

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TEDAVİSİNDE ATOMOKSETİN

Eyüp Sabri ERCAN *, Füsün ÇUHADAROĞLU ÇETİN **,
Nahit MOTOVALLI MUKADDES ***, Yankı YAZGAN****

ÖZET

Amaç: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) tedavisinde stimülanların oldukça etkin ve güvenilir oldukları bilinmekle birlikte yeni tedavi seçeneklerine de gereksinim duyulmaktadır. Son yıllarda DEHB tedavisinde oldukça önemli bir yer kazanmaya başlayan atomoksetin ile ilgili son bilgilerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** DEHB konusunda uzmanlaşmış bir grup araştırmacı temel veri tabanlarını araştırarak (Pubmed, Ovid, Medline vb.) atomoksetininin DEHB'de kullanımına ilişkin son bulguları değerlendirerek bu derleme yazısını hazırlamıştır. **Sonuçlar:** Bugüne kadar elde edilen veriler atomoksetinin DEHB tedavisinde oldukça etkin olduğunu, özellikle eşlik eden anksiyete, tik, alkol-madde kullanım bozukluğu olan olgularda çok önemli bir seçenek olduğunu göstermektedir. Atomoksetin tam gün etki elde edilmesi amaçlanan olgularda, stimülanlara dirençli veya tolere edemeyen olgularda ve günde tek doz ilaç alınmasının uygun olduğu durumlarda tercih edilebilecek bir ilaçtır. Bu güne kadar yapılmış araştırmalar atomoksetinin yan etki profilinin stimülanlara benzediğini göstermektedir. **Tartışma:** Atomoksetin DEHB tedavisinde etkin ve iyi tolere edilebilen bir seçenek olarak görülmektedir.

Anahtar sözcükler: Dikkat eksikliği, hiperaktivite, atomoksetin, tedavi.

SUMMARY: ATOMOXETINE FOR THE TREATMENT OF ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

Objective: Although it is known that stimulants for the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder were quite effective and reliable, alternative treatments are also needed. The aim of this article is to review the recent researches about atomoxetine which started to become important for the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in recent years. **Method:** A group of researchers that are specialized on Attention Deficit Hyperactivity Disorder prepared the review by searching the data bases (Pubmed, Ovid and Medline) about atomoxetine application for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **Results:** Up till now, findings about atomoxetine showed that it is quiet effective for the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and it is quite important alternative especially for the cases comorbid with anxiety, tic, and alcohol-substance abuse. Atomoxetine was preferred for the treatment of cases that needs 24 hour duration effect; shows resistance or intolerance to stimulants and situations that is appropriate to take one dose a day. According to recent review of researches about atomoxetin, it illustrates similar side effects with stimulants. **Discussion:** It seems that atomoxetine is effective and well tolerated alternative for Attention Deficit Hyperactivity Disorder.

Key words: Attention deficit, hyperactivity, atomoxetine, treatment.

GİRİŞ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) çocukluk çağında % 5-10, erişkinlikte ise % 4 oranında görülen çok yaygın bir bozukluktur (Polanczyk ve Jensen 2008). DEHB olan bireyler normal kontrollere oranla çok daha yüksek oranda antisosyal kişilik bozukluğu ve alkol-madde kullanım bozuklukları gibi psikiyatrik; kapasitenin altında okul başarısı gösterme veya okuldan atılma gibi akademik; sık kazaya uğrama, kazalara neden olma, sık boşanma, erken

yaşta gebelik, düşük iş başarısı veya işsizlik gibi sosyal risklere maruz kalmaktadırlar (Barkley 2004). DEHB çok önemli psikiyatrik, akademik ve sosyal sorunlara yol açabilen ciddi bir toplum sağlığı problemi olduğundan tanı ve tedavisi gün geçtikçe büyük önem kazanmaktadır. Bu bağlamda Kuzey Amerika'da, Avrupa'da ve ülkemizde DEHB tanı ve tedavisini standardize etmek için "DEHB Uygulama Kılavuzları" oluşturulmuştur (Taylor ve ark. 2004, Pliszka ve ark 2006, AACAP uygulama kılavuzu 2007, Ercan ve ark 2008). DEHB nörobiyolojik bir hastalık olduğundan tüm uygulama kılavuzları DEHB tedavisinde başta stimülanlar olmak üzere ilaç tedavisinin çok önemli bir yer tuttuğu konusunda kesin bir görüş birliği içerisindedir. 1950'li yıllardan beri DEHB tedavisinde en etkin ilaç

* Doç. Dr., Ege Üniv. Tıp Fak., Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir.

