

주의력결핍 과잉행동장애에서 비정신자극제 약물치료

황 준 원

서울시립은평병원 소아청소년정신과

Non-Stimulant Medications in the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder

Jun-Won Hwang, M.D., Ph.D.

Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry, Seoul Metropolitan Eunpyeong Hospital, Seoul, Korea

The aim of this paper is to evaluate the use of non-stimulants, including atomoxetine, bupropion and modafinil, as alternative approaches to the treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder. A comprehensive review of the empirically based literature regarding the efficacy and the safety of the non-stimulants was performed. There is a large and increasing body of data supporting the efficacy and the safety of non-stimulants. Although the treatment effect sizes for non-stimulants may be smaller than those for stimulants, non-stimulants alone have been shown to be effective in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder as well as several comorbidities. These results suggest that non-stimulants are effective in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. Further studies are needed to improve our understanding of alternative pharmacological medications in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder.

KEY WORDS : Attention-Deficit Hyperactivity Disorder · Atomoxetine · Bupropion · Modafinil.

서 론

1937년에 Bradley가 주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)를 개념화하고 정신자극제(psychostimulant)로 치료를 시작한 이래로,¹⁾ ADHD의 치료에 있어 약물 치료는 핵심적인 역할을 해 왔다. 비록 지난 수십 년간 정신자극제 치료의 효능과 안전성이 잘 확립되어 왔지만, 약 30% 정도의 ADHD 환자에게는 정신자극제에 반응하지 않는 점과 더불어 식욕 부진·수면 곤란·기분의 급격한 변화·공격성·정신증 및 조증의 발생 또는 악화·공존 틱의 악화·심혈관계 부작용·기대되는 바에 비해 키 성장 부진 등 정신자극제의 주요 부작용으로 인해 비정신자극제 사용을 고려하게 된다.^{2,3)}

아토목세틴(atomoxetine)을 비롯하여 부프로피온(bupropion), 모다피닐(modafinil), 제2형 알파 수용체 효현제(al-

pha-2 agonist) 등은 ADHD 치료를 위해 사용되어 온 대표적인 비정신자극제이며, 이 외에도 데시프라민(desipramine)·노트립틸린(nortriptyline)·이미프라민(imipramine)·벤라팍신(venlafaxine)·모클로베마이드 등 다양한 항우울제, 니코틴, 도네페질(donepezil) 등의 콜린성 약물, 카바마제핀(carbamazepine), 다양한 항정신병 약물 등에 대해서도 소규모 연구를 통해 ADHD에서의 유용성이 조사된 바 있다. 이러한 비정신자극제들은 기전적으로 노르에피네프린 또는 도파민 경로에 영향을 주어 정신자극제와 유사하면서도 위에 언급한 정신자극제의 난점에 대해 상이하게 작용하여 ADHD 치료의 성과를 높일 수 있을 것으로 기대된다.

본고에서는 여러 비정신자극제 중 특히 최근 ADHD 치료에 대한 유용성의 자료가 풍부하고 현재 국내에서 사용가능한 아토목세틴, 부프로피온, 모다피닐에 대해 기존 문헌을 고찰하여 기대할 수 있는 치료 효과 및 예상되는 부작용을 중심으로 논해 보고자 하였다.

본 론

1. 아토목세틴(atomoxetine)

아토목세틴은 2002년에 미국 식품의약품안전청에 공인을

접수완료 : 2008년 1월 15일 / 심사완료 : 2008년 1월 27일
Address for correspondence : Jun-Won Hwang, M.D., Ph.D., Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry, Seoul Metropolitan Eunpyeong Hospital, 93 Baekryunsangil, Eunpyeong-gu, Seoul 122-913, Korea
Tel : +82.2-300-8238, Fax : +82.2-744-8998
E-mail : huangjw@hanmail.net

받은 유일한 비정신자극제 약물이다. 연접전 노르아드레날린 전달자에 대해 매우 선택적인 억제제로 작용하며, 이외에도 세로토닌 및 도파민 전달자에 대해 낮은 친화도(affinity)를 갖는다.⁴⁾

아토목세틴의 약동학적 특성은 다음과 같다. 체중을 보정한 후 약동학적 지표들은 연령, 성별과 관련없이 유사하며, 투여 1~2시간 후 최대 혈장 농도(C_{max})에 도달한다.⁴⁾ 치료 농도에서 98%의 아토목세틴은 주로 알부민 등 단백질에 결합되며, CYP2D6에 의해 간에서 대사되고 소변을 통해 배출된다. 주요 대사물인 4-hydroxyatomoxetine은 약물학적으로 활성물질이지만 농도가 낮게 검출되어 치료효과는 미미할 것으로 보인다.^{5,6)} 백인의 약 7%, 아시아인의 1% 미만에서 CYP2D6 경로의 대사가 부진한데,⁷⁾ 이 경우 비록 예비적 연구자료에서는 내약성, 안전성, 용량-반응 곡선이 유사하게 나타났지만,⁸⁾ 아토목세틴 혈장 내 농도증가 및 4배 이상의 반감기 증가에 대해서는 주의해야 한다.^{9,10)} 간기능 부전이 있는 환자에게는 용량을 줄여야 하지만, 신장기능 이상 시에는 용량 조절을 특별히 할 필요는 없다.¹¹⁾ CYP2D6 대사 저해효과가 큰 약과 복용할 때 주의해야 하는데, 이 경우 통상적인 시작용량으로 시작하지만 증량에는 주의를 기울여야 한다. 제2형 베타수용제 효현제로 기관지 확장제인 알부테롤(albuterol)과 병용시 심박수 및 혈압 상승 작용이 보고되고 있으며, 단가아민 산화효소 억제제와 중복 투여는 타이라민 치즈 반응을 악화시키므로 금기이다. 메틸페니데이트와 아토목세틴 병용 투여는 메틸페니데이트 단독 투여에 비해 심혈관계 문제를 악화시키지 않는 것으로 보인다.¹²⁾

실험동물을 통해 파악된 약력학적 특성으로, 아토목세틴은 전전두 피질에서 노르아드레날린과 도파민 농도를 증가시키지만, 선조체나 nucleus accumbens에서는 도파민 농도를 증가시키지 않는다.¹³⁾ 이는 노르아드레날린 전달자가 비단 노르아드레날린 재흡수뿐만 아니라 도파민 재흡수에도 관여하며, 전전두엽 영역에서 상대적으로 노르아드레날린 전달자가 도파민 전달자에 비해 풍부한 점에서 기인한다. 이러한 전전두엽에 선택적인 도파민 증가는 nucleus accumbens의 도파민 증가에 의한 남용 및 선조체 도파민 증가에 의한 틱 증상 악화 가능성이 적은 아토목세틴의 특성에 대한 생물학적 근거가 될 것이다. 다른 연구에서는 아토목세틴에 의한 전전두엽과 선조체의 글루탐산(glutamate) 농도 감소도 시사되고 있는데,¹⁴⁾ 이러한 신경전달물질의 변화가 ADHD 치료에 미치는 영향에 대해서는 추후 검토가 필요하다.

