

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Metilfenidat'ın Elektrokardiyografik Etkilerinin Değerlendirilmesi

The Evaluation of Electrocardiographic Effects of Methylphenidate in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Cem Karadeniz¹, Arif Ruhi Özyürek², Zülal Ülger², Ertürk Levent²,
Rahmi Özdemir¹, Mustafa Orhan Bulut²

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., İzmir

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyolojisi B.D., İzmir

Özet

Son yıllarda çocuklarda ve gençlerde Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) giderek artmaktadır. Metilfenidat (MPH), DEHB tedavisinde çocuk ve ergen psikiyatristler tarafından en çok tercih edilen ilaçtır. Ancak, hipertansiyon ve ritm bozuklukları gibi yan etkiler görülebilmektedir. Bu çalışmada; MPH tedavisi sonrası elektrokardiyografik değişiklikleri araştırmayı amaçladık. DEHB tanısı konulup MPH kullanımı öncesi kardiyak değerlendirme amacıyla çocuk kardiyoloji polikliniğine yönlendirilen 41 hastanın anamnezleri, fizik muayene bulguları ve 12 derivasyonlu elektrokardiyogramları dosyalarından retrospektif olarak tarandı. Kontrol grubu ise üfürüm nedeniyle değerlendirilen ve ekokardiyogramları normal saptanarak masum üfürüm tanısı alan 30 hastadan oluşturuldu. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları sırasıyla 11.6±3.0 ve 11.1±3.2 yaş bulundu. Hastaların ilaç öncesi ve ilaç kullanımı sonrası çekilen EKG'leri karşılaştırıldığında yalnızca QRS aks derecesinin ilaç kullanımı ile anlamlı olarak arttığı saptandı (54.3±28.1 ve 59.2±27.8, p=0.012). İlaç kullanımı sonrası hasta grubunun T aks derecesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı izlendi (44.9±15.8 ve 34.0±16.1, p=0.006). Diğer parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Pekçok çalışmada metilfenidatın güvenli olduğu belirtilmiş olsa da özellikle aile öyküsü olanlar ilaç kullanımı öncesi ve ilaç kullanımı sırasında klinik bulgular ve EKG ile değerlendirilmeli ve patoloji saptandığında pediatrik kardiyolog ile konsulte edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, metilfenidat, elektrokardiyografi.

Abstract

In recent years, the frequency of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) has been increasing both in children and adolescents. Methylphenidate (MPH) is the most commonly preferred agent among child and adolescent psychiatrists in treatment of ADHD. But, cardiovascular adverse effects such as hypertension and rhythm disturbances can be seen in these patients. In this study, we aimed to assess the electrocardiographic changes after the treatment of MPH in patients with ADHD. The detailed medical history, findings of physical examination and 12-lead electrocardiograms of forty one patients diagnosed with ADHD and referred to our pediatric cardiology outpatient clinic for cardiac evaluation before the usage of MPH were reviewed retrospectively. Kontrol grubu ise üfürüm nedeniyle değerlendirilen ve ekokardiyogramları normal saptanarak masum üfürüm tanısı alan 30 hastadan oluşturuldu. The patients evaluated for cardiac murmur and diagnosed to have innocent murmur after normal echocardiography constituted control group. The mean age of patient and control groups were 11.6±3.0 and 11.1±3.2 years, respectively. When the pre-treatment and post-treatment electrocardiograms of the patient group were compared, the only significant difference was a post-treatment increase in degree of QRS axis (54.3±28.1 ve 59.2±27.8, p=0.012). T axis was found higher in patient group after treatment compared to controls (44.9±15.8 ve 34.0±16.1, p=0.006). The other parameters did not differ between the groups. Although many studies reported that MPH is safe, the patients should be evaluated with clinical and electrocardiographic findings before initiation and during the use of MPH

Sorumlu yazar / Corresponding Author: Cem Karadeniz

Adres: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Bornova/İzmir

E-posta: karadenizcem@yahoo.com

especially in patients with positive family history. They should be consulted by pediatric cardiologist if any pathology is found.