** Prof. Dr., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

*** Prof. Dr., İstanbul Üniv. İstanbul Tıp Fak., Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

**** Prof. Dr., Marmara Üniv. Tıp Fak., Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

grubu olarak stimulanlar kullanılmaktadır. DEHB tedavisinde stimulanların kısa ve uzun dönem etkinlik ve güvenilirlikleri son derece iyi olmakla birlikte (Biederman ve Spencer 2008) yeni tedavi seçeneklerine gereksinim olan çeşitli durumlar bulunmaktadır (Banaschewski ve ark. 2006).

DEHB’de Stimulan Dışı Tedavilere Gereksinim Duyulan Durumlar

- Stimulanlar DEHB olan olguların % 70-80’inde etkili olmakla birlikte, olguların % 20-30’unda yeterli etkinlik görülmemekte veya yan etkiler nedeniyle tedavi sürdürülememektedir.
- DEHB olan bazı olguların aileleri kırmızı reçeteye alınabildiği için stimulan kullanımına karşı önyargılı olabilmektedir.
- DEHB ile komorbid olarak Alkol-Madde Kullanım Bozukluğu, Ansiyete Bozukluğu veya Tik Bozukluğu olan olguların bir bölümünde stimulan dışı ilaç kullanımı gerekli olabilmektedir.

YÖNTEM

DEHB konusunda uzmanlaşmış bir grup araştırmacı temel veri tabanlarını araştırarak (Pubmed, Ovid, Medline vb.) atomoksetininin DEHB’de kullanımına ilişkin son bulguları değerlendirerek bu derleme yazısını hazırlamıştır. Araştırmacılar konuyla ilgili neredeyse tüm yayınlara ulaşma olanağı bulmuş ve yayınlanmış olan araştırmalar içerisinde metodolojik olarak üst düzey olanları değerlendirmeye almışlardır.

Atomoksetin

Atomoksetin DEHB tedavisinde FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanan ilk stimulan dışı ilaçtır. Son yıllarda DEHB etiyojisinde noradernalin mekanizmasının öneminin giderek daha iyi anlaşılmasıyla atomoksetinin DEHB tedavisinde yeri olabileceği düşüncesini akla getirmiştir. Spencer ve arkadaşları (1998) tarafından yetişkin DEHB’li olgularla gerçekleştirilen ilk kontrollü çalışma atomoksetinin DEHB’de etkili olabileceği görüşüne son derece önemli bir destek sağlamıştır. Cesaret verici başlangıç bulguları, kapsamlı ve güvenilir

yetişkin verileri ile desteklenmiş ve atomoksetinin çocuklarda DEHB tedavisine yönelik geliştirilmesine destek olmuştur (Spencer ve ark. 2006). Daha sonra yapılan kontrollü çalışmalar atomoksetinin çocuk ve erişkinlerde DEHB tedavisinde FDA tarafından onaylanan ilk ilaç olmasını sağlamıştır (Kratochvil ve ark. 2005, Michelson ve ark. 2001, 2002, 2003, Spencer ve ark. 2005). Son yıllarda yapılan kontrollü iki çalışmada (Svanborg ve ark. 2009, Takahashi ve ark. 2009) atomoksetinin İsveç ve Japonya’daki DEHB olan çocuklarda etkin ve güvenilir olduğu bildirilmiştir.

