

Czarna księga¹ ADHD

David W. Goodman, MD

- Dokładność diagnostyczna zwiększa się dzięki ustaleniu wieku pojawienia się objawów, przewlekłego ich utrzymywania się, aktualnego progu nasilenia objawów i obserwowanych zaburzeń oraz zebraniu wywiadu rodzinnego dotyczącego zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi przy jednoczesnym wykluczeniu współwystępujących zaburzeń psychicznych.
- Zwiększenie dokładności diagnostycznej ułatwia wprowadzanie skutecznych algorytmów terapeutycznych.
- Skuteczne leczenie farmakologiczne uwzględnia aspekty bezpieczeństwa, tolerancji i stosowania się do zaleceń.
- Podejście psychoterapeutyczne dostosowuje się do indywidualnych potrzeb pacjenta i jego rodziny.

Streszczenie

W 1998 roku American Medical Association Scientific Counsel oświadczyła, że nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi (ADHD) jest „jednym z najlepiej przebadanych zaburzeń w medycynie”. Od tego czasu dynamicznie rozwijające się badania w połączeniu z rosnącym zainteresowaniem lekarzy i społeczeństwa wpłynęły na postępy w dziedzinie wykrywania, rozpoznawania i leczenia ADHD u pacjentów we wszystkich grupach wiekowych. W leczeniu chorych z ADHD i ich rodzin dąży się do zmniejszenia objawów występujących w ciągu dnia, co prowadzi do poprawy funkcjonowania, samooceny i lepszej jakości życia wszystkich zainteresowanych. Ze względu na ilość dostępnych informacji lekarze powinni mieć szybki dostęp do aktualnych przeglądów istotnych klinicznie informacji, które są pomocne we właściwym rozpoznawaniu i skutecznym leczeniu ADHD oraz towarzyszących zaburzeń psychicznych. Dla lekarza satysfakcjonujące jest pośrednictwo w osiąganiu tego optymalnego rezultatu. Ten przegląd edukacyjny przedstawia informacje w formie krótkiego tekstu i tabelk umożliwiających lekarzowi szybkie odszukanie potrzebnych informacji.

Wprowadzenie

„Czarna księga zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi” jest zwięzłym przedstawieniem łatwo dostępnych, istotnych dla klinicystów informacji dotyczących diagnozowania i leczenia chorych na ADHD oraz ich rodzin. Autor starał się dokonać przeglądu piśmiennictwa i przedstawić istotne klinicznie informacje w tekście i w formie tabeli, tak aby można było szybko znaleźć potrzebną informację i rozwiązać problemy konkretnego pacjenta. Autor ma nadzieję, że taki format okaże się przydatny, i oczekuje informacji zwrotnych przed opracowaniem następnych wersji artykułu.

Nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi (attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) od wielu lat stanowi trafne rozpoznanie psychiatryczne u dzieci. W 1998 roku American Medical Association Scientific Counsel oświadczyła, że ADHD jest „jed-

nym z najlepiej przebadanych zaburzeń w medycynie”.¹ Eksplozja badań neuroobrazowych w ciągu ostatnich 10 lat wykazała obecność wyraźnych odmienności w mózgach osób z ADHD, które dotyczyły gęstości receptorów dopaminowych w zwojach podstawy,² morfologicznych różnic w istocie białej,³ zwojach podstawy⁴ i mózdzku,⁵ a także różnic w szybkości rozwoju kory czołowej.^{4,6} Na podstawie badań rodzin, bliźniąt i badań adopcyjnych ustalono, że odziedziczalność w ADHD wynosi 76%.⁷ Wraz z rosnącą liczbą prospektywnych badań obserwacyjnych dotyczących dzieci z ADHD ocenianych przez 10-20 lat do wieku dorosłego⁸ zaczynamy rozumieć, że uporczywe, zaburzające funkcjonowanie objawy ADHD utrzymują się u do 65% tych dzieci. Na podstawie tych wyników i badań epidemiologicznych stwierdzono, że w Stanach Zjednoczonych rozpowszechnienie ADHD wynosi u dzieci 7,8% (4,5 miliona),⁹ u doro-

Dr Goodman, director, Adult Attention Deficit Disorder Center of Maryland; assistant professor, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore

Dr Goodman jest konsultantem następujących firm i instytucji: Avacat, Clinical Global Advisors, Eli Lilly, Forest Laboratories, JK Associates, McNeil, Medscape, Ner River Pharmaceuticals, Novartis, Schering-Plough, Shire, Thompson Reuters i WebMD; współpracuje z biurami prasowymi Forest Laboratories, McNeil, Shire i Wyeth; otrzymuje granty od firm: Cephalon, Eli Lilly, Excerpta Medicine, Forest Laboratories, McNeil, New River Pharmaceuticals i Shire; oraz honoraria od firm: Eli Lilly, Elsevier, Forest Laboratories, JK Associates, McNeil, Medscape, Shire, Synmed, Veritas Institute, WebMD i Wyeth; a także tantiemy od MBL Communications.

Adres do korespondencji: David W. Goodman, MD, Assistant Professor, Johns Hopkins Univ School of Medicine, Dept of Psychiatry and Behavioral Sciences, Johns Hopkins at Green Spring Station, 10751 Falls Road, St 306, Baltimore, MD 21093, Stany Zjednoczone; e-mail: dgoodma4@jhmi.edu

¹black book – w tradycji anglosaskiej oznacza często tekst rewidujący techniczne informacje z jakiejś dziedziny, tradycyjnie publikowany w czarnych okładkach (red. wyd. Pol.).

szych zaś – 4,4% (9-10 milionów).¹¹ W ostatnim roku leczonych było mniej niż 60% dzieci z ADHD i tylko poniżej 15% dorosłych z tym zaburzeniem.¹⁰

Kryteria rozpoznawania ADHD i jego podtypów są wymienione w DSM-IV-TR.¹¹ Oryginalne kryteria objawowe były oceniane w badaniach u dzieci w wieku 5-17 lat,¹² ale nie u starszych pacjentów z ADHD. Dlatego przy diagnozowaniu dorosłych lekarze i badacze muszą dokonywać ekstrapolacji objawów, które pojawiają się w starszych grupach wiekowych. Proces ten ułatwia obserwowanie dzieci z ADHD w okresie dojrzewania i w wieku dorosłym, oraz ocenia, które objawy się utrzymują i utrudniają funkcjonowanie, a które ustępują. Z wiekiem niektórzy pacjenci wykształcają umiejętności kompensacyjne ograniczające niekorzystny wpływ objawów na funkcjonowanie. Chociaż zaburzenia funkcjonowania mogą nie być widoczne, to osoby z ADHD często wkładają więcej trudu, by osiągnąć to, co inni zdobywają przy niewielkim wysiłku.

W miarę upływu czasu osoby cierpiące na ADHD stają przed coraz trudniejszymi życiowymi wyzwaniami, które często wymagają większej zdolności pamiętania i organizowania codziennych zadań. Dzieci, u których ADHD nie zostało rozpoznane w dzieciństwie, ponieważ nie występowały u nich zaburzające zachowania ani poważne obniżenie funkcjonowania szkolnego, mogą napotkać w późniejszym okresie życia wyzwania związane z dorosłością, które przekraczają ich możliwości kompensacyjne. Mogą wtedy zgłaszać się do lekarza, skarżąc się na frustrację, zniechęcenie, lęk i depresję. Biorąc pod uwagę duże rozpowszechnienie ADHD u dzieci i dorosłych w porównaniu z rozpowszechnieniem innych zaburzeń psychicznych, podczas każdej wstępnej oceny psychiatrycznej należy uwzględnić możliwość jego występowania.

W ostatnich latach badania koncentrowały się na współwystępujących zaburzeniach psychicznych mogących komplikować proces diagnostyczny. U dzieci najbardziej znanymi i najczęściej wykrywanymi zaburzeniami są zaburzenia opozycyjno-buntownicze i inne zaburzenia zachowania. Wraz z pojawiającymi się wynikami badań na większą uwagę przy właściwym diagnozowaniu dzieci z ADHD zasłużyły zaburzenia lękowe i depresyjne. Podobne zawilości diagnostyczne dotyczą starszych pacjentów z ADHD. Występowanie nadużywania substancji psychoaktywnych, dużej depresji, zaburzeń dwubiegunowych i zaburzeń lękowych stwarza nowy wymiar w opracowywaniu algorytmów terapeutycznych u pacjentów z ADHD. Aby skonstruować algorytm terapeutyczny, konieczne jest hierarchiczne uszeregowanie licznych współwystępujących zaburzeń. Celem jest skuteczne leczenie jednego zaburzenia bez pogarszania przebiegu pozostałych. American Academy of Child and

Adolescent Psychiatry zaleca systematyczne podejście do leczenia ADHD i współwystępujących zaburzeń. Nie ustalono takich wytycznych w przypadku dorosłych.

Ze względu na świadomość, że ADHD jest zaburzeniem, które może utrzymywać się przez całe życie, komisja American Psychiatric Association pracująca nad zmianami diagnostycznymi w opracowywanym obecnie DSM-V rozważy gromadzące się wyniki badań dotyczących utrzymywania się objawów ADHD w ciągu całego życia. Oznacza to, że opis objawów powinien być adekwatny do wieku; należy również ponownie rozważyć ilościowy próg objawów. Prawdopodobnie nastąpi przesunięcie granicy wieku wystąpienia pierwszych objawów powyżej 7 r.ż., ponieważ u osób z podtypem z zaburzeniami uwagi ADHD przeważnie jest rozpoznawane później.¹³ Należy jednak pamiętać, że ADHD jest zaburzeniem dziecięcym, które może utrzymywać się do wieku dorosłego, dlatego wiek wystąpienia objawów powinien przypadać w dzieciństwie/we wczesnym okresie dojrzewania. Prawdopodobnie utrzymane zostanie kryterium zaburzeń funkcjonowania w co najmniej dwóch dziedzinach życia, ponieważ ADHD jest zaburzeniem wpływającym na liczne sfery funkcjonowania. Natomiast stopień tych zaburzeń może wymagać dokładniejszych wyjaśnień, ponieważ na ich obraz mogą wpływać umiejętności adaptacyjne, IQ i struktura środowiska.¹¹ Praca wkładana w opracowywanie DSM-V znacznie poszerzy i poprawi możliwość właściwego diagnozowania ADHD we wszystkich grupach wiekowych.

Ten przegląd edukacyjny podzielono na części tematyczne. W części „Neurobiologia” dokonano przeglądu danych epidemiologicznych dotyczących dzieci i dorosłych z ADHD w Stanach Zjednoczonych i innych państwach oraz przeglądu wyników badań neuroobrazowych. W części „Rozpoznanie” przedstawiono kryteria diagnostyczne DSM-IV-TR, przegląd kryteriów diagnostycznych ekstrapolowanych na dorosłych, listę skal oceny ADHD u dzieci, nastolatków i dorosłych oraz definicję i przegląd dysfunkcji wykonawczych i zaburzeń czynnościowych związanych z ADHD. W części „Wytyczne terapeutyczne” dokonano przeglądu aktualnych wytycznych dotyczących leczenia ADHD u dzieci, nastolatków i dorosłych z ADHD opracowanych na podstawie bieżących metaanaliz i wyników badań, algorytmy terapeutyczne mające zastosowanie w leczeniu „czystego” ADHD i ADHD ze współistniejącymi innymi zaburzeniami psychicznymi. W części „Opcje terapeutyczne” przedstawiono listę leków dostępnych i zarejestrowanych przez amerykańską FDA, listę dróg podawania leków pobudzających, różniczenie między doraźną skutecznością a efektywnością procesu leczenia, przegląd metod uzupełniających i wyników kontrolowanych

badania, przegląd aktualnych wytycznych dotyczących bezpieczeństwa oraz działań niepożądanych leków stosowanych w terapii ADHD w różnych grupach wiekowych, a także przegląd stosowanych form psychoterapii.

Gwałtownie rozwijające się badania w połączeniu ze wzrastającym zainteresowaniem ze strony lekarzy i całego społeczeństwa doprowadzą do postępu w dziedzinie rozpoznawania i leczenia ADHD u pacjentów we wszystkich grupach wiekowych. Mamy nadzieję, że w leczeniu pacjentów z ADHD i ich rodzin uda się zmniejszyć nasilenie objawów w ciągu dnia i doprowadzić dzięki temu do poprawy funkcjonowania, zwiększenia pewności siebie i poprawy jakości życia wszystkich zainteresowanych stron. Rola lekarza polega na czerpaniu satysfakcji z pośredniczenia w uzyskaniu tego optymalnego rezultatu. Autor ma nadzieję, że ten artykuł okaże się pomocny w osiągnięciu tego celu.

