

KÜSIMUS

Kas ATH diagnoosiga 5. aastastel lastel kasutada medikamentooset ravi või mitte parema ravitulemuse saamiseks?

SIHTRÜHM:	ATH diagnoosiga 5. aastane laps
SEKKUMINE:	Medikamentoosne ravi
VÕRDLOS:	ravimi mittekasutamine
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Ravimi efektiivsus (klonidiin, metüülfenidaat, atomoksetiin, risperidoon); Ravimi efektiivsus (lühitoimeline metüülfenidaat); Ravimi (lühitoimeline metüülfenidaat) vs sekkumise efektiivsus (süsteemiline ülevaade ja metaanalüüs); Ravimi efektiivsus (lühitoimeline metüülfenidaat); Ravimi efektiivsus (lühitoimeline metüülfenidaat); Ravimi efektiivsus (pikatoimeline metüülfenidaat); Ravimi efektiivsus (pikatoimeline metüülfenidaat); Ravimi efektiivsus (atomoksetiin); Ravimi efektiivsus (atomoksetiin); Ravimi efektiivsus (atomoksetiin); Ravimi efektiivsus (lisdeksamfetamiin dimesülaad); Ravimi efektiivsus (lisdeksamfetamiin dimesülaad); Ravimi efektiivsus (lisdeksamfetamiin dimesülaad); Käitumuslikud muutused (lühitoimeline metüülfenidaat); Käitumuslikud muutused (lühitoimeline metüülfenidaat); Käitumuslikud muutused (pikatoimeline metüülfenidaat); Elukvaliteet (põletustrauma) (metüülfenidaat); Kõrvaltoimed (klonidiin, metüülfenidaat, atomoksetiin, risperidoon); Kõrvaltoimed (lühitoimeline metüülfenidaat); Kõrvaltoimed (lühitoimeline metüülfenidaat); Kõrvaltoimed (lühitoimeline metüülfenidaat)(spontaanselt raporteeritud); Kõrvaltoimed (pikatoimeline metüülfenidaat); Ravimi ohutus (pikatoimeline metüülfenidaat); Kõrvaltoimed (pikatoimeline metüülfenidaat); Kõrvaltoimed (atomoksetiin); Kõrvaltoimed (atomoksetiin)(spontaanselt raporteeritud); Kõrvaltoimed (atomoksetiin)(spontaanselt raporteeritud); Kõrvaltoimed (lisdeksamfetamiin dimesülaat) (spontaanselt raporteeritud); Kõrvaltoimed (lisdeksamfetamiin dimesülaat) (spontaanselt raporteeritud); Kõrvaltoimed (lisdeksamfetamiin dimesülaat) (spontaanselt raporteeritud);

HINNANG

Probleem

Kas probleem on prioriteetne?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input type="radio"/> Pigem jah <input checked="" type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda 	<p>Koostatava ravijuhendi (RJ) jaoks kaardistati ja hinnati AGREE II instumendiga kolm Euroopa- või rahvusvahelise erialaorganisatsiooni poolt koostatud RJ-t, et leida teaduslik tõendusmaterjal tööühma poolt püstitatud kliinilistele küsimustele vastamiseks ja soovitude andmiseks. AGREE II hinnangute alusel olid kaasamiseks piisava kvaliteediga kaks juhendit:</p> <p>1) Ühendkuningriigi (NICE) juhend: Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management NICE guideline Published: 14 March 2018;</p> <p>2) Ameerika (AAP) juhend: Wolraich ML, Hagan JF Jr, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M et al (2019) Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Pediatrics.</p> <p>Nii NICE_2018 ja AAP_2019 ravijuhendis soovitatakse määrata 5. aastastele medikamentooset ravi juhul, kui vaatamata mitte-farmakoloogilistele sekkumistele püsivad toimetulekuraskused. AAP_2019 ravijuhend on rangem ning soovib, et enne medikamentoosse ravi määramist oleks lapsel mõõdukas kuni raske järgus toimetulekuprobleemid vähemalt kahes keskkonnas vaatamata mitte-medikamentoosetele sekkumistele. NICE_2018 soovitused sõnastavad medikamentoosse ravi näidustuseks toimetulekuraskused vähemalt ühes keskkonnas vaatamata mitte-medikamentoosetele sekkumistele. Enne ravi määramist tuleb veenduda, et eelnevalt on keskkondlikke soovitusi rakendatud ja järgitud piisava aja jooksul ning enne ravimi määramist on teostatud põhjalik seisundi hindamine. ATH spetsiifilise ravi määrab ATH diagnostika ja ravi pädevusega vaimse tervise spetsialist ning ravi määramise järgselt peab olema tagatud ravi monitoorimine.</p> <p>5. aastastel lastel ei ole ATH ravimitel ametlikku näidustust ning vajadusel tuleb ravimit ordneerida <i>off-label</i>. NICE_2018 ravijuhise põhjal on 5. aastastel lastel esmavalikuks kas lühi- või pikatoimeline metüülfenidaat. AAP_2019 ravijuhise põhjal on 4.-5. aastastel lastel esmavalikuks lühitoimeline metüülfenidaat (kuna on leitud eelkooliealiste laste aeglasemat ravimi metaboliseerimisvõimet ning</p>	

	<p>tundlikkust psüühilistele kõrvaltoimetele). AAP_2019 ravijuhise soovitus on märgitud, et deksamfetamiin ei ole alla 6. aastaste laste puhul soovitatud esmavalik, kuigi ravim omab FDA (<i>The United States Food and Drug Administration</i>) poolt vastavat näidustust (viidatakse loa taotlemise hetkel kehtinud oluliselt leebematele nõudmistele võrreldes tänapäevaga ning ebapiisavale tõendatusele). AAP_2019 ravijuhis soovib, juhul kui psühhosotsiaalsed sekkumised alla 6. aastastel lastel ei ole kättesaadavad, kaaluda omavahel ravi alustamisega seotud riske ja riske, mis on seotud ravi hilinemisega (Grade B – tugev soovitus). Erinevalt AAP_2019-st annab NICE_2018 ravijuhis soovitus ka juhaks, kui metüülfenidaat ei oma piisavaid ravitoimeid või ilmnevad häirivad kõrvaltoimeid. NICE_2018 ravijuhend annab soovitus, et juhul kui metüülfenidaadi toimed ei ole vähemalt 6 nädala jooksul terapeutilises doosis piisavad, siis võib ordineerida parema ravitulemuse saamise eesmärgil lisdeksamfetamiindimesülaati. Juhul kui lisdeksamfetamiindimesülaadil ilmneb hea ravivastuse juures unetuse kõrvaltoime, siis võib ordineerida lisdeksamfetamiini asemel deksamfetamiini. 5. aastastel lastel võib orineerida kas atomoksetiini või guanfatsiini ainult juhul, kui metüülfenidaat ja lisdeksamfetamiin ei omanud 6 nädala jooksul adekvaatsetes annustes toimeid või ilmses häirivaid kõrvaltoimeid. Eelnevate soovitus juures on oluline arvesse võtta, et nii NICE_2018 kui AAP_2019 ravijuhendi tõendus 5. aastaste laste medikamentoosse ravi soovitus osas on äärmiselt piiratud.</p> <p>CADDRA ATH ravijuhend andis üldsõnalisi soovitusi alla 6. aastaste ATH diagnoosiga laste medikamentoosseks raviks, kuid ei olnud kaasamiseks piisava kvaliteediga, st soovitus rajanesid ekspertarvamustele, mida toetati viidetega.</p> <p>Canadian ADHD Resource Alliance: Canadian ADHD Practice Guidelines, 4.1 Edition, Toronto ON; CADDRA, 2020.</p>	
--	--	--

Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KVALITEEDID
<ul style="list-style-type: none"> ○ Tühine ● Väike ○ keskmine ○ Suur ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	<p>Otsustamiseks, kas 5. aastastel ATH diagnoosiga lastel tuleb alustada medikamentooset ravi või mitte otsiti uuringuid, kuhu kaasati ATH diagnoosiga ilma kaasuvate neuroarenguliste häiretega (autism, vaimse arengu mahajäämus) 5. aastaseid või nooremaid lapsi. Võis kaasneda näiteks kõne-keele arenguhäire, ärevushäire, eliminatsioonihäire jne ning enamustes uuringutes välistati lapsed, kes juba said ATH ravimit või oli uuringuravim osutunud varasemalt ebaefektiivseks. Lisaks oli paljudes uuringutes laste ravimi faasi kaasamise eeltingimuseks läbimisel/läbitud psühhosotsiaalsed sekkumised, mis ei osutunud piisavalt tõhusaks või vajad raskes järgus ATH sümptomaatika kohest sekkumist ravimiga. Enamustes RCT uuringutes jäeti topeltpimedast faasist välja lapsed, kes avatud faasis/doosi ülestiitmise faasis ei saavutanud ravivastust või ilmses häirivaid kõrvaltoimeid.</p> <p>Järgnevalt on tulemused esitatud tulemusnäitajate ja ravimite kaupa:</p> <p>RAVIEFЕКТИVUSUS lühitoimelise metüülfenidaadi ravieffektivsus Lühitoimeline metüülfenidaadi tõhususe kohta ATH sümptomitesse vanema ja/või õpetaja täidetud küsimustike ning klinitistide hinnangute põhjal leiti 1 süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs (1), kus võrreldi mitte-medikamentooset sekkumist lühitoimelise metüülfenidaadiga. Lisaks leiti 1 RCT (randomiseeritud kontrollitud uuring) (2). Kokkuvõttes ei lisa 2018.a. RCT 2013.a. süstemaatilisele ülevaatele/metaanalüüsile olulist infot uuringu väga madala kvaliteedi tõttu. Täna päeval rajaneb lühitoimelise metüülfenidaadi ravieffektivsuse tõendus suure osas 2001. - 2003.a. läbi viidud PATS (The Preschool ADHD Treatment Study) uuringutulemustele (3, 4, 5, 6).</p>	<p>Kliinilise praktika põhjal ei saa ravimitega 5 aastastel väga head efekti, mis haakub tõendusmaterjaliga.</p>

Charach, 2013 süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs sisaldas PATS (The Preschool ADHD Treatment Study, 2001.-2003.a.) hea kvaliteediga valdavalt RCT üksikuuringuid (3, 4, 5, 6) ning lisaduvalt eraldiseisvaid keskmise kvaliteediga RCT ja crossover disainiga uuringuid (Firestine, 1998; Ghuman, 2009; Handen 1999; Heriot, 2007; Musten, 1997; Short, 2004). Charach, 2013 süstemaatilise ülevaatesse ja metaanalüüsi kaasati 1980.-2011. aasta <6. aastaste laste 55 erinevat uuringut, kes kannatasid kliiniliselt olulise teisihäiriva käitumise all, sh ATH, tõrges-trotslik käitumine, käitumishäire. Omavahel võrreldi vanema käitumusliku teraapiat (PBT), psühhosotsiaalseid sekkumisi kodus ja lasteasutuses ning metüülfenidaadi kasutamist. Metaanalüüsi sai läbi viia ainult PBT uuringutega (piisava kvaliteediga oli 8 uuringut). Metüülfenidaadi uuringutest oli metaanalüüsi kaasamiseks piisava kvaliteediga ainult 1 uuring (n = 144). Leiti, et vanema käitumusliku teraapia (PBT) puhul oli tõendatuse määr (8 RCT) teisihäiriva käitumise vähenemisele ja vanemlike oskuste paranemisele kõrge: SMD = -0,68; 95% CI -0.88 - (-0.47) ning uuringud olid homogeensed, oli doosist sõltuv toime ning puudusid kõrvaltoimed. Lühitoimelise metüülfenidaadi puhul oli tõendatuse määr (1 RCT, so PATS uuring) ATH käitumuslike eripärade vähenemise osas madal: SMD = -0.83; 95% CI -1.21 - (-0.44).

Van der Veen-Mulders, 2018 3,4-6-aastaste laste RCT University Medical Center Groningen (Holland) juures, kuhu kaasati 2011.-2015.a. ATH ja teisihäiriva käitumisega lapsed, kelle puhul oli eelnevalt vanemate käitumuslik teraapia olnud ebaefektiivne. Lapsed randomiseeriti 2-te gruppi: vanem-laps interaktsiooniteraapia (18 patsienti) ja lühitoimelise metüülfenidaadi gruppi (17 patsienti). Uuringusse kaasati ca poole vähem patsiente esialgu kavandatust ning uuringu jooksul langes välja teraapiagrupis 13 patsienti 18-st ning metüülfenidaadi grupist 7 patsienti 17-st. ATH sümptomite vähenemise osas (hinnatud The Conners Parent Rating Scale-Revised: Short Form (Conners 1997)) ei olnud vanema hinnangute põhjal kahe grupi vahel statistiliselt olulist erinevust (p = 0,108). Käitumuslike probleemide intensiivsuse vähenemine (hinnatud Intensity Scale of the Eyberg Child Behavior Inventory (Eyberg and Pincus 1999)) oli oluliselt suurem metüülfenidaadi grupis (pre-post mõju suurus (effect size) d = 1,50) võrreldes PCIT (vanem-laps interaktsiooniteraapia grupiga (d = 0,64); p = 0,020. Samas käitumisprobleemide arvu vähenemise osas ei olnud kahe grupi vahel statistiliselt olulist erinevust (p = 0,167). Uuringu kvaliteet oli väga madal.

