

Autor(id): Mailis Liiv

Küsimus: Kas ATH diagnoosiga 5. aastastel lastel kasutada medikamentoosset ravi või mitte parema ravitulemuse saamiseks?

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	medikamentoosset ravi	ravimi mittekasutamist	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Ravimi efektiivsus (klonidiin, metüülfenidaat, atomoksetiin, risperidoon) (järelkontroll: 12 nädalat; hinnatud millega:: Conner's abbreviated rating scale)

1 <sup>1.a,b</sup>	jälgimisuuringud	väga suur <sup>c</sup>	väike	väike	väga suur <sup>d</sup>	puudub	2,5-6-aastastel ATH diagnoosiga lapsed. Kokku kaasati 19 last vanemate käitumusliku teraapiasse ning 37 last ravim+ vanemate käitumusliku teraapiasse. Välja langes 5 last. Kombineeritud grupis said 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 ( $p < 0.001$ ) ning muutus oli suurem kombineeritud (ravim+teraapia) grupis ( $p = 0,013$ ). Artiklis on esitatud sekkumiste toime ATH sümptomitesse ja toimetulekule igapäevaeluga graafiliselt. Ei ole välja toodud küsimustike numbrilisi väärtuseid ega usaldusvahemikke.	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
--------------------	------------------	------------------------	-------	-------	------------------------	--------	--	--------------------	------------

Ravimi efektiivsus (lühitoimeline metüülfenidaat) (järelkontroll: keskmine 12 nädalat; hinnatud millega:: The Conners Parent Rating Scale-Revised: Short Form (Conners 1997))

1 <sup>2.e</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>f</sup>	väike	väike	väga suur <sup>d</sup>	puudub	Vanema täidetud CPRS-R-S: PCIT (vanem-laps interaktsiooniterapia) sekkumise eelselt: keskmine 24,8 (SD = 6,56), vahemik = 11–34 ning järgselt keskmine 23,3 (SD = 5,87), vahemik = 14–34; $p = 0,317$ Metüülfenidaadi grupp: sekkumise eelselt: keskmine 22,3 (SD = 6,71), vahemik = 8–31 ning järgselt keskmine 18,8 (SD = 8,50), vahemik = 0–34; $p = 0,031$ . ATH sümptomite vähenemise osas ei olnud kahe grupi vahel statistiliselt olulist erinevust ( $p = 0,108$ )	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	------------------------	--------	--	--------------------	------------


Ravimi (lühitoimeline metüülfenidaat) vs sekkumise efektiivsus (süsteemaatiline ülevaade ja metaanalüüs)

1 <sup>3.g</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur <sup>h</sup>	suur <sup>i</sup>	puudub	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) ning kõrvaltoimed olid mõõduvad.	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------------------	--------	---	---------------	------------


Ravimi efektiivsus (lühitoimeline metüülfenidaat) (järelkontroll: keskmine 12 nädalat; hinnatud millega:: Conners' Parent Rating Scale-Revised-DSM-IV-ADHD alaskaala; Clinical Global Impression - Improvement skaala, Children's Global Assessment Scale)

1 <sup>4.k</sup>	randomiseeritud uuringud	väga suur	väike	suur <sup>i</sup>	väga suur <sup>d</sup>	puudub	Vanema täidetud CPRS-R-DSMIV-ADHD põhjal oli platseeborühmas küsimustiku punktisumma 27,57 (SD = 11,77) ja metüülfenidaadi rühmas 21,71 (SD = 8,78), kuid erinevus kahe rühma vahel ei olnud statistiliselt oluline (MD = 5,86; $p = 0,08$ ; Cohen's $d = 0,5$ ; $n = 14$ ). Alagruppide analüüsis oli CPRS-R-DSMIV-ADHD punktisumma oluliselt madalam pervasiivse arenguhäirega laste ( $n = 12$ ) metüülfenidaadi rühmas ( $p = 0,005$ ) võrreldes platseeborühmaga. Uurija täidetud CGI-I skaalal oli platseeborühmas küsimustiku keskmine punktisumma 2,79 (SD = 1,12) ja metüülfenidaadi rühmas 1,71 (SD = 1,07) ning erinevus kahe rühma vahel oli statistiliselt oluline (MD = 1,07; $p = 0,02$ ; Cohen's $d = 0,95$ ; $n = 14$ ). Uurija täidetud CGAS hinnang oli platseeborühmas 51,86 (SD = 7,62) ja metüülfenidaadi rühmas 55,14 (SD = 6,63), kuid erinevus kahe rühma vahel ei olnud statistiliselt oluline (MD = 3,29; $p = 0,11$ ; Cohen's $d = 0,43$ ; $n = 14$ ). Alagruppide analüüsis oli CGAS punktisumma oluliselt kõrgem pervasiivse arenguhäirega laste ( $n = 12$ ) metüülfenidaadi rühmas ( $p = 0,03$ ) võrreldes platseeborühmaga.	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-----------	-------	-------------------	------------------------	--------	---	--------------------	------------


