

Autor(id): Liliith Napp, Kadi Kallavus, Liisa Leppik

Küsimus: Kas ATH diagnoosiga lastel ja noorukitel kasutada esmavaliku ravimina metüülfenidaati või muud ravimit parema ravitulemuse saamiseks?

Kas ATH diagnoosiga lastel ja noorukitel kasutada teise ja kolmanda valiku ravimina metüülfenidaati või muud ravimit parema ravitulemuse saamiseks?

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			

Lisdeksamfetamiindimesülaat - efektiivsus

1 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^{a,b}	väike	suur ^c	suur ^{d,e}	puudub	ATH-RS-IV üldskoori muutus algtaasemest 4. nädalani oli kõigis lisdeksamfetamiini annustamisrühmades oluliselt suurem ($p < 0,0001$) võrreldes platseeboga (30 mg, -16.38; 50 mg, -18.10; 70 mg, -16.47; platseebo, -2.78). Kõigil ajahetkedel oli ATH-RS-IV üldskoori paranemine (ehk langus) kõigis lisdeksamfetamiini rühmades oluliselt suurem. 3. ja 4. nädalal oli Conners 3 tähelepanematus + hüperaktiivsuse/impulsiivsuse algtaaseme skoori paranemine oluliselt suurem ($p < 0,0082$) kõigi lisdeksamfetamiini annuste puhul võrreldes platseeboga. 4. nädalal oli lisdeksamfetamiiniga ravitud patsientide osakaal "palju arenenud" või "väga palju arenenud" 61-71% CGI-i skaalal ($p < 0,0019$) ja 56-65% PGA skaalal ($p < 0,0170$).	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	---------------------	-------	-------------------	---------------------	--------	--	--------------------	------------

Lisdeksamfetamiindimesülaat - kõrvaltoimed

1 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^{a,b}	väike	väike ^c	suur ^{d,e}	puudub	76st patsiendist 45 tekkis lisdeksamfetamiiniga ravides 119 ravimi kasutamisest tingitud kõrvaltoimet, sealhulgas 13 patsienti lisdeksamfetamiin 30 mg rühmas (34 juhtumit), 18 patsienti 50 mg rühmas (53 juhtumit) ja 14 patsienti 70 mg rühmas (32 juhtumit). Platseeborühmas esines kõrvaltoimeid 8 inimesel (17 kõrvaltoimet). Ei esinenud ühtegi surma, tõsist ega väga tõsist kõrvaltoimet. Neljal patsiendil esines 5 möödukat kõrvaltoimet: gripp (platseebo), söögiisu vähenemine (LDX 30 mg), kehakaalu langus (lisdeksamfetamiin 30 mg), käeluumurd (lisdeksamfetamiin 50 mg) ja unetus (lisdeksamfetamiin 70 mg). Kõrvaltoimete tõttu ühel patsiendil lisdeksamfetamiin 50 mg rühmas (kerge unetus ja peavalu) ja kaks patsienti lisdeksamfetamiin 70 mg rühmas (kerge iiveldus, $n = 1$; möödukas unetus, $n = 1$). Levinumad kõrvaltoimed: langenud söögiisu (47,4–77,8% lisdeksamfetamiiniga ravitud patsientidest vs. 0,0% platseebot saanud patsientidest), peavalu (5,0–38,9% vs. 0,0%), esmast unetust (10,5–27,8% vs. 0,0%) ja nasofarüngiiti (5,0%–22,2% vs. 21,1%). Ühtegi nasofarüngiidi juhtu lisdeksamfetamiiniga ravitud patsientidel ei peetud raviga seotuks. Enamik TEAE-sid tekkis 1 nädala jooksul pärast lisdeksamfetamiiniga ravi alustamist: see tähendab 10/19 patsiendil (52,6%) 30 mg rühmas, 16/18 patsiendil (88,9%) 50 mg rühmas ja 9/20 patsiendil (45,0%) 70 mg rühmas. Rohkem kui 4 nädalat pärast ravi alustamist uusi kõrvaltoimeid ei täheldatud.	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	---------------------	-------	--------------------	---------------------	--------	--	---------------	------------

