 경우 이것이 약물에 의한 것인지 약물 효과가 소실되면서 행동문제가 악화 또는 재발한 것인지를 구

별하는 것이 중요하다. 전자의 경우 낮 시간의 자극제 용량을 줄이는 것으로 충분하며, 후자의 경우에는 저녁에 한 차례 더 투약하는 것이 도움이 된다.⁴¹⁾

정신자극제로 인해 유발된 불면증에는 소량의 clonidine, trazodone, 또는 antihistamine 등이 유용하다. 최근에 3mg 용량의 melatonin이 정신자극제를 투여 받은 ADHD 아동의 수면을 개선하는 데 효과적이라는 보고가 있었고, cyproheptadine이 정신자극제에 의한 식욕 부진을 줄인다는 보고가 있었다.^{42,43)}

2) 틱(Tic)

1974년에 처음으로 Golden이 과잉행동을 치료하기 위해 methylphenidate 10mg을 투여 받은 9세 소년에서 뚜렛 장애가 발생했다는 보고를 한 이후, 지금까지 정신자극제와 틱, 또는 뚜렛 장애와의 연관성에 대한 많은 연구가 있었다. 정신자극제가 틱을 얼마나 빈번하게 유발하는가는 명확하지 않다. 최근의 immediate-release와 장기 지속형 정신자극제 모두를 대상으로 한 이중 맹검 임상 연구에서는 정신자극제가 위약에 비해 틱의 빈도를 높이지 않는 것으로 보고되었다.^{44,45)} 평균적으로, ADHD와 틱을 공존질환으로 갖고 있는 아동들의 경우 정신자극제를 투여했을 때 틱의 감소를 보였으며, 이런 효과는 1년 후에도 지속되었다.^{46,47)} 반면에 몇몇 연구에서는 정신자극제가 새로운 틱을 발생시키거나 기존의 틱을 악화시킨다고 보고하고 있고 이를 지지하는 통제된 연구가 있다.⁴⁸⁻⁵¹⁾

3) 자극과민성(irritability)/감정적 불안정성

정신자극제가 활성이 있을 때(낮 동안) 존재하는 공격성/감정 불안정성과 자극제 효과가 없어진 저녁시간에 증가되는 과잉행동/충동성("rebound")을 구별하는 것이 중요하다. 후자 쪽의 빈도가 더 높으며, ADHD 아동에서 늦은 오후와 저녁 시간에 행동이 악화되는 것은 심지어 위약을 투여했을 경우에도 나타나는 현상이다. 이런 경우 늦은 오후에 아침보다 적은 용량의 immediate-release stimulant를 투여하는 것이 도움이 된다.

환자가 분명히 자극제가 활성화된 시간 동안에 자극제에 의해 좀 더 공격적이 되거나 감정적으로 불안정해졌다면, 다른 자극제로 바꾸거나 비정신자극제로 변경한다. 이런 행동이 치료 전에는 없었고 정신자극제의 부작용이 확실하다면, 항정신병약물이나 기분안정제의 병용은 권하지 않는다.

4) 경련

대부분의 연구들은 정신자극제가 정상의 뇌파소견을 보이거나 이전의 경련의 병력이 없었던 아동에서는 뇌파의 변화나 새로운 경련의 발생을 일으키지 않는다는 일관된 연구

결과를 보고하고 있다.⁵²⁻⁵⁴⁾ 그러나 경련의 병력이 있는 아동에서 methylphenidate의 사용이 경련의 빈도를 증가시켰다는 보고가 있으므로 경련의 병력을 가진 환아에서는 정신 자극제의 투약에 있어 주의를 요한다.⁵³⁾

하지만 간질은 정신자극제 투여의 금기가 되지 않는다. Methylphenidate는 경련이 잘 조절되는 상태에서는 대부분의 경련성 질환을 동반한 ADHD 아동 및 청소년에서 안전하고 효과적이다.⁵³⁻⁵⁵⁾ 경련의 빈도는 조심스럽게 감시되어야 하며, 빈도가 늘어나거나 새로 발생했다면 methylphenidate를 중단한다. Dextroamphetamine은 좋은 대체약물이다.

