

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Metilfenidat Kullanımına Bağlı Erken Kardiyovasküler Değişikliklerin Değerlendirilmesi

The Assessment of Early Cardiovascular Alterations due to the Use of Methylphenidate in Patients with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder

Mehmet Emre ARI¹, İbrahim İlker ÇETİN¹, Filiz EKİCİ¹, Abdullah KOCABAŞ¹, Sancar EMİNOĞLU¹, Esra GÜNEY², Önder ÖZTÜRK², Gülser ŞENSES DİNÇ², Zeynep GÖKER²

¹S.B. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
²S.B. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Psikiyatri Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZET

Amaç: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) tanısı ile metilfenidat kullanan hastalarda sık olmasa bile kardiyovasküler yan etkiler görülebilmektedir. Bu konu ile ilgili literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışma ile DEHB olan çocuklarda metilfenidat kullanımının kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemiz Çocuk Psikiyatrisi Kliniği tarafından Mayıs 2011-Mayıs 2012 tarihleri arasında DEHB tanısı ile metilfenidat tedavisi başlanan 141 hasta incelendi. Tedavinin ilk bir ayında kardiyovasküler semptom tariflemiş olan otuz hastaya ait demografik özellikler, kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, elektrokardiyografi (EKG) ile QTc süresi ve 24 saatlik ritim Holter sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Değerlendirilen 30 hastanın (8 kız, 22 erkek) yaş ortalaması kızlarda 10 ± 3 yaş iken erkeklerde 9 ± 2.2 yaştı. Tedavinin 1. ayında ortalama QTc süreleri hastalarda artmış olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Fakat hiçbir hastada QTc süresindeki uzama patolojik düzeyde değildi. Kız hastaların ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçlarında ilk ayın sonunda artma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Benzer şekilde hastaların ortalama kalp hızlarında da artış vardı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Başlıca semptomlar 14 hastada (%46.6) çarpıntı, 10 hastada (%33.4) göğüs ağrısı, 4 hastada (%13.4) çarpıntı ve göğüs ağrısı ve 2 hastada (%6.6) nefes darlığı idi. Bu hastaların tümünde EKG ve 24 saatlik ritim Holter sonuçlarının normal olduğu, ancak iki hastada tetkik sonuçları normal olmasına rağmen ailelerinin isteği ile tedavinin sonlandırıldığı görüldü.

Sonuç: Bu çalışmada, metilfenidat tedavisinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri ortaya konulmaya çalışıldı. QTc süresinde uzamanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu, ancak bu uzamanın patolojik sınırları geçmediği görüldü.

Anahtar Sözcükler: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, Kardiyovasküler sistem, Metilfenidat

ABSTRACT

Objective: Some cardiovascular side effects can be seen in patients receiving methylphenidate treatment with a diagnosis of attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD), although not frequent. There are few studies in the literature conducted in these patients about this issue. We aimed to investigate the early effects of methylphenidate on the cardiovascular system in children with ADHD in this study.

Material and Methods: We analyzed 141 patients receiving methylphenidate treatment for ADHD in the pediatric psychiatry clinic of our hospital between May 2011 and May 2012. We retrospectively evaluated the demographic characteristics, heart rate, systolic and diastolic blood pressures, QTc duration at electrocardiogram (ECG) and 24-hour rhythm Holter results of thirty patients who had cardiovascular symptoms in the first month of treatment.

Results: We evaluated a total of 30 patients (8 female and 22 male) with a mean age of 10 ± 3 years for females and 9 ± 2.2 years for males. The mean QTc duration increased at the end of the first month of treatment and the change was statistically significant. However, no patient had pathological prolongation of QTc duration. Although the mean systolic and diastolic blood pressures increased in female patients at the end of first month, this increase was not statistically

significant. Similarly, there was an increase in the mean heart rates of the patients at the end of first month, but it was not statistically significant. The main symptoms of the patients were palpitation in 14 patients (46, 6%), chest pain in 10 patients (33.4%), palpitation and chest pain in 4 patients (13,4%) and dyspnea in 2 patients (6.6%). ECG and 24-hour rhythm Holter monitoring findings were normal in all patients. However, methylphenidate treatment was terminated in two patients because of the request of their families despite completely normal test results.