Podsumowanie

Dziesiątki lat badań dotyczących ADHD u dzieci sprawiły, trafność tego rozpoznania została dobrze potwierdzona. Chociaż doniesienia na temat ADHD u dorosłych pojawiały się w piśmiennictwie psychiatrycznym od połowy lat 70. XX wieku, to większość wzmianek dotyczących występowania ADHD w ciągu całego życia pochodzi z ostatniej dekady. Dzięki nowym technologiom możliwe stało się badanie genetycznych markerów tego zaburzenia. Badania neuroobrazowe ułatwiły lepsze poznanie rozwojowych, strukturalnych, molekularnych i czynnościowych różnic między mózgiem dzieci i dorosłych z ADHD. Badania podłużne potwierdziły, że u jednego na dwoje dzieci z ADHD zaburzające funkcjonowanie objawy będą utrzymywać się w wieku dorosłym. Wymieniono negatywne konsekwencje nielezonego ADHD u pacjentów cierpiących na to zaburzenie w różnych okresach życia. Duża częstość współwystępowania innych zaburzeń psychicznych komplikuje proces diagnostyczny i ustalanie priorytetów przy opracowywaniu kompleksowego algorytmu terapeutycznego. W piśmiennictwie psychiatrycznym znajduje się wiele wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dzieci, natomiast brakuje badań nad dorosłymi, które dostarczałyby wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych z ADHD z współwystępującymi zaburzeniami psychicznymi.

Badania dotyczące skuteczności leczenia u dzieci jednoznacznie wykazały korzystne efekty farmakoterapii i psychoterapii behawioralnej dostosowanej do swoistych objawów oraz potrzeb dziecka i jego rodziny. Chociaż ograniczona, jednak coraz większa, liczba badań z ostatnich 20 lat dotyczących skuteczności leczenia u dorosłych z ADHD również wykazała korzyści ze stosowania leków i swoistych

form terapii. Poszerzenie w ciągu ostatnich 7 lat rejestracji przez FDA leków do leczenia dorosłych z ADHD sprzyja diagnozowaniu i leczeniu tych pacjentów. Postępy w dziedzinie systemów dostarczania leków umożliwiły wykorzystywanie różnych mechanizmów służących przedłużeniu czasu działania. FDA zwróciła ostatnio uwagę na problemy dotyczące bezpieczeństwa. Lekarze muszą być świadomi potrzeby oceny medycznych czynników ryzyka u pacjentów. Podczas leczenia dorosłych lekarze muszą uwzględnić nowe okoliczności, które nie występują w leczeniu dzieci, takie jak ciąża, nadużywanie substancji psychoaktywnych, polifarmakoterapia współistniejących schorzeń somatycznych (np. chorób układu krążenia, cukrzycy, nadciśnienia, zespołów bólowych). Pacjenci często stosują uzupełniające i alternatywne metody leczenia, których skuteczności nie potwierdzono wystarczająco w kontrolowanych badaniach. Rozróżnienie między pojęciami skuteczności (efficacy) i efektywności (effectiveness) leczenia będzie stawać się coraz bardziej istotne, ponieważ badania porównujące różne metody leczenia zwracają uwagę na jego opłacalność.

Ze względu na to, że formalne szkolenie dotyczące ADHD jest bardzo różne i praktycznie niedostępne w przypadku ADHD u dorosłych, wielu lekarzy odczuwa potrzebę zdobywania wiedzy na temat tego zaburzenia w praktyce klinicznej. Podsumowanie danych z piśmiennictwa w formie istotnych klinicznie i łatwo dostępnych informacji ma podstawowe znaczenie dla ułatwienia realizacji tego celu edukacyjnego. W tym artykule przedstawiono wybrane tabele i tekst z podręcznika, w którym można znaleźć dodatkowe tabele i informacje dotyczące skal oceny, algorytmów leczenia dzieci z zaburzeniami współistniejącymi oraz szczegółowe omówienie kryteriów Americans with Disabilities Act and Individual Education Plan. Ten edukacyjny przegląd zawiera kwintesencję piśmiennictwa dotyczącego zagadnień klinicznych przedstawioną w formie tabelki ułatwiających szybkie czytanie. Wyjątkowy format tego artykułu i zawartość aktualnych, istotnych klinicznie informacji czyni go przydatnym uzupełnieniem biblioteki klinicystów zajmujących się pacjentami z ADHD i ich rodzinami.

TABELA 1**Rzopowszechnienie ADHD w zależności od wieku^{9,10,25-33}**

Dzieci	8,7% w USA ²⁵ 7,8% w USA ⁹	6,7% w USA ²⁶
Nastolatki	16,4% w Chinach ²⁸	8,5% w Finlandii ²⁷
Dorośli	4,4% w USA ¹⁰ 7,3% we Francji ²⁹ 5,2% w USA ²⁹ 5,0% w Holandii ²⁹ 4,1% w Belgii ²⁹ 3,1% w Niemczech ²⁹	2,8% we Włoszech ²⁹ 1,9% w Kolumbii ²⁹ 1,9% w Meksyku ²⁹ 1,8% w Libanie ²⁹ 1,2% w Hiszpanii ²⁹

Utrzymywanie się ADHD od dzieciństwa do wieku dorosłego

- 60-85% od dzieciństwa do okresu dojrzewania³⁰⁻³²
- 46% według relacji rodzica; od dzieciństwa do wieku dorosłego³³
- 49-54% przy wykorzystaniu definicji rozwojowej (<93 centyla objawów w porównaniu z dobraną wiekowo grupą kontrolną) zaburzenia³³

Goodman, DW, *Primary Psychiatry*. Vol 17, No 2, 2010.

TABELA 2**Czynnościowe i rozwojowe odmienności mózgu w ADHD^{3,6,42,43}**

Neuroanatomia	Techniki obrazowania	Wyniki
Różnice aktywności dopaminy w jądrze ogoniastym i rejonach limbicznych	PET	Zmniejszona aktywność dopaminy w reakcji na MPH podawany dożylnie
Trajektoria neurorozwojowa	MRI	Dwuletnie opóźnienie pogrubiania kory w przyśrodkowych i górnych okolicach przedczołowych i rejonach przedśrodkowych
Różnice w aktywacji sieci neuronalnych w trakcie wykonywania zadań	fMRI	Aktywacja obydwu okolic skroniowych (w grupie kontrolnej aktywacja grzbietowo-przedniej części zakrętu obręczy)

Chociaż w badaniach neuroobrazowych wykazano wiele różnic między mózgiami chorych na ADHD a mózgiami osób z grupy kontrolnej (dzieci i dorosłych), nie potwierdzono jeszcze przydatności klinicznej tych wyników. Obecnie nie ma uzasadnienia wykorzystywanie badań neuroobrazowych przy diagnozowaniu lub wyborze metod leczenia ADHD w żadnej grupie wiekowej.

PET – pozytonowa tomografia emisyjna, MPH – metyfenidat, MRI – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, fMRI – obrazowanie metodą czynnościowego rezonansu magnetycznego

Goodman, DW, *Primary Psychiatry*. Vol 17, No 2, 2010.

TABELA 3
Kryteria DSM-IV dla ADHD¹¹

- I. Spełnienie kryteriów wymienionych w punkcie A lub B:
- A. Sześć lub więcej z następujących objawów zaburzeń uwagi powodujących zaburzenia przystosowania lub niezgodnych z poziomem rozwojowym utrzymywało się przez co najmniej 6 miesięcy:
- Często nie zwraca uwagi na szczegóły lub popełnia błędy wynikające z nieuwagi podczas pracy lub w trakcie innych aktywności.
 - Często ma trudności z utrzymaniem uwagi na zadaniach lub zabawie.
 - Często wydaje się nie słuchać, co się do niego mówi.
 - Często nie jest w stanie korzystać z instrukcji i skończyć zadań w miejscu pracy (przy czym nie wynika to z zachowań opozycyjnych, ani z niezrozumienia instrukcji).
 - Często ma trudności z organizowaniem sobie aktywności.
 - Często unika, nie lubi lub nie chce angażować się w zadania wymagające znacznego wysiłku psychicznego lub zajmujące więcej czasu
 - Często gubi przedmioty niezbędne do wykonywania zadań i aktywności.
 - Często łatwo się rozprasza pod wpływem zewnętrznych bodźców.
 - Często jest roztrągniony podczas wykonywania codziennych zadań.
- B. Sześć lub więcej z następujących objawów nadpobudliwości-impulsywności powodujących zaburzenia przystosowania lub niezgodnych z poziomem rozwojowym utrzymywało się przez co najmniej 6 miesięcy:
- Nadpobudliwość
- Często porusza rękami lub nogami, albo wierci się.
 - Często opuszcza swoje miejsce; wstaje z miejsca w sytuacji, w której oczekuje się spokojnego siedzenia.
 - Często odczuwa znaczny niepokój.
 - Często ma trudności ze spokojną zabawą lub angażowaniem się w inne aktywności w czasie wolnym.
 - Często jest w ruchu lub działa jakby „miał w sobie motorek”.
 - Często mówi zbyt dużo.
- Impulsywność
- Często wrywa się z odpowiedzią, zanim pytanie zostanie zadane do końca.
 - Często ma problem z czekaniem na swoją kolej.
 - Często przerywa innym lub wtrąca się do rozmowy.
- II. Niektóre objawy nadpobudliwości-impulsywności lub zaburzeń uwagi, powodujące zaburzenia funkcjonowania były obecne przed 7 r.ż.
- III. Zaburzenia powodowane przez objawy były widoczne w dwóch lub więcej sytuacjach (np. szkole/miejscu pracy i domu).
- IV. Objawy nie są wynikiem całościowych zaburzeń rozwojowych, schizofrenii, czy innych zaburzeń psychotycznych, ani nie można ich tłumaczyć obecnością innych zaburzeń psychicznych (np. zaburzeń nastroju, lękowych, dysocjacyjnych, czy zaburzeń osobowości). Na podstawie tych kryteriów wyróżnia się trzy podtypy ADHD:
- ADHD, typ mieszany: jeżeli w ciągu ostatnich 6 miesięcy spełnione były jednocześnie kryteria 1A i 1B;
 - ADHD, typ z dominującymi zaburzeniami uwagi, jeżeli w ciągu ostatnich 6 miesięcy spełnione były kryteria 1A, ale nie 1B;
 - ADHD, typ z dominującą nadpobudliwością/impulsywnością, jeżeli w ciągu ostatnich 6 miesięcy spełnione były kryteria 1B, ale nie 1A.

ADHD – typ rezidualny: kryteria diagnostyczne były spełnione w dzieciństwie, jednak aktualne objawy nie osiągają progu kryteriów diagnostycznych

ADHD – typ nieokreślony inaczej: aktualne objawy osiągają próg kryteriów diagnostycznych, jednak w dzieciństwie kryteria diagnostyczne nie były spełnione

Goodman, DW, *Primary Psychiatry*. Vol 17, No 2, 2010.

TABELA 4
Funkcje⁷⁰ i dysfunkcje⁷¹ wykonawcze

Funkcje wykonawcze	Opis		
Przerzutność uwagi (set shifting)	Zmiana aktywności lub strategii rozwiązania (zamiast ciągłego powtarzania czynności w taki sam sposób)		
Planowanie/organizowanie	Radzenie sobie z bieżącymi i przyszłymi zadaniami		
Pamięć operacyjna	Utrzymywanie i wykorzystywanie informacji		
Hamowanie	Powstrzymanie się od natychmiastowych reakcji (np. powstrzymanie się od oceniania i robienia tego, czego oczekują inni, a nie tego, co się chce)		
Inicjowanie	Zdolność do rozpoczynania czynności (nawet wykonywania nieprzyjemnych zadań)		
Monitorowanie zadań	Śledzenie zachowań		
Częstość dysfunkcji wykonawczych u dzieci i dorosłych z ADHD i bez ADHD			
	ADHD + EF*	Grupa kontrolna bez ADHD [†]	Wyniki vs kontrola
Dzieci	33%	12%	ADHD+EF: większe ryzyko powtarzania klasy, LD, gorsze osiągnięcia akademickie
Dorośli	31%	16%	ADHD+EF: niższy poziom wykształcenia, gorszy zawód i ogólny SES

*Zdefiniowano przez 1,5 SD od średniej dla grupy kontrolnej w ponad dwóch ocenach funkcji wykonawczych (dostosowano w zależności od płci, wieku, IQ, LD i SES).

[†]Nie spełnione były kryteria DSM-IV dla ADHD

EF – funkcje wykonawcze; LD – upośledzenie zdolności uczenia się;

SES – status społeczno-ekonomiczny; DSM-IV – Diagnostyczna i Statystyczna Klasyfikacja Zaburzeń Psychiczych, wydanie czwarte

Goodman, DW, *Primary Psychiatry*. Vol 17, No 2, 2010.