5) 심혈관계에 미치는 부작용

정신자극제가 심혈관계에 미치는 영향에 대한 많은 연구가 있었는데, 대체로 혈압과 맥박수에 대한 연구였다. 여러 연구에서 정신자극제가 혈압이나 맥박수에 유의한 변화를 가져오지 않는다는 결과를 보고하였다.⁵⁵⁾ Knights와 Hinton⁵²⁾은 methylphenidate를 6주간 사용하였을 때, 이완기 혈압이 평균 2.7mmHg 상승하였고, 심박수도 분당 15.6회 상승하였으며 위약군과 비교할 때, 통계적으로 유의한 차이가 있었다고 하였지만, 이러한 정도의 혈압과 심박수 변화는 임상적으로는 의미가 없었다.

6) 기타 부작용

2005년에 FDA에서는 135가지의 Concerta[®]의 정신과적 부작용과 심혈관계 부작용을 검토하였다. 정신과적인 부작용에는 15례의 초조와 행동문제, 12례의 정신증, 6례의 수면장애, 4례의 강박행동, 2례의 우울 또는 조증 증상이 포함되었으나, 이러한 빈도는 ADHD 집단에서 이러한 정신과적 증상들을 갖고 있는, 양극성 장애와 같은 심각한 공존질환들이 많다는 것을 고려할 때 기대되는 기저치보다 더 높은 것은 아니다. Methylphenidate의 사용 중에 발생한 환각, 망상, 조증 등의 정신병적 증상들에 대한 증례보고가 있었으나, 그 중 몇몇 증례는 methylphenidate와 다른 정신자극제가 incipient psychiatric disorder를 드러냈을 것이라고 제시하였다.⁵⁶⁻⁵⁹⁾ Cherland와 Fitzpatrick⁶⁰⁾은 정신자극제로 치료받은 98명의 아동에 대한 후향적 연구에서 9명이 정신증 양상의 증상(7명은 methylphenidate의 사용, 2명은 pemoline을 사용)을 보였다고 보고하였으나, 후에 이중 2명은 양극성 기분 장애, 1명은 비정형적 자폐증(pervasive developmental disorder, not otherwise specified, PDD, NOS)로 진단되었다고 하였다. 그러나 이 연구는 후향적 연구인 만큼, 평가가 표준화되어 있지 못하고, 추적관찰도 일관되지 못한 단점이 있다. ADHD 아동들의 부모들에게는 약물 치료에 의해 정신상태의 변화가 유발되면 보고하도록 교

육해야 하지만, 초조감이나 정신증은 자극제의 부작용이 아니라 드물고 예측 불가능한, 개인특유의 반응으로 보아야 한다. 남자의 경우 trazodone 투여 후에 priapism이 발생할 수 있음에 주의해야 한다.⁶¹⁾

7) 성장에 미치는 영향

장기간 정신자극제를 투여하는 아동들은 적어도 일 년에 2회 키와 체중을 측정하는 것이 바람직하다. Spencer⁶²⁾는 횡단면적 연구들을 분석하였는데, 아동기에는 대조군에 비해서 신장의 저하가 없고, 사춘기에는 작지만 통계적으로 유의미한 차이가 있으며, 성인기에는 차이가 없다고 보고하였다. 2년간 정신자극제 투여 후 대조 군에 비해 성장의 감소를 보였고, Concerta[®] 21개월 추적연구에서는 약간의, 통계적으로 유의하나 임상적으로는 별 의미가 없는 정도의 성장 및 체중증가율을 보였다.^{63,64)} 현재까지 정신자극제 치료와 최종적인 성인기 신장을 유의미한 정도로 감소시킨다는 근거는 없다.⁶⁵⁾ Schultz 등⁶⁶⁾은 methylphenidate의 사용전과 후의 혈청 growth hormone 및 prolactin, somatomedin 등의 일중 농도를 비교하였는데, 유의한 차이를 발견하지 못하였고, 이를 근거로 methylphenidate의 사용으로 인한 성장의 저하가 hypothalamic-pituitary somatomedin axis의 변화와 관계가 없음을 주장하였다. 환자가 정신자극제 투여 1년 후에 신장 또는 체중에서 percentile 10 point 이상 저하된다면 다른 종류의 약물을 고려할 수 있다.