Ravimi efektiivsus (lühitoimeline metüülfenidaat) (järelkontroll: keskmine 10 nädalat; hinnatud millega:: Conners, Loney, and Milich (CLAM) küsimustik; Swanson, Kotkin, Atkins, M-Flynn, Pelham (SKAMP) küsimustik; Swanson, Nolan, and Pelham (SNAP) küsimustikud õpetajale ja vanemale)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	medikamentoosset ravi	ravimi mittekasutamist	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
15.m.n	randomiseeritud uuringud	suur <sup>o</sup>	väike	väike	suur <sup>p</sup>	annuse ravivastuse gradient	Cross-over faas: Vanema CLAM/SKAMP ühendskoor platseebo; 1,25mg; 2,5mg; 5mg; 7,5 mg t.i.d. rühmas oli vastavalt 1,3 (SD = 0,60); 1,23 (SD = 0,62); 1,12 (SD = 0,60); 1,06 (SD = 0,65); 0,94 (SD = 0,55) (p < 0,0001), seejuures parima doosi mõju määr ES = 1,05. Õpetaja CLAM/SKAMP ühendskoor platseebo; 1,25mg; 2,5mg; 5mg; 7,5 mg t.i.d. rühmas oli vastavalt 1,23 (SD = 0,67); 1,12 (SD = 0,72); 1,04 (SD = 0,72); 0,95 (SD = 0,72); 0,85 (SD = 0,58) (p < 0,0001), seejuures parima doosi mõju määr ES = 0,9. Paralleelfaas: langes välja 45% platseeborühma lastest ning 15% parima doosiga metüülfeenidaadiryhmas lastest (enamuse käitumise halvenemise tõttu) ning SNAP skoori põhjal saavutas väga hea ravivastuse 22% metüülfeenidaadi grupist ja 13% platseebo grupi lastest (p > 0,3).				 Keskmine	KRIITILINE


Ravimi efektiivsus (pikatoimeline metüülfeenidaat) (järelkontroll: keskmine 2 nädalat; hinnatud millega: ADHD Rating Scale-IV koguskoor)

16.a	randomiseeritud uuringud	suur <sup>r</sup>	väike	väike	suur <sup>s</sup>	puudub	Erinevus pikatoimelise metüülfeenidaadi 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 toetlõpmedas faasis suuremal määral platseebo grupis võrreldes pikatoimelise metüülfeenidaadi grupiga. Mõju suurus (effect size) oli -1,1 pikatoimelise metüülfeenidaadi kasuks, st minimaalne kliiniline olulisus. ADHD RS IV hüperaktiivsuse/impulsiivsuse alaskaala keskmine erinevus platseebo ja pikatoimelise metüülfeenidaadi rühma keskmete 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.				 Madal	KRIITILINE
------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	---	--	--	--	--	------------


Ravimi efektiivsus (pikatoimeline metüülfeenidaat) (järelkontroll: keskmine 2 nädalat; hinnatud millega: Clinical Global Impression – Improvement skaala)

16.a	randomiseeritud uuringud	suur <sup>r</sup>	väike	väike	suur <sup>s</sup>	puudub	Topeltlõpmeda faasi lõpuks olid CGI-I punktisummad oluliselt halvemad platseebogrupis võrreldes pikatoimelise metüülfeenidaadi rühmaga (p = 0,045).				 Madal	KRIITILINE
------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	---	--	--	--	--	------------

Ravimi efektiivsus (atomoksetiin) (järelkontroll: keskmine 10 nädalat; hinnatud millega: SNAP-IV–Hyperactivity-Impulsivity (SNAP-IV-HI) alaskaala, Clinical Global Impression - Improvement skaala, Children's Global Assessment Scale)

17.u	jälgimisuuritud	väga suur	väike	väike	väga suur <sup>d</sup>	puudub	ESMASTEST TULEMUSTEST: Intent-to-treat (kavatsus ravida) 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. TEISESTEST TULEMUSTEST: Õpetaja täidetud SNAP-IV HI, IA, ADHD ja ODD alaskaalade tulemustes ei olnud uuringu lõpuks toimunud olulist muutust (n = 7). Samas kui vanema täidetud SNAP-IV IA, ADHD ja ODD punktisummad olid uuringu lõpuks statistiliselt oluliselt väikemad võrreldes uuringusse sisenemisega.				 Väga madal	KRIITILINE
------	-----------------	-----------	-------	-------	------------------------	--------	--	--	--	--	---	------------

Ravimi efektiivsus (atomoksetiin) (järelkontroll: keskmine 8 nädalat; hinnatud millega: ADHD Rating Scale (ADHD-RS); Clinical Global Impression–Severity; Children's Global Assessment Scale; Clinical Global Impression–Improvement)

18.v	randomiseeritud uuringud	suur	väike	väike	suur <sup>m</sup>	puudub	Vanema ADHD-RS koguskoori keskmine muutus oli uuringu lõpuks atomoksetiini rühmas -13,2 (SEM = 1,7) ja platseeborühmas -5,8 (SEM = 1,2) ning keskmine muutus uuringurühmade vahel MD = -7,3 (95% CI = -13,7 - (-0,9); p = 0,009; mõju määr = 0,7). Statistiliselt oluline muutus oli uuringugruppide vahel nii tähelepanupuudulikkuse (p = 0,002) kui ka hüperaktiivsuse/impulsiivsuse (p = 0,005) alaskaalade osas. Erinevus gruppide vahel ilmes 6. nädalaks. Õpetaja ADHD-RS koguskoori keskmine muutus oli uuringu lõpuks atomoksetiini rühmas -12,5 (SEM = 1,7) ja platseeborühmas -5,0 (SEM = 1,4) ning keskmine muutus uuringurühmade vahel oli statistiliselt ja kliiniliselt oluline (p = 0,02; mõju määr = 0,6). Statistiliselt oluline muutus 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 CGI-I ja CGI-S tulemuste põhjal.				 Madal	KRIITILINE
------	--------------------------	------	-------	-------	-------------------	--------	--	--	--	--	--	------------

Ravimi efektiivsus (atomoksetiin) (järelkontroll: keskmine 8 nädalat; hinnatud millega: ADHD Rating Scale-IV; Clinical Global Impression–Severity; Children's Global Assessment Scale; Clinical Global Impression–Improvement)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	medikamentoosset ravi	ravimi mittekasutamist	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 <sup>9,x</sup>	jälgimisuuringud	väga suur	väike	väike	väga suur <sup>y</sup>	puudub	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%).		⊕○○○ Väga madal		KRIITILINE	

**Ravimi efektiivsus (lisdeksamfetamiin dimesülaat) (järelkontroll: keskmine 52 nädalat; hinnatud millega:: ADHD Rating Scale-IV Preschool versiooni koguskoor; Clinical Global Impression-Improvement skaala)**