Conclusion: This study was performed to demonstrate the early effects of methylphenidate treatment on the cardiovascular system in ADHD patients. This treatment caused prolongation of QTc duration, which was statistically significant but within normal ranges.

Key Words: Attention deficit hyperactivity disorder, Cardiovascular system, Methylphenidate

GİRİŞ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) çocukluk çağında en sık görülen psikiyatrik bozukluklardan biri olup, çocuğun gelişimini sosyal, bilişsel alanlarda etkileyen ergenlik ve erişkinlik dönemlerinde başka psikiyatrik sorunların eklenmesine zemin hazırlayan nöropsikiyatrik bir bozukluktur (1). Okul çağındaki çocukların %5-7'sini etkilemektedir. Erkeklerde kızlara oranla 3-5 kat daha sık görülmektedir (2-4). Metilfenidat, bu bozukluğun tedavisinde kullanılan önemli bir psikostimülan ilaçtır. Metilfenidatın sempatomimetik etkisi ile (noradrenerjik etki) sistolik kan basıncında, diyastolik kan basıncında ve kalp hızında artışa yol açtığı ve bazı hastalarda QTc süresini uzattığı, aritmilere yol açtığı ve hatta ani ölümlere yol açabildiği bildirilmektedir (5-9).

GEREÇ ve YÖNTEM

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Psikiyatri Kliniği'nde Mayıs 2011-Mayıs 2012 tarihleri arasında DEHB tanısı konulan ve Çocuk Kardiyoloji Kliniği'nde değerlendirilen 141 hastanın dosya bilgileri incelendi. Tedavi öncesinde olası ilaç yan etkileri anlatılan ve kardiyovasküler semptomları olduğunda, tedavinin 1. ayında ve sonrasında 3 ay aralarla kliniğimize başvurmaları söylenmiş olan hastalardan otuzunun, tedavisinin ilk 1 ayı içinde semptom tarifleyerek kliniğimize başvurduğu görüldü. Semptom tarifleyen bu hastalara ait tedavi öncesi ve tedavinin ilk 1 ayındaki veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, elektrokardiyografi (EKG) ile QTc süresi (Bazett formülü ile hesaplanan), ekokardiyografi ile yapısal bir patolojinin olup olmadığı ve 24 saatlik ritim Holter sonuçları incelendi. Bu hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları, ortalama kalp hızları ve QTc süreleri incelenerek metilfenidat tedavisinden önceki değerler ile karşılaştırıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences 16.0 versiyon) programı kullanılarak yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası ortalamalar karşılaştırılırken hasta dağılımları normal

olduğu için Paired Samples T testi kullanıldı. P değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların 22'si (%73) erkek, 8'i (%27) kızdı. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması erkeklerde 9 ± 2.2 yaş iken kızlarda 10 ± 3 yaştı.

Tedavinin birinci ayında 141 hastadan 30'unun (%21) çarpıntı, göğüs ağrısı veya nefes darlığı gibi şikayetlerle kliniğimize başvurduğu görüldü. Bu 30 hastadan 14'ünde (%46.6) çarpıntı, 10'unda (%33.4) göğüs ağrısı, 4'ünde (%13.4) çarpıntı ve göğüs ağrısı, 2'sinde (%6.6) nefes darlığı şikayeti vardı (Tablo I).