8) 약물 휴가(drug holiday)

Methylphenidate를 투여중인 환아들에서 1) 약물에 의한 부정적인 효과인 식욕부진, 체중저하, 성장억제, 수면장애, 또는 장기적인 효과들의 일시적인 제거, 2) 임상적으로 약물 치료 필요성을 재평가, 3) 약물이 필요 없는 상황에서는 사용하지 않는 것이 좋다는 보호자들의 인식의 만족 등의 이유로 일정한 규칙 하에 약물을 중단하는 것을 약물 휴가(drug holiday)라고 한다. 하지만 약물 휴가가 이 약물의 안정성을 증가시키는지 여부는 아직 논란 중이다. 한 연구에서는 40명의 환아들에게 주말 동안 약물 휴가를 적용하였을 때 불면과 식욕 억제가 완화되었으며 ADHD 증상을 주말(부모 보고) 또는 월요일(교사 보고)에 유의미하게 증가시키지 않았다.⁶⁷⁾ 반면 임상적으로 이러한 약물 휴가를 실시하여 본 의사들은 아동들이 약물을 재 시작하였을 때 1~3일 정도 적응하는 시기가 필요하다고 보고하고 있다. 또 이를 경험해 본 아동들은 약한 부작용을 경험하고 약물효과가 일관되지 못하다고 느낀다고 한다.

즉, 약물 휴가를 원칙적으로 실시하거나, 약물휴가를 전혀 실시하지 않거나, 약물이 필요한 경우와 그렇지 않은 경우

를 선별하여 선택적으로 약물 휴가를 실시하는 등의 전략이 가능하며, 이를 실시하는 경우 주말이라도 아이가 운전을 하거나 하여 위험한 상황에 놓일 수 있는지 등을 면밀히 평가하는 것이 요구된다. 어떤 전략을 선택할 것인가를 결정할 때 가장 중요한 것은 상황에 따른 임상적인 판단이다.

9) 의존 가능성

어린 시절에 정신자극제에의 노출이 감작을 유발하고, 교차감작에 의해 성인기에 약물의 남용을 유발한다는 가설이 제기되었으나, 현재까지의 임상 연구 결과들은 ADHD 환자들에서 이후의 물질 남용을 유발하기보다는 충동적 행동을 비롯한 ADHD 증상을 호전시키고 품행장애와 반사회적 인격장애로의 발전을 막음으로써 오히려 물질남용으로부터 보호하는 역할을 한다고 보고한다.⁶⁸⁾

10) 돌연사(sudden death)

2005년 Health Canada에서는 Adderall® XR에 의한 20례의 돌연사를, FDA에서는 12례의 돌연사를 보고하였다. 하지만 일반 소아 인구에서 돌연사가 1.3~8.5 patients-years의 비율로 나타난다는 사실이 중요하다.⁶⁹⁾ Adderall®에 의한 돌연사의 비율은 100,000 patient years 당 0.5명이며, methylphenidate에 의한 것은 100,000 patients years당 0.19이다. 현재까지의 자료로는 Adderall® XR이 건강한 사람에게서 돌연사의 위험 요소가 된다고 결론지을 수 있는 근거는 없으며, 단지 기존의 심장질환을 가진 모든 환자들은 정신과적 약물을 시작하기 전에 면밀한 평가를 필요로 한다. 건강한 사람에서 자극제 치료를 시작하기 전에 일상적으로 심장 검사(ECG)를 시행해야 한다는 근거는 현재 없다.

11) 장기적인 부작용

Long-acting stimulants에 대한 최근 임상 연구들은 혈액학적, 생화학적 이상을 포함하여 의미 있는 의학적 부작용이 없다는 것을 확인하였다.^{44,45,70-72)} ADHD에서 장기간 정신자극제 치료에 대한 연구의 meta-analysis는 이것이 물질남용의 위험을 높이기보다는 오히려 보호적인 효과를 갖는다는 결론을 내렸다.⁶⁸⁾ 불면, 식욕 저하, 체중 감소, 두통 등의 부작용은 지속적인 것으로 나타났다.^{73,74)} Adderall® XR의 장기투여 연구에서 84명(15%)의 환자가 부작용 때문에 약을 중단했으며,⁷⁵⁾ Dextroamphetamine 또는 methylphenidate를 투여한 아동들과 위약을 비교한 연구에서는 6개월 투여 기간 동안 정신자극제가 위약에 비해 더 높은 빈도의 틱을 유발하지 않았고 methylphenidate가 위약에 비해 불안이나 우울을 더 많이 유발하지 않았다.^{51,74)} 정신자극제의 장기간 사용에 의해 유발되는 부작용에 주의해야 하지만, 심

각한 의학적 합병증을 동반하지는 않으며, 정도에 있어 경도에서 중등도이고, 일반적으로 용량의 조절이나 약물의 변경에 반응한다.

