

VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI CARDIOVASCOLARI ACUTI DEL METILFENIDATO A RILASCIO IMMEDIATO IN BAMBINI E ADOLESCENTI CON DISTURBO DA DEFICIT DI ATTENZIONE E IPERATTIVITÀ

Evaluation of acute cardiovascular effects of immediate-release methylphenidate in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder

M. Lamberti^{1,2}, E. Germanò¹, D. Italiano², R. Siracusano¹, L. Guerriero¹, G. D'Amico³, M. Ingrassia⁴, A. Alquino¹, M.P. Calabrò³, E. Spina², A. Gagliano¹

¹ U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze Pediatriche, Ginecologiche, Microbiologiche e Biomediche, Università di Messina; ² Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina; ³ U.O.S. di Cardiologia Pediatrica, Dipartimento di Scienze Pediatriche, Ginecologiche, Microbiologiche e Biomediche, Università di Messina; ⁴ Divisione di Psicologia, Dipartimento Scienze Umane e Sociali, Università di Messina

RIASSUNTO

Introduzione. Il metilfenidato (MPH) costituisce il gold standard per il trattamento del disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD). Scopo della nostra ricerca è stato quello di studiare il rischio cardio-tossico del MPH, durante il picco plasmatico del MPH a immediato rilascio (MPH-IR).

Metodi. Sono stati arruolati 60 pazienti drug-naive con diagnosi di ADHD. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame ECG, in basale (T0) e a distanza di 2 ore dall'assunzione del farmaco (T1), dopo che per essi era stata stabilita la dose terapeutica di MPH. Sono stati quindi valutati e confrontati la media corretta del QT (QTc), il tempo di dispersione del QT (QTd) e l'intervallo dell'onda T (TpTe).

Risultati. Non si sono evidenziate modifiche clinicamente significative di nessuno dei parametri analizzati dopo l'assunzione della dose di metilfenidato. La FC ed i valori del TpTe sono variati in modo statisticamente significativo da T0 a T1, ma entrambi i valori si sono sempre mantenuti all'interno dell'intervallo di normalità e non sono variati in modo clinicamente significativo.

Conclusioni. I risultati della nostra ricerca mostrano che durante le prime ore dall'assunzione del MPH non si rilevano modifiche elettrocardiografiche che configurano un rischio clinico. I nostri dati confermano, con dati obiettivi, la relativa sicurezza cardiovascolare del MPH. L'uso dei valori del TpTe potrebbe rivelarsi un utile marker aggiuntivo per identificare le situazioni a rischio.

SUMMARY

Introduction. Immediate release (IR) MPH is considered the gold-standard of psychopharmacotherapy for patients with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). This study was carried out to investigate acute effects of IR-MPH on ECG in a pediatric population.

Methods. A total of 60 consecutive patients with ADHD (54 males and 6 females; mean age = $11,9 \pm 3,3$ years, range 6-19 years), receiving a new prescription of MPH, underwent a standard ECG 2 hours before and after the administration of IR-MPH. Basal and post-treatment ECG parameters, including mean QT (QTc), QT dispersion (QTd) interval duration, Tp-Te intervals and TpTe/QT ratio were compared.

Results. No clinically significant changes were observed using our cardiological parameters after methylphenidate treatment. Only in HR and in TpTe values was found a statistically significant increase from T0 to T1 but not a clinically one.

Conclusions. The findings of this study show no significant changes in ECG parameters within 2 hours after IR-MPH administration. TpTe values can be an additional parameter to evaluate borderline cases.