Metüülfenidaat - efektiivsus

1 ²	jälgimisuuritud	suur ^{a,h}	väike	suur ⁱ	suur ^e	puudub	Uuringu lõpus saavutas 187 (90,8%) last keskmine lõppannuse 1,0 mg/kg/päevas. ATH-RS-C normaliseerumine/piiriline normaliseerumine saavutati 168 (81,2%) lapse puhul tähelepanematus ja/või hüperaktiivsuse-impulsiivsuse alaskaala 12. nädalal ning 31 (15,0%) last ei reageerinud, mis määratleti puudumisena normaliseerumisest/piiripealsest normaliseerumisest ($n = 19$) või ravi katkestamisest kõrvaltoimete tõttu ($n = 12$) ja 8 (3,8%) last langesid jälgimisest välja. Summaarskooride muutused nädalast 0 kuni 12. nädalani näitasid arstide, vanemate ja õpetajate hinnangul tähelepanematus sümptomite ja hüperaktiivsuse-impulsiivsuse sümptomite raskuse keskmist olulist vähenemist ja mõju suurus 0,3–2,7. Käitumisprobleemide vähenemine oli statistiliselt oluline vanemate hinnangutes ($p < 0,001$), kuid mitte õpetajate hinnangutes ($p = 0,293$). Arsti poolt hinnatud ADHD-RS-C alaskaala skooride keskmine vähenemine nädalast 0 kuni 12 oli 52,0% tähelepanematus ja 56,0% hüperaktiivsuse-impulsiivsuse puhul ning keskmine protsentuaalne vähenemine vanemate hinnangul ADHD-RS-P alaskaalad olid 48,1% tähelepanematus, 45,0% hüperaktiivsuse-impulsiivsuse ja 50,7% käitumisprobleemide osas. Pärast 12-nädalast ravi paranes patsientide igapäevane ja sotsiaalne toimimine WFIRS-P puhul, mis näitas kõigi kuue alaskaala sümptomite olulist vähenemist nädalast 0 kuni 12. nädalani. WFIRS-P keskmised alaskaala indeksi skoorid nädalal 0 ja 12 oli väiksem-võrdne 1, mis tähendab, et üldine funktsioneerimise tase oli igas domeenis kergelt mõjutatud (indeksi skoori vahemik 0–3). Suurimad keskmised vähenemised WFIRS-P-s olid kooli alaskaalal ja sotsiaalse elu alaskaalal, mille keskmine vähenemine oli vastavalt 0,4 (SD 0,4) ja 0,4 (SD 0,5) ning väikseim keskmine vähenemine alaskaaladel oli igapäevaelus. alaskaala ja riskikäitumise alaskaala keskmine vähenemisega 0,1 (SD 0,4) ja 0,1 (SD 0,2). Kõik vähenemised olid statistiliselt olulised ja nende mõju suurus oli vahemikus 0,2 kuni 1,6.	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	-----------------	---------------------	-------	-------------------	-------------------	--------	---	--------------------	------------

Metüülfenidaat - efektiivsus

Töendatuse astme hinnang							Mõju	Töendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Töenduse ebakõla	Töenduse kaudsus	Töenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
1 ³	randomiseeritud uuringud	suur ^k	väike	suur ^l	suur ^m	puudub	24. nädalal seostati metüülfenidaati koolis hakkama saamise paranemisega (lapsevanema aruanne: Cohen d = -0,82; enesearuanne: Coheni d = -0,66) ja eakaaslaste suhetega (lapsevanema aruanne: Cohen d = -0,50; enesearuanne: Cohen d = -0,25).	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE

Atomoksetiin - efektiivsus

1 ³	randomiseeritud uuringud	suur ^k	väike	suur ^l	suur ^m	puudub	Atomoksetiini seostati koolis hakkama saamise (lapsevanema aruanne: Cohen d = -0,62; enesearuanne: Cohen d = -0,34) ja eakaaslaste suhete paranemisega (lapsevanema aruanne: Cohen d = -0,33; enesearuanne: Cohen d = -0,65).	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------------------	-------------------	--------	--	--------------------	------------

Amfetamiinid (lisdeksamfetamiindimesülaat) - efektiivsus

82 ⁴	randomiseeritud uuringud	suur ^{n.o.p.q}	väike ^r	suur ^s	väike	puudub	ATH põhisümpptomeid lastel ja noorukitel, hindasid kliinitsistid 12. nädalale lähimal ajahetkel, leiti, et kõik ravimid, mis olid kaasatud, olid efektiivsemad, kui platseebo: SMD (<i>standardized mean difference</i> e standardiseeritud keskmine erinevus) amfetamiinide puhul -1,02, 95% CI -1,19 -(-)0,85.	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------------------------	--------------------	-------------------	-------	--------	---	---------------	------------

Atomoksetiin - efektiivsus

82 ⁴	randomiseeritud uuringud	suur ^{n.o.p.q}	väike ^r	suur ^s	väike	puudub	ATH põhisümpptomeid lastel ja noorukitel hindasid kliinitsistid 12. nädalale lähimal ajahetkel, leiti, et kõik ravimid, mis olid kaasatud, olid efektiivsemad, kui platseebo: SMD (<i>standardized mean difference</i> e standardiseeritud keskmine erinevus) atomoksetiini puhul -0,56, 95% CI -0,66-(-)0,45.	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------------------------	--------------------	-------------------	-------	--------	---	---------------	------------

Metüülfenidaat - efektiivsus

82 ⁴	randomiseeritud uuringud	suur ^{n.o.p.q}	väike ^r	suur ^s	väike	puudub	ATH põhisümpptomeid lastel ja noorukitel hindasid kliinitsistid 12. nädalale lähimal ajahetkel, leiti, et kõik ravimid, mis olid kaasatud, olid efektiivsemad, kui platseebo: SMD (<i>standardized mean difference</i> e standardiseeritud keskmine erinevus) metüülfenidaadi puhul -0,78, 95% CI -0,93-(-)0,62. Õpetajate hinnangutel põhinevate olemasolevate võrdluste puhul leiti, et metüülfenidaat oli platseebost tõhusamam (võrreldes teiste ravimitega) (SMD -0,82, 95% CI -1,16-0,48).	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------------------------	--------------------	-------------------	-------	--------	---	---------------	------------

Metüülfenidaat - mõju kasvule

14 ⁵	jälgimisuuritud	suur ^{u.v.w}	suur ^x	suur ^y	väike	puudub	Metüülfenidaati seostati püsiva statistiliselt olulise erinevusega pikkusele (SMD = 0,27, 95% CI 0,16-0,38, p < 0,0001) Z-skooride osas. Metüülfenidaadil on oluline mõju kasvule 24-30 kuu jooksul.	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-----------------	-----------------	-----------------------	-------------------	-------------------	-------	--------	--	--------------------	------------

Metüülfenidaat - mõju kaalule

18 ⁵	jälgimisuuritud	suur ^{u.v.z}	suur ^{ab}	suur ^y	väike	puudub	Metüülfenidaati seostati püsiva statistiliselt olulise erinevusega kaalule (SMD = 0,33, 95% CI 0,22-0,44, p < 0,0001) Z-skooride osas. Metüülfenidaadil on oluline mõju kaalule esimese 12 kuu jooksul.	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-----------------	-----------------	-----------------------	--------------------	-------------------	-------	--------	---	--------------------	------------