Key words: Attention deficit hyperactivity disorder, methylphenidate, electrocardiography.

Giriş

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), dünyanın pek çok ülkesinde çocuk ve ergenlerde yaygın olarak görülen, hem ailenin hem de çocuğun günlük yaşamında aksaklıklar oluşturan ve erişkin dönemde başka psikiyatrik sorunların da ortaya çıkmasına neden olan nöropsikiyatrik bir bozukluktur [1]. DEHB okul çağındaki çocukların %5–8 kadarını etkilemekte ve erkeklerde daha fazla görülmektedir [2]. Nöradrenerjik yol ile katekolaminlerin geri alınımı bloke ederek dopamin üzerinden santral etkisini gösteren metilfenidat (MPH), DEHB'nin farmakolojik tedavisinde ilk seçenek psikostimulan ilaçlardandır [3]. Sempatik aktivasyon ile kalp hızında, sistolik ve diastolik kan basıncında artışa yol açar [4]. QT dispersiyonu ventrikül depolarizasyonu yanında primer olarak ventrikül repolarizasyonunun heterojenitesini, yani elektriksel kararsızlığını saptamada kullanılan; non-invazif olarak yüzey elektrokardiyografisinden hesaplanabilen bir parametredir [5]. Artmış QT dispersiyonu birçok hasta ve hastalık grubunda ciddi aritmi ve ani ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur [6]. Bu çalışmada, MPH'nin neden olduğu elektrokardiyografik etkilerin incelenmesi ve MPH başlanan hastalarda rutin kardiyak monitorizasyonun gerekli olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

DEHB tanısı konularak metilfenidat başlanması düşünülen ve ilaç öncesi kardiyak değerlendirme amacıyla Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'ne refere edilmiş olan 0-18 yaş arası 41 hastanın dosyası retrospektif olarak tarandı. Tiroid fonksiyon bozukluğu, nörolojik hastalık varlığı, elektrolit dengesizliği, konjenital veya ailevi kalp hastalığı ve daha önce psikostimulan ilaç kullanımı olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu ise üfürüm nedeniyle değerlendirilen, ekokardiyografileri normal bulunarak masum üfürüm tanısı alan 30 hastadan oluşturuldu.

Hastaların ilaç öncesi ve ilaç başlanmasından ortalama 15-20 gün sonraki poliklinik ziyaretlerindeki bulguları değerlendirildi. İlaç öncesi ve ilaç sonrası 12-derivasyonlu elektrokardiogram (EKG) örnekleri incelendi.

Elektrokardiyografik İnceleme

Elektrokardiyografi çekimleri Philips Page Writer Trim II cihazı kullanılarak 25 mm/sn ve 10 mm/mV genlikte 12 derivasyonlu olarak yapıldı. PR mesafesi, P dalgasının başından R dalgasının başına kadar olan mesafenin saniye (sn) cinsinden karşılığı; QRS süresi, Q veya R dalgasının başından S dalgasının sonuna kadar olan mesafenin sn cinsinden karşılığı olarak ölçüldü. P aksı, T aksı ve QRS aksı bu dalgaların DI ile aVF'deki amplitütleri dikkate alınarak Einthoven düzleminde ortalama vektör açısı olarak hesaplandı. Q dalgasının başından T dalgasının izoelektrik hatta döndüğü noktaya kadarki mesafe QT aralığı olarak saniye cinsinden ölçüldü. U dalgası olan EKG'lerde T ve U dalgaları arasındaki en düşük nokta T dalgasının sonu olarak kabul edildi. T dalgasının bitişi tam olarak tespit edilemeyen derivasyonlar analiz edilmedi. Bazett formülü ($QT/\sqrt{R-R}$) ile kalp hızına göre düzeltilmiş QT (QTc) aralığı hesaplandı. Her derivasyonda ard arda gelen üç atımın düzeltilmiş QT aralığının ortalaması o derivasyonun QTc aralığı olarak alındı. En az 9 derivasyonda QTc aralığı hesaplanabilen hastaların değerleri kaydedildi. QTc dispersiyonu, en uzun QTc aralığı ile en kısa QTc aralığı arasındaki fark hesaplanarak ölçüldü. Bütün ölçümler manuel olarak yapıldı. Ölçümler sırasında hesaplama yapılırken x10 büyütme lens kullanıldı.