아토목세틴은 0.5mg/kg/day로 투여를 시작하여 최소 3일이 지난 후에 목표용량인 1.2mg/kg/day까지 증량할 수 있다.¹⁵⁾ 허가 권고 용량은 1.4mg/kg/day가 상한선이지만,

과거 임상 연구 문헌에 기초할 때 개인의 내약성과 치료반응에 따라 1.8mg/kg/day까지 증량해 보는 것도 가능할 것이다.¹⁵⁾ 체중 70kg 이상의 성인의 경우 하루 한 번 40mg을 투여 후 하루 총량을 약 80mg 정도 투여하는 것이 권고된다.¹⁶⁾ 목표 하루 투여 용량은 아침에 1회를 투여하거나 균일하게 나누어 아침과 오후 늦은 시간 또는 저녁에 각각 투여하는 것이 모두 가능하다. 1.2mg/kg/day의 목표 용량을 하루 한 번 투여하여 3일 만에 증량할 때와 하루 두 번 투여하여 2주 동안 서서히 증량할 때를 비교한 결과 식욕부진, 위장 불편감, 졸음, 피로감 등의 부작용은 하루 한 번/3일간 증량군에서 자주 나타났지만, 하루 두 번/2주간 증량군에서는 두통만 유의하게 자주 나타나 분복 및 서서히 증량하는 방식이 부작용 면에서 유리하다는 보고가 나온 바 있다.¹⁷⁾ 단, 비보험 약제로 분류되어 있는 국내의 실정으로는 임상현장에서 하루 2회 투여에 난점이 있다. 정신자극제와는 달리 최대 효과가 투여한지 3~4주 후에 나타난다는 보고도 있으므로,¹⁸⁾ 치료 효과의 판정을 위해서는 해당 용량에서 최소한 2주 이상의 관찰이 권고된다. 중단시에는 점진적 감량없이 바로 중단할 수 있다.¹⁹⁾

ADHD 환자에 대한 아토목세틴의 효능은 여러 연구에 걸쳐 총 5,000명 이상의 대상에서 입증된 바 있으며, 이중 2,000명 이상에게 6개월, 500명 이상에게 3년 이상 투여한 후 장기적 효과에 대한 자료가 입증된 상태이다.²⁰⁾ ADHD에서 아토목세틴의 효능을 보고한 주요 연구결과는 Table 1-3에 걸쳐 각각 요약하였다. Table 1의 다양한 연구에서 아토목세틴은 ADHD 환자에 유의한 증상 완화를 유발하였으며, Children's Health Questionnaire (CHQ),²¹⁾ Academic Performance Rating Scale (APRS)²²⁾ 등 증상과 관련된 삶의 질, 학업 성취도 척도상의 점수에서 유의한 호전을 유도한 바 있다.

Table 2는 ADHD 치료에 있어 정신자극제와 효능을 비교한 연구 결과를 정리한 것인데, 연구를 후원한 제약사에 따라 서로 다르게 효과의 우월성을 보고하여 상기 결과를 일반화하기에는 아직 논란이 있다. 정신자극제를 발매하는 제약사가 후원한 일련의 연구에서는 연구 중 투약 기간을 3주 정도로 설정하여 아토목세틴의 효과가 충분히 발현되었다고 보기에 어렵고, 일부 연구의 경우 아토목세틴과 비교하기 위한 정신자극제의 용량이 매우 낮게 설정되는 등 기존 연구 디자인의 제약점은 추후의 비교 연구에서 개선되어야 할 부분이다. 아직 논문으로는 미발표되었지만 2004년 미국소아청소년 정신의학회에서 발표된 바 있는 아토목세틴, 메틸페니데이트 서방형 제제 및 위약의 6주간 비교 연구 자료에서, 아토목세틴은 40% 이상의 ADHD 증상감소로 정의된 반응

Table 1. Efficacy of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder (1) : open-label study and double-blind placebo-controlled study

Authors	Study design	Age Range (years)	Sample size	Duration	Dosage range (mg/kg/day)	Efficacy measure	Outcome	Adverse events
Kratochvil CJ et al. (2007)	OL	5-6	ATX (n=22)	8 weeks	0.5-1.8	ADHD-RS	ATX (-20.7)	Mood lability, decreased appetite, weight loss
Buitelaar JK et al. (2007)	R, DB, PBO	6-15	ATX (n=81) PBO (n=82)	24 weeks	0.5-1.8	ADHD-RS	ATX (+1.7) > PBO (+12.4)	
Perwien AR et al. (2006)	OL	6-17	n=912	24 months	Target dose : 1.25	CHQ	81% acute treatment response ; 78% long-term treatment response	
Newcorn JH et al. (2006)	R, DB	6-16	Continued same-dose (n=116), lower dose (n=113)	8 months	Continued same-dose : 1.2-1.8, lower dose : 0.5	ADHD-RS	Continued same-dose= lower dose	Continued same-dose > lower dose : increased HR, continued same-dose < lower dose : weight increase
Brown RT et al. (2006)	R, DB, PBO	8-12	ATX (n=101), PBO (n=52)	7 weeks	0.8-1.8	CHQ, APRS	CHQ : ATX (+7.1) > PBO (+3.7), APRS : ATX (+4.8) > PBO (+2.2)	
Spencer TJ et al. (2005)	OL	6-16	n=412	2 years	0.5-1.8	Expected weight, height	Weight : 2.7 percentile decrease, height : 2.2 percentile decrease	Minimal effects on weight and height
Weiss M et al. (2005)	R, DB, PBO	8-12	ATX (n=101), PBO (n=52)	7 weeks	0.8-1.8	ADHD-RS	ATX (-14.5) > PBO (-7.2)	Decreased appetite, somnolence
Kelsey DK et al. (2004)	R, DB, PBO	6-12	PBO (n=64), ATX (n=133)	8 weeks	0.8-1.8	ADHD-RS	ATX (-16.7) > PBO (-7.0)	Somnolence, fatigue, decreased appetite
Buitelaar JK et al. (2004)	OL	6-15	n=604	10 weeks	<1.8	ADHD-RS	ADHD-RS (-23.3)	Discontinuation d/t S/E : <4%
Perwien AR et al. (2004)	R, DB, PBO	6-15	n=747	7-8 weeks	<1.8	CHQ	ATX (+7.7) > PBO (+1.9) in psychosocial summary	
Michelson D et al. (2004)	R, DB, PBO	6-15	ATX (n=292), PBO (n=124)	9 months	<1.8	Proportion relapsing	ATX (22.3%) < PBO (37.9%)	
Spencer TJ et al. (2002)	R, DB, PBO	7-13	ATX (n=129), PBO (n=124)	12 weeks	<2.0	ADHD-RS	ATX (-15.6/-14.4) > PBO (-5.5/-5.9) in psychosocial summary	Decreased appetite
Biederman J et al. (2002)	R, DB, PBO	7-13	ATX (n=30), PBO (n=21)	9 weeks	<2.0	ADHD-RS	ATX (-15.8) > PBO (-5.8)	
Michelson D et al. (2002)	R, DB, PBO	6-16	ATX (n=85), PBO (n=85)	6 weeks	0.5-1.5	ADHD-RS	ATX (-12.8) > PBO (-5.0)	Decreased appetite, vomiting, nausea, ashtenia, dyspepsia