Metüülfenidaat vs klonidiin - efektiivsus

160 ⁶	randomiseeritud uuringud	suur ^{ab.ac}	suur ^{ad}	suur ^{ae}	suur ^e	puudub	ATH ravimite efektiivsus, kus kõiki ravimeid võrreldakse metüülfenidaadiga. Tulemused esitatud OR (šansside suhtena ja 95% usaldusvahemikuga, * p < 0.05 p.) Kui OR < 1, siis on metüülfenidaat eelistatud ehk metüülfenidaadi kasutamisel esines rohkem ravivastust. Metüülfenidaat vs klonidiin: 0.75 (0.36 – 1.58)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-----------------------	--------------------	--------------------	-------------------	--------	---	--------------------	------------

Metüülfenidaat vs amfetamiinid - efektiivsus

160 ⁶	randomiseeritud uuringud	suur ^{ab.ac}	suur ^{ad}	suur ^{ae}	suur ^e	puudub	ATH ravimite efektiivsus, kus kõiki ravimeid võrreldakse metüülfenidaadiga. Tulemused esitatud OR (šansside suhtena ja 95% usaldusvahemikuga, * p < 0.05 p.) Kui OR < 1, siis on metüülfenidaat eelistatud ehk metüülfenidaadi kasutamisel esines rohkem ravivastust. Metüülfenidaat vs amfetamiinid: 1.42 (0.92 – 2.20),	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-----------------------	--------------------	--------------------	-------------------	--------	---	--------------------	------------

Metüülfenidaat vs atomoksetiin - efektiivsus

Töendatuse astme hinnang							Mõju	Töendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Töenduse ebakõla	Töenduse kaudsus	Töenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
160 ⁶	randomiseeritud uuringud	suur ^{ab.ac}	suur ^{ad}	suur ^{ae}	suur ^e	puudub	ATH ravimite efektiivsus, kus kõiki ravimeid võrreldakse metüülfenidaadiga. Tulemused esitatud OR (šansside suhtena ja 95% usaldusvahemikega, * p < 0.05 p.) Kui OR < 1, siis on metüülfenidaat eelistatud ehk metüülfenidaadi kasutamisel esines rohkem ravivastust. Metüülfenidaat vs atomoksetiin: 0.69 (0.52– 0.92)*	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE

Metüülfenidaat vs guanfatsiin - efektiivsus

160 ⁶	randomiseeritud uuringud	suur ^{ab.ac}	suur ^{ad}	suur ^{ae}	suur ^e	puudub	ATH ravimite efektiivsus, kus kõiki ravimeid võrreldakse metüülfenidaadiga. Tulemused esitatud OR (šansside suhtena ja 95% usaldusvahemikega, * p < 0.05 p.) Kui OR < 1, siis on metüülfenidaat eelistatud ehk metüülfenidaadi kasutamisel esines rohkem ravivastust. Metüülfenidaat vs guanfatsiin: 0.62 (0.40– 0.98)*	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-----------------------	--------------------	--------------------	-------------------	--------	---	--------------------	------------

Metüülfenidaat vs amfetamiinid (nt lisdeksamfetamiindimesülaat, deksamfetamiin) - kõrvaltoimed

190 ⁶	randomiseeritud uuringud	suur ^{ab.ac}	suur ^{ad}	suur ^{ae}	suur ^e	puudub	ATH ravimite kõrvaltoimed, kus kõiki ravimeid võrreldakse metüülfenidaadiga. Tulemused esitatud OR (šansside suhtena ja 95% usaldusvahemikega, * p < 0.05 p.) Kui OR > 1, siis on metüülfenidaat eelistatud ehk metüülfenidaadi kasutamisel esines vähem kõrvaltoimeid. Metüülfenidaat vs amfetamiinid: 1.15 (0.20– 6.72)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-----------------------	--------------------	--------------------	-------------------	--------	---	--------------------	------------

Metüülfenidaat vs klonidiin - kõrvaltoimed

160 ⁶	randomiseeritud uuringud	suur ^{ab.ac}	suur ^{ad}	suur ^{ae}	suur ^e	puudub	ATH ravimite kõrvaltoimed, kus kõiki ravimeid võrreldakse metüülfenidaadiga. Tulemused esitatud OR (šansside suhtena ja 95% usaldusvahemikega, * p < 0.05 p.) Kui OR > 1, siis on metüülfenidaat eelistatud ehk metüülfenidaadi kasutamisel esines vähem kõrvaltoimeid. Metüülfenidaat vs klonidiin anoreksia: 0.90 (0.28– 2.82); insomnia: 1.20 (0.43– 3.95); unehäired (täpsustamata): 0.21 (0.02– 1.05);	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-----------------------	--------------------	--------------------	-------------------	--------	---	--------------------	------------