TABELA 5
Zaburzenia funkcjonowania w ADHD

Dzieci/nastolatki

Wypadki/urazy

- Większe ryzyko urazów w trakcie jazdy rowerem/poruszania się pieszo, urazów głowy, wielokrotnych urazów, przyjęcia na OIOM.⁷²

Edukacja

- Częstsze powtarzanie klasy.⁸
- 8-razy większe ryzyko wyrzucenia ze szkoły lub jej porzucenia.⁷³
- Większa częstość dodatkowych trudności szkolnych.⁸
- Rzadsze przypadki ukończenia szkoły średniej lub koledżu.⁸⁹

Życie społeczne

- Brak przyjaźni.⁷⁴
- Mniej osób jest rzeczywiście lubianych przez rówieśników w porównaniu z osobami bez ADHD w tym samym wieku.⁷⁵
- Trudności w utrzymaniu pozycji wśród rówieśników.⁷⁶⁻⁷⁸

Używanie substancji psychoaktywnych/alkoholu/tytoniu

- 2 razy większe ryzyko palenia tytoniu.^{79,80}
- 2,5 razy większe ryzyko nadużywania alkoholu.
- 2 razy większe ryzyko nadużywania substancji psychoaktywnych.⁸⁰

Aktywność seksualna

- 4 razy większe ryzyko STD.⁷⁸
- 10 razy większe ryzyko nieplanowanej ciąży.⁸
- Większe ryzyko STD i posiadania wielu partnerów.⁸¹

Prowadzenie samochodu

- 2-6 razy większe ryzyko zatrzymania lub unieważnienia prawa jazdy, więcej przewinień drogowych i mandatów za nadmierną prędkość, więcej wypadków samochodowych, większe uszkodzenie pojazdów.⁸²⁻⁸⁶

Koszty medyczne

- Mediana kosztów 9-letnich w przeliczeniu na osobę: 4306 USD dla osoby z ADHD wobec 1944 USD dla osoby bez ADHD.⁸⁷

Dorośli ^{82,88-91}

Edukacja

- Mniejsze prawdopodobieństwo ukończenia koledżu.⁸⁹
- Gorsze osiągnięcia edukacyjne niż wynikałoby to z IQ.⁹²

Małżeństwo/życie społeczne/seks

- 4 razy większe ryzyko STD.⁸¹
- Prawie 2 razy większe ryzyko rozwodu/separacji.⁸⁹
- Mniej satysfakcjonujące relacje społeczne.⁸⁹
- Gorsze relacje z rodzicami.⁸⁹

Używanie substancji psychoaktywnych/alkoholu/tytoniu

- 2-3 razy większa częstość zaburzeń związanych z nadużywaniem substancji.^{10,93}
- 2-3 razy większa częstość palenia tytoniu.⁹⁴
- Nasilenie objawów ADHD korelowało z intensywniejszym paleniem tytoniu, marihuany i używaniem alkoholu w wieku dorosłym.⁹⁵

Życie zawodowe/praca ^{82,88-91}

- Częstsze nagłe zwolnienia z pracy lub impulsywne jej porzucenie.
- Mniejsze wynagrodzenia.⁸⁹
- Mniejsza wydajność pracy.
- Większy odsetek osób często zmieniających pracę w ciągu 10 lat.⁸⁹
- 3 razy większe prawdopodobieństwo bycia aktualnie bezrobotnym.⁸⁹
- Gorsze osiągnięcia zawodowe, niż wynikałoby to z IQ.⁹²

Konflikty z prawem

- 2 razy większe ryzyko aresztowania.⁸⁹
- 3 razy większe ryzyko skazania.⁹⁶
- 15 razy większe ryzyko przebywania w więzieniu.⁹⁶
- Większa tendencja do zachowań aspołecznych/kryminalnych.⁸⁹

Finanse

- Istotnie mniejsze dochody w przeliczeniu na gospodarstwo domowe niż w grupie kontrolnej.⁹⁰

Koszty medyczne

- Większe roszczenia związane z wypadkami i istotnie większe związane z tym koszty: 483 USD dla osób z ADHD w porównaniu 146 USD dla osoby z grupy kontrolnej.⁹⁷
- Członkowie rodzin osób z ADHD zgłaszają 1,6 razy więcej roszczeń medycznych w porównaniu z grupą kontrolną.⁹⁸

Wiele z tych różnic było porównywanych z dobraną pod względem wieku grupą kontrolną i jest statystycznie istotnych.

STD – choroby przenoszone drogą płciową

Goodman, DW, *Primary Psychiatry*. Vol 17, No 2, 2010.

TABELA 6
ADHD a zaburzenia współistniejące w różnych grupach wiekowych

The Preschoolers with ADHD Treatment Study (PATS)⁹⁹ (n=302; 3-6 r.ż.)	
Dzieci z samym ADHD	30,4%
ADHD i zaburzenia opozycyjno-buntownicze	52,3%
ADHD i zaburzenia komunikacji	21,9%
ADHD i zaburzenia lękowe	12,3%
ADHD i inne zaburzenia towarzyszące	4,3%
Multi-modal Treatment Study (MTS)¹⁰⁰ (n=579; 7-10 lat)	
Dzieci z samym ADHD	31%
ADHD i zaburzenia opozycyjno-buntownicze	40%
ADHD i zaburzenia lękowe	34%
ADHD i zaburzenia zachowania	14%
ADHD i tiki	11%
ADHD i zaburzenia nastroju	4%
National Comorbidity Survey Replication (NCSR)¹⁰ (n=3199; 18-44 lat)	
ADHD i zaburzenia nastroju (w sumie)	38,3%
Zaburzenia dwubiegunowe	19,4%
Duża depresja	18,6%
Przewlekła dystymia	12,8%
ADHD i zaburzenia lękowe (w sumie)	47%
Fobia społeczna	29,3%
Zaburzenie stresowe pourazowe	11,9%
Zaburzenie lękowe z napadami paniki	8,9%
Zespół lęku uogólnionego	8,0%
Agorafobia	4,0%
Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne	2,7%
ADHD i zaburzenia spowodowane używaniem substancji psychoaktywnych	15,2%

Goodman, DW, *Primary Psychiatry*. Vol 17, No 2, 2010.

TABELA 7
Zagadnienia kliniczne wykorzystywane przy ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego u dzieci i nastolatków z ADHD¹⁰³⁻¹⁰⁵

Zalecenia American Academy of Pediatrics (2008):

1. AAP stale zaleca dokładną ocenę wszystkich dzieci, w tym tych, które rozpoczynają terapię lekami pobudzającymi, włącznie z ukierunkowanym wywiadem kardiologicznym, badaniem fizykalnym, w tym z dokładnym badaniem serca.
2. Na podstawie dostępnych dowodów AAP zachęca lekarzy pierwszego kontaktu i różnych specjalności do kontynuowania zalecanej aktualnie terapii ADHD, włącznie ze stosowaniem leków pobudzających, bez rutynowego wykonywania badania EKG, czy rutynowej konsultacji kardiologicznej u większości dzieci przed rozpoczęciem leczenia lekami z tej grupy.

Wywiad od pacjenta:

1. Omdlenia i zawroty głowy (szczególnie podczas wysiłku).
2. Bóle w klatce piersiowej lub duszność podczas wysiłku.
3. Niewyjaśnione, zauważalne zmiany w tolerancji wysiłku.
4. Kołatanie serca, przyspieszenie czynności serca, dodatkowe lub nierówne uderzenia serca.
5. Szmer serca w wywiadzie, inne niż szmer niewinne lub czynnościowe, albo inne problemy z sercem.
6. Współwystępujące infekcje wirusowe, albo bóle w klatce piersiowej lub kołatanie serca.
7. Gorączka reumatyczna.
8. Duże wartości ciśnienia tętniczego w wywiadzie.
9. Napady drgawkowe.
10. Aktualnie przyjmowane leki (na receptę lub bez recepty).
11. Suplementy diety (produkty ziołowe, witaminy, napoje dla sportowców, itp.).

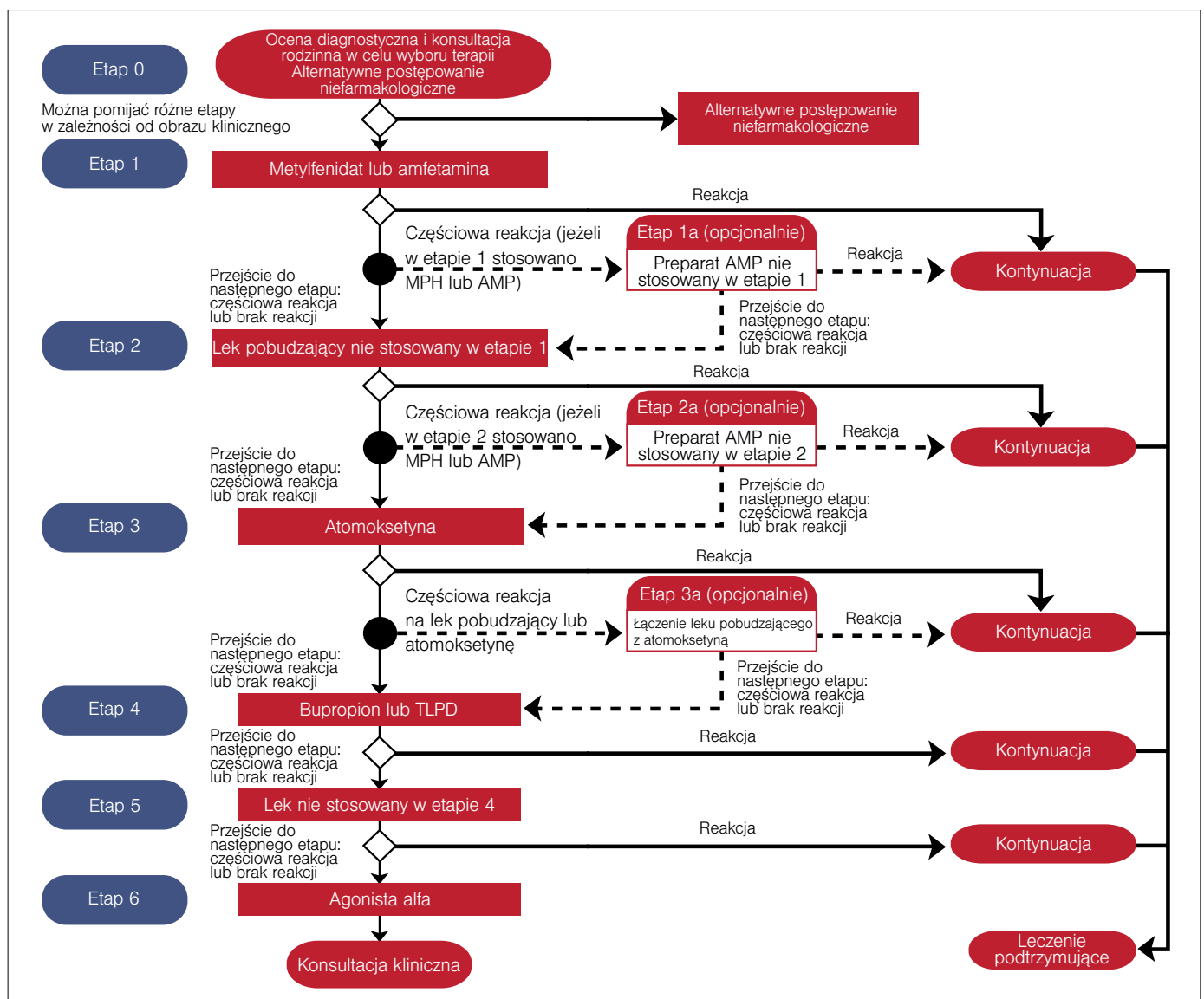
Wywiad rodzinny:

1. Nagły zgon sercowy lub zawał serca u osób poniżej 35 r.ż.
2. Nagły lub niewyjaśniony zgon młodego członka rodziny.
3. Nagły zgon podczas wysiłku.
4. Zaburzenia rytmu serca.
5. Kardiomiopatia przerostowa lub inna, włącznie z kardiomiopatią rozstrzeniową, czy prawokomorową (dysplazja prawej komory serca).
6. Zespół długiego QT, krótkiego QT lub Brugada.
7. Zespół Wolffa-Parkinsona-White'a lub inne, podobne zaburzenia rytmu serca.
8. Stan wymagający resuscytacji u młodych członków rodziny (<35 r.ż.), w tym omdlenie wymagające resuscytacji).
9. Zespół Marfana.

AAP – American Academy of Pediatrics, EKG – elektrokardiogram

Goodman, DW, *Primary Psychiatry*. Vol 17, No 2, 2010.

RYCINA 1
Leczenie farmakologiczne dzieci z ADHD bez istotnych zaburzeń współistniejących*57



*Algorytm został opracowany przed zarejestrowaniem przez FDA guanfacyny ER we wrześniu 2009 roku. Po tej rejestracji sekwencja prób leczenia powinna uwzględniać stosowanie leków zarejestrowanych przed wykorzystaniem niezarejestrowanych leków alternatywnych. Algorytm oferuje sekwencje leczenia w monoterapii i nie uwzględnia stosowania politerapii u dzieci/nastolatków z ADHD.