1 <sup>10,z</sup>	jälgimisuuringud	suur <sup>aa,ab</sup>	väike	väike	suur <sup>d</sup>	puudub	Uuringu lõpuks vähenes kliiniliselt hinnatud ADHD-RS-IV-PS koguskoor -24,2 +/- 13,34 punkti võrra, mis tähendab ATH sümptomite vähenemist. Väga palju või palju paranes CGI-I skaala alusel 73,6% patsientidest.		⊕⊕○○○ Madal		KRIITILINE
-------------------	------------------	-----------------------	-------	-------	-------------------	--------	--	--	----------------	--	------------

**Ravimi efektiivsus (lisdeksamfetamiin dimesülaat) (järelkontroll: keskmine 8 nädalat; hinnatud millega:: ADHD Rating Scale-IV Preschool versiooni koguskoor; Clinical Global Impression-Improvement skaala)**

1 <sup>11,ac</sup>	jälgimisuuringud	suur <sup>aa,ab</sup>	väike	väike	suur <sup>y</sup>	puudub	ADHD-RS-IV-PS kliiniliselt hinnatud koguskoor vähenes võrreldes uuringu algusega uuringu lõpuks keskmiselt -26,1 (95% CI -32,2 -(-20,0)) punkti võrra. Samuti toimus vähenemine hüperaktiivsuse/impulsiivsuse alaskaalal (-12,5 (95% CI -15,7 -(-9,3)) punkti võrra ja tähelepanupuudulikkuse alaskaalal -13,6 (95% CI -16,9 -(-10,2)) punkti võrra. Dihotomiseeritud CGI-I skaala põhjal paranes uuringu lõpuks 83% patsientidest.		⊕○○○○ Väga madal		KRIITILINE
--------------------	------------------	-----------------------	-------	-------	-------------------	--------	---	--	---------------------	--	------------

**Ravimi efektiivsus (lisdeksamfetamiin dimesülaat) (järelkontroll: keskmine 6 nädalat; hinnatud millega:: ADHD Rating Scale IV Preschool version koguskoor (vanema hinnang); Clinical Global Impression-Improvement)**

1 <sup>12,ad</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>aa</sup>	väike	väike	suur <sup>ae</sup>	puudub	Vanema ADHD-RS-IV-PS-TS koguskoori 'least squares' (LS) keskmine muutus 6.ravinädala lõpuks oli platseeborühma ja koondatud lisdeksamfetamiini 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 lisdeksamfetamiini rühma (LDX 10, 20, 30 mg) vahel -0,6 (95% CI -1,03 -(-0,16)); p = 0,0074; mõju määr ES = -0,52).		⊕⊕○○○ Madal		KRIITILINE
--------------------	--------------------------	--------------------	-------	-------	--------------------	--------	--	--	----------------	--	------------

**Käitumuslikud muutused (lühitoimeline metüülfenidaat) (järelkontroll: keskmine 12 nädalat; hinnatud millega:: Intensity Scale of the Eyberg Child Behavior Inventory (Eyberg and Pincus 1999))**

1 <sup>2,e</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>d</sup>	väike	väike	väga suur <sup>d</sup>	tugev seos	PCIT (vanem-laps interaktsiooniteraapia) sekkumise eelselt: keskmine 169 (SD = 19,7), vahemik = 123–201 ning järgselt keskmine 154 (SD = 26,5), vahemik = 115–203; p = 0,030 Metüülfenidaadi grupp: sekkumise eelselt: keskmine 164 (SD = 16,6), vahemik = 138–203 ning järgselt keskmine 123 (SD = 34,7), vahemik = 57–180; p < 0,001. Käitumuslike probleemide intensiivsuse vähenemine oli oluliselt suurem metüülfenidaadi grupis (pre–post mõju suurus (effect size) d = 1,50) võrreldes PCIT grupiga (d = 0,64); p = 0,020.		⊕⊕○○○ Madal		
------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	------------------------	------------	---	--	----------------	--	--

**Käitumuslikud muutused (lühitoimeline metüülfenidaat) (järelkontroll: keskmine 12 kuud; hinnatud millega:: Problem Scale of the Eyberg Child Behavior Inventory (Eyberg and Pincus 1999))**

1 <sup>2,e</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>d</sup>	väike	väike	väga suur <sup>d</sup>	puudub	PCIT (vanem-laps interaktsiooniteraapia) eelselt: sekkumise eelselt keskmine 23,5 (SD = 5,51), vahemik = 11–32 ning järgselt keskmine 17,6 (SD = 9,78), vahemik = 0–31); p = 0,023 Metüülfenidaadi grupp: sekkumise eelselt: keskmine 20,2 (SD = 8,35), vahemik = 2–36 ning järgselt keskmine 14,3 (SD = 8,55), vahemik = 1–29; p = 0,003 Käitumusprobleemide arvu vähenemise osas ei olnud kahe grupi vahel statistiliselt olulist erinevust (p = 0,167)		⊕○○○○ Väga madal		
------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	------------------------	--------	---	--	---------------------	--	--

**Käitumuslikud muutused (pikatoimeline metüülfenidaat) (järelkontroll: keskmine 2 nädalat; hinnatud millega:: Conners Early Childhood Behavior—Parent Short Response scale (Conners 2009))**

1 <sup>6,q</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>r</sup>	väike	väike	suur <sup>s</sup>	puudub	Ei leitud erinevust platseeborühma ja pikatoimelise metüülfenidaadi rühma vahel.		⊕⊕○○○ Madal		
------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	--	--	----------------	--	--

**Elukvaliteet (põletustrauma) (metüülfenidaat)**

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	medikamentooset ravi	ravimi mittekasutamist	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 <sup>13.ae</sup>	jälgimisuuritud	väga suur <sup>af</sup>	väike	väike	väike	puudub					⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE

**Kõrvaltoimed (klonidiin, metüülfenidaat, atomoksetiin, risperidoon) (järelkontroll: 12 nädalat)**

1 <sup>1.a.b</sup>	jälgimisuuritud	väga suur <sup>c</sup>	väike	väike	väga suur <sup>d</sup>	puudub	11/37 (29.7%)	0/19 (0.0%)	koondamata	vaata kommentaari	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
--------------------	-----------------	------------------------	-------	-------	------------------------	--------	---------------	-------------	------------	-------------------	--------------------	------------

**Kõrvaltoimed (lühitoimeline metüülfenidaat) (järelkontroll: keskmine 12 nädalat)**

1 <sup>2.ag.e</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>f</sup>	väike	väike	väga suur <sup>d</sup>	puudub	7/17 (41.2%)	13/18 (72.2%)	mittehinnatav		⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
---------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	------------------------	--------	--------------	---------------	---------------	--	--------------------	------------

**Kõrvaltoimed (lühitoimeline metüülfenidaat) (järelkontroll: keskmine 12 nädalat; hinnatud millega:: Side Effects Rating Scale; Stereotyped Behavior Scale; The Yale Global Tic Severity Scale; Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale)**

1 <sup>4.k</sup>	randomiseeritud uuringud	väga suur	väike	suur <sup>f</sup>	väga suur <sup>d</sup>	puudub					⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-----------	-------	-------------------	------------------------	--------	--	--	--	--	--------------------	------------

**Kõrvaltoimed (lühitoimeline metüülfenidaat)(spontaanselt raporteeritud) (järelkontroll: keskmine 10 nädalat)**

1 <sup>5.m</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>o</sup>	väike	väike	suur <sup>p</sup>	annuse ravivastuse gradient					⊕⊕⊕○ Keskmine	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	-----------------------------	--	--	--	--	------------------	------------

**Kõrvaltoimed (pikatoimeline metüülfenidaat) (järelkontroll: keskmine 2 nädalat)**

1 <sup>6.q</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>r</sup>	väike	väike	suur <sup>s</sup>	puudub					⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	--	--	--	--	---------------	------------

**Ravimi ohutus (pikatoimeline metüülfenidaat) (järelkontroll: keskmine 12 kuud)**

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	medikamentoosset ravi	ravimi mittekasutamist	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 <sup>14,ah</sup>	jälgimisuuringud	väga suur <sup>ai</sup>	väike	väike	väga suur <sup>ai</sup>	puudub	Pikatoimelise metüülfenidaadi keskmine annus oli 1,6 (0,62) mg/kg (vahemik 0,4 - 1,7 mg/kg). Säilitusfaasis oli 74,2% kaasatud patsientide ravisoostumus 80% - 100% vahemikus. 12 kuu jooksul raporteeriti raviga seoses kõrvaltoimeid 287 juhul kokku 73,0% patsientidest. 89,9% kõrvaltoimetest olid kerged kuni mõõdukad. 10 last raporteeris 11-st kõrvaltoimest, mis olid raskeid: unetus, agressiivsus, ärevus, onühhofaagia, negativism, emotsionaalne tuimenemine, alanenud söögiisu, somnolentsus ja 2-l juhul peavalu. 1-l lapsel ilmnedid suitsiidmõtted, mida uurijad ei seostanud ravimiga, kuid mida hinnati raskeks. <b>Enne uuringu lõppu lõpetas kõrvaltoimete tõttu ravi 11% patsientidest:</b> kaalulangus (n = 2), afektiivsus (n = 1), agressiivsus (n = 1), hallutsinatsioonid (n = 1), ärritus (n = 1), suitsiidmõtted (n = 1), tikid (n = 1), tahhükardia (n = 1), and taktiilsed hallutsinatsioonid (n = 1) ning millest raskeks kõrvaltoimeks loeti uurijate poolt ainult agressiivsuse. Kõrvaltoimed, mille tõttu uuring katkestati olid kerged kuni mõõdukad ning ei olnud doosist sõltuvad.		⊕○○○ Väga madal		KRIITILINE	

**Kõrvaltoimed (pikatoimelise metüülfenidaadi) (järelkontroll: keskmine 12 kuud)**

1 <sup>14,ah</sup>	jälgimisuuringud	väga suur <sup>ai</sup>	väike	väike	väga suur <sup>ai</sup>	puudub	Pikatoimelise metüülfenidaadi 12-kuulises säilitusfaasis esines kaalulangust 18%-l ja söögiisu langust 18%-il lastest. Pikkuse ja kaalu z-skoorid ning rasvumise määr vähenes oluliselt jälgimisperioodi lõpuks. Unetust esines 9%-il lastest, kuid selle tõttu ravi ei katkestatud. Unequaliteet jälgimisperioodi jooksul oluliselt ei muutunud. Hüpertensiooni esines 6,7%-il lastest, kuid selle tõttu ravi ei katkestatud. Diastoolne vererõhk tõusis oluliselt jälgimisperioodi lõpuks. Süstoolne vererõhk jälgimisperioodi jooksul oluliselt ei muutunud.		⊕○○○ Väga madal		KRIITILINE
--------------------	------------------	-------------------------	-------	-------	-------------------------	--------	---	--	--------------------	--	------------

**Kõrvaltoimed (atomoksetiin) (järelkontroll: keskmine 10 nädalat; hinnatud millega:: Side Effect Rating Scale-Parent, spontaanselt raporteeritud kõrvaltoimed)**

