

KDY VOLIT STRATTERU PRO LÉČBU HYPERKINETICKÉ PORUCHY/ADHD

prof. MUDr. Ivana Drtílková, CSc.

Psychiatrická klinika FN Brno

Strattera je nový preparát schválený od dubna 2007 pro léčbu dětí s ADHD v České republice. Dosavadní výsledky studií potvrzují, že atomoxetin (Strattera) je srovnatelně účinný s metylfenidátem (Ritalinem) v redukci symptomů u dětí s ADHD. Je známo, že ne všechny děti reagují příznivě na stimulancia a výskyt některých nežádoucích účinků nebo komorbidních poruch omezuje jejich užití. Atomoxetin byl účinný v redukci symptomů ADHD u pacientů s některými komorbidními diagnózami, jako jsou tikové poruchy, úzkostné poruchy, deprese, porucha opozičního vzoru nebo enuréza. Strattera v dávce jednou nebo dvakrát denně umožňuje dětem vyhnout se stigmatizaci spojené s opakovaným užíváním Ritalinu ve škole. Protože není stimulans, není spojena s rizikem abúzu a drogové závislosti.

Klíčová slova: atomoxetin, metylfenidát, ADHD, děti, indikace, srovnání.

WHEN CHOICE STRATTERA FOR TREATMENT OF ADHD

Strattera is a new drug approved for treatment of ADHD in Czech Republic in April 2007. Results of the comparison of atomoxetine (Strattera) and methylphenidate (Ritalin) treatment in children with ADHD provide initial evidence that atomoxetine produces comparable benefits to methylphenidate in reducing core ADHD symptoms in children. This is because not all children with ADHD respond positively to stimulants and some experience adverse reactions or comorbid conditions that preclude their use. Atomoxetine was efficacious in reducing ADHD symptoms in patients with ADHD and comorbid conditions, such as tic disorders, anxiety and depressive disorders, oppositional–defiant disorder, as well as enuresis. Strattera, given once or twice daily, will allow children to avoid the stigma associated with school-day dosing. Because Strattera is non-stimulant, it has no potential for abuse or drug diversion.

Key words: atomoxetine, methylphenidate, ADHD, children, indications, comparison.

Pediatr. pro Praxi 2008; 9(4): 232–235

Úvod

Od dubna 2007 můžeme v České republice volit mezi prvním nestimulačním preparátem oficiálně schváleným pro léčbu dětí s hyperkinetickou poruchou/ADHD (Attention Deficit Hyperaktivita Disorder) **Stratterou** (atomoxetinem) a dlouho známým **Ritalinem** (metylfenidátem) ze skupiny psychostimulancií. I když je Strattera k dispozici podstatně kratší dobu než standardní forma metylfenidátu (Ritalin), je s ní již dostatek zkušeností, které umožňují srovnat výhody a nevýhody obou preparátů. V roce 2007 bylo atomoxetinem léčeno téměř 2 000 dětí s ADHD v randomizovaných, dvojité slepých studiích, dalších 4 669 v otevřených studiích a další tisíce pacientů v běžné praxi. Souhrnné výsledky ukazují, že současně se signifikantním zlepšením symptomů ADHD Strattera zlepšila kvalitu života pacientů (sociální oblast, fungování rodiny a sebehodnocení).

Dlouholeté zkušenosti s léčbou ADHD potvrzují, že stimulancia jsou účinná v léčbě ADHD, nejsou však vhodná pro každého pacienta, protože mají své kontraindikace, nevýhody a specifická rizika. Výsledky většiny studií z posledních let ukazují, že efekt stimulancií a atomoxetinu je srovnatelný (70–75 % respondentů).

Hlavní rozdíly mezi Ritalinem a Stratterou, z hlediska běžné praxe, souvisejí především s cenou preparátů (značný rozdíl mezi Ritalinem a Stratterou v ČR je prohloubený nedostupností novějších

a dražších forem stimulancií), dále s rozdílným spektrem nežádoucích účinků, dobou působení a efektem u komorbidních poruch. Strattera je na jedné straně doporučena společně s Ritalinem jako lék první volby v klinických vodítkách léčby poruchy pozornosti s hyperaktivitou (5), na druhé straně jsou její indikace zúženy preskripčním omezením „P“ pro případy, u kterých byla léčba Ritalinem neúspěšná nebo je nevhodná.