Ghuman, 2009 RCT topeltpime uuring kaasas autismi või vaimse alaarenguga patsiente, kellel oli ATH sümptomeid ning leidis, et lühitoimeline metüülfenidaat vähendas ATH sümptomeid (hinnatud Conners' Parent Rating Scale-Revised ADHD Subscale abil) vähesel, kuid statistiliselt olulisel määral. Antud uuringutulemused on ATH üksikdiagnoosiga eelkooliealistele lastele üldistatav piiratud määral. Uuringu kvaliteet oli väga madal.

pikatoimelise metüülfenidaadi raviefektiivsus

Pikatoimelise metüülfenidaadi tõhususe kohta leiti üks 2 nädala pikkune USA topeltpime RCT uuring (7), kuhu kaasati 119 ATH diagnoosiga last vanuses 4a 0k- 5a 8k. Kokku randomiseeriti 90 last platseebo (50 last) ja pikatoimelise metüülfenidaadi (40 last) gruppidesse. Topeltpimedasse faasi sisenemise eeltingimuseks oli ebaefektiivne käitumuslik teraapia või hinnati lapse seisund koheselt medikamentooset ravi vajavaks. Ravielised RR väärtused pidid olema <95ts arvestades lapse vanust ja sugu. Topeltpimedast faasist arvati välja lapsed, kellel puudus avatud faasis metüülfenidaadile ravivastus või ilmnes häirivaid kõrvaltoimeid. Esmaseks tulemusnäitajaks oli ADHD RS IV koguskoor. Artiklist ei selgu, kas ADHD RS IV küsimustikku täitsid vanemad või uurijad. Topeltpimeda faasi lõpuks leiti, et erinevus pikatoimelise metüülfenidaadi grupi (n = 39) ja platseebo grupi (n = 50) keskmise erinevuse vahel oli -11,2 (95%CI = -18,0 - (-4,4); p = 0,002, st avatud faasis saavutatud raviefekt kadus topeltpimedas faasis tõenäolisemalt platseebo grupis kui pikatoimelises metüülfenidaadi grupis. Mõju määr (effect size) oli -1,1 pikatoimelise metüülfenidaadi kasuks, st minimaalne kliiniline olulisus. ADHD RS IV hüperaktiivsuse/impulsiivsuse alaskaala keskmine erinevus platseebo ja pikatoimelise metüülfenidaadi rühma keskmiste muutuste vahel oli -6,2 (95% CI = -9,8-(-2,6); p = 0,001 ja tähelepanu

alaskaala puhul vastavalt -5,0 (95% CI = -8,4 -(-1,6); p = 0,005, st statistiliselt oluline metüülfenidaadi kasuks. Topeltpimeda faasi lõpuks olid uurija hinnatud CGI-I (The Clinical Global - Improvement scale; madalam skoor tähendab suuremat paranemist) punktisummad oluliselt kõrgemad platseebogrupis võrreldes pikatoimelise metüülfenidaadi rühmaga (p = 0,045). Võrreldi ka käitumuslikke muutuseid vanemate hinnangute alusel kasutades Conners Early Childhood Behavior—Parent Short Response küsimustikku (Conners 2009) ning ei leitud erinevust platseeborühma ja pikatoimelise metüülfenidaadi rühma vahel. Uuringu kvaliteet oli kokkuvõttes madal. Tegemist oli ravimfirma poolt rahastatud uuringuga (Rhodes Pharmaceuticals L.P.).

lisdeksamfetamiindimesülaadi raviefektiivsus

Seoses ATH ravimite ametlike näidustuste puudumisega eelkooliealistel lastel, kuid teiselt poolt nende ravimite levinud kasutamisega nõuab FDA alates 2019. aastast kõigi uute ATH ravimite turule lubamiseks ka annustamise ja ohutusuuringuid lastel alates 4. eluaastast (Wigal, 2020). Selle tõenäoliseks tulemuseks on näiteks lisdeksamfetamiindimesülaadi 2. faasi ja 3. faasi uuringud vastavalt 2020.a. ja 2022.a.

Childress, 2022 on 3. faasi lisdeksamfetamiindimesülaadi ravimuuring, mis kaasas 199 ATH diagnoosiga 4-5-aastast last. Tegemist on paralleelgruppidega fikseeritud doosi (LDX 5, 10, 20, 30 mg) platseebo kontrollitud topeltpimeda uuringuga. Keskmine LDX doos oli kõigi gruppide peale 11,2 +/- 6,28 mg. Uuringul oli kokku 4 faasi: (1) skriining ja 'washout' (1-3ndl) , (2) doosi ülestiirimine (3 ndl), (3) säilitusfaas (3 ndl), (4) follow-up (3 ndl). Kaasati lapsed, kes olid läbinud eelnevalt psühhosotsiaalsed sekkumised või vajas seisund kohest ravimiga alustamisest. Välistati kaasuvad psüühikahäired (sh tõrges-trotslik käitumine) ning kaasuvad KNS toimivad ravimid. Uuringust langes välja 41 last (kõrvaltoimete tõttu n = 10). Tulemusena leiti, et vanema ADHD-RS-IV-PS-TS koguskoori 'least squares' (LS) keskmine muutus 6.ravinädala lõpuks oli platseeborühma ja koondatud lisdeksamfetamiindimesülaadi rühma (LDX 10, 20, 30 mg) vahel -5,9 (95% CI -11,01 -(-0,78); p = 0,0242; mõju määr ES = -0,43). CGI-I skoori 'least squares' (LS) keskmine muutus oli 6. ravinädala lõpuks platseeborühma ja koondatud lisdeksamfetamiindimesülaadi rühma (LDX 10, 20, 30 mg) vahel -0.6 (95% CI -1.03-(-0.16); p = 0,0074; mõju määr ES = -0,52). Kokkuvõttes oli tegemist madala kvaliteediga uuringuga, kuna uuringus olid väga laiad usaldusvahemikud ning tegemist oli ravimfirma rahastatud uuringuga (Shire Development, LLC, Lexington, MA, a member of the Takeda group of companies). Uuringu kvaliteet oli kokkuvõttes madal.