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların EKG'lerinden ritm, kalp hızı, PR mesafesi, QRS süresi, P aksı, T aksı, QRS aksı, QRS-T aksı arasındaki açı, QT mesafesi, QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonu hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel değerlendirmeler "SPSS for MS Windows Release 16.0" Paket programı kullanılarak yapıldı. Tüm değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov test ile kontrol edildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerde kontrol-ilaç grupları arası farkın önem kontrolünde Student T-testi kullanılırken; normal dağılmayan değişkenlerde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. İlaç grubunda tekrarlanan ölçümler için Eşleştirilmiş Örneklem T

testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık eşik düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

Bulgular

Çalışma grubunda 41 hasta mevcuttu. Hastaların 32'si erkek (%78), 9'u kız (%22) idi ve yaş ortalaması 11.6 ± 3.0 yaş (yaş aralığı: 7–18 yaş) idi. Kontrol grubundaki 30 çocuğun, 17'si erkek (%56), 13'ü kız (%44) idi ve yaş ortalaması 11.1 ± 3.2 yaş (yaş aralığı: 7–16 yaş) idi. Çalışma grubu ve kontrol grubunun tedavi öncesi EKG parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1).

Tablo 1. Metilfenidat kullanan olguların ilaç kullanımı öncesi EKG parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

	Çalışma grubu (n=41)	Kontrol grubu (n=30)	P
Yaş (yıl)	11.6 ± 3.0	11.1 ± 3.2	NS
Cinsiyet (E/K)	32/9	17/13	NS
Kalp Hızı (vuru/dk)	81.9 ± 15.0	84.7 ± 14.1	NS
PR mesafesi (sn)	0.125 ± 0.020	0.123 ± 0.012	NS
P Aksı (derece)	46.1 ± 18.7	37.5 ± 20.5	NS
T Aksı (derece)	40.6 ± 15.3	34.0 ± 16.1	NS
QRS Aksı (derece)	54.3 ± 28.1	57.7 ± 19.6	NS
QRS-T Açısı (derece)	27.3 ± 22.3	26.7 ± 15.9	NS
QT Mesafesi (sn)	0.341 ± 0.027	0.344 ± 0.024	NS
QT Dispersiyonu (sn)	0.048 ± 0.020	0.040 ± 0.011	NS
QTc Dispersiyonu (sn)	0.053 ± 0.021	0.045 ± 0.016	NS

n: olgu sayısı, E: Erkek, K: Kız, NS: istatistiksel olarak anlamlı değil

Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası poliklinik vizitlerindeki EKG değerlendirme sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. QRS aksı açısından ilaç kullanımı sonrası, ilaç öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p = 0.012$).

Tablo 2. Metilfenidat kullanan olguların ilaç öncesi ve ilaç sonrası EKG parametrelerinin karşılaştırılması