Limitace pro užití stimulancií u ADHD

Mezi pacienty s ADHD existuje cca 25–30 % nonrespondentů na stimulancia.

Z nežádoucích účinků, typických pro stimulační látky, je nutné zmínit možnost oddálení spánku, dlouhodobou anorexii, možný negativní vliv na výšku/váhu a potenciál abúzu u disponovaných jedinců nebo u dospívajících, kteří se pohybují v rizikovém prostředí. I když výsledky některých studií u ADHD s komorbidními tiky, anxiétou nebo agresivitou nepotvrzují zcela konzistentně zhoršení zmíněné komorbidní symptomatologie, výsledky jiných autorů naopak uvádějí zhoršení těchto poruch, které jsou uváděny mezi kontraindikacemi pro léčbu metylfenidátem (dle SPC):

- kardiovaskulární onemocnění
- výskyt anxiety, tenze, agitace
- pacienti s abúzem drog
- tikové poruchy (+ –) Tourettova porucha nebo pozitivní rodinná anamnéza

- hypertyreoidismus
- mírná nebo závažná hypertenze
- alergická reakce.

Kardiovaskulárním komplikacím věnoval velkou pozornost v roce 2006 panel poradců FDA, kteří doporučili připojit k psychostimulanciím na bázi amfetaminu i metylfenidátu „black box“ s varováním o potenciálním riziku srdeční zástavy a náhlé smrti. Dosud bylo evidováno v koincidenci s léčbou psychostimulanty 25 úmrtí, z toho 19 u dětí. GlaxoSmithKline připojil k varování při léčbě Dexedrinem také informaci o možných nežádoucích psychiatrických účincích, jako jsou halucinace nebo rozvoj mánie.

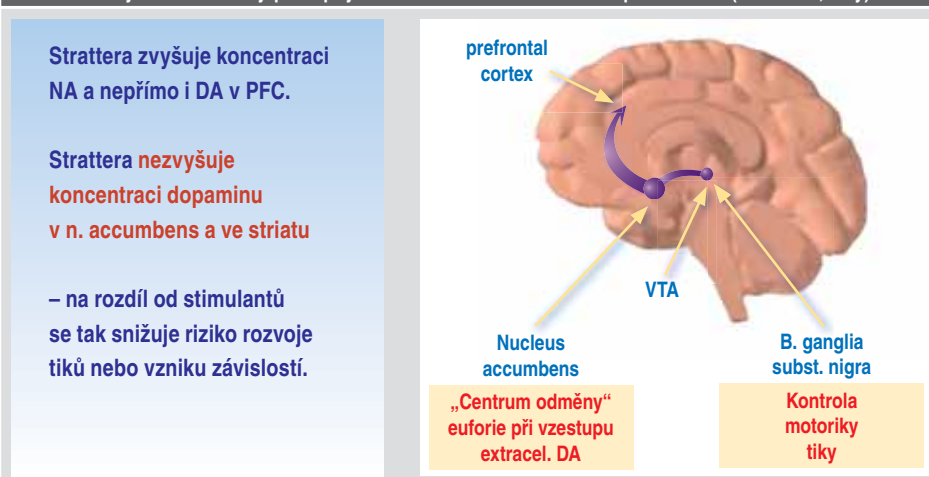
FDA v roce 2006 vydala upozornění, že při léčbě ADHD stimulanciemi by měla být věnována zvýšená pozornost pacientům, kteří

- provádějí namáhavá cvičení a aktivity
- užívají další stimulancia
- mají v rodinné anamnéze případy náhlého úmrtí na srdeční příhody.