PAROLE CHIAVE

ADHD - Metilfenidato - Effetti cardiovascolari

KEY WORDS

ADHD - Methylphenidate - Cardiovascular effects

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni numerosi studi si sono focalizzati sugli effetti cardiovascolari di questo stimolante¹⁻⁶. Alcuni di questi studi riguardano casistiche limitate per cui rimane controverso se il trattamento dell'ADHD con psicostimolanti induca un aumento del rischio cardiaco mediante un aumento della pressione arteriosa (PA) e della frequenza cardiaca (FC)⁷⁻⁸. Il sistema nervoso autonomo gioca un ruolo importante nella morte improvvisa cardiaca, i farmaci stimolanti possono essere proaritmogeni perché strettamente correlati ai componenti della classe delle amine simpatomimetiche. Tuttavia, è difficile stabilire una stretta connessione tra farmaci e morte improvvisa cardiaca in bambini ed adolescenti per la rarità di questa condizione in ambito pediatrico. È probabile che cambiamenti significativi della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) che riflette il diminuito tono vagale, possano essere uno dei fattori responsabili della morte improvvisa nell'adulto⁴. In uno studio pilota, Buchhorn et al.⁷ hanno notato un aumento dell'HRV in bambini in trattamento con stimolanti, per cui supposero che questo potesse essere un importante fattore predittivo di rischio cardiovascolare. La morte improvvisa indotta da farmaci è molto spesso causata dalla *torsades de pointes* (TdP), una tachicardia ventricolare, polimorfa, potenzialmente fatale, spesso associata a prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma (ECG). L'intervallo QT è una misura dell'ECG che fornisce una stima del tempo che va dall'inizio della depolarizzazione ventricolare alla fine della stessa (onda T), e che riflette la durata del potenziale d'azione cardiaco⁹⁻¹⁰. Nella pratica clinica è relativamente comune trovare un prolungamento di QT/QTc quale effetto collaterale di un ampio range di agenti farmacologici¹¹. La misurazione dell'intervallo QT, corretto per la frequenza cardiaca (QTc), è ampiamente utilizzato come predittore di aritmie letali¹². Si ritiene attualmente che la dispersione del QTc (QTd), una misura delle variabilità del QT tra le 12 derivazioni dell'ECG, sia un predittore più affidabile di mortalità cardiovascolare nella popolazione generale. Un intervallo QTc maggiore di 500 ms o una QTd maggiore di 100 ms sono ritenute patologiche¹³. Studi precedenti hanno indicato che un prolun-

gamento dell'intervallo tra il picco e la fine dell'onda T (T-peak to T-end, TpTe) sulle 12 derivazioni ECG, sia un nuovo marker di rischio aritmico ventricolare. Il prolungamento dell'intervallo TpTe, misurato in V5 è associato in maniera indipendente con la morte cardiaca improvvisa, il che è di particolare utilità quando il QTc è normale o non valutabile per l'aumentata durata del QRS¹⁴⁻¹⁵. Solo pochi autori hanno studiato il rischio cardiovascolare del metilfenidato IR durante il picco di concentrazione plasmatica. I pochi studi presenti si sono peraltro focalizzati sulla valutazione di pochi specifici parametri cardiologici di limitato significato clinico¹⁶.

Scopo di questo studio è stato quello di valutare gli effetti acuti del metilfenidato IR sulla ripolarizzazione ventricolare in pazienti pediatriche affette da ADHD, mediante la valutazione delle modificazioni sia del QTc che del QTd. È stato calcolato l'intervallo TpTe/QT come ulteriore parametro aggiuntivo.

SOGGETTI E METODI

Popolazione studiata

Pazienti di età ≤ 19 anni, affetti da ADHD sono stati arruolati per prendere parte a questo studio osservazionale, non randomizzato, prospettico volto a valutare il rischio cardiovascolare del metilfenidato IR. Soggetti ammessi consecutivamente presso l'Unità di Neuropsichiatria Infantile del Policlinico Universitario di Messina tra settembre 2012 e settembre 2014 e che hanno iniziato un trattamento con metilfenidato IR sulla base del giudizio clinico, sono stati considerati per lo studio. Nessuno dei pazienti inclusi presentava anamnesi positiva, segni o sintomi correlati a patologie cardiovascolari, polmonari o endocrine. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico del Policlinico Universitario G. Martino. I pazienti ed i loro genitori sono stati informati dettagliatamente sulle caratteristiche ed i potenziali effetti avversi del trattamento ed hanno dato il consenso informato alla partecipazione allo studio.

Disegno dello studio

Pazienti in trattamento con metilfenidato IR, dopo aver raggiunto e mantenuto per almeno un mese il dosaggio ottimale (dose media 15 mg/die) sono