Hastaların tedavi öncesi ekokardiyografik incelemesinde 22'sinde (%73) patolojik bulguya rastlanmazken, 8 hastada (%27) konjenital kalp hastalığı tespit edilmişti. Konjenital kalp hastalıklarının dağılımı Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo I: Metilfenidat tedavisi altında ilk bir ayda oluşan kardiyovasküler semptomlar.

	n	%
Çarpıntı	14	46,6
Göğüs ağrısı	10	33,4
Çarpıntı + Göğüs ağrısı	4	13,4
Nefes darlığı	2	6,6
Toplam	30	100

Tablo II: Metilfenidat başlamadan önce saptanan ekokardiyografik bulgular.

	n	%
PFO	2	6.7
Sekundum ASD	1	3.3
Sekundum ASD + VSD	1	3.3
Mitral Kleft	1	3.3
BAV + Aort Yetmezliği	3	10
NORMAL	22	73.4
TOPLAM	30	100

PFO: Patent Foramen Ovale, **ASD:** Atriyal Septal Defekt, **VSD:** Ventriküler Septal Defekt, **BAV:** Biküspit Aortik Kapak.

Tedavi öncesinde sistolik kan basıncı ortalaması kızlarda 86 ± 7 mmHg, erkeklerde 98 ± 13 mmHg; tedavi sonrasında kızlarda 100 ± 12 mmHg, erkeklerde 98 ± 15 mmHg olarak ölçülmüştü. Tüm hastalara ait sistolik kan basıncı ortalaması değerlendirildiğinde tedavi öncesi ortalama 95 ± 13 mmHg iken, tedavi sonrası ortalama 99 ± 14 mmHg olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görüldü ($p>0,05$). Kızlarda tedavi öncesine göre ortalama sistolik kan basıncında 14 mmHg artış olmasına rağmen bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Tedavi öncesinde diyastolik kan basıncı ortalaması kızlarda 57 ± 7 mmHg, erkeklerde 64 ± 12 mmHg; tedavi sonrasında kızlarda 74 ± 5 mmHg, erkeklerde 64 ± 9 mmHg olarak ölçülmüştü. Tüm hastalara ait diyastolik kan basıncı ortalaması değerlendirildiğinde tedavi öncesi ortalama 62 ± 11 mmHg iken, tedavi sonrası ortalama 68 ± 8 mmHg olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görüldü ($p>0,05$). Kızlarda tedavi öncesine göre ortalama diyastolik kan basıncında 17 mmHg artış olmasına rağmen bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Ortalama kalp hızı tedavi öncesinde kızlarda 86 ± 20 vuru/dakika, erkeklerde 85 ± 12 vuru/dakika, tüm hastalarda 85 ± 14 vuru/dakika; tedavi sonrasında kızlarda 86 ± 29 vuru/dakika, erkeklerde 89 ± 9 vuru/dakika, tüm hastalarda 88 ± 16 vuru/dakika idi. Hastaların tedavi sonrası ortalama kalp hızını tedavi öncesi ortalama kalp hızı ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Tablo III tedavi öncesi ve sonrasında ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları ile kalp hızı değerlerini göstermektedir.

QTc süresi, tedavi öncesi kızlarda ortalama 373 ± 26 msn, erkeklerde 371 ± 21 msn iken, tedavi sonrasında kızlarda 366 ± 36 msn, erkeklerde 394 ± 30 msn olarak bulunmuştu. Tüm hastalara ait QTc süresi değerlendirildiğinde ise tedavi öncesi ortalama 372 ± 22 msn iken, tedavi sonrası ortalama 386 ± 34

msn idi. Tedavi sonrası ortalama QTc süresini tedavi öncesi ortalama QTc süresi ile karşılaştırdığımızda, tedavi sonrasında QTc süresindeki artışın erkek hastalarda ve tüm hastalar dikkate alındığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$). Fakat bu hastaların hiçbirinde tedavinin birinci ayındaki QTc değeri patolojik değerlerde değildi (Tablo IV).