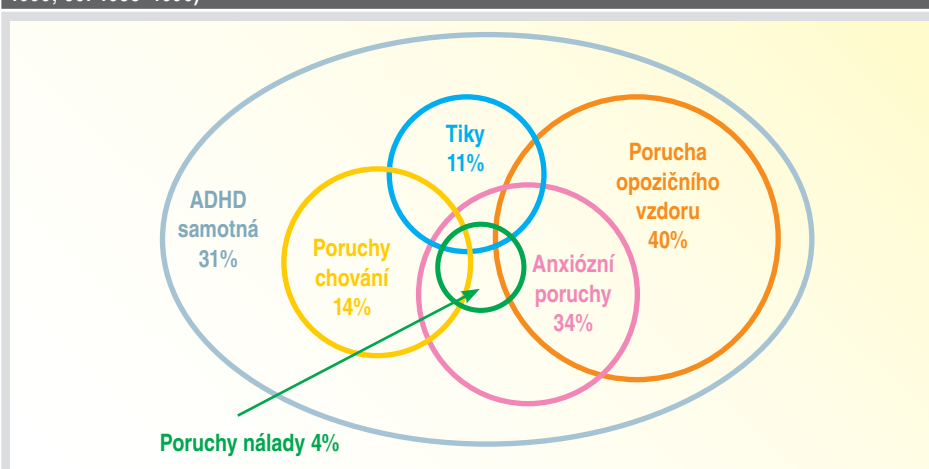
Častým nežádoucím účinkem Ritalinu bývá ztížené usínání, zejména když je ordinován vícekrát během dne. Sangal (15) uvádí, že podle výsledků polysomnografické kontrolované studie, atomoxetin, na rozdíl od metylfenidátu, u dětí méně oddaloval nástup spánku a méně často se vyskytovala iritabilita ráno po probuzení.

U stimulancií s krátkou dobou účinku (ke kterým patří Ritalin) dochází ke kolísání hladiny a ke kolísání

Obrázek 1. Výhoda Strattery proti psychostimulačním látkám s DA působením (závislost, tiky)



Obrázek 2. Komorbidní poruchy u ADHD (Jenssen a kol., MTA Cooperative Group. Arch Gen Psychiatry 1999; 56: 1088–1096)



klinického efektu během dne. Nutnost opakovaného užití v průběhu dne může působit stigma u školních dětí (aplikace ve škole, problém bezpečné úschovy). Po vysazení nebo vynechání dávky bezprostředně dochází ke zhoršení symptomatologie (rebound fenomén). Compliance může komplikovat nutný dohled na pravidelnou aplikaci, odmítání léčby ze strany pacienta nebo strach rodičů z rizik vázaných na stimulancia.

Výsledky novějších studií s atomoxetinem

Klinických studií s atomoxetinem přibývá každý rok a citace všech již přesahuje únosný rozsah jednoho článku. V následující části budou zmíněny některé nové studie zaměřené na srovnání atomoxetinu se standardní léčbou na kvalitu života pacientů a studie zaměřené na hodnocení efektu atomoxetinu u dětí s ADHD a některými komorbidními poruchami.

V roce 2007 byly publikovány výsledky multicentrické, randomizované otevřené studie srovnávající atomoxetin se standardní léčbou v UK u dětí a adolescentů s ADHD (14). Cílem této naturalistické studie bylo porovnání širší efektivity obou způsobů léčby, včetně ovlivnění kvality života a fungování pa-

cientů v jejich prostředí (spokojenost, pohoda, dosažení cílů, odolnost, vytrvalost). Hodnocení s použitím různých škál bylo prováděno lékaři, rodiči pacientů a samotnými pacienty. Do studie bylo zařazeno 201 dětí a adolescentů, z nichž 104 bylo léčeno 10 týdnů atomoxetinem a 97 standardní léčbou. Standardní léčba zahrnovala jednak medikamentózní léčbu – různé druhy stimulancií (75,3%), behaviorální léčbu (3,1%), kombinaci různých postupů (10,3%) a bez medikace bylo 11,3% pacientů. Po 10týdenní srovnávací fázi byli všichni pacienti převedeni na dlouhodobou, 6měsíční léčbu atomoxetinem. Výsledky ukázaly, že celkové skóre škály odrážející kvalitu života (CHIP-CE) bylo vyšší u pacientů léčených atomoxetinem (38,4) ve srovnání se standardní léčbou (30,8) a tento rozdíl byl statisticky významný ($p < 0,001$). Rovněž změny psychopatologie ADHD hodnocené škálou CGI se významně lišily ($p < 0,001$) ve prospěch skupiny léčené atomoxetinem.