stati sottoposti nella stessa giornata a due tracciati ECG standard a 12 derivazioni, prima dell'assunzione mattutina del farmaco (basale) e due ore dopo l'assunzione, in corrispondenza del picco della concentrazione plasmatica. I tracciati sono stati registrati con uno stesso strumento (Cardioline delta 3 plus) e ad una velocità della carta di 25 mm/secondo. La durata degli intervalli QT è stata misurata manualmente da un cardiologo di documentata esperienza in tutte le derivazioni in cui l'inizio del complesso QRS ed il ritorno dell'onda T ai valori di base sono stati chiaramente identificati. La durata del QT è stata corretta per la frequenza cardiaca secondo la formula di Bazett per determinare il QTc di cui sono stati calcolati i valori medi per tutte le derivazioni (mean QTc). Se l'aritmia sinusale respiratoria era presente l'intervallo QT veniva misurato in tutte le derivazioni in cui gli intervalli erano uguali. L'intervallo Tp-Te è stato misurato dal picco dell'onda T alla fine dell'onda T nella derivazione 5¹⁴. Il rapporto TpTe/QT è stato calcolato come il rapporto tra il TpTe e l'intervallo QT nella corrispondente derivazione^{15 17 18}. Sono stati inoltre misurati la frequenza cardiaca e gli intervalli RR, PR e QRS. Il QTd è stato calcolato come differenza tra il maggiore e minore valore di QTc nelle varie derivazioni. Intervalli QTc > 450 ms o 60 ms più lunghi rispetto al basale e di QTd > 100 ms sono stati considerati patologici. I parametri ECG presi in considerazione, quali durata dell'intervallo QTc e QTd e durata dell'intervallo TpTe/QT, sono stati misurati nel tracciato basale e dopo 2 ore e quindi confrontati.

ANALISI STATISTICA

I dati ECG misurati in basale e dopo 2 ore dall'assunzione del farmaco sono stati raccolti utilizzando Microsoft Office Excel 2007 SP2 (Microsoft, Redmond, WA). I risultati sono stati presentati come media \pm deviazione standard (SD). Le oscillazioni dei valori sono stati riportati per tutte le misurazioni. Il test U di Mann-Whitney è stato utilizzato per i confronti per dati non appaiati, mentre il test di Wilcoxon U-tests è stato utilizzato per le comparazioni dello stesso parametro nel tempo. Il livello di significatività è stato stabilito per $p < 0,05$. Tutti i dati sono stati analizzati mediante GraphPad Prism version 5 (GraphPad Software).

RISULTATI

In totale 60 soggetti (54 maschi e 6 femmine, età media $11,9 \pm 3,3$ anni, range 6-19 anni) hanno completato lo studio. Tutti i pazienti erano affetti da ADHD, diagnosticato secondo i criteri del DSM-5 (APA 2013). Alcuni pazienti presentavano più di una diagnosi. Nessun paziente aveva assunto in precedenza il metilfenidato, mentre 10 pazienti erano stati trattati in precedenza con atomoxetina senza aver presentato significativi effetti indesiderati (effetti extrapiramidali, decremento ponderale, sedazione/insonnia). In basale, tutti i pazienti avevano raggiunto il dosaggio ottimale per peso ed età da almeno un mese. I pazienti avevano ricevuto un dosaggio finale di metilfenidato di $12,0 \pm 4,5$ mg/die (range 7,5-20 mg/die).

Modificazioni elettrocardiografiche

Le medie, deviazioni standard, intervalli e significatività dei parametri ECG basali e dopo 2 ore dall'assunzione della terapia con metilfenidato IR sono mostrati in Tabella 1. Nessun valore anomalo è stato osservato all'ECG in entrambe le valutazioni, incluse alterazioni in termini di voltaggio, asse elettrico o morfologia del tracciato. Inoltre non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra i valori di QTc e QTd basali e dopo trattamento.

Ad entrambi i rilevamenti, nessun paziente mostrava intervalli di QTc maggiori di 500 ms, né di QTd più grandi di 100 ms. Tuttavia, in tutti i pazienti è stato osservato un aumento significativo della pressione sanguigna (sistolica $105,7 \pm 10,1$ mmHg vs $109,9 \pm 11,1$ mmHg; $p < 0,1$; diastolica $59,1 \pm 7,3$ mmHg vs $63,8 \pm 8,5$ mmHg; $p < 0,1$) e della frequenza cardiaca ($81,1 \pm 15,4$ bpm vs $88,4 \pm 18,1$ bpm) tra i valori rilevati al basale e dopo due ore dall'assunzione del farmaco. Nessuna variazione è stata trovata nei valori di TpTe (Tabella 2), tuttavia si segnala un incremento statisticamente significativo del rapporto TpTe/QTc rispetto al basale ($0,209 \pm 0,02$ ms vs $0,215 \pm 0,02$ ms; $p < 0,01$).