Sarnased tulemused saadi samade autorite ja rahastajate poolt lisdeksamfetamiindimesülaadi 2. faasi ravimiuuringus (Childress, 2020), kuhu kaasati 24 patsienti. Uuringu kvaliteet oli kokkuvõttes väga madal.

Täiendavalt on lisdeksamfetamiindimesülaadiga viidud läbi 52-nädala pikkune avatud disainiga ohutusuuring (Childress, 2022), mis hindas ka ravitoimeid. Uuringul oli 4 perioodi: skriinimine ja 'washout', doosi optimeerimine, säilitusfaas ja ohutuse 'follow-up'. Kaasati 115 ATH diagnoosiga ja ADHD Rating Scale-IV Preschool versiooni (ADHD-RS-IV-PS-TS) koguskooriga ≥ 24 (tüdrukud) or ≥ 28 (poisid) ja Clinical Global Impressions-Severity skooriga ≥ 4 4-5-aastased lapsed. Eelnevalt pidi olema läbitud mitte-farmakoloogiline sekkumine või pidi sümptomaatika olema piisavalt tõsine, et oleks näidustatud kohene ravi stimulandiga. Patsiendid said 1x/die lisdeksamfetamiindimesülaati optimeeritud doosi annuses 5-30mg. LDX annus oli 5, 10, 15, 20 ja 30 mg 1 (0.9%), 12 (10.6%), 21 (18.6%), 26 (23.0%) ja 53 (46.9%) patsiendil vastavalt. Doosi optimeerimise faasis pidi kaasatud patsientidel leidma aset ADHD-RS-IV-PS-TS skoori paranemine $>30\%$ ja olema CGI-I skoor 1 või 2 ning kõrvaltoimed ei tohtinud olla häirivad. Uuringu lõpuks vähenes kliinitsisti hinnangu alusel ADHD-RS-IV-PS koguskoor -24,2 +/- 13,34 punkti võrra, mis tähendab kokkuvõttes ravi jooksul ATH sümptomite vähenemist. Väga palju või palju paranes CGI-I skaala alusel uuringu lõpuks 73,6% patsientidest. Uuringu kvaliteet oli madal. Uuringu rahastajaks oli ravimifirma (Shire Development, LLC, Lexington, MA, a

member of the Takeda group of companies).

atomoksetiini raviefektiivsus

Atomoksetiini tõhususe kohta leiti 1 RCT (Kratochvil, 2011) ja 2 jälgimisuuringut (Ghuman, 2009; Kratochvil, 2007). Uuringud on madala kuni väga madala kvaliteediga. Kokkuvõttes kõigis 3-s uuringus paraneb atomoksetiiniga ATH sümptomaatika (va õpetaja hinnang 12 lapsega pilootuuringus Ghuman, 2009), kuid funktsionaalses paranemises on atomoksetiiniga tulemused vasturääkivamad, näiteks ei leitud atomoksetiini ainsas RCT-is, et oleks toimunud oluline muutus laste seisundis.

Lühikokkuvõtte atomoksetiini tõhususeuuringutest:

Kratochvil, 2011 topeltpime 8 nädala pikkune RCT kaasas 3 keskusest 101 ATH diagnoosiga 5-6-aastast last (keskmine vanus 6,01 (SD = 0,55)). Kuna koguti ka õpetajate hinnanguid, siis pidid lapsed käima kollektiivis vähemalt 2 päeva nädalas. 9 last oli eelnevalt saanud ravi stimulandiga. Uuringust langes enne ravimi faasi algust välja 8 last, ITT (intention-to-treat) analüüsi kaasati 93 last. Ravimifaasist langes välja enne lõppu veel 18 last (8 atomoksetiini ja 10 platseebo rühmast). Atomoksetiini grupis oli keskmiseks ravimidoosiks 1,4 mg/kg (SD = 0,4) ning platseeborühmas 1,5mg/kg (SD = 0,3). Mõlemas grupis tiitriti doosid üles 5 nädala jooksul. Igast visiidist ca pool aega pühandati psühhoedukatsioonile ja kasvatuslike soovitusete andmisele vastavalt koostatud infolehtedele. Vanema ADHD-RS (ADHD Rating Scale) koguskoori keskmine erinevus uuringurühmade vahel oli MD = -7,3 (95% CI = -13,7 -(-0,9); p = 0,009; mõju määr = 0,7). Statistiliselt oluline erinevus oli uuringugruppide vahel nii ADHD-RS tähelepanupuudulikkuse (p = 0,002) kui ka hüperaktiivsuse/impulsiivsuse (p = 0,005) alaskaalade osas. Erinevus gruppide vahel ilmnas 6. nädalaks. Õpetaja ADHD-RS koguskoori keskmine erinevus uuringurühmade vahel oli statistiliselt ja kliiniliselt oluline (p = 0,02; mõju määr = 0,6). Statistiliselt oluline erinevus oli uuringugruppide vahel õpetaja hinnangu põhjal ainult tähelepanupuudulikkuse alaskaala osas (p = 0,04), kuid mitte hüperaktiivsuse/impulsiivsuse (p = 0,08) alaskaala osas. Uuringu lõpuks ei olnud uuringurühmade vahel olulist erinevust uurija hinnatud CGI-I (Clinical Global Impression–Improvement) ja CGI-S (Clinical Global Impression–Severity) tulemuste muutuste osas. Uuringu kvaliteet oli kokkuvõttes madal.

Kratochvil, 2007 oli USA-s 3 keskuses läbiviidud avatud disainiga atomoksetiini pilootuuring, mis värbas ATH diagnoosiga 22 last vanuses 5-6-aastat (keskmine vanus 6.06 (SD = 0.58)). Uuring oli ühe-faasiline: 8 nädala pikkune atomoksetiini järk-järgulise annuse ülestiitrimisega 0,5mg/kg/die->1,8mg/kg/die, millega paralleelselt toimus 8-nädalane vanemlusprogramm. Atomoksetiini päevane keskmine annus oli 1,25 mg/kg/die, SD = 0,35, vahemik 0,47–1,88 mg/kg/die. Uuringu lõpetas 90,9% lastest. Esmaseks tulemuseks seati ravimi efektiivsus, mida hinnati uurija poolt koos vanemaga täidetud ADHD-IV-RS, CGI-S, CGI-I ja CGAS (Children's Global Assessment Scale) küsimustike põhjal. Uuringu jooksul vähenes ADHD-IV-RS koguskoor keskmiselt 20,68 punkti võrra (SD = 12.80; p < 0,001), tähelepanupuudulikkuse alaskaala skoor 10,18 punkti võrra (SD = 7,48; p < 0,001) ja hüperaktiivsuse/impulsiivsuse alaskaala skoor 10,50 punkti võrra (SD = 7,04; p < 0.001). CGI-S oli uuringu lõpuks paranenud 82%-il patsientidest (95% CI, 66–98%) ja CGAS skoor paranes keskmiselt 18,91 punkti (SD = 12,20, p < 0,001). CGI-I hinnangute põhjal toimus paranemine vähemalt minimaalsel määral 86% patsientidest (95% CI, 72–100%). Uuringu kvaliteet oli kokkuvõttes väga madal.