	İlaç öncesi (n=41)	İlaç sonrası (n=39)	P
Kalp hızı (vuru/dk)	81.9 ± 15.0	80.8 ± 13.4	NS
PR mesafesi (sn)	0.125 ± 0.020	0.120 ± 0.023	NS
QRS süresi (sn)	0.073 ± 0.011	0.078 ± 0.011	NS
P Aksı (derece)	46.1 ± 18.1	44.4 ± 18.6	NS
T Aksı (derece)	40.6 ± 15.3	44.9 ± 15.8	NS
QRS Aksı (derece)	54.3 ± 28.1	59.2 ± 27.8	0.012
QRS-T açısı (derece)	27.3 ± 22.3	27.2 ± 19.5	NS
QT Mesafesi (sn)	0.341 ± 0.027	0.343 ± 0.028	NS
QT Dispersiyonu (sn)	0.048 ± 0.019	0.045 ± 0.021	NS
QTc Dispersiyonu (sn)	0.053 ± 0.021	0.050 ± 0.023	NS

n: olgu sayısı, NS: istatistiksel olarak anlamlı değil

Çalışma grubunda ilaç kullanımı sonrası EKG değerleri ile kontrol grubunun EKG değerleri karşılaştırıldığında; T aksı açısından ilaç kullanımı sonrası kontrol grubuna göre anlamlı fark olduğu saptandı ($p = 0.006$). Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 3).

Tablo 3. Metilfenidat kullanan olguların ilaç kullanımı sonrası EKG parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

	Metilfenidat sonrası (n=39)	Kontrol grubu (n=30)	P
Kalp hızı (vuru/dk)	80.8 ± 13.4	84.7 ± 14.1	NS
PR mesafesi (sn)	0.120 ± 0.024	0.123 ± 0.012	NS
QRS süresi (sn)	0.078 ± 0.011	0.080 ± 0.009	NS
P Aksı (derece)	44.4 ± 18.6	37.5 ± 20.5	NS
T Aksı (derece)	44.9 ± 15.8	34.0 ± 16.1	0.006
QRS Aksı (derece)	59.2 ± 27.8	57.7 ± 19.6	NS
QRS-T Aksı (derece)	27.2 ± 19.5	26.7 ± 15.9	NS
QT Mesafesi (sn)	0.343 ± 0.028	0.344 ± 0.024	NS
QT Dispersiyonu (sn)	0.045 ± 0.022	0.040 ± 0.011	NS
QTc Dispersiyonu (sn)	0.050 ± 0.023	0.045 ± 0.016	NS

n: olgu sayısı, NS: istatistiksel olarak anlamlı değil

Tartışma ve Sonuç

MPH çocukluk yaş grubunda DEHB için en sık kullanılan ilaçların başında gelmektedir [7]. Psikostimulan ilaç alımının yaygınlaşmasıyla Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) Şubat 2006 tarihinde psikostimulan ilaçların kullanımı ve bunların kardiyovasküler yan etkileri ile ilgili bildiri yayınlamış ve bu ilaçların kullanımında kar/zarar dengesinin gözetilmesini önermiştir [8].

MPH'nin en önemli yan etkisi kalp hızı ve kan basıncında orta düzeyde görülen artıştır [4,9]. Yapılan çift-kör randomize bir çalışmada MPH'nin kalp hızını artırdığı saptanmıştır [10]. Başka bir çalışmada MPH'nin sempatik yolla kalp hızını artırarak RR aralıklarında kısaltmaya yol açtığı görülmüş ve ventriküler aritmileri tetikleyebileceği bildirilmiştir [11]. Pekdemir ve ark. [12] ise 12 haftalık MPH kullanımında kalp hızının değişmediğini göstermiştir. Plasebo kontrolü başka bir çalışmada klonidin ve MPH'nin tek başına ve kombine kullanımında yalnızca MPH alan grupta kalp hızında bir değişiklik saptanmamıştır [13]. Çalışmamızda da MPH'nin kalp hızında değişikliğe yol açmadığı saptanmıştır ancak yine de literatürdeki pek çok çalışma MPH'nin kalp hızını arttırıcı özelliği olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle MPH kullanan hastalarda kalp hızındaki değişiklikler açısından dikkatli olunmalı ve hastalar bu açıdan değerlendirilmelidir.