Semptom tarifleyen hastalarda EKG ve ritim Holter sonuçlarına göre hiçbir patolojik bulgu saptanmadığı için metilfenidat tedavilerine devam edildiği, ancak iki hastada semptomların devam etmesi nedeniyle metilfenidat tedavisinin ailelerinin isteği ile sonlandırıldığı görüldü.

TARTIŞMA

DEHB çocukluk çağında en sık rastlanılan psikiyatrik bozuklukların başında gelir. DEHB'nin görülme sıklığı genel okul nüfusunun %5-7'sidir. Kızlara oranla erkeklerde 3-5 kat daha sık görülür. Tüm dünyada DEHB tanısı alan hastaların %75'i ilaç kullanmaktadır. Bu ilaçları kullanma süresi ortalama 2.5 yıl kadardır (10,11). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde DEHB'ü erkeklerde daha sık görüldü (yaklaşık 3 kat). DEHB tedavisinde en sık kullanılan ilaç olan metilfenidat kullanımı yan etkilerinden dolayı dikkatli olmayı gerektirmektedir. Kan basıncında yükselme, ciddi kardiyak aritmiler ve hatta ani ölümlere neden olabilir. Ciddi yan etkiler ve ani ölüme yol açabildiğinden dolayı metilfenidat 2006 yılında FDA (Food and Drug Administration) tarafından "Black Box" listesine alınmıştır. Bu yan etkileri en aza indirmek için tedaviye başlamadan önce dikkatli bir kardiyovasküler muayene ve aile öyküsünde ani kardiyak ölüm olup olmadığı sorgulanmalıdır (12). Çalışmamızda DEHB tanısı konulan hastaların ailelerinde ani ölüm ya da ani ölüme yol açabilecek kardiyovasküler hastalık öyküsü yoktu. Kardiyovasküler ve diğer sistem muayeneleri normaldi. Tedaviye

Tablo III: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı ile kalp hızı değerleri.

	Tedavi Öncesi			Tedavi Sonrası		
	Kız	Erkek	Tüm hastalar	Kız	Erkek	Tüm hastalar
Hasta sayısı (n)	8	22	30	8	22	30
OSKB (mmHg)	86	98	95	100	98	99
ODKB (mmHg)	57	64	62	74	64	68
OKH (/dakika)	86	85	85	86	89	88

OSKB: ortalama sistolik kan basıncı, **ODKB:** ortalama diyastolik kan basıncı, **OKH:** ortalama kalp hızı.

Tablo IV: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası, kızlarda, erkeklerde ve tüm hastalarda ortalama QTc süreleri.

	Kız	Erkek	Tüm Hastalar
Hasta sayısı (n)	8	22	30
Tedavi öncesi ortalama QTc süresi (msn)	373 ± 26	371 ± 21	372 ± 22
Tedavi sonrası ortalama QTc süresi (msn)	366 ± 36	394 ± 30	386 ± 34

başlamadan önce EKG'leri değerlendirilen tüm hastalarda ritim problemi veya QTc süresinde uzama saptanmamıştı. Tüm hastalarımıza tedavi öncesi ekokardiyografik inceleme yapılmış ve hastalardan 8'inde konjenital kalp hastalığı tespit edilmişti. Fakat bu hastalıklar metilfenidat başlanması için risk oluşturmamaktaydı.

Yapılan bir çalışmada metilfenidatın tedavi dozunda sistolik kan basıncında 3,8-8 mmHg, diyastolik kan basıncında 1,5-14 mmHg artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu durum metilfenidatın noradrenerjik etkisine bağlanmış ve etkisinin doza bağlı olarak değiştiği belirtilmiştir (13). Yapılan bazı çalışmalarda ise metilfenidatın kan basıncı üzerine etkisi saptanmamıştır (14,15). Yakın zamanda, Winterstein ve ark.'nın (16) daha geniş hasta grupları ile yapmış oldukları bir çalışmada ise hastalarda sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde yaklaşık 2 ila 7 mmHg'lık artış olduğu gösterilmiştir. Yapmış olduğumuz bu çalışmada ise bir aylık tedavi sonrasında erkeklerde ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçlarında değişiklik yokken, kızlarda ortalama sistolik kan basıncında 14 mmHg, ortalama diyastolik kan basıncında 17 mmHg'lık artış olduğu tespit edildi. Fakat bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuç kız hastaların sayısının düşük olmasına bağlandı. Daha geniş hasta gruplarında anlamlı fark oluşabileceği düşünüldü.