2. Atomoxetine

Atomoxetine이 위약에 비해 더 많이 보이는 부작용은 소화기증상, 진정, 식욕감소 등이다. 이런 부작용들은 대체로 용량 조절에 의해 해결 가능하거나 시간이 지남에 따라 약화된다. 불편감이 지속된다면 atomoxetine은 점차 감량해서 중단하고 다른 약물을 시작해야 한다. 두 명의 환자에서 심한 간 질환(둘 모두 회복됨)이 보고되었으나, 6,000명의 환자를 대상으로 한 임상시험에서는 간독성의 근거는 발견되지 않았다. 황달이나 검은 소변, 그 외 간 질환의 증상이 발생한 환자에서는 atomoxetine을 중단해야 한다. 치료 중에 일상적인 간 기능 추적은 필요하지 않다.

3. 기타 약물

Bupropion은 경도의 불면과 식욕 감퇴를 유발할 수 있다. 삼환계 항우울제는 구갈, 진정, 변비, 시력의 변화, 빈맥과 같은 항콜린성 부작용을 빈번히 일으킨다. 이런 부작용이 지장을 초래한다면 용량의 감량 또는 중단이 요구된다. Alpha-agonist의 부작용은 진정, 어지럼증, 저혈압 등이 있다. Clonidine의 용량 조절 후에 심박동과 혈압의 유의미한 변화를 보인 아동 20례가 보고되었고, methylphenidate와 clonidine의 병합 치료 후에 4례의 사망 보고가 있다. 일부 연구들은 clonidine과 사망과의 사이에 원인론적 연관성에 의문을 제기했지만, 혈압과 맥박은 정기적으로 측정할 필요가 있으며, alpha-agonist의 갑작스러운 중단을 피해야 한다. 환자와 가족에게는 어지럼증, 별 다른 이유 없는 심박동의 변화 등이 있을 경우 보고하도록 교육한다.

4. 우리나라의 경우

국내 연구는 김봉석과 박은진⁷⁾의 연구가 유일한데, 569명의 ADHD 아동을 대상으로 한 연구에서 concerta® 투여 후에 119명(20.7%)이 한 가지 이상의 부작용을 경험하였다고 보고되었다. 가장 많은 빈도로 나타난 부작용은 식욕부진(12.5%)이었으며, 불면(8.2%), 두통(3.5%), 오심(2.6%) 순으로 많았다. 기존에 IR-methylphenidate를 사용하던 군과 처음 Concerta®를 사용한 군 사이에 부작용의 유의미한 차이는 없었다.

권고사항

권고사항 1. ADHD환자의 치료 계획은 증상과 기능에 걸쳐

통합적으로 이루어지는 것이 바람직하다.

권고사항 2. ADHD 약물 치료는 부작용에 유의하면서 식품의약품 안전청에서 ADHD 치료 약물로 인정한 약물의 사용을 원칙으로 한다.

권고사항 3. 위의 약물로 충분한 치료 효과가 없을 경우, 진단을 주의 깊게 재 검토하고, 행동 요법과 약물 요법을 함께 하는 것도 고려한다.

권고사항 4. 약물 치료를 하는 동안 약물과 관련된 부작용의 발생 및 악화에 대한 주의를 한다.

권고사항 5. 약물에 대한 효과가 확실하여 학습, 가족, 그리고 사회적인 기능이 정상화 된 뒤에는 약물 단독 요법만으로 치료하는 것이 바람직하다.

권고사항 6. ADHD 증상이 있고 기능장애를 야기하는 한에는 약물치료를 지속할 것을 권한다.