Další dílčí výsledky autoři shrnují následovně: Efekt atomoxetinu přetrvával po jedné ranní dávce celý den, včetně večerních hodin, u některých pacientů až do dalšího rána. Kontinuální efekt atomoxetinu je výhodnější proti efektu stimulancií, která v závislosti na plazmatické koncentraci

Obrázek 3. U kterých dětí by neměla být použita Strattera nebo jen s velkou opatrností

- s prodloužením QT intervalu (i v rodinné anamnéze)
- s hypertenzí, tachykardií, s kardiovaskulárním onem.
- léčba má být ukončena a nemá být znovu zahájena u pacientů se žloutenkou nebo laboratorně prokázaným poškozením jater
- u záchvatů v anamnéze a v případě výskytu záchvatů zvážit přerušení léčby
- současné podávání s IMAO je **kontraindikováno!**
- dlouhodobě sledovat tělesný růst a celkový vývoj
- Riziko suicidálního chování, hostility a emocionální labilita je v případě atomoxetinu považováno za minimální

působí „on-off“ efekt (důsledkem je variabilní, inkonzistentní chování). Potvrdil se příznivý efekt u pacientů s komorbidními úzkostnými poruchami včetně pacientů se subklinickými symptomy anxiety (u ADHD s komorbidní anxiétou byl popsán nižší efekt stimulancií, vyšší incidence nežádoucích účinků a menší kognitivní zlepšení). Dále bylo pozorováno zlepšení socializace (vztahy s vrstevníky), zlepšení struktury spánku a zlepšení noční enurézy. Nebyly zjištěny rozdíly v účinnosti u různých subtypů ADHD.

Strattera u ADHD s komorbidními poruchami

Strattera prokázala účinnost nejen v léčbě nekomplikovaných forem ADHD, ale také v případech ADHD s komorbidními poruchami, u kterých je efekt metylfenidátu (Ritalinu) nejistý nebo přímo může symptomatologii zhoršit. Jedná se především o pacienty s tikovými poruchami, Tourettovým syndromem, výraznou anxiétou, agresivitou nebo s poruchami autistického a schizofrenního okruhu.

Allen et al (1) v randomizované, dvojité slepé kontrolované studii s placebem použili Stratteru k léčbě 148 dětí a adolescentů s ADHD a komorbidní chronickou motorickou tikovou poruchou nebo Tourettovým syndromem. Po 18 týdnech léčby Stratterou došlo k signifikantnímu zlepšení symptomatologie ADHD ve srovnání s placebem ($p < 0,02$). Mimo to Strattera nezhoršovala existující tiky, naopak byl patrný trend ke zlepšení tiků ($p = 0,063$), zejména v podskupině pacientů s ADHD a komorbidní Tourettovou poruchou ($p = 0,027$) na škále YGTSS. Vysvětlení spočívá v mechanismu účinku atomoxetinu, který zvyšuje koncentraci noradrenalinu a nepřímo i koncentraci dopaminu v prefrontálním kortexu, ale na rozdíl od stimulancií nezvyšuje koncentraci dopaminu v nucleu accumbens (závislosti!) a ve striatu, které souvisí s kontrolou motoriky.

Geller et al (6) v randomizované, dvojité slepé, kontrolované, multicentrické studii s placebem (sponzorované Eli Lilly a registrované US FDA) použili atomoxetin k léčbě 176 dětí a adolescentů

s ADHD a komorbidními úzkostnými poruchami (s generalizovanou úzkostnou poruchou, separační úzkostnou poruchou a sociální fobií). Po 12týdenní léčbě atomoxetin signifikantně redukoval symptomy ADHD i komorbidní úzkostnou symptomatologii. Byl dobře tolerován, nejčastějším nežádoucím účinkem bylo nechutenství. Autoři hypoteticky předpokládají, že pacienti s ADHD a komorbidními úzkostnými poruchami jsou subtypem se specifickou etiologií, který reaguje preferenčně na noradrenergní látky. Připomínají v této souvislosti známý efekt tricyklických antidepresiv u úzkostných poruch – samotných i s ADHD (7).

Hyperkinetické projevy u autistických dětí nejsou výjimečné a léčba metylfenidátem bývá u nich poměrně často spojena s nežádoucími účinky (s výskytem iritability, neklidem).