Ghuman, 2009 oli prospektiivne naturalistlik avatud 10 nädala pikkune pilootuuring, mis kaasas ATH diagnoosiga (kombineeritud või valdavalt hüperaktiivne/impulsiivne alatüüp) 9 poissi ja 3 tüdrukut vanuses 3,5-5,8-aastat. Kõik uuritavad said atomoksetiini, mille annus tiitriti üles kuni 1.8 mg/kg/die (max 40mg/die). Patsiendid võisid jätkata paralleelselt psühhosotsiaalsete sekkumistega. Uuringul oli 2 faasi - 6 nädalane ülestiitrimise ja annuse optimeerimise faas ning 4-nädalane säilitusannuse faas. Atomoksetiiniga alustas ravi 13 last ning uuringu lõpetas kokku 4 last. ITT analüüsis vähenes vanema täidetud punktisumma SNAP-IV-HI küsimustikus keskmiselt 10,16 +/- 7,3 punkti võrra (p = 0,0005; effect

size ehk mõju määr (Cohen $d = 1,54$). 75% lastest said hea ravivastuse (määratletud kui SNAP-IV-HI skoori alanemine $>30\%$ ja uurija täidetud CGI-I skaalal hinnang 'palju paranenud' või 'väga palju paranenud'). Uurija täidetud C-GAS skoor paranes uuringu lõpuks oluliselt ($p < 0,001$) keskmiselt punktisummalt 49,9 +/- 3,7 uuringu lõpuks 60,0 +/- 9,0 punktisummale. See-eest õpetaja täidetud SNAP-IV HI/IA, ATH ja tõrges-trotslikkuse alaskaalade tulemustes ei olnud uuringu lõpuks toimunud olulist muutust ($n = 7$). Samas kui vanema täidetud SNAP-IV IA, ATH ja tõrges-trotslikkuse punktisummad olid uuringu lõpuks statistiliselt oluliselt väikemad võrreldes uuringusse sisenemisega. Uuringu kvaliteet oli kokkuvõttes väga madal.

guanfatsiini raviefektiivsus

Guanfatsiini tõhusust ATH/hüperaktiivsuse sümptomitesse on hinnatud senini ühes uuringus, mis kaasas 5-14-aastaseid primaarselt pervasiivse arenguhäirega lapsi (Scahill, 2015). Kuigi leiti, et kliinitsisti hinnatud ADHD-RS punktisummad paranesid guanfatsiiniga oluliselt rohkem kui platseeboga, siis ei saa tulemusi üldistada eelkooliealistele ATH üksikdiagnoosiga lastele, kuna ei teostatud eraldi vanusegruppide analüüsi ning kaasatud lastel oli kaasuv neuroarenguline häire.

klonidiini raviefektiivsus

Kaudselt annab klonidiini toimete kohta eelkooliealistel lastel aimu India prospektiivne jälgimisuuringust (Vaidyanathan, 2020), mis viidi läbi Lõuna-India 3. ravietaapi kliinikus. Uuringusse kaasati 2017. - 2018.a. vältel kliinikusse pöördunud 2,5-6-aastased ATH diagnoosiga lapsed. Kokku kaasati 19 last vanemate käitumuslikku teraapiasse ning 37 last kombineeritud (ravim+ vanemate käitumuslik teraapia) rühma. Välja langes 5 last. Kombineeritud grupis said enamus lastest klonidiini, sh 37-st lapsest 11% metüülfenidaati, 45% klonidiini, 11% atomoksetiini, 5% risperidooni monoterapiana ja 23% risperidooni lisanduvalt ATH spetsiifilisele ravimile. Nii teraapia- kui ka kombineeritud gruppides vähenes ATH sümptomite intensiivsus (hinnatud Conner's abbreviated rating scale) 12. ravinädalaks statistiliselt olulisel määral ($p < 0,001$), kuid muutus oli suurem kombineeritud grupis ($p = 0,013$). Uuringu kvaliteet oli väga madal.

ELUKVALITEET

metüülfenidaat

Eraldi elukvaliteeti tulemusnäitajana sisaldavaid ravimiuuringuid eelkooliealistel ATH diagnoosiga lastel ei leitud. Leiti 1 uuring, millest võib kaudselt elukvaliteeti järeldada (8).

Antud uuring hindas põletustraumade esinemissagedust metüülfenidaati saavatel ja mittesaavatel ATH diagnoosiga lastel. Uuringusse kaasati Taiwani riiklikus ravikindlustusregistris olevad <18 -aastased ATH-diagnoosiga patsiendid ($n=90\ 634$) ajavahemikul 2006-2013.a. ning neid jälgiti kuni põletuse tekkeni, surmani, 18. eluaastani või uuringu lõpuni. ATH patsiendid jaotati 3 gruppi vastavalt metüülfenidaadi kasutamise kumulatiivsele kestusele: 0 päeva (22 347 patsienti), <90 päeva (17 766 patsienti) and ≥ 90 päeva (50 521 patsienti). Järeldati, et 50,8% põletustraumadest oleksid ATH patsientidel välditavad, kui nad tarvitsid metüülfenidaati. Kohandatud ohumäär (hazard ratio) <6 aastastel lastel oli vastavalt metüülfenidaadi kasutamise kestusele: 0 päeva HR = 1,00; <90 päeva HR = 0,55 (95% CI 0,46–0,64; $p < 0,0001$) ja ≥ 90 päeva HR = 0,32 (95% CI 0,28–0,37; $p < 0,0001$). Lisaanalüüsid leiti kogu kohordis positiivne seos metüülfenidaadi kasutamise kestuse ja põletustrauma riski vähenemise vahel: põletustrauma risk vähenes 30% kui metüülfenidaati oldi kasutatud <90 päeva ning risk vähenes 57% kui metüülfenidaati oldi kasutatud ≥ 90 päeva. Samale tulemusele jõuti ka vanusepõhises analüüsis. Uuringu kvaliteet oli kokkuvõttes madal.