DEHB tedavisinde atomoksetin kullanımı

DEHB Uygulama Kılavuzlarında atomoksetin için başlangıç dozu 0.5 mg /kg/gün olarak verilmiş, 2 haftalık süreçte hedeflenen 1.2 mg /kg/gün doza çıkılması belirtilmiş, maksimum dozaj olarak 1.4mg /kg/gün ya da 100mg/gün önerilmiştir (Plizka ve ark. 2006, Taylor ve ark. 2004). Biederman ve Spencer (2008) 1.8 mg/kg/gün dozuna çıktığında iyileşmenin daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Bu doz çocuk ve adolesan çalışmalarında kullanılmış en yüksek doz olup, FDA tarafından onaylanmamıştır. Halihazırda önerilen atomoksetin dozajının Michelson ve arkadaşları (2001) tarafından yapılan doz belirleme çalışmasına dayanmakta olduğu ve çalışmada yavaş metabolize eden grubun yer alması nedeniyle düşük doz rejiminin benimsendiği öne sürülmüştür (Kratochvil ve ark. 2006). Oldukça yeni bir araştırmada (Takahashi ve ark. 2009), DEHB olan 245 Japon çocukta atomoksetinin etkin ve güvenilir olduğu ve 1.8 mg/kg/gün dozun 1.2 mg/kg/gün ve 0.5 mg/kg/gün dozlara göre daha etkin olduğunu bildirmişlerdir.

Diğer taraftan günde tek doz olarak verilen atomoksetin ile iki doz verilmesi arasında etkinlik olarak fark bulunmazken, iki doz verilmesi durumunda daha iyi bir tolerans profili elde edilebileceği ve akşam saatlerinde etkinliğin daha iyi olabileceği öne sürülmüştür (Biederman ve Spencer 2008). Atomoksetin hepatik 2D6 enzim sistemi tarafından metabolize edildiğinden, 2D6’yı inhibe eden ilaç tedavilerinin eklenme durumuna (fluoksetin, paroksetin, kinin vb.) dikkat edilmelidir.

Atomoksetinin Yan Etki ve Güvenlik Profili

Bugüne kadar yapılan çalışmalar atomoksetinin çocuk, ergen ve erişkinlerde oldukça iyi tolere edildiğini göstermektedir. İştah azalması, somnolans, kardiovasküler tonda ılımlı artış, başağrısı ve bulantı-kusma en sık görülebilen yan etkilerdir. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, suisid düşüncesi ve uzun dönemde büyüme üzerine etkiler atomoksetinin güvenlik profili bakımından en önemli noktalar olduğundan bu noktalar ayrıntılandırılacaktır:

Karaciğer Fonksiyonları

FDA onayından bu yana, atomoksetin kullanan 2 milyondan fazla hasta arasında iki vakada ciddi karaciğer problemi rapor edilmiştir. İlaç tedavisinin kesilmesinden sonra, her iki hasta da iyileşerek, karaciğer fonksiyonlarının normale döndüğü tespit edilmiştir. Bu tür durumların nadir görülmesi ve iki vakanın da iyileşmiş olması gerçeğine rağmen, ilaç tedavisine bağlı karaciğer problemleri akut karaciğer yetmezliği, karaciğer nakil ihtiyacı ya da ölümle sonuçlanabilecek durumlar yaratabilir. Eli Lilly yaptığı açıklamada atomoksetin ürün etiketine Aralık 2004'te "siyah kutu uyarısı" (black box warning) bir uyarı eklendiğini bildirmiştir. Uyarı, sarılık (cildin ve göz akınının sararması) ya da karaciğerde bozulma ile ilgili laboratuvar bulgularına rastlandığında ilacın kesilmesini belirtmektedir. Atomoksetin kullanan hastalarda kaşıntı, sarılık, koyu idrar, sağ üst karın bölgesinde hassasiyet ya da açıklanamayan grip benzeri belirtiler görüldüğünde hastaların hemen doktorlarıyla bağlantıya geçmeleri önerilmekte (Biederman ve Spencer 2008), rutin olarak karaciğer fonksiyonlarının izlenmesine ise gerek bulunmadığı belirtilmektedir (AACAP uygulama kılavuzu 2007).