Metüülfenidaat vs atomoksetiin - kõrvaltoimed

190 ⁶	randomiseeritud uuringud	suur ^{ab.ac}	suur ^{ad}	suur ^{ae}	suur ^e	puudub	ATH ravimite kõrvaltoimed, kus kõiki ravimeid võrreldakse metüülfenidaadiga. Tulemused esitatud OR (šansside suhtena ja 95% usaldusvahemikega, * p < 0.05 p.) Kui OR > 1, siis on metüülfenidaat eelistatud ehk metüülfenidaadi kasutamisel esines vähem kõrvaltoimeid. Metüülfenidaat vs atomoksetiin: 1.15 (0.40– 3.50).	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-----------------------	--------------------	--------------------	-------------------	--------	--	--------------------	------------

Metüülfenidaat vs guanfatsiin - kõrvaltoimed

190 ⁶	randomiseeritud uuringud	suur ^{ab.ac}	suur ^{ad}	suur ^{ae}	suur ^e	puudub	ATH ravimite kõrvaltoimed, kus kõiki ravimeid võrreldakse metüülfenidaadiga. Tulemused esitatud OR (šansside suhtena ja 95% usaldusvahemikega, * p < 0.05 p.) Kui OR > 1, siis on metüülfenidaat eelistatud ehk metüülfenidaadi kasutamisel esines vähem kõrvaltoimeid. Metüülfenidaat vs guanfatsiin: 1.45 (0.35– 7.20)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-----------------------	--------------------	--------------------	-------------------	--------	--	--------------------	------------

Metüülfenidaat vs platseebo - ravimi efekt

40 ⁶	randomiseeritud uuringud	suur ^{ab.ac}	suur ^{ad}	suur ^{ae}	suur ^e	puudub	Metüülfenidaat vs platseebo OR=5.26 95% CI (4.09–6.82)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-----------------------	--------------------	--------------------	-------------------	--------	--	--------------------	------------

Amfetamiin vs platseebo - ravimi efekt

9 ⁶	randomiseeritud uuringud	suur ^{ab.ac}	suur ^{ad}	suur ^{ae}	suur ^e	puudub	Amfetamiin vs platseebo OR=7.45 95% CI (5.10–11.09)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-----------------------	--------------------	--------------------	-------------------	--------	---	--------------------	------------

Atomoksetiin vs platseebo - ravimi efekt

27 ⁶	randomiseeritud uuringud	suur ^{ab.ac}	suur ^{ad}	suur ^{ae}	suur ^e	puudub	Atomoksetiin vs platseebo OR= 3.63 95% CI (2.81–4.73)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-----------------------	--------------------	--------------------	-------------------	--------	---	--------------------	------------

Guanfatsiin vs platseebo - ravimi efekt

Töendatuse astme hinnang							Mõju	Töendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Töenduse ebakõla	Töenduse kaudsus	Töenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
10 ⁶	randomiseeritud uuringud	suur ^{ab,ac}	suur ^{ad}	suur ^{ae}	suur ^e	puudub	Guanfatsiin vs platseebo OR= 3.29 95% CI(2.27–4.82)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE

Atomoksetiin vs metüülfenidaat - ravivastus

11 ⁷	randomiseeritud uuringud	suur ^{af}	suur ^{ag}	suur ^{ah}	väike	puudub	Meta-analüüs kus võrreldi atomoksetiini ja metüülfenidaadi efektiivsust ja ohutust. Metüülfenidaat võrreldes atomoksetiiniga näitas paremat ravivastust: RR = 1.14, 95% CI (1. 09, 1.20)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	-------	--------	--	--------------------	------------