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Suur ● keskmine ○ Väike ○ Tühine ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	<p>ATH medikamentoosse ravi soovimatu mõju eelkoolieas on määratletav peamiselt häirivate kõrvaltoimete ja ravimi ohutusega. Rohkem infot on teada ATH ravimite akuutsete kõrvaltoimete ja ohutuse kohta ning oluliselt vähem pikemaajaste kõrvaltoimete kohta. Kokkuvõttes on eelkooliealistel lastel leitud ATH ravimite kasutamisel kõrvaltoimede sagedamini võrreldes kooliealistega. Samas kõrvaltoimete raskusaste on kerge kuni mõõdukas ning raskeid kõrvaltoimeid esineb harva. Tõsiseid kõrvaltoimeid on raporteeritud väga harva, kuid uuringupopulatsioonid on veel olnud suhteliselt väikesed, mis seab piirangud harvaesinevate, kuid tõsiste kõrvaltoimete avastamisele. Kõigi antud küsimust puudutavate uuringute ülesehitus sisaldas medikamentoosse ravi eeldusena psühhosotsiaalsete sekkumiste varasemat ebaefektiivsust või võimaldati psühhosotsiaalseid sekkumisi paralleelselt ravimiga. Seetõttu ei ole medikamentoosse ravi soovimatuks mõjaks hinnatud efektiivsete psühhosotsiaalsete sekkumiste hilinemist/ärarajäämist.</p> <p>KÕRVALTOIMED JA OHUTUS</p> <p>Lühitoimeline metüülfenidaat Lühitoimelise metüülfenidaadi kõrvaltoimete andmed eelkooliealistel lastel pärinevad valdavalt kuni 12-nädala pikkustest RCT või randomiseeritud kontrollitud crossover disainiga uuringutest. Metüülfenidaadi omistatud kõrvaltoimed esinevad ka platseeborühmas, kuid on sagedasemad ja tugevamad lühitoimelise metüülfenidaadi suuremate annuste korral. Lühitoimelise metüülfenidaadi rühmas esines platseeborühmast sagedamini alanenud söögiisu, unehäireid, sotsiaalset eemaletõmbumist, letargiat, kõhuvalu, ärrituvust ja tagasilöögi fenomeni. Annuse tõstmise ajal esines alanenud söögiisu, uinumiskasvudeid ja kaalulangust sagedamini metüülfenidaadi rühmas võrreldes platseeborühmaga. Eelkooliealised lapsed katkestavad annusest sõltuvate kõrvaltoimete tõttu ravi sagedamini kui kooliealised lapsed. Greenhill' 2006 raporteeris, et PATS/ The Preschool ADHD Treatment Study cross-over faasis raporteeriti kõrget vererõhku 8 juhul (n = 165) ning tahhükardiat 1 juhul (n = 165). Üksikutel lastel esines mööduvaid vererõhu ja pulsi ühekordseid tõuse (Wigal, 2006). Lühitoimelise metüülfenidaadi puhul on olemas andmed ka 1 aasta vältinud avatud säilitusannuse uuringust (PATS/The Preschool ADHD Treatment Study)(Swanson, 2006 ja Wigal, 2006), kus ilmnes lühitoimelist metüülfenidaati tarvitavatel lastel pikkuskasvu kiiruse aeglustumine 20% ning eeldatava kaaluübe vähenemine 50%. 10-kuuses säilitusannuse faasis esines metüülfenidaadi rühmas sagedamini unehäireid ja söögiisu alanemist, kuid muude kõrvaltoimete sagedus vähenes aja jooksul (Wigal, 2006). Ca 50% patsientidest, kes sisenesid PATS uuringu lühitoimelise metüülfenidaadi esimesse, st katse faasi, lõpetasid 10 kuud vältinud uuringu. Kokku 14%-il patsientidest oli katkestamise põhjuseks ravimi kõrvaltoimed.</p> <p>pikatoimeline metüülfenidaat Pikatoimelise metüülfenidaadi kõrvaltoimete ja ohtuse andmed pärinevad ühest 2 nädala pikkusest RCT-st (n = 90)(Childress, 2020) ja 1 aasta pikkusest jälgimisuuringust (n = 89)(Childress, 2022). RCT (Childress, 2020) avatud faasis kestusega 6 nädalat koges 79.8% patsientidest kerge või keskmise raskusega kõrvaltoimet (n = 90). Sagedastemaks kergeteks ja mõõdukateks kõrvaltoimeteks olid alanenud söögiisu (18.5%), unetus (15.1%), kehakaalu alanemine (14.2%), ja ärrituvus (13.4%). 1 patsient koges rasket unetust. 2 nädala pikkuses topeltpimedas faasis koges kõrvaltoimeid 25,6% pikatoimelist metüülfenidaati saavatest lastest ning 12,0% platseeborühma lastest. Metüülfenidaadiga seotud sagedastemaks kõrvaltoimeteks topeltpimedas faasis olid hüpertensioon (7,7%), emotsionaalne tuimenemine, negativism, pollakiuuria, onühhofaagia, alanenud söögiisu ja tahhükardia (kõik 2,6%). 13 patsienti jättis uuringu pooleli kõrvaltoimete tõttu, seejuures 12-l patsiendil olid kerged kuni mõõdukad kõrvaltoimeid. 1-l patsiendil oli kõrvaltoimeks raske järgus emotsiooni düsregulatsioon.</p>	

Childress, 2022 ühe aastase kestvusega jälgimisuuringus pikatoimelise metüülfenidaadiga oli keskmine raviannus 1,6 (+/-0,62) mg/kg (vahemik 0,4 - 1,7 mg/kg). 12 kuu jooksul raporteeriti raviga seoses kõrvaltoimeid 287 juhul kokku 73,0% patsientidest (n = 89). 89,9% kõrvaltoimetest olid kerged kuni mõõdukad. 10 last raporteeris 11-st kõrvaltoimest, mis olid rasked: unetus, agressiivsus, ärevus, onühhofaagia, negativism, emotsionaalne tuimenemine, alanenud söögiisu, somnolentsus ja 2-l juhul peavalu. 1-l lapsel ilmnisid suitsiidmõtted, mida uurijad ei seostanud ravimiga, kuid mida hinnati raskeks. Enne uuringu lõppu lõpetas kõrvaltoimete tõttu ravi 11% patsientidest: kaalulangus (n = 2), afektlabiilsus (n = 1), agressiivsus (n = 1), hallutsinatsioonid (n = 1), ärrituvus (n = 1), suitsiidmõtted (n = 1), tikid (n = 1), tahhükardia (n = 1), and taktilised hallutsinatsioonid (n = 1), sealjuures raskeks kõrvaltoimeks loeti uurijate poolt ainult agressiivsust. Kõrvaltoimed, mille tõttu uuring katkestati olid kerged kuni mõõdukad ning ei olnud doosist sõltuvad.