Özkiyim Düşünceleri

Eylül 2005 tarihinde FDA atomoksetin tedavisi gören çocuklarda özkiyim eğilimi meydana gelebileceği konusunda uyarıda bulunmuştur. Atomoksetin ve plasebo tedavisi gören olgular karşılaştırıldığında atomoksetin tedavisi gören olgularda özkiyim düşüncesinin plasebo kullananlardan anlamlı olarak daha sık görüldüğü belirlenmiştir. On iki kontrollü çalışmada atomoksetin verilen 1357 olgudan 5'inde

özkiyim düşüncesi görülürken plasebo verilen 851 olgunun hiçbirisinde özkiyim düşüncesine rastlanmamıştır (Bangs ve ark. 2008). Atomoksetin alan olgulardan 1'inde özkiyim girişimi görülmüş, tamamlanmış özkiyime rastlanmamıştır. AACAP uygulama kılavuzunda atomoksetin ile özkiyim riskinin oldukça düşük olmasına karşın özellikle tedavinin başlarında dikkatle takip edilmesi önerilmektedir (AACAP uygulama kılavuzu 2007).

Uzun Dönemde Atomoksetin: Boy, Kilo ve Kardiovasküler sisteme etkileri

Oldukça yeni tarihlerde gerçekleştirilmiş olan iki çalışmada atomoksetinin uzun dönem etkinliği ve güvenilirliği (Kratochvil ve ark. 2006) ile beş yıl süreyle izlenen olgularda atomoksetinin büyüme üzerine etkisi araştırılmıştır (Spencer ve ark. 2006). Atomoksetin kullanımıyla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olan fakat klinik öneme sahip olmayan kan basıncı artışı belirlenmiştir. Beş yıl süren izlemde ise (Spencer ve ark. 2006) atomoksetinin büyüme üzerine hiç ya da çok az etkisi olduğu ancak bazı olgularda büyümede azalmanın sürebildiği belirtilmiştir. Özellikle ilk 18 ayda büyümenin bir miktar etkilenmediği ancak 2-3 yıllık süreçte normal gelişime dönüldüğü bildirilmiştir.

DEHB Tedavisinde Stimülanlar ve Atomoksetin: Hangisi daha etkin?

DEHB tedavisinde atomoksetin plaseboda anlamlı olarak daha etkin bulunmasına rağmen metilfenidat ve amfetaminle yapılan karşılaştırmalarda atomoksetinin stimülanlardan daha az etkin olduğu gösterilmiştir (Michelson ve ark. 2004, Wigal ve ark. 2004). Faraone ve arkadaşları (2003) tarafından gerçekleştirilen meta-analiz çalışmasında atomoksetinin etki boyutu 0.62 olarak bulunurken kısa etkili stimülanların 0.91, uzun etkili stimülanların etki boyutu 0.95 olarak bulunmuştur. Oldukça büyük öneme sahip olan bu meta analiz çalışması genel olarak DEHB tedavisinde stimülanların atomoksetine oranla belirgin olarak daha etkin olduğunu göstermesine karşın akıldaki tüm soruları giderecek üst düzey bir yöntemle sahip birebir karşılaştırma çalışmasına (head to head study) gereksinim duyulmuştur. Haziran 2008'de Newcorn ve arkadaşları tarafından bu gereksinimi karşılayacak oldukça önemli bir araştırma yayınlan-