MPH – metyfenidat, AMP – amfetamina, TPLD – trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny, FDA – Food and Drug Administration, ER – przedłużone uwalnianie

Goodman, DW, *Primary Psychiatry*. Vol 17, No 2, 2010.

TABELA 8
Skuteczność a efektywność

	Skuteczność (efficacy)	Efektywność (effectiveness)
Cel	Określenie efektu leczenia; podporządkowanie zarejestrowanym przez FDA wskazaniom dotyczącym leczenia danego schorzenia	Opieka nad pacjentami i leczenie zaburzenia/choroby
Warunki	Badanie kliniczne/ośrodek badawczy	Naturalistyczny ośrodek w społeczeństwie
Populacja pacjentów	Pacjenci rekrutowani	Pacjenci kierowani
Kryteria włączenia	Swoiste kryteria diagnostyczne weryfikowane podczas rozmowy/badań przesiewowych	Ogólne kliniczne wrażenie diagnostyczne dotyczące danego zaburzenia/choroby
Kryteria wyłączenia	Brak lub ograniczenie zaburzeń współistniejących (somatycznych i psychicznych)	Także osoby z zaburzeniami towarzyszącymi (somatycznymi i psychicznymi), skutkiem czego są większe zastrzeżenia kliniczne
Schemat badania/leczenia	Pojedyncza metoda leczenia bez zmiennych zakłócających	Można stosować leczenie z czynnikami zakłócającymi (np. inne leki lub zaburzenia współistniejące)
Motywacja pacjentów	Duża ze względu na rekompensatę za udział w badaniu i bezpłatną opiekę	Umiarkowana ze względu na koszty leczenia i szacowany stosunek ryzyka do korzyści
Działania niepożądane	Spontanicznie zgłaszane przez uczestników; możliwość zbyt rzadkiego zgłaszania	Pytania o konkretne działania niepożądane; możliwość dokładniejszej oceny i zbyt częstego zgłaszania
Tolerancja działań niepożądanych	Większa ze względu na rekompensatę za udział w badaniu i motywację do uczestniczenia w nim	Niewielka ze względu na zaniepokojenie działaniami niepożądanymi i kosztami leczenia
Parametry statyczne	Wartość $p < 0,05$ (wydarzenie nie wystąpiło przypadkowo)	Wielkość efektu (ocenia wielkość różnicy między aktywnym lekiem a środkiem odniesienia/placebo)
Współpraca	Dobra ze względu na rekompensatę za udział w badaniu, bezpłatną opiekę i uczestnictwo w badaniu	Umiarkowana ze względu na koszty leczenia i zagrożenia, oczekiwanie korzyści
Wynik	Zoptymalizowany dzięki odpowiedniemu dawkowaniu, specyficzności diagnostycznej i zmotywowanej populacji pacjentów	Możliwe zakłócenia przez dodatkowe, współwystępujące czynniki

Ważne jest, żeby klinicysta rozumiał dwa pojęcia, które opisują korzyści z leczenia: skuteczność i efektywność. Obydwa te pojęcia służą ocenie stopnia korzyści płynących ze stosowania danej metody leczenia w leczeniu określonego zaburzenia/choroby. Jednak do wniosków na temat skuteczności i efektywności leczenia dochodzono w bardzo różnych warunkach. Badania dotyczące skuteczności leków są prowadzone zgodnie z zasadami, w ramach których ocenie podlegają wyselekcjonowani pacjenci, którzy przeważnie nie cierpią na inne, współwystępujące schorzenia, co ma na celu określenie, czy dana metoda leczenia rzeczywiście działa w danym zaburzeniu/chorobie. Chociaż metodologia badań wpływa na wyniki dotyczące skuteczności leczenia, klinicyści często stwierdzają, że uczestnicy badania rzadko odpowiadają pacjentom spotykanym w codziennej praktyce klinicznej. Dlatego wyniki leczenia w zwykłych warunkach mogą się różnić od wyników osiąganych w warunkach badawczych, ze względu na kilka czynników zakłócających, nieuwzględnionych w trakcie badania. Rozumienie tych różnic przez lekarza umożliwi lepsze przełożenie wyników badań klinicznych na codzienną praktykę. W tabeli wyszczególniono różnice między skutecznością a efektywnością.

Goodman, DW, *Primary Psychiatry*. Vol 17, No 2, 2010.

TABELA 9
Daty rejestracji przez FDA leków do leczenia ADHD u nastolatków i dorosłych¹¹⁰

Lek	Aktywny składnik	Data rejestracji przez FDA	Lek	Aktywny składnik	Data rejestracji przez FDA
Leki zarejestrowane przez FDA do leczenia ADHD u nastolatków			Leki zarejestrowane przez FDA do leczenia ADHD u dorosłych		
Adderall	Mieszane sole amfetaminy	13.2.1996	Strattera	Atomoksetyna	26.11.2002
Concerta	Metylfenidat	1.8.2000	Adderall XR	Mieszane sole amfetaminy	14.8.2004
Methylin ER	Metylfenidat	5.9.2000	Focalin XR	Deksmetylfenidat	13.6.2005
Metadate CD	Metylfenidat	3.4.2001	Vynase	Lisdeksamfetamina	24.4.2008
Adderall XR	Mieszane sole amfetaminy	10.11.2001	Concerta	Metylfenidat	28.6.2008
Focalin	Deksmetylfenidat	13.11.2001	Intuniv	Chlorowodorek guanfacyny	2.9.2009
Ritalin LA	Metylfenidat	5.6.2002	Żaden z krótko działających leków pobudzających nie jest zarejestrowany przez FDA do leczenia dorosłych z ADHD.		
Strattera	Atomoksetyna	26.11.2002			
Methylin w formie tabletek do ssania	Metylfenidat	15.4.2003			
Focalin XR	Deksmetylfenidat	26.5.2005			

Goodman, DW, *Primary Psychiatry*. Vol 17, No 2, 2010.

TABELA 10
Leki zarejestrowane przez FDA do leczenia ADHD^{34,58}

Nazwa handlowa	Dostępne dawki	Typowa dawka początkowa	Maksymalna dawka dobową według FDA	Maksymalna dawka dobową poza zarejestrowanymi wskazaniami	Komentarze
Agonista α_2					
Intuniv	Tabletki 1, 2, 3, 4 mg	1 mg	4 mg	Nie określono	Nie jest typowym lekiem II rzutu. Należy rozważyć jego stosowanie u dzieci wrażliwych na leki stosowane w leczeniu ADHD, jako leczenie uzupełniające lub w przypadku współistniejących tików; należy monitorować możliwość wystąpienia senności, bólów głowy, zmęczenia, dolegliwości przewodu pokarmowego, spadków ciśnienia tętniczego, zawrotów głowy.
Preparaty amfetaminy					
Krótko działające					
Adderall*	Tabletki 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 20, 30 mg	3-5 lat: 2,5 mg na dobę; ≥6 lat: 5 mg 1-2 razy na dobę	40 mg	>50 kg: 60 mg	Leki pobudzające krótko działające często są stosowane jako początkowe leki u małych dzieci (<16 kg), jednak niedogodnością jest konieczność ich dawkowania dwa-trzy razy na dobę w celu kontrolowania objawów występujących przez cały dzień. Obecnie jako leki pierwszego rzutu u dzieci zaleca się długo działające leki pobudzające stosowane raz na dobę
Dexedrine*	Kapsułki 5 mg	3-5 lat: 2,5 mg na dobę.	40 mg	>50 kg: 60 mg	
DextroStat	Kapsułki 5, 10 mg	≥6 lat: 5mg 1-2 razy na dobę	60 mg	>50 kg: 60 mg	
Długo działające					
Adderall XR*	Kapsułki 5, 10, 15, 20, 25, 30 mg	≥ 6 lat: 10 mg na dobę	30 mg	>50 kg: 60 mg	Leki pobudzające o dłuższym czasie działania charakteryzują się większą wygodą stosowania, poufnością i lepszą współpracą dzięki stosowaniu jednej dawki dobowej, większym problemem może być natomiast ich niekorzystny wpływ na łaknienie i senność w ciągu dnia; kapsułki można otworzyć i dodać do miękkich pokarmów.
Dexedrine spansule	Kapsułki 5, 10, 15 mg	≥ 6 lat: 5-10 mg 1-2 razy na dobę	40 mg	>50 kg: 60 mg	
Vyvanse	Kapsułki 20, 30, 40, 50, 60, 70 mg	30 mg na dobę	70 mg	Nie określono	
Preparaty metylfenidatu					
Krótko działające					
Focalin	Kapsułki 2,5, 5, 10 mg	2,5 mg dwa razy na dobę	20 mg	50 mg	Leki pobudzające krótko działające często są stosowane jako początkowe leki u małych dzieci (<16 kg), jednak niedogodnością jest konieczność ich stosowania dwa-trzy razy na dobę w celu kontrolowania objawów występujących przez cały dzień. Obecnie jako leki pierwszego rzutu u dzieci zaleca się długo działające leki pobudzające stosowane raz na dobę.
Methylin*	Tabletki 5, 10, 20 mg	5 mg dwa razy na dobę	60 mg	>50 kg: 100 mg	
Ritalin*	5, 10, 20 mg	5 mg dwa razy na dobę	60 mg	>50 kg: 100 mg	
Preparaty o pośrednim czasie działania					
Metadate ER	Kapsułki 10, 20 mg	10 mg rano	60 mg	>50 kg: 100 mg	Leki pobudzające o dłuższym czasie działania charakteryzują się większą wygodą stosowania, pewnością i lepszą współpracą dzięki stosowaniu jednej dawki dobowej, większym problemem może być natomiast ich niekorzystny wpływ na łaknienie i senność w ciągu dnia.
Methylin ER	Kapsułki 10, 20 mg	10 mg rano	60 mg	>50 kg: 100 mg	
Ritalin SR*	20 mg	10 mg rano	60 mg	>50 kg: 100 mg	
Metadate CD	10, 20, 30, 40, 50, 60 mg	20 mg rano	60 mg	>50 kg: 100 mg	Kapsułki zawierające Metadate CD i Ritalin LA można otworzyć i dodać do miękkich pokarmów.
Ritalin LA	10, 20, 30, 40 mg	20 mg rano	60 mg	>50 kg: 100 mg	

TABELA 10
Leki zarejestrowane przez FDA do leczenia ADHD^{34,58} (cd)

Nazwa handlowa	Dostępne dawki	Typowa dawka początkowa	Maksymalna dawka dobową według FDA	Maksymalna dawka dobową poza zarejestrowanymi wskazaniami	Komentarze
Długodziałające					
Concerta	Kapsułki 18, 27, 36 i 54 mg	18 mg rano	72 mg	108 mg	Połykać w całości, popijając płynem; nieulegająca wchłanianiu otoczka może być widoczna w kale
Daytrana plastry	Plastry 10, 15, 20, 30 mg	Zacząć od plastra 10 mg na dobę, następnie stosować stopniowo plastry zawierające wzrastające dawki leki	30 mg	Nie określono	Zaleca się noszenie plastrów przez 9 godzin, co zapewnia 12-godzinny czas działania. Codziennie przyklejać na innym biodrze. Wysypka rumieniowa może ograniczać stosowanie.
Focalin XR	Kapsułki 5, 10, 15 i 20 mg	5 mg rano	30 mg	50 mg	Można dosypać do miękkiego pożywienia.
Selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny					
Strattera	Kapsułki 10, 18, 25, 40, 60, 80 i 100 mg	Dzieci i nastolatki < 70 kg: 0,5 mg/kg/24 h przez 4 dni; następnie 1 mg/kg/24 h przez kolejne 4 dni; następnie 1,2 mg/kg/24 h; dawka początkowa u dorosłego: 40 mg/24 h	Mniej niż 1,4 mg/kg lub 100 mg; dawka terapeutyczna u dorosłych: 80-100 mg na dobę	Mniej niż 1,8 mg/kg lub 100 mg; u dorosłych próbowano stosować 120 mg	Nie jest typowym lekiem II rzutu. Należy rozważyć jej stosowanie w przypadku czynnego nadużywania substancji, nasilonych działań niepożądanych leków pobudzających lub nietolerancji tej grupy leków (labilność nastroju, tiki), stosować rano lub w dawkach podzielonych dwa razy na dobę; nie otwierać kapsułek; ściśle monitorować występowanie myśli i zachowań samobójczych, objawy pogorszenia klinicznego, czy nietypowe zmiany zachowania.

*Dostępne postacie generyczne

Goodman, DW, *Primary Psychiatry*. Vol 17, No 2, 2010.