DISCUSSIONE

Questo studio contribuisce ad ampliare le conoscenze riguardo la sicurezza cardiologica del metilfeni-

dato IR in età pediatrica. I nostri dati hanno mostrato che la terapia con farmaci stimolanti non è associata ad incremento statisticamente significativo dei valori di QTc e QTd rispetto al basale. Il trattamento con metilfenidato IR è associato solo ad un aumento della pressione sanguigna (sia sistolico che diastolico). Comunque nessun paziente mostrava una frequenza cardiaca oltre la norma. Ciò suggerisce che tale farmaco non abbia effetti cardiovascolari importanti a breve termine. Inoltre non sono state trovate variazioni significative degli intervalli QT né dei parametri TpTe. Solo il rapporto TpTe/QT era statisticamente significativo rispetto al basale, ma comunque sempre entro il range di normalità. Pertanto è improbabile che tali variazioni dei parametri ECG possano comportare conseguenze cliniche significative.

I nostri risultati forniscono nuove informazioni in un campo in cui le evidenze scientifiche sono state fino ad oggi carenti. Infatti, sebbene la sicurezza cardiovascolare del metilfenidato IR sia stata ampiamente esplorata in età adulta negli ultimi dieci anni, pochi studi sono stati condotti su questo argomento in pazienti pediatrici. Inoltre i dati disponibili in letteratura vertono maggiormente sulla sicurezza a lungo termine¹⁹⁻²¹. Tuttavia, le informazioni riguardo l'eventuale associazione tra uso di farmaci stimolanti ed effetti avversi cardiovascolari sono contrastanti.

Una revisione sistematica fatta da Westover e Halm (2012) evidenzia che la potenza statistica degli studi finora condotti in età pediatrica è limitata, e il rischio assoluto di evento avverso è comunque basso. Gli studi sull'adulto, più attendibili, hanno trovato un aumentato rischio di attacchi ischemici transitori e morte improvvisa da aritmia ventricolare. L'interpretazione di questi dati è limitata dalle differenze in termini di popolazione, selezione degli outcome cardiovascolari e metodologia²². In una metanalisi di Mick et al. (2013) basata sui dati di dieci studi clinici controllati con placebo, condotti su 2665 adulti con ADHD in trattamento con vari farmaci stimolanti, l'uso di questi composti era associato ad un aumento statisticamente significativo di frequenza cardiaca, pressione sistolica e diastolica rispetto al placebo. Questi aumenti potrebbero essere mediati dagli effetti simpatico-mimetici, o catecolaminergici dei farmaci stimolanti²³⁻²⁴. Minime, ma statisticamente significative alterazioni

di pressione sistolica (3,3 mmHg), diastolica (1,5 mmHg) e frequenza cardiaca (3,9 bpm) sono state osservate in una popolazione di 432 bambini con ADHD di età 6-13 anni, monitorati per un anno nell'ambito di un trial in aperto sul metilfenidato orale a rilascio controllato 18-54 mg/die²⁵. Comunque la maggioranza degli studi randomizzati, controllati ed in aperto, concorda nell'affermare che le variazioni di pressione sanguigna e frequenza cardiaca sono state rilevate più comunemente durante la fase di titolazione del farmaco²⁶. Alle usuali dosi terapeutiche, per tutti i gruppi di età diversi studi hanno confermato che le alterazioni cardiovascolari sono minime o di scarso significato clinico²⁻¹⁰⁻²²⁻²⁷⁻²⁸.

A parte un unico studio²⁹, tra l'altro inficiato da possibili errori metodologici³⁰, gli studi epidemiologici disponibili non hanno mostrato significative associazioni tra i farmaci usati per l'ADHD e seri eventi cardiovascolari³¹. Recentemente, uno studio condotto su 1.200.438 bambini ed adolescenti tra 2 e 24 anni non ha trovato evidenze che l'uso degli attuali farmaci per l'ADHD fosse associato con un aumentato rischio di eventi cardiovascolari severi (morte cardiaca improvvisa, infarto miocardico acuto e ictus cerebri), sebbene il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% (= 0,31-1,85) indichi che un eventuale raddoppio del rischio potrebbe non essere stato escluso³². Certamente possibili casi di morte improvvisa non riportati all'inizio della terapia restano motivo di preoccupazione. Un altro grosso studio su 443.198 adulti²⁸ e un altro su 241.417 bambini di 3-6 anni³³ concordano col precedente³² nel confermare che i farmaci per l'ADHD non sono associati ad aumentato rischio di gravi eventi cardiovascolari. I nostri dati confermano, sulla base di un accurato inquadramento diagnostico e di un adeguato trattamento mirato sul singolo paziente, la sicurezza cardiovascolare del metilfenidato IR in età pediatrica. Lo studio propone anche un altro importante parametro di valutazione cardiologica che può essere utile nei casi borderline. È noto che condizioni preesistenti ed altre variabilità individuali possono aumentare il rischio di effetti avversi dannosi, per cui devono essere indagate con grande cura, con particolare riguardo alle sequele cardiache³⁴. L'opportunità di attuare uno screening ECG per identificare i rischi