QRS aksı ventrikül depolarizasyonunu göstermektedir. İletide olan gecikmelerde, kas kitlesinin arttığı durumlarda, trisiklik antidepressanlar gibi psikostimulan ilaç kullanımında QRS süresinde uzama (>100 ms) ve QRS aksında sapsmalar görülebilmektedir [14,15]. Bu da disritmilere yol açarak mortaliteye neden olma potansiyeli barındırmaktadır. Literatürde MPH'nin QRS süresi ve aksı üzerine olan etkileriyle ilgili bir yayına rastlanmamıştır. Bununla birlikte, çalışmamızda MPH'nin QRS süreleri üzerine anlamlı etkisi saptanmazken, QRS akslarında ilaç öncesine göre anlamlı artışa yol açtığı saptandı. Bu durum MPH'nin neden olduğu sistolik kan basıncındaki yükselmeye sekonder ventrikül kas kitlesindeki artışla ilişkili olabilir. Bu nedenle bu hastaların kan basıncı monitorizasyonu yanında EKG veya ekokardiyografi ile ventrikül kas kitlelerinin değerlendirilmesi yararlı olabilir.

Ventrikül repolarizasyonunu gösteren T aksındaki sapsmalar çocukluk yaş grubunda genellikle ventriküler ileti sisteminde ve miyokarda metabolik ve iskemik nedenlerle oluşan hasarlarda görülür [16]. Ayrıca T aksındaki sapsmanın kardiyak ölüm riskini üç kat artırabileceği bildirilmektedir [17,18]. Çalışmamızda, MPH kullanan hasta grubunun T akslarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla olduğu saptandı. Bu nedenle MPH kullanan hastaların EKG takiplerinde T aksları hesaplanmalı ve erken ölüm riski açısından önlem alınmalıdır.

QT aralığı primer olarak ventrikül repolarizasyonunu temsil eden, ventrikül miyokardının elektriksel aktivasyonu ve istirahat süreleri hakkında bilgi veren kolay değerlendirilebilen bir parametredir [19,20]. QT dispersiyonu (QTd) ventrikül repolarizasyonunun heterojenitesini gösterir. Artmış QT dispersiyonu ciddi aritmi ve ani ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur [21]. Bir çok psikotrop ilaç QT intervalinde uzamaya neden olmaktadır [22,23,24]. Çalışma grubumuzda QT ve QTc dispersiyonunda anlamlı fark görülmedi. Litera-

türde MPH'nin diğer psikostimulan ilaçlardan farklı olarak QT aralığını uzatma, QT ve QTc dispersiyonunu artırma açısından güvenli olduğu belirtilmiş olmasına rağmen, QT aralığını uzatan ilaçlarla birlikte kullanıldığında, özellikle altta yatan konjenital veya edinsel kalp hastalığı olan hastalarda disritmiye yol açabileceği bildirilmektedir. Bu nedenle hastalar QT uzaması ve QT dispersiyonu açısından mutlaka değerlendirilmelidir [12].

Sonuç olarak, metilfenidat kardiyak yan etkileri bakımından güvenli olarak kullanılabilir bir ilaç gibi gözükmektedir. Bununla birlikte, MPH kullanımı sonrası saptadığımız QRS ve T aksı açılarındaki artışın disritmiye yol açabilme potansiyeli açısından dikkatli olunmalıdır. MPH başlanması planlanan hastaların kişisel ve ailesel tıbbi öyküsü dikkatli bir şekilde alınmalı, özellikle ailelerinde ani kardiyak ölüm, açıklanamayan senkop veya nöbet öyküsü, konjenital kalp hastalıklarının varlığı sorgulanmalı ve bu risk faktörlerinden herhangi birine sahip olanlar ilaç öncesi EKG ile değerlendirilmelidir. EKG'si normal olan hastalara ilaç tedavisi başlanıp, ilaç dozunda değişiklik yapılacaksa tekrar EKG'si incelenmelidir. Öyküsünde kardiyak risk faktörlerinden biri olan ve EKG'sinde patoloji saptananlar ise ilaç başlanmadan ayrıntılı kardiyolojik değerlendirmeden geçirilmelidir.