Arnold et al (2) v placebem kontrolované, zkřížené pilotní studii použil atomoxetin k léčbě hyperaktivity u poruch autistického spektra u 16 pacientů ve věku od 5 do 15 let. Po 6 týdnech léčby došlo k signifikantnímu zlepšení u hyperaktivně-impulzivního subtypu ADHD a k nesignifikantnímu zlepšení u subtypu s poruchou pozornosti. Zmírnění symptomatologie ADHD u 75 % pacientů rovněž popisuje Posey (12) v otevřené studii s atomoxetinem u symptomů ADHD, spojených s vysoce funkčními pervazivními vývojovými poruchami, a Troost (18) v prospektivní otevřené studii s atomoxetinem u symptomů ADHD, spojených s vysoce funkčními pervazivními vývojovými poruchami. Zmiňuje však vyšší vulnerabilitu k nežádoucím účinkům v této populaci.

Sumner (16) použil v otevřené studii atomoxetin u 60 dětí a adolescentů s ADHD a dyslexií a popsal po léčbě signifikantní redukci symptomů ADHD a zlepšení ve visuospeciální oblasti a fonologické komponentě. V „off label“ indikaci popsal v kontrolované studii s placebem po atomoxetinu signifikantní zlepšení noční enurézy u dětí.

Willens et al (19) zjišťovali, zda děti a adolescenti reagují rozdílně na atomoxetin. Výsledky ukázaly, že počet pacientů s redukcí celkového skóre ADHD minimálně o 25 % byl ve skupině dětí a adolescentů téměř shodný (u dětí 59,3 %, u adolescentů 61,1 %). Průměrná doba reakce na atomoxetin u dětí byla 14 dní, u adolescentů 13 dní. U dětí se poněkud častěji vyskytla somnolence a cefalgie než u adolescentů.

I když atomoxetin není určen k léčbě deprese, vzhledem ke strukturální podobnosti s antidepresivy příbalový leták obsahuje varování o riziku výskytu agresivity a hostility během léčby. Polzer et al (13) v metaanalýze 14 randomizovaných, kontrolovaných klinických studií u dětí s ADHD srovnávali výskyt agresivity a hostility po léčbě atomoxetinem, placebem a metylfenidátem. Zjistili, že agresivita/hostilita se během léčby atomoxetinem vyskytla méně než

u 2 % dětí, průměrně ve 4. týdnu léčby. Rozdíl proti placebu nebyl signifikantní. Riziko bylo podobné jako při léčbě metylfenidátem. U dětí bylo uvedené riziko vyšší než u dospělých.

Volba Stratteru a Ritalinu v preskripčních podmínkách v ČR

Strattera i Ritalin jsou léky první volby v českých vodítkách pro léčbu poruchy pozornosti s hyperaktivitou a pro léčbu hyperkinetické poruchy chování, pokud poruchy chování nejsou závažné a splňují kritéria pro poruchu opozičního vzoru (5). Je nutné zdůraznit, že klinická vodítka léčby, která se opírají o medicínu založenou na důkazech, nemohou současně odrážet farmakoeconomické aspekty léčby a preferovat léky na základě jejich momentální ceny, výše doplatek nebo podle dostupnosti levnějších generických přípravků. Toto odborné hledisko se plně nekryje s preskripčním omezením „P“, které vzniklo při procesu kategorizaci atomoxetinu (duben 2007):

„Atomoxetin předepisuje psychiatr se specializovanou způsobilostí pro dětskou a dorostovou psychiatrii u pacientů mladšího školního věku k léčbě hyperkinetické poruchy při neúčinnosti nebo nevhodnosti léčby metylfenidátem.“

O farmakoeconomických aspektech léčby ADHD probíhala diskuze na mezinárodním kongresu dětské a adolescentní psychiatrie v Melbourne. Na jedné straně bylo konstatováno, že efekt u současného sortimentu preparátů používaných k léčbě nekomplikovaných případů ADHD se významně neliší a z tohoto čistě ekonomického pohledu by mohly být preferovány levnější preparáty. Na druhé straně je třeba přistupovat ke každému pacientovi individuálně a při volbě optimálního preparátu respektovat:

- přítomnost komorbidních poruch (např. tiky, Tourettův syndrom, epilepsie)
- profil nežádoucích účinků
- compliance – podmínky pro spolehlivé užití léku během dne
- individuální postoj pacienta i rodičů k druhu léčby.