TABELA 11
Leki stosowane w leczeniu ADHD, niezarejestrowane przez FDA w tym wskazaniu^{34,58}

Lek	Postać	Typowa dawka początkowa	Maksymalna dawka dobową	Komentarze (połączone)
<i>Leki przeciwdepresyjne</i>				
Bupropion	Tabletki 75, 100 mg	Mniej niż 3 mg/kg/24 h lub 150 mg/24 h	Mniej niż 6 mg/kg lub 300 mg, nie stosować pojedynczej dawki >150 mg	Obniżenie progu drgawkowego; przeciwwskazany w czynnej padaczce. Bupropion obniża próg drgawkowy; preparaty o przedłużonym uwalnianiu charakteryzują się niższym ryzykiem; przeciwwskazany w czynnej padaczce. Przeważnie stosowany w dawkach podzielonych, dwa razy na dobę u dzieci, trzy razy na dobę u nastolatków, zarówno ze względu na bezpieczeństwo, jak i na skuteczność. U dzieci i nastolatków wszystkie preparaty należy podawać dwa razy na dobę. U dorosłych bupropion stosuje się dwa razy na dobę, natomiast preparaty SR i XL stosuje się jednorazowo do dawki 300 mg, zaś w dawce podzielonej przy 450 mg
Wellbutrin SR	Tabletki 100, 150, 200 mg	150 mg	450 mg u dorosłych	
Wellbutrin XL*	Tabletki 150, 300 mg	150 mg	450 mg u dorosłych	
Imipramina Tofranil*	Tabletki 10, 25, 50, 75 mg	1 mg/kg/24 h	Mniej niż 4 mg/kg lub 200 mg	U dzieci i nastolatków przed włączeniem imipraminy lub nortryptyliny należy wykonać badanie EKG
Nortryptylina Pamevd* Aventyl*	Kapsułki 10, 25, 50, 75 mg	0,5 mg/kg/24 h	Mniej niż 2 mg/kg lub 100 mg	U dzieci i nastolatków przed włączeniem imipraminy lub nortryptyliny należy wykonać badanie EKG
Agoniści α 2- -adrenergiczni				Mogą być stosowane w monoterapii lub jako uzupełnienie innych leków stosowanych w terapii ADHD
Klonidyna Catapres*	Tabletki 0,1, 0,2, 0,3 mg	<45 kg: 0,05 mg przed snem; zwiększać stopniowo o 0,05 mg dwa-trzy-cztery razy na dobę; >45 kg: 0,1 mg przed snem; zwiększać stopniowo o 0,1 mg dwa-trzy-cztery razy na dobę	27-40,5 kg: 0,2 mg; 40,5-45 kg: 0,3; >45 kg: 0,4 mg	Skuteczna w impulsywności i nadmiernej aktywności; tikach nasilających się pod wpływem leków pobudzających; zaburzeniami snu Należy odstawić stopniowo, żeby uniknąć nadciśnienia tętniczego z odbicia
Guanfacyna Tenex*	Tabletki 1, 2 mg	45 kg: 0,5 mg przed snem; zwiększać stopniowo o 0,5 mg dwa-trzy-cztery razy na dobę; >45 kg: 1 mg przed snem; zwiększać stopniowo o 1 mg dwa-trzy-cztery razy na dobę	27-40,5 kg: 2 mg; 40,5-45 kg: 3 mg; >45 kg: 4 mg	Skuteczna w impulsywności i nadmiernej aktywności; tikach nasilających się pod wpływem leków pobudzających Należy odstawić stopniowo, żeby uniknąć nadciśnienia tętniczego z odbicia

*Dostępne postacie generyczne

SR – ciągłe uwalnianie, XL – przedłużone uwalnianie, EKG – elektrokardigram

Goodman, DW, *Primary Psychiatry*. Vol 17, No 2, 2010.

TABELA 12
Systemy dostarczania substancji aktywnej w lekach pobudzających

Przygotowanie	Stymulant	Opis	Czas działania u dzieci
Płyn	Metylfenidat, dekstroamfetamina	Płynny, natychmiastowe uwalnianie	3-4 godziny
Tabletka o natychmiastowym uwalnianiu	Metylfenidat, deksmetylfenidat, dekstroamfetamina, mieszane sole amfetaminy	Brak systemu uwalniania, natychmiastowe uwalnianie	3-4 godziny
Tabletka do żucia	Metylfenidat (Metylina do żucia)	Brak systemu uwalniania, natychmiastowe uwalnianie	3-4 godziny
Podłoże o powolnym uwalnianiu	Metylfenidat SR (Ritalin SR)	Podłoże woskowe	4-6 godzin
W formie ziarenek*	Mieszane sole amfetaminy XR (Adderall XR); metylfenidat (Metadate CD); dekstroamfetamina (kapsułki dekseдрыny)	Podwójna otoczka; ziarenka o natychmiastowym uwalnianiu oraz uwalniane w drugiej kolejności 4 godziny później; polimer pH-zależny	Do 12 godzin
SODAS*	Deksmetylfenidat XR (Focalin XR), metylfenidat LA (Ritalin LA)	SODAS (Spheroidal Oral Drug Absorption System); ziarenka o natychmiastowym uwalnianiu i ziarenka uwalniane w drugiej kolejności	Do 12 godzin
OROS	Metylfenidat OROS (Concerta)	OROS (Oral Release Osmotic System); układ osmotyczny uwalnia MPH z dominującym profilem farmakokinetycznym ponad 8 godzin	Do 12 godzin
Plastry	Plastry z metylfenidatem (Daytrana)	DOT (Delivery Optimized Thermodynamics); matrycowy system transdermalny; dyfuzja przez skórę zależna od gradientu	Różny w zależności od czasu noszenia; 12 godzin przy 9-cio godzinnym czasie noszenia
Prolekt†	Lisdeksamfetamina (Vyvanse)	Brak systemu uwalniania; czas działania zależny od enzymatycznej hydrolizy lizyny od dekstroamfetaminy	Do 13 godzin



Przygotowanie (rodzaj podłoża) determinuje szybkość wchłaniania środka o działaniu stymulującym do krwiobiegu, co z kolei określa czas działania leku. Okres półtrwania substancji czynnej pozostaje taki sam, niezależnie od rodzaju podłoża, i zależy od szybkości metabolizowania leku po jego wchłonięciu do krwiobiegu. Działania niepożądane mogą być związane z substancją czynną lub z preparatem. Nietolerancja działań niepożądanych jednego preparatu może nie determinować wrażliwości na inny preparat zawierający ten sam związek. Biorąc pod uwagę szeroki wachlarz dostępnych preparatów, lekarze powinni być w stanie dobrać odpowiedni lek dla swojego pacjenta.

*Można dosypać do miękkich pokarmów

†Może być rozpuszczany w wodzie; czas działania pozostaje taki sam

SR – ciągłe uwalnianie (sustained release); ER – przedłużone uwalnianie (extended release); LA – długodziałający (long-acting)

Goodman, DW, *Primary Psychiatry*. Vol 17, No 2, 2010.

TABELA 13
Hamowanie CYP przez leki stosowane w ADHD¹¹³

Lek	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
Amfetamina	0	0	0	0	0
Metylfenidat	0	0	0	0	0
Atomoksetyna	0	0	0	0*	0
Bupropion	?	?	?	+++	?
Dezypramina	0	0	0	0	0

W tabeli przedstawiono potencjalne interakcje farmakokinetyczne leków; możliwe hamujące działanie leków stosowanych w terapii ADHD na enzymy CYP i wtórne do nich farmakokinetyczne hamowanie metabolizmu innych substratów tych enzymów. Ze względu na to, że pacjenci mogą przyjmować wiele leków, przydatna jest możliwość przewidywania zmian metabolizmu leków ze względu na możliwość wystąpienia niezamierzonych działań niepożądanych. Z tabeli wynika, że tylko bupropion wywiera istotne klinicznie działanie hamujące na leki metabolizowane z udziałem CYP 2D6. Dołączenie do bupropionu leków metabolizowanych przez CYP 2D6 spowoduje prawdopodobnie podwyższenie stężenia tego leku, co może prowadzić do wystąpienia nieoczekiwanych działań niepożądanych. Z wyjątkiem bupropionu wydaje się, że prawdopodobnie nie ma farmakokinetycznych interakcji hamujących między lekami stosowanymi w terapii ADHD a innymi lekami. Determinuje to tylko farmakokinetyczne (metaboliczne) interakcje, a nie interakcje farmakodynamiczne, polegające na tym, że dwa leki jednocześnie działają na związane ze sobą miejsca receptorowe (możliwość wywołania drżenia przy stosowaniu kofeiny i leków pobudzających może się kumulować, jeżeli leki te są przyjmowane jednocześnie).

*in vivo

CYP – cytochrom P450; 0 – brak hamowania; +++ – istotne klinicznie hamowanie

Goodman, DW, *Primary Psychiatry*. Vol 17, No 2, 2010.**TABELA 14**
Ciąża a leki stosowane w terapii ADHD¹¹⁴⁻¹¹⁸**Kategoria B***

- Guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu

Kategoria C†

- Amfetaminy i metylfenidat są wykrywalne w mleku matki

Przechodzenie do mleka i karmienie piersią

- Amfetaminy były wykrywane w moczu niemowląt
- AAP uważa stosowanie amfetaminy za przeciwwskazanie do karmienia piersią
- Nie wiadomo, czy guanfacyna przechodzi do mleka

*Maksymalna zalecana dawka u ludzi wynosi 4 mg/24 h, na podstawie mg/m², dla której nie wykazano uszkodzenia płodu. Nie przeprowadzono wystarczającej liczby dobrze kontrolowanych badań dotyczących stosowania guanfacyny u kobiet w ciąży.

†Badania nad reprodukcją u zwierząt wykazały niekorzystny wpływ na płód; nie przeprowadzono wystarczającej liczby dobrze kontrolowanych badań u ludzi, jednak potencjalne korzyści mogą uzasadniać stosowanie leków u kobiet w ciąży pomimo ryzyka związanego z jego stosowaniem.

AAP – American Academy of Pediatrics

Goodman, DW, *Primary Psychiatry*. Vol 17, No 2, 2010.**TABELA 15**
Uzupełniające i alternatywne metody leczenia dzieci z ADHD^{119,120}

Metody CAM zdefiniowano jako wszystkie metody leczenia inne niż tradycyjne leki przepisywane na receptę i psychoterapia. Uzupełniające metody leczenia są stosowane w połączeniu z metodami tradycyjnymi. Metody alternatywne są stosowane zamiast metod tradycyjnych. Ich stosowanie stanowi alternatywę dla tradycyjnych metod leczenia. Skutkiem tego może być opóźnienie stosowania leków przepisywanych na receptę z powodu uprzedzeń uwarunkowanych informacjami dotyczącymi kwestii bezpieczeństwa leczenia. Przy stosowaniu CAM należy ustalić ramy czasowe i objawy docelowe, aby później ocenić ich korzyści, podobnie jak w przypadku każdej innej metody leczenia w medycynie. W celu oceny ich skuteczności na podstawie wysokiej jakości danych w poniższej tabeli przedstawiono tylko dobrze zaprojektowane, kontrolowane badania, czy przeglądy wielu badań.

Lek	Wiek (lata)	n	Schemat badania	Wynik
Homeopatia ¹²³	6-12	43	Randomizowane badanie kontrolowane z podwójnie ślełą próbą, 18 tygodni	Brak istotnych różnic na podstawie Conner's Global Index-Parent, Conner's Global Index-Teacher, Conner's Parent Rating Scale-Brief, Continuous Performance Test i Clinical Global Impression Scale
Homeopatia ¹²⁵	6-16	62	Włączano osoby, które początkowo zareagowały na leczenie, kontrolowano placebo, 14 tygodni	Z wyjątkiem bardzo niewielkiej istotnej poprawy w CGI w ocenie rodziców w badaniu Frei, nie stwierdzono korzyści z leczenia homeopatycznego w tych badaniach
Homeopatia ¹²⁶	Średnia wieku = 10	43	Częściowo randomizowane badanie kontrolowane placebo, 30 dni, zmiany leczenia co 10 dni	
Homeopatia ¹²⁷	7-10	20	Randomizowane badanie kontrolowane placebo porównywane z MPH, 60 dni	
Homeopatia ¹²⁸	Średnia wieku = 9	43	Randomizowane badanie kontrolowane placebo, 12 tygodni	
Ziele dziurawca (ziele świętego Jana) ¹²⁴		54	Randomizowane badanie kontrolowane placebo z podwójnie ślełą próbą, 8 tygodni	Nie stwierdzono istotnych różnic w ADHD-RS IV
Piknogenol ¹²⁹	Dzieci	61	Randomizowane badanie kontrolowane placebo, 4 tygodnie	Istotne różnice w ocenie rodziców i nauczycieli
Piknogenol ¹³⁰	Dorośli	24	Randomizowane badanie kontrolowane placebo porównywane z MPH, 3-tygodniowy schemat skrzyżowany	Brak różnic z placebo w zakresie wszystkich parametrów