Table 1. Continued

Authors	Study design	Age Range (years)	Sample size	Duration	Dosage range (mg/kg/day)	Efficacy measure	Outcome	Adverse events
Michelson D et al. (2001)	R, DB, PBO	8-18	ATX (0.5: n=44, 1.2: n=84, 1.8: n=85), PBO (n=84)	8 weeks	Fixed dose : 0.5, 1.2, 1.8	ADHD-RS	ATX (all fixed dose) > PBO	Infection & pruritus, increased diastolic BP & pulse, decreased weight for dose-response trend

OL : open-labeled study, R : randomized, DB : double-blind, PBO : placebo, ATX : atomoxetine, CHQ : Child Health Questionnaire, APRS : Academic Proformance Rating Scale

Table 2. Efficacy of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder (2) : comparison study

Authors	Study design	Age range (years)	Sample size	Duration	Dosage range (mg/kg/day)	Efficacy measure	Outcome	Adverse events
Wang Y et al. (2007)	R, C	6-16	MPH-IR (n=166), ATX (n=164)	8 weeks	MPH : 0.2-0.6, ATX : 0.8-1.8	ADHD-RS	MPH-IR (-21.6) = ATX (-21.1)	ATX > MPH-IR : anorexia, nausea, somnolence, dizziness, vomiting, weight loss
Prasad S et al. (2007)	R, OL		SCT (n=97), ATX (n=104)	10 weeks		CHIP-CE	ATX (+15.2) > SCT (+6.9)	
Sangal RB et al. (2006)	R, DB, CO	6-14	n=85	6-7 weeks	MPH-IR : 0.45-1.8, ATX : 0.5-1.8	Actigraphy, polysomnography	ATX > MPH-IR in various sleep variables	MPH-IR > ATX : decreased appetite, insomnia
Biederman J et al. (2006)	R, DB, C	6-12 (girls)	MAS XR (n=26), ATX (n=31)	3 weeks	MAS XR : 10-0mg/day, ATX : 0.5-1.2	SKAMP depportment/ attention subscale	MAS XR (-0.48/-0.45) > ATX (-0.04/ -0.05)	
Kemner JE et al. (2005)	R, DB, C	6-12	OROS MPH (n=850), ATX (n=473)	3 weeks		ADHD-RS	OROS MPH (-20.24) > ATX (-16.0)	OROS MPH = ATX
Wigal SB et al. (2005)	R, DB, C	6-12	MAS XR (n=102), ATX (n=101)	3 weeks	MAS XR : 10-30mg/day, ATX : 0.5-1.2	SKAMP	MAS XR (-0.56) > ATX (-0.13)	MAS XR = ATX
Starr HL, Kemner J (2005)	R, DB, C		OROS MPH (n=125), ATX (n=58)	3 weeks			OROS MPH > ATX	OROS MPH = ATX

R : randomized, C : comparative study, OL : open-labelled, DB : double-blind, CO : cross-over, MPH-IR : methylphenidate- immediate release form, ATX : atomoxetine, SCT : standard current therapy, MAS-XR : mixed amphetamine salts- extended release, OROS MPH : osmotic-release operating system methylphenidate, ADHD-RS : Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale, CHIP-CE : Child Health and Illness Profile- Child Edition, SKAMP : Swanson, Kotkin, Agler, M. Flynn, and Pelham Rating Scale

군 비율이 45%로 메틸페니데이트 서방형 제제의 56%, 위 약의 24%에 비해 각각 유의한 차이를 보인 바 있다. 세부 분석에서 아토목세틴은 과거 정신자극제 치료를 받은 병력이 있는 환자의 경우 메틸페니데이트 서방형 제제에 비해 효능이 유의하게 적었으나, 정신자극제 치료를 받은 병력이 없는 환자에서는 동등한 효능을 보였다. 또, 초기 메틸페니데이트 서방형 제제 투여군에 대해 아토목세틴으로 변경하여 8주 투여한 경우 메틸페니데이트 비반응군 중 43%가 아토목세틴에 반응을 보인 반면, 아토목세틴 비반응군 중에는 42%가 메틸페니데이트 서방형제제에 반응을 보였다.²³⁾ 최

근 meta-analyses 결과에는 속효성 및 지속성 정신자극제의 effect size가 0.8~0.92 정도인 것에 비해 아토목세틴의 경우 약 0.73 정도로 유의하게 낮게 나타난 바 있다.²⁴⁾ 이상의 결과들은 아토목세틴이 메틸페니데이트에 비해 증상 경감 효과가 다소 낮고, 메틸페니데이트 비반응군에서의 아토목세틴의 유용성이 임상가의 통상적인 기대에 비해 부족할 가능성을 시사하지만, 추후 장기 투여 기간을 설정하고 아토목세틴의 다양한 용량 하에 메틸페니데이트와의 효능을 비교하는 연구설계를 통해 검증이 이루어져야 할 것으로 보이므로 해석에 주의를 요한다.