connessi ai farmaci per l'ADHD è ancora discussa. In un recente studio³⁵ sono stati esaminati 691 tracciati ECG di pazienti con ADHD per un periodo di due anni, valutando le differenze tra pazienti già in trattamento e quelli che iniziavano un nuovo trattamento, nonché tra pazienti in terapia con stimolanti e non stimolanti. Alla fine dello studio, il monitoraggio ECG ha portato solo raramente ad un cambio di terapia. Il TpTe è la risultante della distribuzione globale del processo di ripolarizzazione. In un recente studio questo parametro era associato in maniera significativa ed indipendente al rischio di eventi cardiaci in pazienti con malattia coronarica, pertanto il monitoraggio del TpTe può avere valore maggiore rispetto al QTc, specialmente nei casi in cui quest'ultimo è normale o non valutabile a causa del QRS allargato¹⁴. Questo parametro è pertanto potenzialmente utile per monitorare il rischio di eventi cardiovascolari.

CONCLUSIONI

Questo studio evidenzia la relativa sicurezza cardiologica del metilfenidato in età pediatrica, anche se i farmaci stimolanti possono avere un effetto su pressione arteriosa e frequenza cardiaca. Tuttavia una particolare cautela dovrebbe essere adottata nel prescrivere questi farmaci a pazienti con predisposizione genetica alle aritmie. Potrebbe essere utile eseguire un esame ECG in tutti i pazienti che iniziano un trattamento con metilfenidato³. Sia QTc che QTd possono essere considerati per avere una valutazione attendibile del prolungamento del QT da farmaci. Il TpTe può essere un parametro aggiuntivo. In bambini con malattia cardiaca nota, aritmie o fattori di rischio per malattia cardiaca, il trattamento con MPH dovrebbe essere iniziato in accordo con un esperto in cardiologia pediatrica^{12 27}. Ulteriori studi su questo argomento sono necessari per migliorare la qualità delle cure dei bambini con disturbi mentali, così come la consapevolezza di pazienti e sanitari riguardo gli effetti collaterali associati a tali farmaci. È inoltre importante indagare i rischi dell'associazione tra stimolanti ed altri farmaci concomitanti, specie se con alto tasso di effetti cardiovascolari.

Bibliografia

- 1 Winterstein AG, Gerhard T, Kubilis P, et al. *Cardiovascular safety of central nervous system stimulants in children and adolescents: population based cohort study*. *BMJ* 2012;345:e4627.
- 2 Stiefel G, Besag FM. *Cardiovascular effects of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder*. *Drug Saf* 2010;33:821-42.
- 3 Silva RR, Skimming JW, Muniz R. *Cardiovascular safety of stimulant medications for pediatric attention-deficit hyperactivity disorder*. *Clin Pediatr (Phila)* 2010;49:840-51.
- 4 Buchhorn R, Conzelmann A, Willaschek C, et al. *Heart rate variability and methylphenidate in children with ADHD*. *Atten Defic Hyperact Disord* 2012;4:85-91.
- 5 Faraone SV. *Using meta-analysis to compare the efficacy of medications for attention-deficit/hyperactivity disorder in youths*. *PT* 2009;34:678-94.
- 6 Safer DJ. *Relative cardiovascular safety of psychostimulants used to treat attention-deficit hyperactivity disorder*. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1992;2:279-90.
- 7 Buchhorn R, Muller C, Willaschek C, et al. *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.
- 8 Arcieri R, Germinario EAP, Bonati M, et al. *Cardiovascular measures in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder who are new users of methylphenidate and atomoxetine*. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012;22:423-31.
- 9 Sala M, Lazzaretti M, De Vidovich G, et al. *Electrophysiological changes of cardiac function during antidepressant treatment*. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009;3:29-43.
- 10 Martinez-Raga J, Knecht C, Szerman N, et al. *Risk of serious cardiovascular problems with medications for attention-deficit hyperactivity disorder*. *CNS Drugs* 2013;27:15-30.
- 11 Roden DM. *Drug-induced prolongation of the QT interval*. *N Engl J Med* 2004;350:1013-22.
- 12 Berg A, Bratane E, Odland HH, et al. *Cardiovascular risk assessment for the use of ADHD drugs in children*. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2014;134:710-4.
- 13 Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, et al. *Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update*. *Circulation* 1993;88:782-4.
- 14 Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, et al. *Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with*

- increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:441-7.
- ¹⁵ Bieganowska K, Sawicka-Parobczyk M, Bieganowski M, et al. *Tpeak -tend interval in 12-lead electrocardiogram of healthy children and adolescents tpeak -tend interval in childhood. Ann Noninvasive Electrocardiol* 2013;18:344-51.
- ¹⁶ Ilgenli TF, Congologlu A, Ozturk C, et al. *Acute effect of methylphenidate on QT interval duration and dispersion in children with attention deficit hyperactivity disorder. Adv Ther* 2007;24:182-8.
- ¹⁷ Antzelevitch C, Sicouri S, Di Diego JM, et al. *Does Tpeak-Tend provide an index of transmural dispersion of repolarization? Heart Rhythm* 2007;4:1114-6.
- ¹⁸ Shimizu M, Ino H, Okeie K, et al. *T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion. Clin Cardiol* 2002;25:335-9.
- ¹⁹ Vitiello B, Elliott GR, Swanson JM, 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 Dalsgaard S, Kvist AP, Leckman JF, et al. *Cardiovascular safety of stimulants in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide prospective cohort study. J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014;24:302-10.
- ²¹ Clavenna A, Bonati M. *Safety of medicines used for ADHD in children: a review of published prospective clinical trials. Arch Dis Child* 2014;99:866-72.
- ²² Westover AN, Halm EA. *Do prescription stimulants increase the risk of adverse cardiovascular events? A systematic review. BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:41.
- ²³ Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. *Cardiovascular effects of methylphenidate in humans are associated with increases of dopamine in brain and of epinephrine in plasma. Psychopharmacology (Berl)* 2003;166:264-70.
- ²⁴ Negrao BL, Crafford D, Viljoen M. *The effect of sympathomimetic medication on cardiovascular functioning of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Cardiovasc J Afr* 2009;20:296-9.
- ²⁵ Wilens TE, Biederman J, Lerner M. *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;24:36-41.
- ²⁶ Hammerness P, Wilens T, Mick E, et al. *Cardiovascular effects of longer-term, high-dose OROS methylphenidate in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. J Pediatr* 2009;155:84-9.
- ²⁷ Cortese S, Holtmann M, Banaschewski T, et al. *Practitioner review: current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. J Child Psychol Psychiatry* 2013;54:227-46.
- ²⁸ Habel LA, Cooper WO, Sox CM, et al. *ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. JAMA* 2011;306:2673-83.
- ²⁹ Gould MS, Walsh BT, Munfakh JL, et al. *Sudden death and use of stimulant medications in youths. Am J Psychiatry* 2009;166:992-1001.
- ³⁰ Johnson MR. *Increased risk of sudden death among youths and stimulant use: determining alternate potential factors. Am J Psychiatry* 2010;167:214; author reply 214-5.
- ³¹ Hammerness PG, Perrin JM, Shelley-Abrahamson R, et al. *Cardiovascular risk of stimulant treatment in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: update and clinical recommendations. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011;50:978-990.
- ³² Cooper WO, Habel LA, Sox CM, et al. *ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. N Engl J Med.* 2011;365:1896-1904.
- ³³ Schelleman H, Bilker WB, Strom BL, et al. *Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD agents. Pediatrics* 2011;127:1102-10.
- ³⁴ Graham J, Coghill D. *Adverse effects of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder: epidemiology, prevention and management. CNS Drugs* 2008;22:213-37.
- ³⁵ Shahani SA, Evans WN, Mayman GA, et al. *Attention deficit hyperactivity disorder screening electrocardiograms: a community-based perspective. Pediatr Cardiol* 2014;35:485-9.

CORRISPONDENZA

Marco Lamberti, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Unità Operativa Complessa di Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Universitario G. Martino, via Consolare Valeria 1, 98125 Messina - Tel. +39 090 2212910 - Fax +39 090 2930414 - E-mail mlamberti@unime.it; marcolb@yahoo.it