권고사항 7. ADHD 환자가 약물에 적정 반응을 보이지 않거나, 공존질환이 있거나, 혹은 가족 간 스트레스를 경험할 경우, 약물 치료와 함께 심리사회적 치료를 병행하는 것을 추천한다.

중심 단어 : 주의력결핍 과잉행동장애 · 약물치료 · 치료 권고안.

References

- 1) Biederman J, Mick E, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Harpold T, et al. A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2006;59:829-835.
- 2) Hwang JW, Kim BN, Cho SC. Compliance study of methylphenidate IR in the treatment of ADHD. *J Kor Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;15:160-167.
- 3) McGough JJ, McBurnett K, Bukstein O, Wilens TE, Greenhill L, Lerner M, et al. Once-daily OROS methylphenidate is safe and well tolerated in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16:351-356.
- 4) Swanson J, Gupta S, Lam A, Shoulson I, Lerner M, Modi N, et al. Development of a new once-a day formulation of methylphenidate for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. Proof-of concept and proof-of product studies. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:204-211.
- 5) Stein MA, Sarampote CS, Waldman ID, Robb AS, Conlon C, Pearl PL, et al. A dose-response study of OROS methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2003;112:e404.
- 6) Greenhill LL, Swanson JM, Vitiello B, Davies M, Clevenger W, Wu M, et al. Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: the MTA titration trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;49:180-187.
- 7) Kim B, Park E. An observational study for evaluation of efficacy, safety and parental satisfaction of methylphenidate-OROS in children with ADHD. *J Kor Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;16:279-285.
- 8) Greenhill L, Findling RL, Swanson JM, MPH MR ADHD study group. A double-blind, placebo-controlled study of modified-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2002;109:e39.
- 9) Swanson J, Greenhill L, Wigal T, Kollins S, Stehli A, Davies M, et al. Stimulant-related reductions of growth rates in the PATS. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1304-1313.
- 10) Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, McCracken J, Riddle M, Swanson J. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1284-1293.
- 11) Smith BH, Pelham WE, Gnagy E, Yudell RS. Equivalent effects of stimulant treatment for ADHD during childhood and adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:314-321.
- 12) Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 2001; 08:e83.
- 13) Michelson D, Allen AJ, Busner J, Casat C, Dunn D, Kratochvil C, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2002;159:1896-1901.
- 14) Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, et al. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry* 2003;53:112-120.
- 15) Witcher JW, Long A, Smith B, Sauer JM, Heilgenstein J, Wilens T, et al. Atomoxetine pharmacokinetics in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:53-63.
- 16) Kratochvil CJ, Newcorn JH, Arnold LE, Duesenberg D, Emslie GJ, Quintana H, et al. Atomoxetine alone or combined with fluoxetine for treating ADHD with comorbid depressive or anxiety symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:915-924.
- 17) Lin JS, Hou Y, Jouvett M. Potential brain neuronal targets for amphetamine-, methylphenidate-, and modafinil-induced wakefulness, evidenced by c-fos immunocytochemistry in the cat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:14128-14133.
- 18) Baranski JV, Pigeau R, Dinich P, Jacobs I. Effects of modafinil on cognitive and meta-cognitive performance. *Hum Psychopharmacol* 2004;19:323-332.
- 19) Turner DC, Clark L, Dowson J, Robbins TW, Sahakian BJ. Modafinil improves cognition and response inhibition in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2004;55:1031-1040.