miştir. Çift kör plasebo kontrollü olarak gerçekleştirilen çalışmada 6-16 yaş arası olgular atomoksetin (222), OROS metilfenidat (220) ve plasebo (74) gruplarına rastgele olarak alınmışlardır. Altı haftalık sürenin sonunda OROS metilfenidat (%56) ve atomoksetine (%45) yanıt oranı plasebodan (%24); OROS metilfenidata yanıt oranı da atomoksetinden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Her iki grup ta tedaviyi oldukça iyi tolere etmiş, yan etki nedeniyle tedaviyi bırakan olgular OROS metilfenidat (5 olgu), atomoksetin (5 olgu) ve plasebo (2 olgu) büyük bir benzerlik göstermiştir. Altı haftalık akut çalışma periyodunun sonunda OROS metilfenidat grubunda yer alan olgulardan çalışmayı tamamlayanlar (toplam 220 olgunun 178'i) atomoksetin çalışmasına alınmışlardır. Bu olgulardan akut çalışma döneminde metilfenidata yanıt vermeyen 70 olgudan 30'u (%43) atomoksetin tedavisine yanıt vermiştir. Çalışmanın ikinci bölümünde atomoksetine yanıt vermeyen toplam 69 olgunun 29'u (%42) akut dönemde metilfenidata yanıt verdiği belirlenmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında atomoksetinin (0.6) ve OROS metilfenidatın (0.8) etki boyutu önceki çalışmalarla son derece uyumlu bulunmuştur. Bu çalışmadaki belki de en dikkat çekici noktalardan birisi çalışmadan önce hiç stimülan kullanmayan olgular için atomoksetin (0.9) ve OROS metilfenidat (1.0) etki boyutlarının toplam çalışma örnekleminde yüksek bulunmasıdır. Diğer bir önemli özellik de çalışmaya daha önce metilfenidata dirençli olguların ve eşlik eden anksiyete bozukluğu olan olguların alınmamasıdır. Tüm bu özellikler bu iki ilacın karşılaştırmasında atomoksetin için dezavantajlı bir durumun oluştuğunu, buna karşın atomoksetinin oldukça etkin bulunmasının bu ilacın DEHB tedavisinde çok önemli bir yeri olabileceğini düşündürmüştür (Vitiello 2008). Son olarak, oldukça yeni bir araştırmada (Hammerness ve ark. 2009), daha önce stimülan kullanım öyküsü olan olgularda atomoksetinin etkin ve güvenilir olduğu bildirilmiştir.

DEHB ve Eşlik eden bozukluklarda Atomoksetin

DEHB ve Anksiyete bozukluğu tedavisi

DEHB olan olguların % 25-35 gibi oldukça önemli bir bölümünde eşlik eden anksiyete

bozukluğu bulunmakta ve sadece DEHB olan olgulara göre komorbid anksiyete bozukluğu olan olgular daha olumsuz prognostik özellikler ortaya koymaktadır (MTA (The Multimodal Treatment Study of children with ADHD) 1999, Geller ve ark. 2007). Son yıllara kadar her iki bozukluğun bir arada görülmesi durumunda stimulanların daha az etkin olduğu ve daha fazla yan etkiye yol açtığı görüşü hakimken başta MTA çalışması olmak üzere yapılan son araştırmalar metilfenidatın sadece DEHB olan olgularla eşlik eden anksiyetesi olan olgularda aynı düzeyde etkin olduğu ve anksiyete belirtilerinde artmaya yol açmadığını göstermektedir (MTA 1999). DEHB ve anksiyete bozukluklarının etiyojilerinde noradrenalin dizgesinin yer alması bu iki bozukluğun bir arada görüldüğü durumlarda seçici noradrenalin geri alım inhibitörü olan atomoksetinin etkin olabileceğini akla getirmiştir. Atomoksetin DEHB ve anksiyete bozukluğu belirtileri üzerine plasebodan anlamlı olarak daha etkin bulunmuştur (Kratochvil ve ark. 2005, Geller ve ark. 2007). Geller ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada atomoksetinin etki boyutunun 0.80 düzeyinde bulunduğu görülmüş ve atomoksetinin sadece DEHB olan olgulara göre eşlik eden anksiyete bozukluğu olan olgularda daha etkin olabileceği öne sürülmüştür.

DEHB ve Tikler

DEHB ile birlikte tikleri olan olguların çok önemli bir bölümünde stimulanların kullanımıyla tiklerde artış olmadığından (Biederman ve ark. 2002, Wolraich ve ark. 2001), DEHB ve tik bozukluğu olan olgularda öncelikle stimulanlar kullanılmalı tiklerin belirgin olarak sürmesi durumunda atomoksetine geçilmelidir (Plizka ve ark. 2006). DEHB ve eşlik eden tik bozukluğu olan olgularda atomoksetinin DEHB ve tik bozukluğu belirtilerinde düzelme sağladığı belirlenmiştir (Allen ve ark. 2005).