1 <sup>7,u</sup>	jälgimisuuringud	väga suur	väike	väike	väga suur <sup>d</sup>	puudub	Atomoksetiiniga esines kõrvaltoimeid 66,7%-il lastest. Esines järgmisi kõrvaltoimeid: ärritus, trotslikkus, agressiivsus, gastrointestinaalsed kaebused (alanenud söögiisu, oksendamine, kõhukinnisus, kõhulahtisus, suurenenud janu), uinumishäired, liigne unisus või väsimus. 1-l lapsel esines rindkerevalu ja astma ägenemine. Ei leitud erinevust uuringu alguses ja lõpus kaalu, pikkuse, pulsageduse, süstoolse ja diastoolse vererõhu ja EKG parameetrite osas.		⊕○○○ Väga madal		KRIITILINE
------------------	------------------	-----------	-------	-------	------------------------	--------	--	--	--------------------	--	------------

**Kõrvaltoimed (atomoksetiin)(spontaanselt raporteeritud) (järelkontroll: keskmine 8 nädalat)**

1 <sup>9,x</sup>	jälgimisuuringud	väga suur	väike	väike	väga suur <sup>r</sup>	puudub	Sagedasteks raporteeritud kõrvaltoimeteks olid 54,5% emotsionaalne labiilsus, 50% alanenud söögiisu, 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). Ükski uuritav ei katkestanud uuringus osalemist häirivate kõrvaltoimete või ravimi ebaefektiivsuse tõttu.		⊕○○○ Väga madal		KRIITILINE
------------------	------------------	-----------	-------	-------	------------------------	--------	--	--	--------------------	--	------------

**Kõrvaltoimed (atomoksetiin)(spontaanselt raporteeritud) (järelkontroll: keskmine 8 nädalat)**

1 <sup>8,v</sup>	randomiseeritud uuringud	suur	väike	väike	suur <sup>m</sup>	puudub	Esines statistiliselt oluline muutus keskmise kaaluie 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 pulsageduse osas.		⊕⊕○○ Madal		KRIITILINE
------------------	--------------------------	------	-------	-------	-------------------	--------	---	--	---------------	--	------------

**Kõrvaltoimed (lisdeksamfetamiin dimesülaat) (spontaanselt raporteeritud) (järelkontroll: keskmine 6 nädalat)**

1 <sup>12,ad</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>aa</sup>	väike	väike	suur <sup>m</sup>	puudub	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 (vastavalt 13,7% vs 8,9%) ja ärritus ( vastavalt 9,6% vs 0%). Kõrvaltoimete tõttu uuringu katkestamist esines ravimi rühmas 5,5% ja platseeborühmas 4,4%. Lisdeksamfetamiini rühmas olid vererõhu ja pulsageduse tõus ning kaalulangus numbriliselt suurem kui platseeborühmas (väga laiad veapiirid).		⊕⊕○○ Madal		KRIITILINE
--------------------	--------------------------	--------------------	-------	-------	-------------------	--------	--	--	---------------	--	------------

**Kõrvaltoimed (lisdeksamfetamiin dimesülaat) (spontaanselt raporteeritud) (järelkontroll: keskmine 52 nädalat)**

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	medikamentoosset ravi	ravimi mittekasutamist	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 <sup>10,z</sup>	jälgimisuuringud	suur <sup>sa,ab</sup>	väike	väike	suur <sup>d</sup>	puudub	Uuringu lõpetas 69 osalejat (61.1%). 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): süstoose 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.	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE			

**Kõrvaltoimed (lisdeksamfetamiin dimesülaat) (spontaanselt raporteeritud) (järelkontroll: keskmine 8 nädalat)**

1 <sup>11,ac</sup>	jälgimisuuringud	suur <sup>sa,ab</sup>	väike	väike	suur <sup>f</sup>	puudub	Uuringu lõpetas 19 patsienti 24-st, 2-l juhul katkestati kõrvaltoimete tõttu. Kõrvaltoimeid esines 79%-il uuritavatest. Kõrgemate annuste juures esines rohkem kõrvaltoimeid. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid alanenud söögiisu ja unetus. Uuringu jooksul muutus süstoolne vererõhk -1,1 (+/-7,31) mmHg, diastoolne vererõhk 1,5 (+/-6,93) mmHg ja pulsisagedus -0,8 (+/-12,75) lööki/min.	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
--------------------	------------------	-----------------------	-------	-------	-------------------	--------	---	--------------------	------------