- 20) Greenhill L, Biederman J, Boellner SW, Rugino TA, Sangal RB, Earl CQ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:503-511.
- 21) Biederman J, Swanson JM, Wigal SB, Boellner SW, Earl CO, Lopez FA. A comparison of once-daily and divided doses of modafinil in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2006;67:727-735.
- 22) Conners CK, Casat CD, Gualtieri CT, Weller E, Reader M, Reiss A, et al. Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1314-1321.
- 23) Barrickman L, Perry P, Allen A, Kuperman S, Arndt SV, Herrmann KJ, et al. Bupropion versus methylphenidate in the treatment of ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:649-657.
- 24) Spencer T, Biederman J, Steingard R, Wilens T. Bupropion exacerbates tics in children with ADHD and Tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32:211-214.
- 25) Daviss WB, Perel JM, Rudolph GR, Axelson DA, Gilchrist R, Nuss S, et al. Steady-state pharmacokinetics of bupropion SR in juvenile patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44:349-357.
- 26) Daviss WB, Perel JM, Birmaher B, Rudolph GR, Melhem I, Axelson DA, et al. Steady-state clinical pharmacokinetics of bupropion extended-release in youths. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1503-1509.
- 27) Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric dosage handbook, 11th ed. Ohio: Lexi-Comp;2004.
- 28) Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder - first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13 suppl(1):7-30.
- 29) Buccafusco JJ. Neuropharmacologic and behavioral actions of clonidine: interactions with central neurotransmitters. *Int Rev Neurobiol* 1992;33:55-107.
- 30) Roden DM, Nadeau JHJ, Primm PK. Electrophysiologic and hemodynamic effects of chronic oral therapy with the alpha2-agonists clonidine and tiamenidine in hypertensive volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:648-654.
- 31) Hunt RD, Inderaa RB, Cohen DJ. The therapeutic effect of clonidine and attention deficit disorder with hyperactivity: a comparison with placebo and methylphenidate. *Psychopharmacol Bull* 1986;22:229-236.
- 32) Connor DF, Fletcher KE, Swanson JM. A meta-analysis of clonidine for symptoms of ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1551-1559.
- 33) Singer HV, Brown J, Quaskey S. The treatment of ADHD in Tourette's syndrome: a double-blind placebo controlled study with clonidine and desipramine. *Pediatrics* 1995;95:74-81.
- 34) Wilens TE, Biederman J, Spencer T. Clonidine for sleep disturbances associated with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:424-426.
- 35) Gutgesell H, Atkins D, Barst R, Buck M, Franklin W, Humes R, et al. AHA scientific statement: cardiovascular monitoring of children and adolescent receiving psychotropic drugs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:979-982.
- 36) Horrigan JP, Barnhill LJ. Guanfacine for treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in boys. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1995;5:215-223.
- 37) Seahill L, Chappell PB, Kim YS, Schultz RT, Katsovich L, Shepherd E, et al. A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:1067-1074.
- 38) Schachter HM, Pham B, King J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescent? A meta-analysis. *CMAJ* 2001;165:1475-1488.
- 39) American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: treatment of the school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001;108:1033-1044.
- 40) Greenhill LL, Halperin JM, Abikoff H. Stimulant medications. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:503-512.
- 41) Green, WH. Child and adolescent clinical psychopharmacology. Baltimore: Williams & Wilkins;1991.
- 42) Tjon Pian Gi CV, Broeren JP, Starreveld JS, Versteegh FG. Melatonin for treatment of sleeping disorders in children with attention deficit/hyperactivity disorder: a preliminary open label study. *Eur J Pediatr* 2003;162:554-555.
- 43) Daviss WB, Scott J. A chart review of cyproheptadine for stimulant-induced weight loss. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:65-73.
- 44) Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, Swanson J, Wilens T, Palumbo D, et al. Randomized, controlled trial of OROS methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001;108:883-892.
- 45) Biederman J, Lopez FA, Boellber SW, Chandler MC. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of SLI381 (Adderall XR) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2002;110:258-266.
- 46) Gadow KD, Sverd J. Stimulants for ADHD in child patients with Tourette's syndrome: the issue of relative risk. *J Dev Behav Pediatr* 1990;11:269-271.
- 47) Gadow KD, Sverd J, Sprafkin J, Nolan EE, Grossman S. Long-term methylphenidate therapy in children with comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and chronic multiple tic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:330-336.
- 48) Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K. Side effects of methylphenidate in children with attention deficit/hyperactivity disorder: A systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics* 1990;86:184-192.
- 49) Ahmann PA, Waltonen SJ, Olson KA, Theve FW, Van Erem