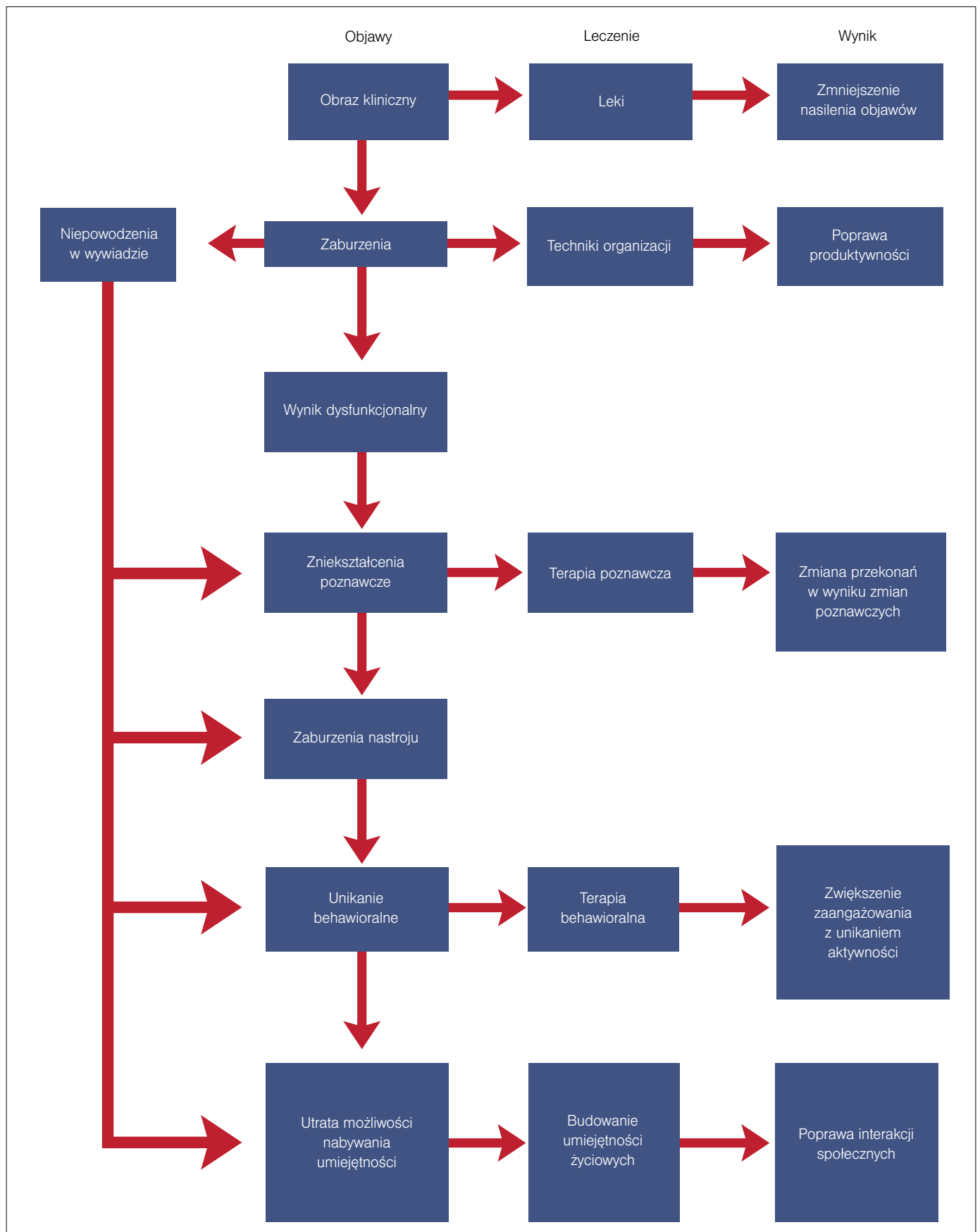
TABELA 15
Uzupełniające i alternatywne metody leczenia dzieci z ADHD^{119,120} (cd)

Lek	Wiek (lata)	n	Schemat badania	Wynik
Dieta Feingolda ^{131,132}	Dzieci	Największe badanie, n=4	Przegląd badań	W badaniach replikacyjnych nie stwierdzono korzyści
Eliminacja cukru ¹³³	Dzieci		Przegląd badań	Nie stwierdzono zależności
Badano duże dawki witamin ¹³⁴	Dzieci	41	Randomizowane badanie kontrolowane z grupami skrzyżowanymi, 24 tygodnie	Brak różnic; zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, istotnie więcej zakłócających zachowań w szkole przy stosowaniu bardzo dużych dawek witamin
Kwasy tłuszczowe omega ¹³⁵	6-12	54	Randomizowane badanie kontrolowane placebo, augmentacja u pacjentów leczonych lekami pobudzającymi	Brak różnic w porównaniu z placebo
Kwasy tłuszczowe omega ¹³⁶	6-13	50	Randomizowane badanie kontrolowane placebo, 16 tygodni: niektórzy pacjenci leczeni farmakologicznie	Brak różnic w porównaniu z placebo
Kwasy tłuszczowe omega ¹³⁷	6-12	40	Randomizowane badanie kontrolowane placebo, 8 tygodni, 15% pacjentów leczonych farmakologicznie	Brak różnic w porównaniu z placebo
Kwasy tłuszczowe omega ¹³⁸	8-12	29	Randomizowane badanie kontrolowane placebo, 12 tygodni, ADHD z LD	Istotne różnice w 7 z 14 stosowanych skal
Kwasy tłuszczowe omega ¹³⁸	7-12	132	Randomizowane badanie kontrolowane placebo, 12 tygodni, kontynuacja z grupami skrzyżowanymi, 12 tygodni	Istotne różnice w skalach oceny rodziców, nie w skalach oceny nauczycieli; wyniki powtórzono w kontynuacji z grupami skrzyżowanymi
Cynk ¹⁴⁰	Średnia wieku 9,4	400	Randomizowane badanie kontrolowane placebo, 12 tygodni	Istotne różnice w porównaniu z placebo
Cynk ¹⁴¹	Średnia wieku 7,9	44	Randomizowane badanie kontrolowane placebo, uczestnicy leczeni farmakologicznie	Istotne różnice w porównaniu z placebo
Żelazo ¹⁴²	5-8	23	Randomizowane badanie kontrolowane placebo, 12 tygodni	Istotne różnice w skali ADHD w ocenie badacza i w ocenie nauczycieli, ale nie w ocenie rodziców
Biofeedback EEG ¹⁴³	Dzieci i nastolatki		Przegląd badań	Nie przeprowadzono randomizowanych badań kontrolowanych placebo
Akupunktura			Przegląd publikacji w PubMed (dostęp do lutego 2009)	Nie przeprowadzono randomizowanych badań kontrolowanych placebo
Terapia chiropraktyczna			Przegląd publikacji w PubMed (dostęp do lutego 2009)	Nie przeprowadzono randomizowanych badań kontrolowanych placebo

CAM – leki uzupełniające i alternatywne (complementary and alternative medicines); MPH – metylfenidat; EKG – elektrokardiogram

Goodman, DW, *Primary Psychiatry*. Vol 17, No 2, 2010.

RYCINA 2
Psychoterapia u nastolatków i dorosłych¹¹³



Goodman, DW, Primary Psychiatrii. Vol 17, No 2, 2010.

TABELA 16
Działania niepożądane leków stosowanych w terapii ADHD

Działanie niepożądane	Leczenie: dziecko	Leczenie: dorosły
Pobudzenie	Zmniejszyć całkowitą dawkę dobową Przejsć na lek długo działający Rozważyć podstawowe zaburzenie nastroju	Zmniejszyć całkowitą dawkę dobową Przejsć na lek długo działający Rozważyć podstawowe zaburzenie nastroju
Lęk	Rozróżnić zmartwienia/lęk od drażliwości/ nerwowości (poniżej) Zmniejszyć całkowitą dawkę dobową Przejsć na lek długo działający Rozważyć podstawowe zaburzenia lękowe	Rozróżnić zmartwienia/lęk od drażliwości /nerwowości (poniżej) Zmniejszyć całkowitą dawkę dobową Przejsć na lek długo działający Rozważyć podstawowe zaburzenia lękowe
Bruksizm	Zmniejszyć całkowitą dawkę dobową Można zastosować alfa-agonistę Może być konieczna zmiana leku*	Zmniejszyć całkowitą dawkę dobową Może być konieczna zmiana leku* Można zastosować alfa-agonistę Dentystyczna wkładka ochronna na noc w celu zredukowania zgrzytania zębami i porannych bólów głowy
Zaparcia	Spożywać błonnik, stosować łagodne środki przeczyszczające i zmiękczające stolec	Spożywać błonnik, stosować łagodne środki przeczyszczające i zmiękczające stolec
Spadek łaknienia	Może być działaniem pożądanym lub niepożądanym w zależności od BMI dziecka Przyjmować poranny lek po jedzeniu Zmniejszyć całkowitą dawkę dobową Przejsć na lek długo działający	Przeważnie pomocny w zmniejszaniu masy ciała Problematyczny, jeżeli towarzyszy mu istotne zmniejszenie masy ciała i niskie BMI Zmniejszyć całkowitą dawkę dobową Przejsć na lek długo działający
Zmniejszenie libido	Nie dotyczy	Zależne od dawki i substancji czynnej Zmniejszyć całkowitą dawkę dobową i zmienić lek
Zawroty głowy	Jeżeli są zależne od pozycji ciała, zalecić wolniejsze wstawanie z pozycji leżącej Jeżeli są związane ze zmianami objawów życiowych, zmniejszyć całkowitą dawkę dobową, zmienić preparat lub lek	Jeżeli są zależne od pozycji ciała, zalecić wolniejsze wstawanie z pozycji leżącej Jeżeli są związane ze zmianami objawów życiowych, zmniejszyć całkowitą dawkę dobową, zmienić preparat lub lek Należy korygować przyspieszoną akcję serca lub podwyższone ciśnienie tętnicze
Suchość w ustach	Cukierki/gumy bez cukru Płyny do płukania ust stymulujące produkcję śliny potrzebnej do ochrony zębów/dziąseł	Cukierki/gumy bez cukru Płyny do płukania ust stymulujące produkcję śliny potrzebnej do ochrony zębów/dziąseł Można stosować doustną pilokarpinę
Zaburzenia erekcji	Nie dotyczy	Można stosować leki z grupy PDE5 PRN
Dolegliwości ze strony układu pokarmowego/nudności/bóle brzucha	Leczyć lekami OTC Przeważnie się zmniejszają Wypróbować plastry z MPH Stosować przy posiłku	Leczyć lekami OTC Przeważnie się zmniejszają Wypróbować plastry z MPH Stosować przy posiłku
Bóle głowy	Leczyć lekami OTC Można zmniejszyć całkowitą dawkę dobową do czasu przyzwyczajenia Można zmienić preparat	Leczyć lekami OTC Można zmniejszyć całkowitą dawkę dobową do czasu przyzwyczajenia Można zmienić preparat
Początkowa bezsenność	Upewnić się, czy nie występowała przed rozpoczęciem przyjmowania leku Przesunąć porę przyjmowania leku lub wyeliminować dawkę popołudniową Jeżeli obecne są rezydualne objawy ADHD, w celach sedatywnych można zastosować klonidynę HS Można zastosować melatoninę na 90 minut przed położeniem się spać	Upewnić się, czy nie występowała przed rozpoczęciem przyjmowania leku Przesunąć porę przyjmowania leku lub wyeliminować dawkę popołudniową Jeżeli obecne są rezydualne objawy ADHD, w celach sedatywnych można zastosować klonidynę HS Można zastosować trazodon HS Można zastosować melatoninę na 90 minut przed położeniem się spać
Drażliwość	Występuje wkrótce po przyjęciu leku lub z odbicia Jeżeli występuje 1-2 godziny po przyjęciu leku krótko działającego, można zmienić lek na długo działający Jeżeli występuje pod koniec działania leku, można zmienić na lek długo działający	Występuje wkrótce po przyjęciu leku lub z odbicia Jeżeli występuje 1-2 godziny po przyjęciu leku krótko działającego, można zmienić lek na długo działający Jeżeli występuje pod koniec działania leku, można zmienić na lek długo działający

TABELA 16

Działania niepożądane leków stosowanych w terapii ADHD (cd)

Działanie niepożądane	Leczenie: dziecko	Leczenie: dorosły
Drażliwość/nerwowość	Leki długo działające charakteryzują się różną szybkością zanikania działania, dlatego preferowany może być alternatywny lek długo działający Należy leczyć współistniejące zaburzenia nastroju	Leki długo działające charakteryzują się różną szybkością zanikania działania, dlatego preferowany może być alternatywny lek długo działający Należy leczyć współistniejące zaburzenia nastroju
Pocenie się	Zmniejszyć całkowitą dawkę dobową Jeżeli występuje 1-2 godziny po przyjęciu leku krótko działającego, można zmienić lek na długo działający Zmniejszyć/wyeliminować codzienne przyjmowanie kofeiny Odróżnić drażliwość/roztrzęsienie od lęku/martwienia się	Zmniejszyć całkowitą dawkę dobową Jeżeli występuje 1-2 godziny po przyjęciu leku krótko działającego, można zmienić lek na długo działający Zmniejszyć/wyeliminować codzienne przyjmowanie kofeiny Odróżnić drażliwość/roztrzęsienie od lęku/martwienia się
Tiki	Sprawdzić objawy życiowe Zmniejszyć dawkę Leczyć tiki guanfacyną lub klonidyną Rozważyć stosowanie atomoksetyny	Można wypróbować hydrynę lub klonidynę Zmniejszyć dawkę Leczyć tiki guanfacyną lub klonidyną Rozważyć stosowanie atomoksetyny
Utrata masy ciała	Przyjmować lek po śniadaniu Zmniejszyć całkowitą dawkę dobową Zmienić na lek długo działający lub z innej grupy niż leki pobudzające Dodać codzienne wysokokaloryczne przekąski	Przyjmować lek po śniadaniu Zmniejszyć całkowitą dawkę dobową Zmienić na lek długo działający lub z innej grupy niż leki pobudzające Dodać codzienne wysokokaloryczne przekąski

*„Zmień lek” oznacza zmianę substancji czynnej, nie tylko zmianę preparatu na inny, zawierający ten sam związek; †„Zmień preparat” oznacza zmianę na inny preparat, zawierający tę samą substancję czynną.