CI: usaldusintervall; MD: keskmine erinevus

## Selgitused

- India 2,5-6-aastased ATH diagnoosiga lapsed. Kokku kaasati 56 last (19 last vanemate käitumuslikus teraapias ning 37 last ravim+ vanemate käitumuslikus teraapias), kellest lõpetas uuringu 51 last. Esmasteks tulemusnäitajateks olid sümptomite raskusaste (Conner's abbreviated rating scale) ja igapäevaeluga toimetulek (Clinical Global Impression-Severity scale) ning kõrvaltoimed (symptom checklist ja kehaline läbivaatus). Uuringusse ei kaasatud patsiente autismispektri häirega ja sotsiaalse indeksiga (social quotient) <50.
- Kombineeritud grupis said 37-st lapsest 11% metüülfenidaati, 45% klonidiini, 11% atomoksetiini, 5% risperidooni monoteraapiana ja 23% risperidooni lisanduvalt ATH spetsiifilisele ravimile. Kõige sagedasem kõrvaltoime oli sedatsioon klonidiinist.
- (1) Uuringrühma määramine ei olnud juhuslikustatud ega pimendatud. Ravigrupi määras ravimeeskond vastavalt enda subjektiivsele kliinilisele hinnangule. Kombineeritud ravi grupis oli statistiliselt rohkem lapsi raskema ATH sümptomaatikaga. (2) Uuringust langes välja 5 last, keda ei kaasatud lõpuanalüüsi ning ei täpsustatud, millistest uuringurühmast nad välja langesid. (3) Ei objektiivseeritud ravi soostumust. (4) Lühike raviaeg ning väike uuritavate arv.
- Väike valim, usaldusvahemik puudub.
- Hollandi 3,4-6-aastaste laste randomiseeritud kontrollitud uuring, kuhu kaasati ATH ja teishäiriva käitumisega lapsed, kelle puhul oli eelnevalt vanemate käitumuslik teraapia olnud ebaefektiivne. Lapsed randomiseeriti 2-te gruppi: vanem-laps interaktsiooniteraapia (18 patsienti) ja metüülfenidaadi gruppi (17 patsienti).
- Kaasati poole vähem patsiente võrreldes esialgu planeerituga (35 vs 60 patsienti), mistõttu ei ole uuringul piisavalt statistilist võimsust. Lisaks ei lõpetanud uuringut suur osa sinna esialgu kaasatud patsientidest - vanem-laps teraapia grupis langes välja 13 patsienti 18-st ning metüülfenidaadigrupis 7 patsienti 17-st.
- USA süstemaatilise ülevaatesse ja metaanalüüsi kaasati 1980.-2011. aasta <6. aastaste laste uuringud, kes kannatasid kliiniliselt olulise teishäiriva käitumise all, sh ATH, tõrges-trotslik käitumine, käitumishäire. Enamus kaasatud uuringutest olid randomiseeritud kontrollitud uuringud (RCT). Omavahel võrreldis vanema käitumuslikku teraapiat (PBT), psühhosotsiaalseid sekkumisi kodus ja lasteasutuses ning metüülfenidaadi kasutamist. Kaasati 55 uuringut. Metaanalüüsi sai läbi viia ainult PBT uuringutega (piisava kvaliteediga oli 8 uuringut). Metüülfenidaadi uuringutest oli piisava kvaliteediga ainult 1 uuring (n = 144) ning psühhosotsiaalsete sekkumiste uuringud olid kõrge heterogeensusega. Metüülfenidaadi rahuldava kvaliteediga uuringuid oli kokku 6, mille puudusteks oli väike valim ja cross-over disain. Uuringutes kasutati ühitoimelist metüülfenidaati või segatud amfetamiinisoolasid - leiti, et ATH käitumuslikud eripärad paranesid ravimiga.
- Komorbiidsed patsiendid - ATH-le lisaks ka tõrges-trotslik käitumine ja käitumishäire.
- Metüülfenidaadi rühmas oli piisava kvaliteediga uuringuid ainult 1.
- Järeldati, et vanema käitumuslikul teraapial on puhul suurem efektiivsuse tõendus võrreldes metüülfenidaadiga eelkooliealiste ATH riskirühma kuuluvate laste puhul.
- Arizona Ülikooli topelttime, randomiseeritud, platseebo kontrollitud, cross-over disainiga uuring. Uuritavateks olid 14 ATH sümptomitega kaasneva pervasiivse arenguhäire või vaimse alaarenguga 3,0-5,9-aastast last. Uuringust jäeti välja lapsed, kellel kaasnesid tikid, tõsised kehalised või psüühilised haigused või olid nad varasemalt saanud ravi metüülfenidaadiga >5 nädalat. Uuringul oli 3 faasi: (1) 1 nädal üksikpime platseebo sissejuhatus, (2) üksikpime metüülfenidaadi doosi paindlik ülestiitrimine ja optimeerimine, (3) 4 nädalane topelttime randomiseeritud platseebo kontrollitud cross-over faas. Metüülfenidaadi doos oli 1,25mgx2 - 10mgx2 (max) ning keskmiselt said lapsed ravi ülestiitrimise+ crossover faasis 12,7 +/-2.8 nädalat (vahemik 8-18 nädalat).
- ATH sümptomitele kaasnes autismi diagnoos või vaimse arengu mahajäämus.
- USA 6-keskuseline 8-faasiline uuring (The Preschool ADHD Treatment Study (PATS)) 2001-2003. a., mida rahastas NIMH. Kaasati 3,5-5-aastased lapsed, kes varem ei olnud stimulantide tarvinud, käisid kollektiivis, viimased 6 kuud stabiilne elukorraldus, täidetud olid kombineeritud või hüperaktiivse/impulsiivse ATH kriteeriumid, CGAS <55, IQ > 70. Ei tohtinud kaasuda kohanemishäiret, autismi, psühhooosi, suitsidaalsust, vanematel bipolaarset meeleoluhäiret, kaasuvat tõsist kehalist haigust, pereliikmel ei tohtinud olla sõltuvust kokaiinist ega stimulantidest. ATH-ga võis kaasuda tõrges-trotslik käitumine, kõne-keele arenguhäire, ärevushäire ja enurees/enkopreess. Ravimi faasi jõudsid patsiendid, kellel 10-nädalane vanemlustreening ei andnud tulemusi. 303 kaasatud patsiendist alustas 5-nädalase randomiseeritud topeltpimedate crossover-ülestiitrimise faasiga 165 last (1,25; 2,5; 5; 7,5mg; platseebo). Pärast 1-päevast wash-up perioodi randomiseeriti 114 last 4 nädalasse paralleelgrupiga uuringusse
- PATS uuringu disain: (1) 10 ndl vanemlustreening, (2) 1 ndl avatud sissejuhatus/ohutuse faas, (3) 5 ndl topelttime platseebokontrollitud cross-over tiitrimise faas, (4) 4 ndl topelttime platseebokontrollitud paralleelgruppidega faas, (5) 10 kuud avatud säilitus faas, (6) 6 ndl randomiseeritud topelttime platseebokontrollitud ravi lõpetamise faas.
- cross-over disain
- usaldusvahemikku ei ole raporteeritud.
- Ameerika ravimifirma rahastatud RCT uuring 119 ATH diagnoosiga last vanuses 4a 0k- 5a 8k, kellest 90 randomiseeriti platseebo (50 last) ja pikatoimelise metüülfenidaadi (40 last) gruppidesse 2 nädalaks ning hinnati ravi efektiivsust ja ohutust koos kõrvaltoimetega. Topeltpimedasse faasi sisenemisele eelnes ebaefektiivselt hinnatud käitumuslik teraapia või hinnati lapse seisund koheselt medikamentoosset ravi vajavaks. Uuringusse kaasati lapsed IQ>80 ning ravieelsed RR väärtused pidid olema <95ts vanust ja sugu arvesse võttes. Topeltpimedast faasist arvatil välja lapsed, kellel puudus avatud annuse optimeerimise faasis (kestusega 6 ndl) metüülfenidaadile ravivastus või ilmes häirivaid kõrvaltoimeid. Esmaseks tulemusnäitajaks oli ADHD RS IV koguskoor. Teisesteks tulemusnäitajateks olid ADHD RS IV tähelepanupuudulikkuse ja impulsiivsuse/hüperaktiivsuse alaskoord, CGI-S ja CGI-I hinnangud ning muutus Conners Early Childhood Behavior—Parent Short Response scale küsimustikus (Conners 2009).
- Topeltpimedasse faasi ei võetud patsiente, kellel pikatoimeline metüülfenidaat oli ebaefektiivne või esines kõrvaltoimeid
- Oli tehtud võimsuse arvutused, kuid usaldusvahemik on lai.
- The Clinical Global Impression – Improvement scale (CGI-I) is a 7 point scale that requires the clinician to assess how much the patient's illness has improved or worsened relative to a baseline state at the beginning of the intervention. Clinicians ask: "Compared to the patient's condition at baseline, this patient's [average] condition has...?" and rated as:[1] 1Very much improved 2Much improved 3Minimally improved 4No change 5Minimally worse 6Much worse 7Very much worse
- U. Prospektiivne naturalistlik avatud pilootuuring, mis kaasas ATH diagnoosiga (kombineeritud või valdavalt hüperaktiivne/impulsiivne alatüüp) 9 poissi ja 3 tüdrukut vanuses 3,5-5,8-aastat (keskmine vanus 5,0 +/- 0,72 aastat). Kõik uuritavad said atomoksetiini, mille annus tiitriti üles kuni 1.8 mg/kg/die (max 40mg/die). Välja jäeti lapsed, kellel atomoksetiin oli varasemalt olnud ebaefektiivne ning kaasuva psüühikahäirega lapsed (autism, bipolaarne meeleoluhäire, psühhooos, suitsidaalsus). Kaasuda võis tõrges-trotslik käitumine, käitumishäire, kõne- ja keele arenguhäire. 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, kellest 1 ei ilmunud järelkontrolli mitte ühtegi korda, 4 last langes välja ülestiitrimise faasis ja 4 last langes välja säilitusfaasis. Uuringu lõpetas kokku 4 last.
- Uuring kaasas 3 keskusest 101 ATH diagnoosiga ning CGAS skooriga <55 5-6-aastast last (keskmine vanus 6,01 (SD = 0,55). Tegemist oli topeltpimedate, randomiseeritud kontrollitud uuringuga. Uuringust jäeti välja madala kognitsiooni, autismi, psühhooosi, bipolaarse meeleoluhäire, suitsidaalsuse, kohanemishäire, väärkohtlemise anamneesiga lapsed ning muid psühhotroopseid ravimeid saavad või varasemalt ebaefektiivsete atomoksetiini ravikasetega patsiendid. Lapsed pidi käima kollektiivis vähemalt 2 päeva nädalas. Uuringust langes välja 8 last enne ravimi