- AJ, LaPlant RJ. Placebo-controlled evaluation of Ritalin side effects. *Pediatrics* 1993;91:1101-1106.
- 50) Efron D, Jarmann F, Baker M. Side effects of methylphenidate and dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics* 1997; 100:662-666.
- 51) Law SF, Schachar RJ. Do typical clinical doses of methylphenidate cause tics in children treated for attention-deficit hyperactivity disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38: 944-951.
- 52) Knights RM, Hinton GG. The effects of methylphenidate (Ritalin) on the motor skills and behavior of children with learning problems. *J Nerv Ment Dis* 1969;148:643-653.
- 53) Gross-Tsur V, Manor O, van der Meere J, Joseph A, Shalev RS. Epilepsy and attention deficit/hyperactivity disorder: is methylphenidate safe and effective? *J Pediatr* 1997;130:670-674.
- 54) Hemmer SA, Pasternak JF, Zecker SG, Trommer BL. Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. *Pediatr Neurol* 2001;24:99-102.
- 55) National Toxicology Program, US Department of Health and Human Services. NPT-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of methylphenidate. March: 2005.
- 56) Lucas AR, Weiss M. Methylphenidate hallucinosis. *JAMA* 1971; 217:1079-1081.
- 57) Young JG. Methylphenidate-induced hallucinosis: case histories and possible mechanisms of action. *J Dev Behav Pediatr* 1981; 2:35-38.
- 58) Bloom AS, Russell LJ, Weisskopf B, Blackerby JL. Methylphenidate-induced delusional disorder in a child with attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988;27:88-89.
- 59) Koehler-Troy C, Strober M, Malenbaum R. Methylphenidate-induced mania in prepubertal child. *J Clin Psychiatry* 1986;47: 566-567.
- 60) Cherland E, Fitzpatrick R. Psychotic side effects of psychostimulants: a 5-year review. *Can J Psychiatry* 1999;44:811-813.
- 61) James SP, Mendelson WB. The use of trazodone as a hypnotic: a critical review. *J Clin Psychiatry* 2004;65:752-755.
- 62) Spencer TJ, Biederman J, Harding M, O'Donnell D, Faraone SV, Wilens TE. Growth deficits in ADHD children revisited: evidence for disorder-associated growth delays? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1460-1469.
- 63) MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD Follow-up: Changes in Effectiveness and Growth After the End of Treatment. *Pediatrics* 2004;113:762-769.
- 64) Spencer TJ, Faraone SV, Biederman J, Lerner M, Cooper KM, Zimmerman B. Does prolonged therapy with a long-acting stimulant suppress growth in children with ADHD? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:527-537.
- 65) Kramer JR, Loney J, Ponto LB, Roberts MA, Grossman S. Predictors of adult height and weight in boys treated with methylphenidate for childhood behavior problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;29:513-528.
- 66) Schultz FR, Hayford JT, Wolraich ML, Hintz RL, Thompson RG. Methylphenidate treatment of hyperactive children: effects on the hypothalamic-pituitary-somatomedin axis. *Pediatrics* 1982; 70:987-992.
- 67) Martins S, Tramontina S, Polanczyk G, Eizirik M, Swanson JM, Rohde LA. Weekend holidays during methylphenidate use in ADHD children: a randomized clinical trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:195-206.
- 68) Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics* 2003;111:179-185.
- 69) Liberthson RR. Sudden death from cardiac causes in children and young adults. *N Engl J Med* 1996;334:1039-1044.
- 70) McCracken JT, Biederman J, Greenhill LL, Swanson JM, McGough JJ, Spencer TJ, et al. Analog classroom assessment of a once-daily mixed amethylphenidate/ethylphenidate formulation, SLI381 (Adderall XR), in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:673-683.
- 71) Greenhill LL, Findling RL, Swanson JM. A double-blind, placebo-controlled study of modified-release methylphenidate in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2002;109:e39.
- 72) Wolraich ML. Evaluation of efficacy and safety of OROS methylphenidate HCL (methylphenidate) extended release tablets, methylphenidate tid, and placebo in children with ADHD. *Pediatr Res* 2000;47:36A.
- 73) Charach A, Ickowicz A, Schachar R. Stimulant treatment over five years: adherence, effectiveness, and adverse effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:559-567.
- 74) Gillberg C, Melander H, von Knorring AL, Janols LO, Thernlund G, Hagglof B, et al. Long-term stimulant treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder symptoms: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:857-864.
- 75) McGough JJ, Biederman J, Wigal SB, Lopez FA, McCracken JT, Spencer T, et al. Long-term tolerability and effectiveness of once-daily mixed amethylphenidate/ethylphenidate salts (Adderall XR) in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:530-538.