Table 3. Efficacy of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder (3) : comorbid conditions

Authors	Study design	Age range (years)	Sample Size	Duration	Dosage range (mg/kg/day)	Efficacy measure	Outcome	Adverse events
Geller D et al. (2007)	R, DB, PBO	8-17	ATX (n=87), PBO (n=89)	12 weeks	0.8-1.8	ADHD-RS, PARS	ADHD : ATX (-10.5) > PBO (-1.4), Anxiety : ATX (-5.5) = PBO (-3.2)	Decreased appetite
Atomoxetine ADHD and Comorbid MDD Study Group (2007)	R, DB, PBO	12-18	ATX (n=72), PBO (n=70)	9 weeks	<1.8	CDRS-R, ADHD-RS	ADHD : ATX (-13.3) > PBO (-5.1), Depression : ATX (-14.8) = PBO (-12.8)	Nausea, decreased appetite
Hazell P et al. (2006)	R, DB, PBO	6-15	ATX (n=291), PBO (n=124)	9 months	0.5-1.8	RR of relapse	ADHD : ATX > PBO (RR 0.59), ODD : ATX > PBO (RR 0.67)	
Allen AJ et al. (2005)	R, DB, PBO	7-17	ATX (n=76), PBO (n=72)	18 weeks	0.5-1.5	YGTS, ADHD-RS	ADHD : ATX (-10.9) > PBO (-4.9), Tic : ATX (-5.5) > PBO (-3.0)	Increased heart rate, decreased body weight, appetite loss, nausea
Kratochvil CJ et al. (2005)	R, DB, PBO	7-17	ATX+fluoxetine (n=127), ATX+PBO (n=46)	8 weeks	ATX : 0.5-1.8, Fluoxetine 20mg/day	ADHD-RS, CDI, CDRS-R, MASC	CDI : ATX+fluoxetine > ATX+PBO	ATX+fluoxetine > ATX+PBO : increased BP, HR
Newcorn JH et al. (2005)	R, DB, PBO	8-18	ADHD+ODD (n=115), ADHD only (n=178)	8 weeks	Fixed dose: 0.5, 1.2, 1.8	ADHD-RS, CPRS-R, CHQ	Significant improvement in ADHD & ODD symptom and quality of life in ADHD+ODD group	
Kaplan S et al. (2004)	R, DB, PBO	7-13	ATX (n=53), PBO (n=45)	9 weeks	<2.0	ADHD-RS	ATX (-17.0) > PBO (-7.5) in ADHD+ODD group	Decreased appetite, emotional lability

R : randomized, DB : double-blind, PBO : placebo, ATX : atomoxetine, ADHD-RS : Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale, PARS : Pediatric Anxiety Rating Scale, CDRS-R : Children's Depression Rating Scale, Revised, RR : relative risk, YGTSS : Yale Global Tic Severity Scale, CDI : Children's Depression Inventory, CPRS-R : Conners Parent Rating Scale, Revised, CHQ : Child Health Questionnaire, ADHD : attention-deficit hyperactivity disorder, ODD : oppositional-defiant disorder, SCT : standard current therapy, MAS-XR : mixed amphetamine salts- extended release, OROS MPH : osmotic-release operating system methylphenidate, CHIP-CE : Child Health and Illness Profile- Child Edition, SKAMP : Swanson, Kotkin, Agler, M. Flynn, and Pelham Rating Scale

Table 3에는 ADHD와 병발하는 공존장애군에서 아토목세틴의 효능을 비교한 주요 연구결과를 정리하였다. 반항성 도전장애, 틱장애, 주요 우울증, 범불안장애·사회공포증·분리불안장애 등의 불안장애가 공존장애로 존재하는 경우, ADHD 증상과 더불어 이들 각각의 공존장애 증상을 어느 정도 호전시키는지 이들 연구의 초점으로, 현재까지의 문헌상의 결과로는 아토목세틴이 공존장애군에서 ADHD 증상 자체는 유의하게 경감시키며, 여러 공존장애 중 반항성 도전장애 및 불안장애의 증상에 대해서는 유의한 경감을 유발하지만,^{25,26)} 틱 증상 및 주요 우울증상에 대한 아토목세틴의 경감 효과는 미미하거나 간접적인 것으로 보인다.^{27,28)} 예를 들어 공존 틱장애 증강 경감을 위약(placebo)과 비교한 연구에서는 비록 통계적으로 유의한 차이가 보고되었지만, 틱증상 척도의 하부 척도 상 주로 전반적 장애 정도의 호전

만 유의한 결과가 나타났고 운동 틱, 음성 틱 각각에는 통계적 유의성이 나타나지 않았다.²⁷⁾ 또한, 위약과 비교하여 우울증상의 경감여부를 관찰한 연구에서는 7주 무렵의 통계적 경향성을 제외하고는 통계적 유의성이 나타나지 않았다.²⁸⁾ 그러나, 제반 연구결과에서 공존장애 증상의 악화, 특히 불안 및 틱의 악화가 관찰되지 않은 점은 주목할 만하다. 최근에는 ADHD 외에도 아토목세틴의 뇌손상·정신분열병 환자에서의 인지장애,²⁹⁻³¹⁾ 자폐스펙트럼장애에서 과잉행동,³²⁾ 야뇨증,³³⁾ 비만 여성에서의 체중조절,³⁴⁾ 과식 장애(binge-eating disorder)³⁵⁾ 등에 대한 효능 및 선택적 세로토닌 재흡수 차단제에 불응성인 우울증에서의 병용³⁶⁾에 대한 연구 결과들이 발표되고 있는데, 이러한 문제에 대한 유용성은 추후 임상가의 경험과 대규모 연구를 통한 검증이 필요하다. 아토목세틴의 안전성 및 내약성은 다수의 연구에 의해 입

증되어 왔다. 심혈관계 효과로 경도의 혈압, 맥박 상승이 보고되거나 임상적으로 유의한 정도는 아니며, QTc interval 지연에 대한 보고는 없다.³⁷⁾ 주요 부작용으로는 치료 초기에 흔한 식욕 억제와 체중 감소가 있는데, 412명의 대상군을 2년간 추적 조사한 바에 따르면 체중은 기대되는 바에 비해 2.7 백분위수가 부족하고 신장은 2.2 백분위수가 부족하여 각각 0.87kg, 0.44cm 감소 효과를 나타내었다.³⁸⁾ 최근 발표된 1,312명을 대상으로 한 5년간 추적 조사에서는 추적 조사기간 동안 아토목세틴에 의한 성장 양상을 관찰한 바 있는데, 이 연구에서는 체중은 초기 15개월까지는 기대되는 바에 비해 꾸준히 감소하다가 36개월 무렵에 정상화되며, 신장은 초기 18개월까지 감소 추세를 보이다가 24개월 무렵 정상화되는 추세를 보였다.³⁹⁾ 이상의 결과를 종합하면 아토목세틴의 투여 초기에는 식욕 억제와 더불어 성장에 일시적이고 가역적인 영향을 주는 것으로 보인다.