Kaynaklar

1. Faraone SV, Biederman J, Friedman D. Validity of DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: A family study perspective. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 300-7.
2. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: treatment of the schoolaged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001;108: 1033-44
3. Safer DJ, Malever M. Stimulant treatment in Maryland public schools. *Pediatrics* 2000; 106: 533-9.

4. Rapport MD, Moffitt C. Attention deficit/hyperactivity disorder and methylphenidate. A review of height/weight, cardiovascular, and somatic complaint side effects. *Clin Psychol Rev* 2002; 22: 1107-31.
5. Hii JT, Wyse G, Gillis AM et al. Precordial QT interval dispersion as a marker of torsade de pointes. *Circulation* 1992; 86: 1376-82.
6. Somberg JS, Molnar J. Usefulness of QT dispersion as an electrocardiographically derived index. *Am J Cardiol* 2002; 89: 291-4.
7. Leonard, BE, McCartan, D, White, J, King, DJ. Methylphenidate: a review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. *Hum Psychopharmacol* 2004;19: 151-80.
8. Food and Drug Administration. Drug Safety and Risk Management Advisory Committee Meeting, February 9 and 10, 2006: table of contents. (Accessed March 16, 2006 at http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006_4202_00_TOC.htm.)
9. Findling RL, Short EJ, Manos MJ. Short-term cardiovascular effects of methylphenidate and adderall. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 525-9.
10. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin S. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 409-32.
11. Shusterman V, Beigel A, Shah SI, et al. Changes in autonomic activity and ventricular repolarization. *J Electrocardiol* 1999; 32: 185-92.
12. Pekdemir H, Toros F, Çamsarı A, Çiçek D, Yurtdaş M, Parmaksız T, Katırcıbaşı T. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tedavisinde metilfenidat kullanımının kardiyovasküler kullanımı üzerine etkisi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2003; 10: 9-16.
13. Daviss WB, Patel NC, Robb AS, et al. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: II. ECG changes and adverse events analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47: 189-98.
14. Gutgesell H, Atkins D, Barst R, et al. Cardiovascular monitoring of Children and Adolescents Receiving Psychotropic Drugs. *Circulation* 1999; 99: 979-82.
15. Glauser J. Tricyclic antidepressant poisoning. *Cleve Clin J Med.* 2000; 67: 704-6.
16. Park MK. *Pediatric Cardiology for practitioners* 5th ed. Philadelphia: Mosby, 2008;48-49
17. Kors JA, de Bruyne MC, Hoes AW, et al. T axis as an indicator of risk of cardiac events in elderly people. *Lancet* 1998; 352: 601-5
18. Cullen K, Stenhouse NS, Wearne KL, Cumpston GN. Electrocardiograms and 13 year cardiovascular mortality in Busselton study. *Br Heart J* 1982; 47: 209-12.
19. Ahnve E. Correction of the QT interval for heart rate: review of different formulas and use of Bazett's Formula in myocardial infarction. *Am Heart J* 1985; 109: 568-72.
20. Vhtatsalo M, Karjalainen J. QT interval at heart rate from 50 to 120 beats per minute during 24 hours electrocardiographic recordings in 100 healthy men: effect of atenolol. *Circulation* 1992; 86: 1439-45.
21. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990; 63: 342-4.
22. Camm AJ, Malik M, Yap YG. Risk of QT prolongation and torsades de pointes with psychotropic drugs. In: Camm AJ, Malik M, Yap YG, editors. *Acquired long QT syndrome*. Oxford: Blackwell Futura 2004: p. 102-20.
23. Stiefel G, Besag F. Cardiovascular effects of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Drug Saf* 2010; 33: 821-42.
24. McNally P, McNicholas F, Oslizlok P. The QT interval and psychotropic medications in children: recommendations for clinicians. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2007; 16: 33-47.