Winterstein ve ark.'nın (16) yaptığı çalışmada metilfenidatın ortalama kalp hızında yaklaşık 5 vuru/dakika artışa neden olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde Safer ve ark.'nın (17) yapmış olduğu çalışmada ortalama kalp hızında kısa dönem tedavi sonrasında ortalama 11 vuru/dakika artış saptanırken, uzun dönem tedavi sonrasında bu artışın 4 vuru/dakika ile sınırlı kaldığı görülmüştür. Reiner ve ark.'nın (18) DEHB'ü olan ve sağlıklı çocukları karşılaştırdıkları çalışmada ise hastalarda tedavi öncesi daha yüksek olan ortalama kalp hızının tedavi sonrasında sağlıklı çocukların ortalama kalp hızına yaklaştığı gösterilmiştir. Vitiello ve ark.'nın (19) yapmış olduğu bir çalışmada psikostimulan tedavisinin hipertansiyon riskini artırmadığı, taşikardi yapıcı etkinin ise akut dönem yerine kümülatif dozlarda uzun dönemde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Yapmış olduğumuz bu çalışmada ise metilfenidat tedavi sonrası ortalama kalp hızında 3 vuru/dakika artış saptanmasına rağmen bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ve metilfenidatın uzun dönem etkilerinin değerlendirilmesi planlandı.

Metilfenidat, amfetamin ve diğer psikostimulan ilaçların hastalara kombine şekilde verilmesi kardiyak semptomların oluşumunu hızlandırmaktadır. Winterstein ve ark. yapmış oldukları ve 50000'den fazla DEHB olan çocuk hastayı kapsayan retrospektif kohort çalışma ile metilfenidat gibi psikostimulan ilaçları kombine kullanan hastalarda kardiyak semptomlarla acile başvuru oranının normal popülasyona göre %20 daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (16). Bizim çalışmamızda ise semptom tarifleyen otuz hastadan 4'ü metilfenidat ile birlikte başka bir psikostimulan ilaç kullanıyordu (2'si risperidon (Risperdal®), 1'i fluoksetin (Prozac®), 1'i sertralin (Lustral®)).

Ventriküler depolarizasyon ve ventriküler repolarizasyonun bir göstergesi olan QTc süresi uzamasının ventriküler aritmiler için ciddi bir risk oluşturduğu bilinmektedir. QTc süresinin risperidon ve clonidine gibi psikostimulan ilaçların etkisi ile değişip değişmediğini değerlendiren bir çalışmada psikostimulan tedavi ile QTc süresinde değişiklik olmadığı saptanmıştır (20). Son yıllarda metilfenidatın QTc süresi üzerine etkisini araştıran çalışmalarda da benzer şekilde metilfenidat kullanımının kalp hızı ve kan basıncında hafif düzeyde artışa yol açabilirken, QTc süresi üzerine etkisi olmadığı belirtilmiştir (21-23). Yapmış olduğumuz bu çalışmada ise 1 aylık metilfenidat kullanımı sonrası QTc süresinde tedavi öncesine göre ortalama 14 ms artış olmasına rağmen hiçbir hastada artışın patolojik değerlerde olmadığı görüldü.