다른 주요 부작용으로 입마름, 불면 또는 졸리움, 어지러움, 피곤함, 구역·구토, 소화불량, 변비, 기분변화 등이 있는데, 대부분은 치료 수 개월 이내에 경감된다. 아동에 흔한 유발적인 과량 복용에도 비교적 안전한 편으로, 빈맥, 졸리움, 구역·구토, 고혈압 등이 나타나지만 동빈맥(sinus tachycardia) 외에 다른 부정맥이 나타나지 않았으며, 고혈압의 경우에도 최소 480mg 이상을 한 번에 복용하여야 유발되는 것으로 나타났다.⁴⁰⁾ 기타 부작용으로는 초기에 간독성 우려가 있었으나 발매 이후 치료 받은 약 450만 명 중 1예 정도의 보고만 있었다.

최근 아토목세틴 투여와 관련된 공격성 및 자살 관련 행동에 대해 meta-analyses한 두 편의 논문이 발표된 바 있는데, 공격성의 경우 전체 대상의 2% 미만에서 나타났으며 소아청소년의 경우 통계적으로 유의하지는 않았지만 위험도(risk ratio)가 1.33으로 나타나는 등 전체적으로 메틸페니데이트와 유사하게 나타났다.⁴¹⁾ 아토목세틴을 투여한 14개 연구 결과를 재분석한 결과 자살 시도는 한례도 관찰되지 않았지만 자살 사고는 위약군에서 한 명도 발견되지 않은 반면 아토목세틴 투여 전체 1,357명의 대상군 중 5명(0.37%)에서 나타났고 메틸페니데이트와 자살 관련행동의 빈도에 차이가 관찰되지 않아 임상가의 주의가 필요한 것으로 보인다.⁴²⁾ 잠재적인 자살 관련 위험성에 대해서는 2005년 9월부터 미국 식품의약품 안전청의 권고 하에 'boxed warning' 및 'additional warning'으로 레이블 정보에 추가된 바 있으며, 특히 치료 초기에 자살사고의 위험성이 높음을 지적한 바 있다.

2. 부프로피온(bupropion)

부프로피온은 아미노케톤계 항우울제로, 주로 도파민과

노르에피네프린 재흡수를 차단하며 ADHD의 2차 치료제로 사용된다. 부프로피온은 위장관에서 빠르게 흡수되어 2시간 만에 최고 혈중 농도에 도달하는데, 서방형 제제의 경우 최고 혈중 농도 도달시간은 3시간으로 연장되며 반감기는 약 10시간 정도이다. 부프로피온은 간에서 주로 대사되므로 간 효소 대사를 변화시키는 여러 약물에 의해 혈중 농도가 변화한다. 단가아민 산화효소 억제제와 중복 투여는 타이라민 치즈 반응을 악화시키므로 금기이며, levo-dopa와 함께 투여할 경우 혼란, 환각, 운동이상(dyskinesia) 등을 일으키고 리튬과 병용할 경우 리튬의 혈중농도를 변화시켜 경련의 위험도를 높인다. 또, 플루옥세틴과 병용시 섬망과 경련의 위험도가 상승하기 쉽다.⁴³⁾ Hydrobupropion, threohydroxybupropion, erythrohydrobupropion 등 3가지 활성대사물질이 생성되는데, 이러한 활성대사물질의 반감기는 20시간 이상이며 특히 hydroxybupropion이 부작용과 관련이 높은 것으로 알려져 왔다.⁴⁴⁾ 부프로피온의 대사물질인 GW320659는 현재 잠재적인 ADHD 치료제로 주목을 받고 있으며 개방형 연구에서 효능이 보고되고 있다.⁴⁵⁾

Table 4의 여러 연구를 통해 부프로피온은 ADHD 증상을 개선시키며 ADHD의 주요 공존장애 중 특히 우울장애, 흡연 등 약물남용, 품행장애 등에 효과가 있는 것으로 밝혀졌다. 최근 meta-analyses 결과에는 부프로피온의 effect size가 약 0.32 정도에 해당하여 다른 약제들에 비해 ADHD 증상 감소 효과는 다소 부족한 것으로 보인다.²⁴⁾ 국내의 개방형 연구에서는 메틸페니데이트에 반응이 부진하거나 부작용을 감내하기 어려운 소아청소년에서 약 50%가 반응이 있는 것으로 조사된 바 있다.⁴⁶⁾

부프로피온은 소아청소년에게 3mg/kg/day로 시작하며 제형에 따라 하루 2~3회 정도로 분복하여 투여할 수 있다. 권장되는 최대 용량은 6mg/kg/day 또는 400mg/day로, 전체 반응을 평가하기 위해서는 우울증에서와 마찬가지로 6주 이상 사용해야 한다.⁴⁷⁾ 부프로피온의 주요 부작용으로는 이파민성, 불면, 졸리움, 피로, 두통, 입마름, 발한, 변비, 구역 등이 있다. 심혈관계 질환의 위험도를 증가시키지 않으며, 남용 가능성도 없지만, 경련의 위험성을 증가시키므로 정기적으로 뇌파 검사를 시행하는 등 유의해야 하며 경련성 장애를 앓거나 신경성 대식증 환자에게는 금기이다.⁴⁸⁾

또, 틱 장애를 악화시킨다는 보고가 있어 투여 시 주의가 필요하다.⁴⁹⁾ 메틸페니데이트 60mg을 복용중이던 청소년에게 부프로피온 300mg을 함께 투여한 후 4주 만에 전신 대발작을 일으켰다는 사례 보고가 있으며,⁵⁰⁾ 플루옥세틴과 병합할 때 부작용이 증강되어 나타났다는 보고가 있어 유의해야 한다.⁵¹⁾

Table 4. Efficacy of bupropion in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder

Authors	Study design	Age range (years)	Sample size	Duration	Dosage Range (mg/kg/ day)	Efficacy measure	Outcome	Adverse events
Monuteaux MC et al. (2007)	R, DB, PBO	9-18	Bupropion (n=28), PBO (n=29)	Mean 12 months	300mg/day	Urine cotine assay	Bupropion=PBO in smoking initiation or continued smoking	
Solhkhah R et al. (2005)	OL	12-18	n=14	6 months	400mg/day	DUSI-R, ADHD symptom checklist, HAM-D, CGI	ADHD Significant reductions in DUSI-R, ADHD symptom checklist, HAM-D, CGI	
Upadhyaya HP et al. (2004)	OL	12-19	n=16	6 weeks	300mg/day	ADHD RS-IV, Questionnaire for Smoking Urges-Brief	No significant change in ADHD sx. Significant decrease in number of cigarettes and CO levels	
Daviss WB et al. (2001)	OL, SB	11-16	n=24	10 weeks (2 weeks PBO lead-in, 8 weeks bupropion SR)	Upto 3mg/kg bid	SNAP, CBCL, TRF, ADHD-RS, Mood and Feelings Questionnaire	58% responders in both depression and ADHD, 29% responders in depression only, 4% responder in ADHD only	
Riggs PD et al. (1998)	OL	12-18	n=13	5 weeks	300mg/day	CHI, DA, CGI	Score reduction : CHI 13%, DA 10%, CGI 39%	
Conners CK et al. (1996)	R, DB, PBO	6-12	Bupropion (n=72), PBO (n=37)	4 weeks	3-6mg/kg/d	CPTRS, CGI, CPT	Overall effectiveness	Rash and urticaria

R : randomized, DB : double-blind, PBO : placebo, OL : open-labelled, SB : single-blind, bupropion SR : bupropion slow-release, DUSI-R : Drug Use Screening Inventory, Revised, HAM-D : Hamilton Depression Rating Scale, CGI : Clinical Global Impression, SNAP : Swanson, Nolan, and Pelham scale, CBCL : Child Behavior Checklist, TRF : Teacher Rating Form, ADHD-RS : Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale, CHI : Conners Hyperactivity Index, DA : Daydream Attention scores, CPTRS : Conners Teacher and Parent Rating Scale, CPT : Continuous Performance Test

3. 모다피닐(modafinil)

모다피닐은 미국식품의약품 안전청에서 기면증, 폐쇄성 수면무호흡증 등에 동반되는 주간 졸리움의 치료제로 공인을 받은 바 있으며, ADHD 치료에 단독 또는 병합 요법으로 사용되는 약제이다. 현재 미국에서는 벤조디아제핀계통 약물과 마찬가지로 CSA(Controlled Substance Act) schedule IV 약제로 분류되는데, 참고로 이 계통의 약제는 남용과 중독의 위험성이 비교적 낮으며 의학적 용도에 유용성이 입증된 경우에 해당되어 정신자극제가 CSA schedule II로 분류된 것에 비해 차이를 나타내고 있다. 분류에 따라 모다피닐을 정신자극제 범주 하에 두는 문헌도 있다.

모다피닐은 투여 후 1.5~2시간 만에 최고 혈중 농도에 도달하지만, 반감기는 10~15시간 정도로 긴 편이다.⁵²⁾ 하루 1회 투여시 1~2시간 이내에 효과가 나타나지만 중추신경계 효과는 혈장내 농도감소 속도보다 빨리 사라지는 특성을 갖고 있다.⁵²⁾ 갑작스러운 중단으로도 금단 또는 반동증상은 유발되지 않는다. 주로 간에서 대사되는데, CYP2D6, 2C19 대사약물의 농도는 증가시키는 반면 CYP3A4 대사약물의 농도는 감소시키는 약물 상호작용을 지닌다. 승모관 탈출증 또

는 좌심실 비대 환자에서 일시적인 심전도상의 심근경색 변화가 보고된 바 있으므로 주의를 요한다.⁵³⁾ 또, 최근 미국식품의약품 안전청에서는 소아 환자에서 스티븐-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome) 발생사례를 지적하면서 2006년 8월자로 안전성에 대한 평가가 필요하다고 하여 ADHD에 대한 승인이 아직 나오지 않은 상태이다.

모다피닐은 노르아드레날린 제1형 알파수용체의 효현제로 GABA와 글루탐산(glutamate)의 균형을 변화시키며 시상하부에서 hypocretin 1, 2와 히스타민의 활성도를 조절하는데, 이로 인해 피질부가 활성화되어 각성효과를 나타내는 효과를 지닌다. 또한, 상행성 망상 활성화체계(ascending reticular activating system, ARAS)의 콜린과 단가아민을 조절하는 효과를 지닌다. 도파민 전달자에 대한 일부 차단효과도 있어, 편도체와 해마에 작용하여 주의력과 충동 억제를 유발한다.⁵⁴⁻⁵⁶⁾

Table 5에 예시한 것처럼 모다피닐의 ADHD 치료 효과에 대한 문헌들이 보고되고 있는데, 최근 meta-analyses 결과에서의 effect size는 약 0.49 정도로 나타났다.²⁴⁾ 국내의 예비적 연구에서는 정신자극제를 사용할 수 없는 아동에

Table 5. Efficacy of modafinil in children and adolescents with attention

Authors	Study design	Age Range (years)	Sample size	Duration	Dosage Range (mg/kg/day)	Efficacy measure	Outcome	Adverse events
Swanson JM et al. (2006)	R, DB, PBO	6-17	Modafinil (340mg n=44, 425mg n=82), PBO (n=64)	7 weeks with abrupt discontinuation 2 weeks	<30kg : 340mg/day, >30kg : 425mg/day	ADHD-RS, CGI-I	ADHD-RS : modafinil (-17.1)>PBO (-8.2), CGI-I responder : modafinil (37%)>PBO (17%)	Insomnia, Decreased appetite
Biederman J et al. (2006)	R, DB, PBO	6-13	Modafinil (various dividands including 300/0mg n=50, 200/100mg n=49, 100/200mg n=48, 200/200mg n=50), PBO (n=51)	4 weeks	<30kg : 300mg/day, >30kg : 400mg/day	ADHD-RS	Modafinil (300/0mg, 200/200mg) PBO	Insomnia
Greenhill LL et al. (2006)	R, DB, PBO	7-17	Modafinil (n=128), PBO (n=72)	9 weeks	170-425mg	ADHD-RS, CGI-I	ADHD-RS : modafinil (-17.5)>PBO (-9.7), CGI-I responder : modafinil (52%)>PBO (18%)	Insomnia, headache, decreased appetite, weight loss
Biederman J et al. (2005)	R, DB, PBO	6-17	Modafinil (n=164), PBO (n=82)	9 weeks	170-425mg	ADHD-RS, CGI-I	ADHD-RS : Modafinil (-15.0)>PBO (-7.3), CGI-I responder : Modafinil (48%)>PBO (17%)	Insomnia, headache, decreased appetite

R : randomized, DB : double-blind, PBO : placebo, OL : open-labelled, SB : single-blind, ADHD-RS : Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale, CGI-I : Clinical Global Impression-Improvement

서 ADHD 전체 증상점수 및 과잉행동/충동성 증상점수를 유의하게 감소시키는 것으로 조사되었다.⁵⁷⁾

모다피닐은 소아청소년에게 200~400mg 범위로 하루 1회 아침에 투여하거나 분복하여 사용할 수 있다. 주요 부작용은 정신자극제와 유사한데, 불면, 두통, 식욕감소 및 체중감소 등이 특징적이다.