BMI – współczynnik masy ciała, PDE5 – inhibitory fosfodiesterazy 5, OTC – bez recepty, MPH – metylfenidat

Goodman, DW, *Primary Psychiatry*. Vol 17, No 2, 2010.

Uwaga autora

Wymienione poniżej piśmiennictwo stanowi pełną listę pochodzącą z „*The Black Book of ADHD – 1st Edition*”. W prezentowanym przeglądzie edukacyjnym zachowano oryginalną numerację zawartą w podręczniku. Chociaż nie każde odniesienie zostało wykorzystane w tym artykule, przytoczenie pełnej listy piśmiennictwa pokazuje zakres i głębokość treści zawartych w podręczniku tym czytelnikom, którzy rozważą dołączenie tej książki do swojej biblioteki.

Piśmiennictwo

- Baughman FA Jr. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*. 1999;281:1490-1491.
- Volkow ND, Wang GJ, Newcorn J, et al. Depressed dopamine activity in caudate and preliminary evidence of limbic involvement in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:932-940.
- Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*. 2002;288:1740-1748.
- Shaw P, Lerch J, Greenstein D, et al. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:540-549.
- Castellanos FX, Giedd JN, Berquin PC, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:289-295.
- Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:19649-19654.
- Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57:1313-1323.
- Barkley RA, Murphy K, Fischman M. *ADHD in Adults: What the Science Says*. New York, NY: Guilford Press; 2008.
- Mental health in the United States: Prevalence of diagnosis and medication treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder – United States, 2003. Available at: www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5434a2.htm. Accessed December 16, 2008.
- Kessler RC, Adler L, Barkley R, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 2006;163:716-723.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- Lahey BB, Applegate B, Meburne HK, et al. DSM-IV field trials for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 1994;151:1673-1685.
- Faraone SV, Biederman J, Spencer T, et al. Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: are late onset and subthreshold diagnoses valid? *Am J Psychiatry*. 2006;163:1720-1729.
- Still GF. Some abnormal psychological conditions in children. Lecture I. *Lancet*. 1902;1:1008-1012.
- Rasmussen N. Making the first anti-depressant: amphetamine in American medicine, 1929-1950. *J Hist Med Allied Sci*. 2006;61(3):288-323.
- Bradley C. The behavior of children receiving Benzedrine. *Am J Psychiatry*. 1937;94:577-585.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1968.
- Conners CK. A teacher rating scale for the use of drug studies with children. *Am J Psychiatry*. 1969; 126(6):884-888.
- Laufer MW, Benhoff D, Solomons G. Hyperkinetic impulse disorder in children's behavior problems. *Psychosom Med*. 1957;19(1):38-49.
- Wood DR, Reimherr FW, Wender PH, Johnson GE. Diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction in adults: a preliminary report. *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33(12):1453-1460.
- Mann HB, Greenspan SI. The identification and treatment of adult brain dysfunction. *Am J Psychiatry*. 1976;133(9):1013-1017.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1980.
- Spitzer FL, Davies M, Barkley RA. The DSM-III-R field trial of disruptive behavior disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990;29(5):690-697.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd ed. rev. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987.
- Froehlich TE, Lamphear BP, Epstein JM, et al. Prevalence, recognition, and treatment of attention deficit/hyperactivity disorder in a national sample of US children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161:857-864.
- Woodruff TJ, Axelrad DA, Kyle AD, Nweke O, Miller GG, Hurlaey BJ. Trends in environmentally related childhood illnesses. *Pediatrics*. 2004;113:1133-1140.
- Nyman ES, Ogdie MN, Loukola A, et al. ADHD Candidate Gene Study in a Population-Based Birth Cohort: Association with DBH and DRD2. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(12):1614-1621.
- Leung PW, Hung SF, Ho TP, et al. Prevalence of DSM-IV disorders in Chinese adolescents and the effects of an impairment criterion: A pilot community study in Hong Kong. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008;17(7):452-461.
- Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*. 2007;190:402-409.
- Barkley RA. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment*. New York, NY: Guilford Press; 1990.
- Beiderman J, Faraone S, Milberger S, et al. A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53:437-446.
- Claude D, Firestone P. The development of ADHD boys: a 12 year follow up. *Can J Behav Sci*. 1995; 27:226-249.
- Barkley RA. *ADHD-longterm course, adult outcome, and comorbid disorders. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: State of the Science, Best Practices*. In: Jensen PS, Cooper JY eds. Kingston, NH: Civic Research Institute, 2002; 4:1-4:12.

34. Pliszka S, AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46:894-921.
35. Faraone SV, Khan SA. Candidate gene studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:13-20.
36. Thapar A, Langley K, Owen MJ, O'Donovan MC. Advances in genetic findings on attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol Med*. 2007;37:1681-1692.
37. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet*. 2006;15:2276-2284.
38. Maher BS, Marazita ML, Ferrell RE, Vanyukov MM. Dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychiatr Genet*. 2002;12:207-215.
39. Brookes KJ, Mill J, Guindalini C, et al. A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:74-81.
40. Purper-Ouakil D, Wohl M, Mouren MC, et al. Meta-analysis of family-based association studies between the dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet*. 2005;15:53-59.
41. Squassina A, Lanktree M, et al. Investigation of the dopamine D5 receptor gene (DRD5) in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett*. 2008;432(1):50-53.
42. Bush G, Spencer TJ, Holmes J, et al. Functional magnetic resonance imaging of methylphenidate and placebo in attention-deficit/hyperactivity disorder during the multi-source interference task. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65:102-114.
43. Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr*. 2007;96(9):1269-1274.
44. Braun JM, Kahn RS, Froehlich T, Auinger P, Lanphear BP. Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children. *Environ Health Perspect*. 2006;114(12):1904-1909.
45. Knopik VS, Heath AC, Jacob T, et al. Maternal alcohol use disorder and offspring ADHD: disentangling genetic and environmental effects using a children-of-twins design. *Psychol Med*. 2006;36(10):1461-1471.
46. Langley K, Rice F, van den Bree MB, Thapar A. Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatr*. 2005;57(6):359-371.
47. Thapar A, Fowler T, Rice F, et al. Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *Am J Psychiatry*. 2003;160(11):1985-1989.
48. Linnert KM, Dalsgaard S, Obel C, et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry*. 2003;160(6):1028-1040.
49. Kotimaa AJ, Moilanen I, Taanila A, et al. Maternal smoking and hyperactivity in 8-year-old children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(7):826-833.
50. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Chen L, Jones J. Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder in children? *Am J Psychiatry*. 1996;153(9):1138-1142.
51. Langley K, Holmans PA, van den Bree MB, Thapar A. Effects of low birth weight, maternal smoking in pregnancy and social class on the phenotypic manifestation of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and associated antisocial behaviour: investigation in a clinical sample. *BMC Psychiatry*. 2007;7:26.
52. Knopik VS, Sparrow EP, Madden PA, et al. Contributions of parental alcoholism, prenatal substance exposure, and genetic transmission to child ADHD risk: a female twin study. *Psychol Med*. 2005; 35(5):625-635.
53. Sasaluxnanon C, Kaewporasawan T. Risk factor of birth weight below 2,500 grams and attention deficit hyperactivity disorder in Thai children. *J Med Assoc Thai*. 2005;88(11):1514-1518.
54. Mick E, Biederman J, Prince J, Fischer MJ, Faraone SV. Impact of low birth weight on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr*. 2002; 23(1):16-22.
55. Nigg JT, Knottnerus GM, Martel MM, et al. Low blood lead levels associated with clinically diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder and mediated by weak cognitive control. *Biol Psychiatry*. 2008;63: 325-331.
56. Linnert KM, Wisborg K, Secher NJ, et al. Coffee consumption during pregnancy and the risk of hyperkinetic disorder and ADHD: a prospective cohort study. *Acta Paediatr*. 2009;98:173-179.
57. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, et al. The Texas Children's Medication Algorithm Project: Revision of the algorithm or pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:642-657.
58. Chrisman A. Pediatric ADHD: Guidelines for Initiating and Monitoring Treatment. Available at: www.medscape.com/viewprogram/7656. Accessed October 29, 2008.
59. DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos AD, Reid R. *ADHD Rating Scales-IV: Checklists, Norms and Clinical Interpretation*. New York, NY: Guilford Press; 1998.
60. Conners CK. *Conner's Rating Scales-Revised*. Available at: www.pearsonassessments.com/tests/crs-r.htm. Accessed October 29, 2008.
61. Brown TE. *Brown ADD Rating Scales for Children, Adolescents, and Adults*. Available at: www.drthomasebrown.com/assess_tools/index.html. Accessed October 29, 2008.
62. Wolraich ML, Lambert W, Doffing MA, et al. Psychometric properties of the Vanderbilt ADHD Diagnostic Parent Rating Scale in a referred population. *J Pediatr Psychol*. 2003;28:559-568.
63. Conners CK, Erhardt D, Sparrow E. *Conners' Adult ADHD Rating Scales*. www.pearsonassessments.com/tests/caars.htm. Accessed October 29, 2008.
64. Achenbach TM, Edelbrock C. *The Child Behavior Checklist*. Burlington, VT: University Associates in Psychiatry; 1983.
65. Murphy KR, Adler LA. Assessing attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: focus on rating scales. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(suppl 3):12-17.
66. Kessler RC, Adler LA, Gruber MJ, et al. Validity of the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) Screener in a representative sample of health plan members. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2007;16(2):53-65.
67. Brown TE. *Brown Attention-Deficit Disorder Scales*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1996.
68. Ward MF, Wener PH, Reimherr FW. The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am H Psychiatry*. 1993;150(8):1285-1290.
69. Barkley RA, Murphy KR. *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Clinical Workbook*. 2nd ed. New York, NY: Guilford Press; 1998.
70. Biederman J, Monuteaux MC, Doyle AE, et al. Impact of executive function deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on academic outcomes in children. *J Consult Clin Psychol*. 2004;72:757-766.
71. Biederman J, Faraone SV, Fried R, Valera EM. *Adult ADHD: A Neurobiological Disorder with Lifetime Impact*. CME Monograph from the Adult Academic Council. January 2007. Haymarket Medical.
72. DiScala C, Lescohier I, Barthel M, Li G. Injuries to children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 1998;102(6):1415-1421.
73. Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990;29:546-557.
74. Mrug S, Hoza B, Gerdes AC, et al. Discrimination between children with ADHD and classmates using peer variables. *J Atten Disord*. 2008;(epub ahead of print).
75. Hoza B, Mrug S, Gerdes AC, et al. What aspects of peer relationships are impaired in children with attention-deficit/hyperactivity disorder? *J Consult Clin Psychol*. 2005;73(3):411-423.
76. Hoza B. Peer functioning in children with ADHD. *J Pediatr Psychol*. 2007;32(6):655-663.
77. Hoza B, Gerdes AC, Mrug S, et al. Peer-assessed outcomes in the multimodal treatment study of children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2005;34(1):74-86.
78. Hoza B, Mrug S, Pelham VE Jr, et al. A friendship intervention for children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: preliminary findings. *J Atten Disord*. 2003;6(3):387-398.
79. Lambert NM, Hartsough CS. Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants. *J Learn Disabil*. 1998;31(6):533-544.
80. Elkins IJ, McGue M, Iacono WG. Prospective effects of attention-deficit/hyperactivity disorder, conduct disorder, and sex on adolescent substance use and abuse. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(10):1145-1152.
81. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Young adult outcome of hyperactive children: adaptive functioning in major life activities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:192-202.
82. Murphy K, Barkley RA. Attention deficit hyperactivity disorder adults: comorbidities and adaptive impairments. *Compr Psychiatry*. 1996;37(6):393-401.
83. Barkley RA, Guevremont DC, Anastopoulos AD, DuPaul GJ, Shelton TL. Driving-related risks and outcomes of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents and young adults: a 3-to 5-year follow-up survey. *Pediatrics*. 1993;92(2):212-218.
84. Barkley RA, Murphy KR, DuPaul GI, Bush T. Driving in young adults with attention deficit hyperactivity disorder: knowledge, performance, adverse outcomes and the role of executive functioning. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002;8(5):655-672.
85. Fried R, Petty C, Surman C, et al. Characterizing impaired driving in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:567-574.
86. Barkley R. Driving impairments in teens and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2004;27:233-260.
87. Leibson CL, Katusic SK, Barbaresi WJ, Ransom J, O'Brien PC. Use and costs of medical care for children and adolescents with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*. 2001;285(1):60-66.
88. Murphy KR, Barkley RA. Occupational functioning in adults with ADHD. *ADHD Report*. 2007;15(1):6-10.
89. Biederman J, Faraone SV, Spencer TJ, et al. Functional impairment in adults with self-reports of diagnosed ADHD: a controlled study of 1001 adults in the community. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(4):524-540.
90. Biederman J, Faraone SV. The effects of attention-deficit/hyperactivity disorder on employment and household income. *MedGenMed*. 2006;8(3):12.
91. Goodman D. The consequences of attention deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Prac*. 2007;13(5):318-327.
92. Biederman J, Petty CR, Fried R, et al. Educational and occupational underattainment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(8):1217-1222.
93. Biederman J, Wilens TE, Mick E, et al. Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *Am J Psychiatry*. 1995;152:1642-1658.
94. Kollins SH, McClernon FJ, Fuemmeler BF. Association between smoking and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in a population-based sample of young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:1142-1147.
95. Upadhyaya HP, Carpenter MJ. Is attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptom severity associated with tobacco use? *Am J Addict*. 2008;17(3): 295-298.
96. Mannuzza S, Klein RG, Moulton JL 3rd. Lifetime criminality among boys with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective follow-up study into adulthood using official arrest records. *Psychiatry Res*. 2008;160(3):237-246.
97. Swensen A, Birnbaum H, Hamadi R, et al. Incidence and costs of accidents among attention-deficit/hyperactivity disorder patients. *J Adolesc Health*. 2004; 35:346.e1-e9.
98. Matza LS, Paramore C, Prasad M. A review of the economic burden of ADHD. *Cost Eff Resour Alloc*. 2005;3:5.