võtma hakkamist, ITT analüüsi kaasati 93 last. Ravimifaasist langes välja enne lõppu veel 18 last. 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 pühendati psüühoedukatsioonile ja kasvatuslike soovitude andmisele vastavalt koostatud infolehtedele.

w. lai usaldusvahemik

x. Atomoksetiini pilootuuriting. USA 3-keskuse uuring, mis värbas 22 last vanuses 5-6-aastat (keskmine vanus 6.06 (SD = 0.58); 45% 5-aastased ja 55% 6-aastased), kellel oli diagnoositud ATH. Ei kaasatud vaimse arengu mahajäämusega lapsi, varem atomoksetiini ebaõnnestunud või edukate ravikatsedega, kaasuva tõsise psüühilise või kehalise haigusega lapsi. Esmaseks tulemuseks seati ravimi efektiivsus, mida hinnati uurija poolt koos vanemaga täidetud ADHD-IV-RS, CGI-S, CGI-I ja CGAS küsimustike põhjal. Uuring oli ühe-faasiline: 8 nädala pikkune avatud disainiga atomoksetiini järk-järgulise annuse ülestiitrimisega 0,5mg/kg/die->1,8mg/kg/die, millega paralleelselt toimus 8-nädalane vanemlusprogramm. Uuringu lõpetas 90,9% kaasatud 22-st lapsest. 2 last langesid välja, kuna neil oli raskuseid kapsli neelamisega. Atomoksetiini päevane keskmine annus oli 1.25 mg/kg/die, SD = 0.35, vahemik 0.47–1.88 mg/kg/die.

y. Väike valim. Usaldusvahemik puudub või on väga suur.

z. 3. faasi mitme keskusele avatud disainiga 52-nädala pikkune ravimuuring. 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  $\geq 24$  (tüdrukud) or  $\geq 28$  (poisid) ja Clinical Global Impressions-Severity skooriga  $\geq 4$  4-5-aastased lapsed. Eelnevalt pidi olema läbitud mitte-farmakoloogiline sekkumine või pidi sümptomaatika olema piisavalt tõsine, et oleks näidustatud kohene ravi stimulandiga. IQ>70.