Sonuç olarak; DEHB'ü nedeniyle metilfenidat tedavisi başlanılan hastaların kardiyovasküler yan etkiler açısından yakın takibinin gerekli olup olmadığının belirlenebilmesi amacıyla geniş hasta serilerine ait verilerin değerlendirilmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Tannock R. Attention deficit hyperactivity disorder: Advances in cognitive, neurobiological, and genetic research. *J Child Psychol Psychiatry* 1998;39:65-99.
2. Schweitzer JB, Faber TL, Grafton ST, Tune LE, Hoffman JM, Kilts CD. Alterations in the functional anatomy of working memory in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:278-80.
3. Weiss G. Attention deficit hyperactivity disorders. In Lewis M (ed). *Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 1990.
4. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Revised. DSM IV Tanı Ölçütleri, Çev. E. Köroğlu. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1994:129-30.
5. Steven EN. ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Eng J Med* 2006;354:14-20.
6. 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.
7. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Molina PE, Logan J, Gatley SJ, et al. Cardiovascular effect of methylphenidate in humans are associated with increases of dopamine in brain and of epinephrine in plasma. *Psychopharmacology* 2003;166:264-70.
8. Lucas PB, Gardner DL, Wolkowitz OM, Tucker EE, Cowdry RD. Methylphenidate induced cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 1986;315:1485.
9. Shimizu W. Effects of sympathetic stimulation on various repolarization indices in the congenital long QT syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2002;7:332-42.
10. Weis M, Weis G. Attention deficit hyperactivity disorder. In Lewis M (ed). *Child and Adolescent Psychiatry (3rd ed)*. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 2002;645-70.
11. Şener S, Şenol S, Karacan E. Çocukluk ergenlik çağı psikofarmakolojisi. İçinde: Yüksel N (ed). *Psikofarmakoloji 2. ed*. Ankara:Çizgi Tıp Yayınevi, 2003;427-61.

12. Buchhorn R, Conzelmann A, Willaschek C, Störk D, Taurines R, Renner TJ. Heart rate variability and methylphenidate in children with ADHD. *Atten Defici Hyperact Disord* 2012;4:85-91.
13. Joyce PR, Nicholls MG, Donald RA. Methylphenidate increases heart rate, blood pressure, and plasma epinephrine in normal subjects. *Life Sci* 1984;34:1707-11.
14. Findling RL, Short EJ, Manos MJ. Short-term cardiovascular effects of methylphenidate and adderall. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:525-29.
15. Bhat V, Grizenko N, Sanche S, Joobar R. No relation between therapeutic response to methylphenidate and its cardiovascular side effects in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008;1:37-42.
16. Winterstein AG, Gerhard T, Shuster J, Saidi A. Cardiac safety of methylphenidate versus amphetamine salts in the treatment of ADHD. *Pediatrics* 2009;124:75-80.
17. Safer DJ. Relative cardiovascular safety of psychostimulants used to treat attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1992;2:279-90.
18. Buchhorn R, Müller C, Willaschek C, Norozi K. How to predict the impact of methylphenidate on cardiovascular risk in children with attention deficit disorder: Methylphenidate improves autonomic dysfunction in children with ADHD. *ISRN Pharmacol* 2012;2012:170935.
19. Vitello B, Elliott GR, Swanson JM, Arnold LE, Hechtman L, Abikoff H, et al. Blood pressure and heart rate over 10 years in the multimodal treatment study of children with ADHD. *Am J Psychiatry* 2012;169:167-77.
20. Nahshoni E, Spitzer S, Berant M, Shoval G, Zalsman G, Weizman A. QT interval and dispersion in very young children treated with antipsychotic drugs: A retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:187-94.
21. 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.
22. Hill SL, El-Khayat RH, Sandilands EA, Thomas SH. Electrocardiographic effects of methylphenidate overdose. *Clin Toxicol* 2010; 48;342-6.
23. Wakamatsu A, Nomura S, Tate Y, Shimizu S, Harada Y. Effects of methylphenidate hydrochloride on the cardiovascular system in vivo and in vitro: A safety pharmacology study. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2009;59;128-34.