Srovnání výhod a nevýhod Ritalinu a Stratteru

Přestože mnohé z nežádoucích účinků při léčbě Stratterou a Ritalinem jsou si podobné (nechutenství, bolesti břicha, podrážděnost), Ritalin na rozdíl od Stratteru může oddalovat nástup spánku, častěji může vyvolat palpitace, tachykardii nebo arytmiie (viz varování FDA) a v dlouhodobé perspektivě je pravděpodobně jeho negativní vliv na výšku a váhu závažnější.

Dopaminový účinek metylfenidátu je nevýhodou především při léčbě hyperkinetické sympto-

matologie u dětí s tikovými poruchami nebo u dětí s poruchami schizofrenního okruhu. Krátká doba účinku Ritalinu (max. 3–4 hodiny) způsobuje kolísání hladiny a kolísání klinického efektu, vyžaduje opakované užití léku během dne, aplikace ve škole může působit stigma u školních dětí. Někteří rodiče léčbu stimulanciemi odmítají.

Přestože výsledky longitudinálních studií nepotvrzují v dlouhodobé perspektivě vyšší riziko vzniku závislosti při léčbě stimulanty a dokonce uvádějí jejich určitý protektivní efekt (3, 20), který souvisí pravděpodobně s komplexní redukcí symptomů ADHD, s potlačením impulzivity, poruch chování, s pozitivním ovlivněním studijních výsledků, rodinných vztahů a snad určitým preventivním působením na možný rozvoj pozdějších poruch osobnosti, v určitých případech toto riziko vyloučit nelze. Například u jedinců s aktuálními příznaky zneužívání návykových látek nebo jejich abúzem v anamnéze, u jedinců, kteří se pohybují v rizikovém prostředí, by neměla být psychostimulancia ordinována a měla by být preferována léčba nestimulačními preparáty.

Výhody Ritalinu:

- nízká cena
- delší doba zkušeností
- bezprostřední efekt (on-off – sporná výhoda)

Po nasazení Ritalinu obvykle velmi rychle zjistíme, zda je preparát u konkrétního pacienta účinný, avšak po vysazení nebo po každém vynechání dávky dochází k výraznému zhoršení psychopatologie (rebound fenomén).

Výhody Stratteru:

- nonstimulans (odpadají rizika a spektrum nežádoucích účinků specifických pro stimulancia)
- širší spektrum účinku (ADHD s komorbidními poruchami)
- kontinuální efekt 24 hodin.

Nevýhody Ritalinu:

- manipulace (preskripce omezena konvencí OSN pro návykové látky skupiny II)
- specifická rizika vázaná na stimulancia: riziko zneužití
- spektrum nežádoucích účinků (insomnie, vliv na výšku a váhu, vyšší kardiovaskulární riziko)
- krátká doba účinku 3–4 hod., kolísání hladiny a klinického efektu
- v ČR nedostupnost nových forem MPH s prodlouženým uvolňováním.

Nevýhody Stratteru:

- vyšší cena
- limitovaná možnost preskripce v DPA (problémy s pojišťovnou)

- preskripční omezení „P“ při procesu kategorizace podmiňující léčbu Stratterou při neúčinnosti nebo nevhodnosti léčby metylfenidátem.

Pokud se však blíže podíváme na obsah termínů „neúčinnost“ a „nevhodnost“, zjistíme, že i při současném preskripčním omezení zůstává prostor pro indikaci Stratteru relativně široký.

Neúčinnost

Nedostatečný účinek Ritalinu lze očekávat cca u 25–30 % pacientů (nonrespondenti).