Patsiendid said 1x/die lisdeksamfetamiini 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 olema kaasatud patsientidel ADHD-RS-IV-PS-TS skoori paranemine >30% ja CGI-I skoor 1 või 2 ning kõrvaltoimed ei tohtinud olla häirivad.

aa. ravimifirma rahastatud uuring

ab. avatud uuring

ac. 2. faasi mitme keskusele avatud disainiga 8-nädala pikkune doosi optimeerimise ravimuuring USA 2015-2016. aastal. Uuringul oli 4 perioodi: skriinimine ja washout, annuse optimeerimine (6 nädalat), säilitusannuse faas (2 nädalat), ja ohutuse follow-up (1 nädal). Kaasati 24 ATH diagnoosiga ja ADHD Rating Scale-IV Preschool versiooni (ADHD-RS-IV-PS-TS) koguskooriga  $\geq 24$  (tüdrukud) or  $\geq 28$  (poisid) ja Clinical Global Impressions-Severity skooriga  $\geq 4$  4-5-aastased lapsed. Eelnevalt pidi olema läbitud mitte-farmakoloogiline sekkumine või pidi sümptomaatika olema piisavalt tõsine, et oleks näidustatud kohene ravi stimulandiga. IQ>70. Patsiendid said 1x/die lisdeksamfetamiini ülenevas annuses al 5mg kuni optimaalse ravivastuse saavutamiseni.

ad. 3. faasi ravimuuring, mis kaasas 199 ATH diagnoosiga 4-5-aastast (keskmine vanus 61,2 kuud +/- 6.54 kuud). Tegemist oli fikseeritud doosi (LDX 5, 10, 20, 30 mg) paralleelgruppidega ja platseebo kontrollitud topeltpimedaga uuringuga. Keskmine LDX doos oli kõigi gruppide peale 11.2 +/- 6.28 mg. Uuringul oli kokku 4 perioodi: (1) skriinimine ja 'washout' (1-3ndl), (2) doosi ülestiitrimine (3 ndl), (3) säilitusfaas (3 ndl), (4) follow-up (3 ndl). Kaasati eakeskmise kognitsiooniga, lastekollektiivis käivad, ilma hiljutiste elukorralduse muutusteta lapsed, kes olid läbinud psüühosotsiaalsed sekkumised või oli seisund piisavalt raske kohese ravi alustamiseks. Välistati kaasuvad psüühikahäired (sh tõrges-trotslik käitumine) ning kaasuvad KNS toimivad ravimid. Uuringust langes välja 41 last (kõrvaltoimete tõttu n = 10)

ae. 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 (22 347 patsienti), <90 days (17 766 patsienti) and  $\geq 90$  days (50 521 patsienti). Kogupopulatsiooni põhjal 50,8% põletustraumadest oleksid ATH patsientidel välditavad, kui nad tarvitsid metüülfenidaadi. Tõendusmaterjali kokkuvõtte tabelisse on märgitud <6a laste tulemused.

af. UURINGU NÕRKUSED: tulemuste tõlgendamisel ei võetud arvesse ravisoostumust, ATH raskusastet, ei kontrollitud diagnooside validsust ega mittefarmakoloogilisi sekkumisi. UURINGU TUGEVUSED: suur valim, selektsiooninihine oli väike, ATH diagnoos oli pandud arsti poolt, ametlike retseptide andmete kasutamine, statistilises analüüsis kõrvatati mitut erinevat mudelit, mille tulemused olid kooskõlas.

ag. Vanem-laps interaktsiooniteraapia grupis langes välja 13 patsienti 18-st. Metüülfenidaadi grupis langes välja 7 patsienti 17-st järgmiste kõrvaltoimete tõttu: ärrituvus, afektiivsus (1), letargia ja kõrge vererõhk (1), parim vastus platseebole (3), puudus ravivastus (1), tikid ja hüperaktiivsus (1).

ah. USA avatud multikeskusele 4-faasiline uuring aastatel 2016-2018, mis kaasas viimases ehk 12 kuud kestnud ohutus faasi 89 ATH diagnoosiga last vanuses 4-6-aastat. Uuringust langes enne lõppu välja 45 patsienti ning uuringu lõpetas 44 patsienti - 11% katkestas kõrvaltoimete tõttu ning 40% muudel põhjustel.

ai. Struktureerimata kõrvaltoimete raporteerimine, puudus kontrollgrupp.

aj. Palju väljalangejaid. Väike valim. Usaldusvahemik puudub.

## Viited

- Vaidyanathan S, Rajan TM, Chandrasekaran V et al. Pre-school attention deficit hyperactivity disorder: 12 weeks prospective study. Asian J Psychiatry; 2020.
- 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.
- Charach A, Carson P, Fox S et al. Interventions for preschool children at high risk for ADHD: a comparative effectiveness review. Pediatrics; 2013.
- Ghuman JK, Aman MG, Lecavalier L. Randomized, placebo-controlled, crossover study of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in preschoolers with developmental disorders. J Child Adolesc Psychopharmacol; 2009.
- Greenhill L, Collins S, Abikoff H, et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry; 2006.
- Childress AC, Kollins SH, Foehl HC et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Flexible-Dose Titration Study of Methylphenidate Hydrochloride Extended-Release Capsules (Aptensio XR) in Preschool Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol; 2020.
- Ghuman JK, Aman MG, Ghuman HS. Prospective, naturalistic, pilot study of open-label atomoxetine treatment in preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol; 2009.
- Kratochvil CJ, Vaughan BS, Stoner JA. A double-blind, placebo-controlled study of atomoxetine in young children with ADHD. Pediatrics; 2011.
- Kratochvil CJ, Vaughan BS, Mayfield-Jorgensen ML. A pilot study of atomoxetine in young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol; 2007.
- Childress AC, Lloyd E, Johnson SA Jr. A Long-Term, Open-Label Safety and Tolerability Study of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children Aged 4-5 Years with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol; 2022.
- Childress AC, Findling RL, Wu J. Lisdexamfetamine Dimesylate for Preschool Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol; 2020.
- Childress AC, Lloyd E, Jacobsen L. Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine in Preschool Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry; 2022.
- 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.
- Childress AC, Foehl HC, Newcorn JH. Long-Term Treatment With Extended-Release Methylphenidate Treatment in Children Aged 4 to &lt;6 Years. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry; 2022.