DEHB ve Madde Kullanım Bozuklukları

DEHB olan bireylerde alkol madde kullanım bozukluklarının normallerden 1.67-6.20 kat fazla görüldüğü (Biederman ve ark. 2006), maddeyle tanışmadan bağımlılığa kadar geçen sürenin normallerden daha çabuk olduğu (Szobot ve Bukstein 2008) ve tedaviye yanıtlarının normal

bağımlılara göre daha zor olduğu (Ercan ve ark. 2003) açık bir biçimde ortaya konmuştur. Alkol madde kullanımı bozukluklarıyla DEHB'nin yakın ilişkisi çok iyi bilinmekle birlikte bu bozuklukların eş zamanlı görülmesi durumdaki tedavileri konusunda son derece sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Stimülanların kötüye kullanım potansiyeli olabileceğinden alkol madde kullanım bozukluğu olan DEHB'li olguların tedavisinde stimülanların ancak sınırlı bir yeri bulunmaktadır (Szobot ve Bukstein 2008).

Atomoksetinin kötüye kullanım potansiyelinin araştırıldığı çalışmalarda kötüye kullanım potansiyelinin neredeyse hiç bulunmamış olması (Jasinski ve ark. 2008) alkol-madde kullanım bozukluğu olan DEHB'li olgularda atomoksetinin önemli bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmüştür (Szobot ve Bukstein 2008). Bu bağlamda "atomoksetin DEHB-madde kullanım bozukluğu çalışma grubu" tarafından DEHB ve alkol kullanım bozukluğu olan olgularda atomoksetinin etkinliği araştırılmıştır (Wilens ve ark. 2008). On iki hafta süreli araştırmada olgular şansa bağlı olarak atomoksetin (72) ve plasebo (75) gruplarına atanmıştır. Atomoksetinin DEHB semptomlarının düzelmesinde ve yoğun olarak alkol kullanılan günlerin sayısında plasebodan anlamlı olarak daha etkili olduğu, ancak relaps süresinde anlamlı bir farklılık bulunmadığı belirlenmiştir.

SONUÇ

Norepinefrin ve dopamin beyinde birbirine paralel fakat iç içe geçmiş olan dizgelerde (circuit) dikkati, motor aktiviteyi, yürütücü işlevleri ve motivasyonu düzenlemektedir. Norepinefrin taşıyan geri alım inhibitörlerinin (NET) frontolobda baskın dopamin düzenleyicileri olduğu prelinik çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca NET geri alım inhibitörleri daha önceden dopamine selektif olduğu düşünülen diğer reseptörleri etkileyebilir. Seçici bir noradrenalin geri alım inhibitörü olan atomoksetin ile ilgili literatür gözden geçirildiğinde atomoksetinin DEHB tedavisinde önemli bir alternatif olduğu göze çarpmaktadır. Günümüze kadar DEHB farmakoterapisinde klasik olan stimülanların etkin olmadığı, tolere edilmediği veya klinik özelliklerle seçilmediği durumlarda atomoksetinden yararlanılması göz önüne alınmalıdır. Özellikle

DEHB'ye eşlik eden madde kullanım bozuklukları, tik bozuklukları ve anksiyete bozuklukları bulunması durumlarında atomoksetin birinci farmakoterapi seçeneği olabilmektedir. Atomoksetinin kısa ve uzun dönem etkinliği ve olumlu yan etki profili oldukça iyi bir biçimde ortaya konmuş olmasına karşın nadir de olsa görülebilecek olan karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve özkıyım düşünceleri oldukça dikkatli bir biçimde takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

AACAP (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry) Uygulama Klavuzu (2007) Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescent with Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46(7):894-921 .

Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL ve ark (2005) Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology* 65:1941-1949.

Banaschewski T, Coghill D, Santosh P ve ark. (2006) Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 15(8):476-495.

Bangs EM, Wisniewski ST, Polzer J ve ark (2008) Meta-Analysis of suicide related behaviour events in patients treated with atomoxetine. *J Child Adolesc Psychiatry* 46 (92):209-218.

Barkley RA (2004) Driving impairments in teens and adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 27:233-260.

Biederman J, Lopez FA, Boellner SW ve ark. (2002) A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of SLI381 (Adderall XR) in children with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Pediatrics* 110:258-266.

Biederman J, Spencer TJ, Wilens TE ve ark. (2006) Commentary: Treatment of ADHD with stimulant medications: Response to Nissen perspective in *The New England Journal of Medicine*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45: 1147-1150.