99. Posner K, Melvin GA, Murray DW, et al. Clinical presentation of attention-deficit/hyperactivity disorder in preschool children: the Preschoolers with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATS). *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007; 17(5):547-562.
100. Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC, et al. ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40(2):147-158.
101. Searight HR, Burke JM, Rottnek F. Adult ADHD: evaluation and treatment in family medicine. *Am Fam Physician.* 2000;62:2077-2086.
102. Brown TE, McMullen WJ. Attention deficit disorders and sleep/arousal disturbance. *Ann NY Acad Sci.* 2001;931:271-286.
103. Vetter VL, Elia J, Erickson C, et al. Cardiovascular monitoring of children and adolescents with heart disease receiving stimulant drugs. A scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young Congenital Cardiac Defects Committee and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation.* 2008; 117(18):2407-2423.
104. MedLearning Inc (Medical Education Resources, Inc 2008).
105. Perrin JM, Friedman RA, Knilans TK, Black Box Working Group; Section on Cardiology and Cardiac Surgery. Cardiovascular monitoring and stimulant drugs for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics.* 2008;122(2):451-453.
106. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd FJ. *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy.* 2nd ed. New York, NY: Lippincott Williams and Wilkins; 1997.
107. Cohen J. *Statistical Power Analysis of Treatment Response in a Patient.* Mahwah, NJ; Lawrence Erlbaum Associates, Inc.: 1998.
108. Faraone S. *Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis.* Abstract presented at: The 159th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 2006; Toronto, Canada.
109. Faraone SV. *Medscape Psychiatry and Mental Health.* 2003;8(2).
110. Haxell P. Pharmacological management of attention-deficit hyperactivity disorder in adolescents. *CNS Drugs.* 2007;21(1):37-46.
111. IDEA Parent Guide, National Center for Learning Disabilities, April 2006. Available at: www.nclcd.org/images/stories/downloads/parent_center/idea2004parentuide.pdf. Accessed October 17, 2008.
112. Wilens TE, Spencer T. *Handbook of Substance Abuse: Neurobehavioral Pharmacology.* New York, NY: Plenum Press; 1998.
113. Goodman D. Treatment and assessment of adults with ADHD. In: Biederman J, ed. *ADHD Across the Life Span: From Research to Clinical Practice—An Evidence-Based Understanding.* Hasbrouck Heights, NJ; Veritas Institute for Medical Education, Inc.: 2006.
114. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. *Pediatrics.* 2001;108:776-789.
115. Ilett KF, Hackett LP, Kristensen JH, Kohan R. Transfer of dexamphetamine into breast milk during treatment for attention deficit hyperactivity disorder. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63(3):371-375.
116. Steiner E, Villen T, Hallberg M, Rane A. Amphetamine secretion in breast milk. *Eur J Clin Pharmacol.* 1984;27:123-124.
117. Spigset O, Brede WR, Zhalsen K. Excretion of methylphenidate in breast milk. *Am J Psychiatry.* 2007;164(2):348.
118. Hackett LP, Kristensen JH, Hale TW, Paterson R, Ilett KF. Methylphenidate and breast-feeding. *Ann Pharmacother.* 2006;40(10):1890-1891.
119. Stubberfield T, Parry T. Utilization of alternative therapies in attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatr Child Health.* 1999;35(5):450-453.
120. Bussing R, Zima BT, Gary FA, et al. Use of complementary and alternative medicine for symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Serv.* 2002;53(9):1096-1102.
121. Chan E. The role of complementary and alternative medicine in attention-deficit hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr.* 2002;23(1 Suppl):S37-S45.
122. Chan E, Rappaport LA, Kemper KJ. Complementary and alternative therapies in childhood attention and hyperactivity problems. *J Dev Behav Pediatr.* 2003; 24(1):4-8.
123. Jacobs J, Williams AL, Girard C, Njike VY, Katz D. Homeopathy for attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized-controlled trial. *J Altern Complement Med.* 2005;11(5):799-806.
124. Weber W, Vander Stoep A, McCarty RL, et al. Hypericum perforatum (St John's wort) for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(22): 2633-2641.
125. Frei H, Everts R, von Ammon K, et al. Homeopathic treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomised, double blind, placebo controlled crossover trial. *Eur J Pediatr.* 2005;164(12):758-767.
126. Lamont J. Homeopathic treatment of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled trial. *British Homeopathic Journal.* 1997;86:196-200.
127. Strauss L. The efficacy of a homeopathic preparation in the management of attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Biomedical Therapy.* 2000;18(2):197-201.
128. Jacobs J, Williams AL, Girard C, et al. Homeopathy for attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized-controlled trial. *J Altern Complement Med.* 2005;11(5):799-806.
129. Trebaticka J, Kopasova S, Hradecna Z, et al. Treatment of ADHD with French maritime pine bark extract, Pycnogenol. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2006;15(6):329-335.
130. Tenenbaum S, Paull JC, Sparrow EP, Dodd DK, Green L. An experimental comparison of Pycnogenol and methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Atten Disord.* 2002;6:49-60.
131. Feingold B. *Why Your Child is Hyperactive.* New York, NY: Random House; 1975.
132. Wender EH. The food additive-free diet in the treatment of behavior disorders: a review. *J Dev Behav Pediatr.* 1986;7(1):35-42.
133. Schnoll R, Burshteyn D, Cea-Aravena J. Nutrition in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: a neglected but important aspect. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2003;28(1):63-75.
134. Haslam RH, Dalby JT, Rademaker AW. Effects of megavitamin therapy on children with attention deficit disorders. *Pediatrics.* 1984;74(1):103-111.
135. Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr.* 2001;139: 189-196.
136. Stevens LJ, Zhang W, Peck L, et al. EPA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids.* 2003;38:1007-1021.
137. Hirayama S, Hamazaki T, Terasawa K. Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder—a placebo controlled double-blind study. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:467-473.
138. Richardson AJ, Puri BK. A randomised double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2002;26:233-239.
139. Sinn N, Bryan J. Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on ADHD-related problems with attention and behavior. *J Dev Behav Pediatr.* 2007;28:82-91.
140. Bilici M, Yildirim F, Kandil S, et al. Double-blind, placebo-controlled study of zinc sulfate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004;28:181-190.
141. Akhondzadeh S, Mohammadi M-R, Khademi M. Zinc sulfate as an adjunct to methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: a double blind and randomized trial. *BMC Psychiatry.* 2004;4:9.
142. Konofal E, Lecendreux M, Deron J, et al. Effects of iron supplementation on attention deficit hyperactivity disorder in children. *Pediatr Neurol.* 2008;38:20-26.
143. Monastera VJ, Lynn S, Linden M, et al. Electroencephalographic biofeedback in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2005;30(2):95-114.
144. Lerner M, Wigal T. Effects of Long-term Stimulants Therapy on Safety Outcomes in Children with ADHD. *Psychiatric Annals.* 2008;38(1):43-51.
145. Pliszka SR, Matthews RL, Braslow KJ, Watson MA. Comparative effects of methylphenidate and mixed salts amphetamine on height and weight in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45(5):520-526.
146. Charach A, Figueroa M, Chen S, Ickowicz A, Schochar R. Stimulant treatment over 5 years effects on growth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45(4):415-421.
147. Zachor DA, Roberts AW, Hadgens JB, Isaacs JS, Merrick J. Effects of long-term psychostimulant medication on growth of children with ADHD. *Res Dev Disabil.* 2006;27(2):162-174.
148. Faraone SV, Biederman J, Monuteaux M, Spencer T. Long-term effects of extended release mixed amphetamine salts treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005;15(2):191-202.
149. Spencer TJ, Faraone SV, Biederman J, et al: Concerta Study Group. Does prolonged therapy with a long-acting stimulant suppress growth in children with ADHD? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45(5): 527-537.
150. Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL, et al. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 Years in the MTA follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46(8):1015.
151. Wilens TE, Biederman J, Lerner M: Concerta Study Group. Effects of once-daily osmotic release methylphenidate on blood pressure and heart rate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a one year follow-up study. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(1):36-41.
152. Wilens TE, McBurnet K, Stein M, et al. ADHD treatment with once-daily OROS methylphenidate: final results from a long-term open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005;44(10):1015-1023.
153. Donner RM, Michaels MA, Ambrosini PH. Cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended release in the treatment of school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2007;61(5):706-712.
154. Findling RL, Biederman J, Wilens TE, et al, and the SLI381.301 and .302 Study Groups. Short- and long-term cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended release in children. *J Pediatr.* 2005; 147(3):348-354.
155. Varley CK, Vincent J, Varley P, Calferon R. Emergence of tics in children with attention deficit hyperactivity disorder treated with stimulant medications. *Compr Psychiatry.* 2001;42(3):228-233.
156. Roessler V, Robatzek M, Knapp G, Banaschewski T, Tothenberger A. First-onset tics in patients with attention-deficit-hyperactivity disorder: impact of stimulants. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48(7):616-621.
157. Palumbo D, Spencer T, Lynch J, Co-Chien H, Faraone SB. Emergence of tics in children with ADHD: impact of once-daily OROS methylphenidate therapy. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004;14(2): 185-194.
158. Gadow KD, Sverd J, Sprafkin J, Nolan EE, Grossman S. Long-term methylphenidate therapy in children with comorbid attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(4):330-336.
159. Title 34-Education—Definition of individualized education program. Available at: http://edocket.access.gpo.gov/cfr_2007/jul/34cfr300.320.htm. Accessed October 17, 2008.
160. Title 34-Education—IEP Team. Available at: http://edocket.access.gpo.gov/cfr_2007/jul/34cfr300.321.htm. Accessed October 17, 2008.
161. Individualized Education Program. Available at: http://en.wikipedia.org/wiki/Individualized_Education_Program. Accessed October 17, 2008.
162. Kamens MW. Learning to write IEPs: a personalized, reflective approach for preservice teachers. *Intervention in School and Clinic.* 2004;40(2):76-80.
163. Katsiyannis A, Maag JW. Educational methodologies: Legal and practical considerations. *Preventing School Failure.* 2001;46(1):31-36.
164. Lewis AC. The old, new IDEA. *The Education Digest.* 2005;70(5):68-70.
165. ADA Home page. www.ada.gov. Accessed October 17, 2008.