lisdeksamfetamiindimesülaat

Childress, 2022 RCT (n = 199) 3. faasi 6 nädala pikkusest ravimiuuringust langes kõrvaltoimete tõttu välja 10 patsienti. Kõrvaltoimeid esines 46,6% patsiendil lisdeksamfetamiini rühmast vs 42,2% platseeborühmast. Kõrvaltoimed olid kerged kuni mõõdukad. Tõsiseid kõrvaltoimeid ei esinenud. Sagedasemateks kõrvaltoimeteks olid alanenud söögiisu (ravimi rühmas 13,7% vs platseebo rühmas 8,9%) ja ärrituvus (vastavalt 9,6% vs 0%). Kõrvaltoimete tõttu uuringu katkestamist esines ravimi rühmas 5,5% ja platseeborühmas 4,4%. Lisdeksamfetamiini rühmas olid vererõhu ja pulsisageduse tõus ning kaalulangus numbriliselt suurem kui platseeborühmas (väga laiad veapiirid).

Täiendavalt on lisdeksamfetamiindimesülaadiga viidud läbi 52-nädala pikkune avatud disainiga ohutusuuring (Childress, 2022), Uuringu lõpetas 61.1% osalejatest. Kõrvaltoimed avaldusid 76.1% osalejatest, seejuures ei raporteeritud tõsiseid kõrvaltoimeid. Kõige sagedasemaks kõrvaltoimeks oli alanenud söögiisu, mida esines 15,9%-il osalejatest. Keskmine muutus ± standardhälve (SD) elulistes näitajatest ja kaalu osas oli uuringu algusest kuni 52-ravinädala lõpuni või enneaegse katkestamiseni (n = 101): süstoolse vererõhu puhul 1,9 ± 7,73 mmHg, diastoolse vererõhu puhul 3.1 ± 7.58 mmHg, pulsi puhul 4.7 ± 11.00, ja kehakaalu puhul 0.6 ± 1.38 kg.

atomoksetiin

Atomoksetiini kõrvaltoimete ja ohutuse andmed pärinevad 8-10 nädala pikkusest ühest RCT-st (n = 101) (Kratochvil, 2011) ja 2-st jälgimisuuringust (n = 12) (Ghuman, 2009); (n = 22) (Kratochvil, 2007). Kratochvil, 2011 uuringus leiti statistiliselt oluline muutus keskmise kaaluliibe osas atomoksetiini -0,2kg (SEM = 0,1) ja platseeborühmas 0,6kg (SEM = 0,2) (p = 0,0006), mis aga ei olnud kliiniliselt oluline. Atomoksetiini rühmas esines statistiliselt oluliselt rohkemal määral kergel kuni mõõdukal tasemel alanenud söögiisu (p = 0,008), gastrointestinaalseid vaevuseid (p = 0,02) ja sedatsiooni (p = 0,02). Ei leitud erinevust vererõhu ega pulsisageduse osas.

Jälgimisuuringutes oli sagedasteks kõrvaltoimeteks emotsionaalne labiilsus ja alanenud söögiisu. Kratochvil, 2007 jälgimisuuringus esines statistiliselt oluline kaalulangus keskmiselt 1,04 kg (SD = 0,80, p < 0.001) ning statistiliselt oluline süstoolse vererõhu tõus 2,98 mmHg võrra (SD = 5,68; p = 0,03).

klonidiin

Vaidyanathan, 2018 jälgimisuuringus said klonidiini 84% patsientidest (n = 21). Kõige sagedasem klonidiini kõrvaltoime oli sedatsioon, mis esines 24%-il patsientidest (n = 6) ning püsis ühel patsiendil üle 12 nädala.

guanfatsiin

Scahill, 2015 uuringu põhjal oli autistlikel ATH sümptomitega 5-14-aastastel lastel sagedasteks kõrvaltoimeteks uimasus, väsimus ja alanenud söögiisu. Ei olnud olulisi muutuseid EKG-s, vererõhus ja pulsisageduses.

Tõendatuse kindlus		
Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Väga madal <input checked="" type="radio"/> madal <input type="radio"/> keskmine <input type="radio"/> väga <input type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad 	<p>2013.a. süstemaatiline ülevaade/metaanalüüs leidis, et lühitoimelisel metüülfenidaadil on olemas veenvad toimed ATH sümptomitesse, kuid tõendus on kokkuvõttes madal pärinedes mõnest RCT-st ja cross-over disainiga uuringust. Vahepealsel ajal ei ole juurde lisandunud tõendatuse hinnangut tõstvaid uuringuid.</p> <p>Pikatoimelise metüülfenidaadi osas on lisandunud 1 väga lühikese kestusega RCT ning 12 kuu pikkune avatud säilitusannuse uuring, mis oli madala kvaliteediga.</p> <p>Lisdeksamfetamiini efektiivsust on näidatud ühes RCT ja 2-s jälgimisuuringus, mis aga olid kõik ravimifirma rahastatud uuringud ja seetõttu suure nihke tõenäosusega.</p> <p>Atomoksetiini raviefektiivsuse uuringud on madala kuni väga madala kvaliteediga.</p> <p>Klonidiini ja guanfatsiini tõendus kasutamisel eelkooliealistel lastel on äärmiselt piiratud ja kaudne.</p>	<p>Umbes pooled olid juhuslikustatud uuringud ja ülejäänud jälgimisuuringud. Pooled pigem väga madalad ja pooled madalad. Arvestades valimi konteksti (5aastased) ja disaini, siis järeldatakse, et pigem madal tõendatuse aste.</p>
Väärtushinnangud		
Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> oluline ebakindlus või varieeruvus <input type="radio"/> võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus <input type="radio"/> oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub <input type="radio"/> oluline ebakindlus või varieeruvus puudub 	<p>Väärtushinnanguid kajastavaid artikleid eraldi ei otsitud.</p> <p>PATS/The Preschool ADHD Treatment Study uuringus ennustas lapse jätkamist uuringu 8. faasis, so viimases ehk säilitusfaasis vanemate eelistus ravisekkumise osas (medikamentoosne vs mitte-medikamentoosne) ning vanemate mure lapsel esinevate kõrvaltoimete pärast (1).</p> <p>Eelkooliealiste laste ATH ravimiuuringutest on patsientide väljalangemise osakaal informeeritud nõusoleku tagasivõtmise tõttu märkimisväärne, mis viitab vanemate ambivalentsele hoiakule.</p>	<p>Vanemate arvamused võivad erineda - on neid, kes pooldavad ravimeid ja neid, kes ei poolda.</p>
Mõjude tasakaal		
Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahakord viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> soosib võrdlust <input type="radio"/> pigem soosib võrdlust <input type="radio"/> ei soosi sekkumist ega võrdlust <input checked="" type="radio"/> pigem soosib sekkumist <input type="radio"/> soosib sekkumist <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda 	<p>ATH ravimitel on eelkooliealiste laste ATH sümptomitesse olemas veenev toime, kuid sekkumise vastu räägivad sagedased kõrvaltoimed ning vähemveenvamad andmed üldise funktsioneerimistaseme/toimetuleku paranemisele.</p>	<p>5. aastastel ATH diagnoosiga lastel võib kasutada medikamentooset ravi juhul, kui vaatamata mitte-farmakoloogilistele sekkumistele püsivad olulised toimetulekuraskused kahes või enamis keskkonnas.</p>

Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> suur kulu<input type="radio"/> keskmine kulu<input type="radio"/> mitteamvestatav kulu ja sääst<input type="radio"/> keskmine sääst<input type="radio"/> suur sääst<input type="radio"/> Varieerub<input checked="" type="radio"/> Ei oska öelda	Kaasatud uuringutes ei ole ressursivajadusi käsitletud.	<p>Ravimi ordineerimisele lisanduvad ka ravi jälgimisega seotud personali- ja materjalikulud.</p> <p>Arvestades, et hetkel 5-aastased lapsed üldjuhul ei saa Eestis ravim-sekkumist, siis ravimi kasuks soovitusel andmisel suurenevad kulud ravimitele ja nende tarvitamise jälgimisele, kuid see kulu ei ole suur.</p> <p>Tugiisikute koormus väheneb, kuid loobuda neist ei ole mõistlik. Laps saab käia kollektiivis ja vanem saab käia tööl.</p>

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusaste?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Väga madal<input type="radio"/> madal<input type="radio"/> keskmine<input type="radio"/> väga<input checked="" type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad	Ressursikulu osas eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.	

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> soosib võrdlust<input type="radio"/> pigem soosib võrdlust<input type="radio"/> ei soosi sekkumist ega võrdlust<input type="radio"/> pigem soosib sekkumist<input type="radio"/> soosib sekkumist<input type="radio"/> Varieerub<input checked="" type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad	Kulutõhususe osas eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.	

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
-------	---------------------------	-------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ○ vähendab võrdsust ○ tõenäoliselt vähendab võrdsust ● tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust ○ tõenäoliselt suurendab võrdsust ○ suurendab võrdsust ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	Tervisevõimaluste võrdsuse osas eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.	Kõigil on võimalus ravi saada. Raviteekonnale sisenemisel võrdsust ei mõjuta, aga raviteekonna kulgemist võib mõjutada. Ravimite hinnad on erinevad, kallimad ei pruugi olla kõigile kättesaadavad.
---	---	---

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ei ○ Pigem ei ● Pigem jah ○ jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	Vastuvõetavuse osas eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.	Valmisolek ravimi kasutamiseks on erinev, aga on pigem vastuvõetav.

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ei ○ Pigem ei ● Pigem jah ○ jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	Teostatavuse osas eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.	Soodusravimite nimekirjas on pikatoimeline metüülfenidaat ja atomoksetiin. Kõik teised (nt lühitoimeline metüülfenidaat) puuduvad soodusravimite nimekirjast, aga müügiluba on neil olemas. Klonidiin, lisdeksamfetamiindimesülaat on müügiluba.

OTSUSTE KOKKUVÕTE

PROBLEEM	OTSUS						
	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVITUD MÕJU	Tühine	Väike	keskmine	Suur		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVIMATU MÕJU	Suur	keskmine	Väike	Tühine		Varieerub	Ei oska öelda
TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
VÄÄRTUSHINNANGUD	oluline ebakindlus või varieeruvus	võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus	oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub	oluline ebakindlus või varieeruvus puudub			
MÕJUDE TASAKAAL	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	Ei oska öelda

OTSUS							
VAJAMINEVAD RESSURSID	suur kulu	keskmine kulu	mittearvestatav kulu ja sääst	keskmine sääst	suur sääst	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVATE RESSURSSIDE TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
KULUTÕHUSUS	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	kaasatud uuringud puuduvad
VÕRDESED VÕIMALUSED	vähendab võrdsust	tõenäoliselt vähendab võrdsust	tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust	tõenäoliselt suurendab võrdsust	suurendab võrdsust	Varieerub	Ei oska öelda
VASTUVÕETAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
TEOSTATAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda

SOOVITUSE LIIK

Tugev soovitus mitte teha <input type="radio"/>	Nõrk soovitus sekkumise vastu <input type="radio"/>	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt <input type="radio"/>	Nõrk soovitus sekkumise poolt <input checked="" type="radio"/>	Tugev soovitus teha <input type="radio"/>
--	--	---	--	--

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Charach A, Carson P, Fox S et al. Interventions for preschool children at high risk for ADHD: a comparative effectiveness review. *Pediatrics*; 2013.
2. van der Veen-Mulders L, van den Hoofdakker BJ, Nauta MH, Emmelkamp P et al. Methylphenidate Has Superior Efficacy Over Parent-Child Interaction Therapy for Preschool Children with Disruptive Behaviors. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; 2018.
3. Abikoff HB, Vitiello B, Riddle MA, et al. Methylphenidate effects on functional outcomes in the Preschoolers with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATS). *J Child Adolesc Psychopharmacol*; 2007.
4. Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 2006.
5. Swanson J, Greenhill L, Wigal T, et al. Stimulant-related reductions of growth rates in the PATS. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 2006.
6. Wigal T, Greenhill L, Chuang S, et al. Safety and tolerability of methylphenidate in preschool children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 2006.
7. Childress AC, Findling RL, Wu J. Lisdexamfetamine Dimesylate for Preschool Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; 2020.
8. Chen VC, Yang YH, Yu Kuo T et al. Methylphenidate and the risk of burn injury among children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Epidemiol Psychiatr Sci*; 2020.