Biederman J, Spencer TJ (2008) Psychopharmacological interventions. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 17:439-458.

Ercan ES, Coskunol H, Varan A ve ark. (2003) Childhood attention deficit hyperactivity disorder and alcohol dependence: A one year follow up. *Alcohol Alcohol* 38(4):352-356.

Ercan ES, Avcı A, Mukaddes NM ve ark. (2008) Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu klinik uygulama

ERCAN VE ARK.

kılavuzu, Türkiye.

Faraone, SV, Spencer, TJ, Aleardi, M ve ark. (2003) Comparing the efficacy of medications used for ADHD using meta-analysis. Presented at: 156th Annual Meeting of American Psychiatry Association; May 17-22; San Francisco.

Geller D, Donnelly C, Lopez F ve ark (2007) Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention deficit disorder. *J Child Adolesc Psychiatry* 46 (9):1119-1127.

Hammerness P, Doyle R, Kotarski M ve ark (2009) Atomoxetine in children with attention-deficit hyperactivity disorder with prior stimulant therapy: a prospective open-label study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 18:493-498.

Jasinski RD, Faries ED, Moore JR ve ark (2008) Abuse liability assessment of atomoxetine in a drug abusing population. *Drug Alcohol Depend* 95:140-146

Kratochvil JC, Newcorn JH, Eugene AL ve ark (2005) Atomoxetine alone or combined with fluoxetine for treating ADHD with comorbid depressive or anxiety symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44(9):915-924.

Kratochvil JC, Wilens ET, Greenhill LL ve ark (2006) Effects of long term Atomoxetine treatment for young children with Attention Deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychiatry* 45 (8): 919-927.

Michelson D, Faries D, Wernicke J ve ark. (2001) Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose response study. *Pediatrics* 108:1-9.

Michelson D, Allen AJ, Busner J ve ark. (2002) Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 159:1896-1901.

Michelson D, Adler L, Spencer T ve ark. (2003) Atomoxetine in adults with ADHD : two randomized, placebo controlled study. *Biol Psychiatry* 53:112-120.

Michelson D (2004) Active comparator studies in the atomoxetine clinical development program. Presented at: 51st Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, October 19-24; San Francisco.

MTA Cooperative Group (1999) Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: The Multimodal Treatment Study of Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 5:1088-1096.

Newcorn JH, Kratochvil JC, Allen JA ve ark (2008) Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder:

Acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry* 165 (6): 721-730.

Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW ve ark. (2006), The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45:642-657.

Polanczyk G, Jensen P (2008) Epidemiologic considerations in attention deficit hyperactivity disorder: a review and update. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 17(2):245-260.

Spencer T, Biederman J, Wilens T ve ark. (1998) Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 155(5): 693-5.

Spencer JT, Kratochvil JC, Sangal RB ve ark (2006) Effects of Atomoxetine on growth in children with Attention Deficit/hyperactivity disorder following up to five years of treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 17 (5): 689-699.

Svanborg P, Thernlund G, Gustaffson PA ve ark (2009 May Epub ahead of print) Atomoxetine improves patient and family coping in attention deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in Swedish children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry*.

Szbot MC, Bukstein O (2008) Attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorders. *Psychiatric Clin N Am* 17:309-323.

Takahashi M, Takita Y, Yamazaki K ve ark (2009) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of atomoxetine in Japanese children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 19:341-350.

Taylor E, Döpfner M, Sergeant J ve ark. (2004) European clinical guidelines for hyperkinetic disorder – first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13(Suppl 1):17-30.

Vitiello B (2008) Improving decision making in the treatment of ADHD. *Am J Psychiatry* 165 (6): 666-667.

Wigal S, McGough J, McCracken JT ve ark. (2004) Among classroom study of amphetamine XR and atomoxetine for ADHD. Presented at the 51st Annual Meeting of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry, Washington, DC, October.

Wilens ET, Adler AL, Weiss DM ve ark (2008) Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend* 96: 145-154

Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W ve ark. (2001) Randomized, controlled trial of OROS methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 108:883-892.