Nevhodnost:

- nesnášenlivost a kontraindikace Ritalinu dle SPC
- problém spolehlivě zajistit opakované užití Ritalinu během dne (včetně úschovy)

- obavy nebo nesouhlas rodičů/pacienta s léčbou stimulancií
- riziko zneužívání a potenciální abúzus (i u rodinných příslušníků)
- komorbidní anxieta (i subklinické formy)
- komorbidní tikové poruchy
- problémy s usínáním
- psychotické poruchy (nevhodné látky s dopaminovým účinkem!), poruchy autistického spektra
- výrazná agresivita, iritabilita

Závěr

Effekt Stratteru je v léčbě poruchy pozornosti s hyperaktivitou (F 90.0) a u hyperkinetické poruchy chování (F 90.1 – pokud jsou poruchy chování lehké a splňují kritéria pro poruchu opozičního vzoru) srovnatelný s účinkem stimulancií. Pokud nepřihlíží-

me k rozdílu v ceně mezi Stratterou a Ritalinem, léčba Stratterou je spojena s následujícími výhodami:

- širší spektrum účinnosti (příznivý efekt u řady komorbidních poruch)
- kontinuální účinek 24 hodin
- příznivější profil nežádoucích účinků.

Effekt jedné dávky během dne a absence specifických rizik vázaných na stimulancia umožňují lepší compliance pacientů i rodičů během léčby.

Převzato

z *Psychiat. pro Praxi* 2008; 9(3): 143–146.

prof. MUDr. Ivana Drtílková, CSc.

Psychiatrická klinika FN

Jihlavská 20, 639 00 Brno

e-mail: idrtilkova@fnbrno.cz

Literatura

1. Allen AJ, Kurla RM, Gilbert DL et al. Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology* 2005; 65: 1941–1949.
2. Arnold LE, Aman MG, Cook AM et al. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45(10): 1196–1205.
3. Biedermann J, Willens T, Mick E et al. Pharmacotherapy of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics* 1999; 104(2): 20–26.
4. Drtílková I, Šerý O et al. Hyperkinetická porucha. Praha: Galén 2007; 266 stran.
5. Drtílková I, Hrdlička M, Paclt I. Hyperkinetické poruchy u dětí. In: *Psychiatrie, Doporučené postupy psychiatrické péče II*, 2006, 141–149.
6. Geller D, Donnelly C, Lopez F et al. Atomoxetine treatment for pediatric patients with ADHD and comorbid anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46(9): 1119–1127.
7. Jensen PS, Hinshaw SP et al. ADHD comorbidity findings from MTA study: comparing comorbid subgroups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 147–158.
8. Kratochvil Ch, Vaughan B, Mayfield-Jorgensen L. A pilot study of atomoxetine in young children with ADHD. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 2007; 17(2): 175–185.
9. Michelson D, Faries D, Wernicke J et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with AD/HD. A randomized, placebo-controlled, dose. Response study. *Pediatrics* 2001; 108(1): 1–9.
10. Michelson D, Allen A, Busner J et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with ADHD: A randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159(11): 1896–1901.
11. Michelson D, Buitelaar J, Danckaerts M et al. Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with atomoxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Am. Acad. Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 896–904.
12. Posey DJ, Wiegand RE, Wilkerson J et al. Open-label atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms associated with high-functioning pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16(5): 599–610.
13. Polzer J, Bangs M, Zhang S et al. Meta-analysis of aggression or hostility events in randomized, controlled clinical trials of atomoxetine for DHD. *Biol. Psychiatry* 2007; 61: 713–719.
14. Prasad S, Harpin V, Poole L et al. A multi-centre, randomized, open-label study of atomoxetine compared with standard current therapy in UK children and adolescents with ADHD. *Current Medical Research and Opinion* 2007; 23(2): 379–394.
15. Sangal RB, Owens J, Allen A. Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. Program and abstracts of the Associated Professional Sleep Societies 18th annual meeting; June 5–10, 2004; Philadelphia, Pennsylvania. Abstract 197.
16. Sumner C, Wietecha L, Williams DW et al. Atomoxetine for children and adolescents with ADHD and reading disorders. Presented at: The 53rd annual meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry; October 24–29, 2006; San Diego, CA.
17. Sumner C, Schuh K, Sutton V et al. Controlled study of the effects of atomoxetine on bladder control in children with nocturnal enuresis. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2006; 16(6): 699–711.
18. Troost PW, Steenhuis MP, Tuynman-Qua HG et al. Atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with pervasive developmental disorders: A pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16(5): 611–619.
19. Wilens T, Kratochvil Ch, Newcorn J et al. Do children and adolescents with ADHD respond differently to atomoxetine? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45(2): 149–156.
20. Wilens T, Faraone S et al. Does stimulant therapy of ADHD beget later substance abuse? *Pediatrics*; 2003, 111: 179–184.