결론

정신자극제는 효능이 매우 우수하며 안전한 치료제로, 1937년에 벤제드린(benzedrine)이 치료제로 도입되고 1955년에 메틸페니데이트가 생산되어 임상 현장에 도입된 이후 현재까지 ADHD 치료에 중추적인 역할을 담당하고 있다. 그러나, 정신자극제에 대한 임상 반응이 부진하거나 관련 부작용이 많은 경우, 투여로 인해 특히 틱 또는 불안장애 등의 악화가 우려되는 경우, 정신자극제 작용 시간 전후 행동조절이 어려운 경우에는 비정신자극제가 대안적으로 사용되거나 처음부터 비정신자극제 사용을 고려할 수 있다.

암페타민 관련 제제가 도입되어 있지 않으며 페몰린(pemoline)이 생산중지되고 여러 약제의 유통과 처방과정이 매우 제한적인 국내에서는 해외에 비해 약제 선택에 난점이 있으며 외국에서 개발된 기존의 ADHD 치료 권고안을 국내 임

상가들이 활용하기에 여러 가지 제약이 있다.⁵⁸⁾ 현재 주의력결핍 과잉행동장애 한국형 치료 권고안에서는 식품의약품 안전청에서 ADHD 치료 약물로 인정한 것의 사용을 원칙적으로 도입하는 것이 권고된 바 있으며,⁵⁹⁾ 메틸페니데이트 이외에 정신자극제를 사용할 수 없는 국내의 임상적 현실에서는 해외에서 발표되는 임상 가이드라인에 비해 더 조기에 비정신자극제를 도입하게 되는데, 이들 약제의 특성을 알고 치료에 유용하게 사용하는 것이 최선의 진료가 될 것으로 보인다. 추후 여러 다양한 비정신자극제의 유용성이 소아청소년을 대상으로 검증되어야 하며, 정신자극제와의 병합 요법의 효능에 대해서도 보다 대규모로 잘 설계된 디자인을 통한 연구를 통해 입증되어야 할 것이다.

중심 단어 : 주의력결핍 과잉행동장애 · 아토목세틴 · 부프로피온 · 모다피닐.

■ 감사의 글

본 논문의 문헌 고찰과 자료 수집에 전남대학교 양수진 교수께서 많은 도움을 주셨습니다.

References

1) Spetie L, Arnold EL. Attention-deficit/hyperactivity disorder.

- In Martins A, Volkmar FR, editors. *Lewis's child and adolescent psychiatry: a comprehensive textbook*, Fourth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2007. p.430-454.
- 2) Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K. Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics* 1990;86:184-192.
 - 3) DuPaul GJ, Barkley RA, Connor DF. Stimulant medications for ADHD children. In: Barkley RA, editors. *Attention deficit hyperactivity disorder: a handbook for diagnosis and treatment*. New York: Guilford;1998. p.510-551.
 - 4) Witcher JW, Long A, Smith B, Sauer JM, Heiligenstein J, Wilens T, et al. Atomoxetine pharmacokinetics in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:53-63.
 - 5) Ring BJ, Gillespie JS, Eckstein JA, Wrighton SA. Identification of the human cytochromes P450 responsible for atomoxetine metabolism. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2002;30:319-323.
 - 6) Sauer JM, Ponsler GD, Mattiuz EL, Long AJ, Witcher JW, Thomasson HR, et al. Disposition and metabolic fate of atomoxetine hydrochloride: the role of CYP2D6 in human disposition and metabolism. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2003; 31:98-107.
 - 7) Guengerich FP, Bell LC, Okazaki O. Interpretations of cytochrome P450 mechanisms from kinetic studies. *Biochemie* 1995; 77:573-580.
 - 8) Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 2001; 108:E83.
 - 9) Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, Spencer TJ, Biederman J, Wernicke J, et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41: 776-784.
 - 10) Wernicke JF, Kratochvil CJ. Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD. *J Clin Psychiatry* 2002;63 Suppl 12:50-55.
 - 11) Chalon SA, Desager JP, Desante KA, Frye RF, Witcher J, Long AJ, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of atomoxetine and its metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:178-191.
 - 12) Carlson GA, Dunn D, Kelsey D, Ruff D, Ball S, Ahrbecker L, et al. A pilot study for augmenting atomoxetine with methylphenidate: safety of concomitant therapy in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2007;1:10.
 - 13) Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:699-711.
 - 14) Carrey N, MacMaster FP, Sparkes SJ, Khan SC, Kusumakar V. Glutamatergic changes with treatment in attention deficit hyperactivity disorder: a preliminary case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;12:331-336.
 - 15) Buitelaar JK, Michelson D, Danckaerts M, Gillberg C, Spencer TJ, Zuddas A, et al. A randomized, double-blind study of continuation treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder after 1 year. *Biol Psychiatry* 2007;61:694-699.
 - 16) Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, et al. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry* 2003;53:112-120.
 - 17) Greenhill LL, Newcorn JH, Gao H, Feldman PD. Effect of two different methods of initiating atomoxetine on the adverse event profile of atomoxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:566-572.
 - 18) Kratochvil CJ, Vaughan BS, Daughton JM, Mayfield-Jorgensen ML, Burke WJ. Atomoxetine in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother* 2004;4: 601-611.
 - 19) Wernicke JF, Adler L, Spencer T, West SA, Allen AJ, Heiligenstein J, et al. Changes in symptoms and adverse events after discontinuation of atomoxetine in children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a prospective, placebo-controlled assessment. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:30-35.
 - 20) Mosholder A. FDA Report PID: D060163. Available from URL: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/transcripts/2006>.
 - 21) Landgraf J, Abetz L, Ware JE. *The CHQ User's Manual*. Boston: Health Institute;1996.
 - 22) DuPaul GJ, Rapport MD, Perriello LM. Teacher Rating Scales of Academic Skills: the development of the academic performance rating scale. *School Psychol Rev* 1991;20:284-300.
 - 23) Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, Casat CD, Ruff DD, Moore RJ, et al. Atomoxetine and Osmotically Released Methylphenidate for the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Acute Comparison and Differential Response. *Am J Psychiatry*. In press 2008.
 - 24) Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, Aleardi M. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *MedGenMed* 2006;8:4.
 - 25) Newcorn JH, Spencer TJ, Biederman J, Milton DR, Michelson D. Atomoxetine treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44: 240-248.
 - 26) Geller D, Donnelly C, Lopez F, Rubin R, Newcorn J, Sutton V, et al. Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:1119-1127.
 - 27) Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, Coffey BJ, Linder SL, Le-

- wis DW, et al. Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology* 2005; 65:1941-1949.
- 28) Atomoxetine ADHD and Comorbid MDD Study Group, Bangs ME, Emslie GJ, Spencer TJ, Ramsey JL, Carlson C, et al. Efficacy and safety of atomoxetine in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and major depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:407-420.
- 29) Reid WM, Hamm RJ. Post-Injury Atomoxetine Treatment Improves Cognition following Experimental Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma* 2008;25:248-256.
- 30) Rao NP, Venkatasubramanian G, Gangadhar BN. Treatment of cognitive deficits in schizophrenia with atomoxetine: a case report. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1988-1989.
- 31) Friedman JI, Carpenter D, Lu J, Fan J, Tang CY, White L, et al. A pilot study of adjunctive atomoxetine treatment to second-generation antipsychotics for cognitive impairment in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:59-63.
- 32) Arnold LE, Aman MG, Cook AM, Witwer AN, Hall KL, Thompson S, et al. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1196-1205.
- 33) Sumner CR, Schuh KJ, Sutton VK, Lipetz R, Kelsey DK. Placebo-controlled study of the effects of atomoxetine on bladder control in children with nocturnal enuresis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16:699-711.
- 34) Gadde KM, Yonish GM, Wagner HR 2nd, Foust MS, Allison DB. Atomoxetine for weight reduction in obese women: a preliminary randomised controlled trial. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:1138-1142.
- 35) McElroy SL, Guerdjikova A, Kotwal R, Welge JA, Nelson EB, Lake KA, et al. Atomoxetine in the treatment of binge-eating disorder: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007;68:390-398.
- 36) Michelson D, Adler LA, Amsterdam JD, Dunner DL, Nierenberg AA, Reimherr FW, et al. Addition of atomoxetine for depression incompletely responsive to sertraline: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:582-587.
- 37) Belle DJ, Ernest CS, Sauer JM, Smith BP, Thomasson HR, Witcher JW. Effect of potent CYP2D6 inhibition by paroxetine on atomoxetine pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 2002;42: 1219-1227.
- 38) Spencer TJ, Newcorn JH, Kratochvil CJ, Ruff D, Michelson D, Biederman J. Effects of atomoxetine on growth after 2-year treatment among pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2005;116:74-80.
- 39) Spencer TJ, Kratochvil CJ, Sangal RB, Saylor KE, Bailey CE, Dunn DW, et al. Effects of atomoxetine on growth in children with attention-deficit/hyperactivity disorder following up to five years of treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17: 689-700.
- 40) Stojanovski SD, Robinson RF, Baker SD, Casavant MJ, Hayes JR, Nahata MC. Children and adolescent exposures to atomoxetine hydrochloride reported to a poison control center. *Clin Toxicol (Phila)* 2006;44:243-247.
- 41) Polzer J, Bangs ME, Zhang S, Dellva MA, Tauscher-Wisniewski S, Acharya N, et al. Meta-analysis of aggression or hostility events in randomized, controlled clinical trials of atomoxetine for ADHD. *Biol Psychiatry* 2007;61:713-719.
- 42) Bangs ME, Tauscher-Wisniewski S, Polzer J, Zhang S, Acharya N, Desai D, et al. Meta-analysis of suicide-related behavior events in patients treated with atomoxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:209-218.
- 43) Goodnick PJ. Pharmacokinetics of second generation antidepressants: bupropion. *Psychopharmacol Bull* 1991;27:513-519.
- 44) Preskorn SH. Pharmacokinetics of antidepressants: why and how they are relevant to treatment. *J Clin Psychiatry* 1993;54 Suppl: 14-34.
- 45) DeVeauugh-Geiss J, Conners CK, Sarkis EH, Winner PK, Ginsberg LD, Hemphill JM, et al. GW320659 for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:914-920.
- 46) Park SB, Kim JY, Choi SH, Yoo HI, Hong JP, Kim SY, et al. A preliminary study of the efficacy and safety of bupropion as the second-line drug in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Kor J Psychopharmacol* 2006;17:461-467.
- 47) Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J, Girard K, Doyle R, Prince J, et al. A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry* 2001;158: 282-288.
- 48) Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry* 2007;62:345-354.
- 49) Spencer T, Biederman J, Steingard R, Wilens T. Bupropion exacerbates tics in children with attention deficit hyperactivity disorder and Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32:211-214.
- 50) Ickowicz A. Bupropion-methylphenidate combination and grand mal seizures. *Can J Psychiatry* 2002;47:790-791.
- 51) Banaschewski T, Roessner V, Dittmann RW, Santosh PJ, Rothenberger A. Non-stimulant medications in the treatment of ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13 Suppl 1:1102-116.
- 52) Swanson JM. Role of executive function in ADHD. *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 14:35-39.
- 53) Turner D. A review of the use of modafinil for attention-deficit hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother* 2006;6:455-468.
- 54) Mignot E. A commentary on the neurobiology of the hypocretin/orexin system. *Neuropsychopharmacology* 2001;25 Suppl 5:S5-S13.
- 55) Ripley B, Overeem S, Fujiki N, Nevsimalova S, Uchino M, Yessavage J, et al. CSF hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions. *Neurology* 2001;57:2253-2258.

- 56) Salin-Pascual R, Gerashchenko D, Greco M, Blanco-Centurion C, Shiromani PJ. Hypothalamic regulation of sleep. *Neuropsychopharmacology* 2001;25 Suppl 5:S21-S27.
- 57) Yoo HI, Kim JY, Park SB, Jeon JW, Wang HR, Kim BN, et al. Modafinil effect in psychostimulant-inapplicable children with attention deficit hyperactivity disorder-preliminary study. *J Kor Neuropsychiatr Assoc* 2006;45:598-603.
- 58) Ahn DH, Kang HY, Kim BN, Kim JH, Shin DW, Yang SJ, et al. The Korean practice parameter for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (I): introduction, clinical features and course. *J Kor Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 18:3-9.
- 59) Yoo HJ, Yang SJ, Shin DW, Kang HY, Kim BN, Kim JH, et al. The Korean practice parameter for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (III): pharmacologic treatment. *J Kor Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;18:16-25.