Atomoksetiin vs metüülfenidaat - vähenenud tähelepanematus

11 ⁷	randomiseeritud uuringud	suur ^{af}	suur ^{ag}	suur ^{ah}	väike	puudub	Meta-analüüs kus võrreldi atomoksetiini ja metüülfenidaadi efektiivsust ja ohutust. Metüülfenidaat võrreldes atomoksetiiniga näitas vähenenud tähelepanematust: (SMD = -0.13, 95% CI (-0.25...-0.01)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	-------	--------	--	--------------------	------------

Atomoksetiin vs metüülfenidaat - kõrvaltoimed

11 ⁷	randomiseeritud uuringud	suur ^{af}	suur ^{ag}	suur ^{ah}	väike	puudub	Meta-analüüs kus võrreldi atomoksetiini ja metüülfenidaadi efektiivsust ja ohutust. Metüülfenidaat võrreldes atomoksetiiniga näitas väiksemat riski kõrvaltoimetele: uimasus: RR = 0,17, 95% CI (0,11, 0,26), iiveldus: RR = 0,49, 95% CI (0,29, 0,85), oksendamine: RR = 0,41, 95% CI (0,27-0,63)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	-------	--------	--	--------------------	------------

Metüülfenidaat vs modafiniil - efektiivsus (jälgimisperiod vähemalt 3 nädalat)

190 ⁶	randomiseeritud uuringud	suur ^{ab,ac}	suur ^{ad,ai}	suur ^{ae}	suur ^e	puudub	ATH ravimite efektiivsuse võrgutiku metaanalüüs, kus kõiki ravimeid võrreldakse metüülfenidaadiga. Metüülfenidaat vs modafiniil, ei ole statistiliselt olulist erinevust: OR = 1,05 (95% CI 0,56-2,00). <small>ai</small>	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-----------------------	-----------------------	--------------------	-------------------	--------	--	--------------------	------------

Modafiniil vs platseebo - efektiivsus (järelkontroll: keskmine 12 nädalat)

82 ⁴	randomiseeritud uuringud	suur ^{n,o,p,q}	suur ^{ak}	suur ^s	suur ^e	puudub	Võrgustiku metaanalüüs hinnati ATH põhisümptomide keskmist muutust. Kliinitsistide hinnangute tulemusel oli modafiliin efektiivsem võrreldes platseeboga: SMD = -0,62 (95% CI - 0,84...-0,41). Õpetajate hinnangute tulemusel oli SMD -0,76 (95% CI -1,15...-0,37). <small>ai</small>	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------------------------	--------------------	-------------------	-------------------	--------	--	--------------------	------------

Amfetamiinid vs modafiniil - efektiivsus (järelkontroll: keskmine 12 nädalat)

82 ⁴	randomiseeritud uuringud	suur ^{n,o,p,q}	väga suur ^{ak}	suur ^s	väike	puudub	Üks ühele (<i>head-to-head</i>) analüüs leiti, et kliinitsistide hinnangute tulemuste põhjal olid amfetamiinid efektiivsemad kui modafiniil: SMD -0,39 (95% CI -0,67...-0,12) <small>ai</small>	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------	-------	--------	--	--------------------	------------

Modafiniil vs platseebo - efektiivsus

5 ⁶	randomiseeritud uuringud	väga suur ^{ab,ac,am}	suur ^{ad,ai}	suur ^{ae}	väga suur ^{an,e}	puudub	Modafiniil vs platseebo OR = 5,51 (3,04-10,32)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------------------	-----------------------	--------------------	---------------------------	--------	--	--------------------	------------

Modafiniil - kõrvaltoimed (vähenenud isu) (järelkontroll: keskmine 7 nädalat)

48 ^{8,ao}	randomiseeritud uuringud	suur ^{ap}	suur ^{ai}	suur ^{aq}	suur ^{an}	puudub	Võrgustiku metaanalüüs, kuhu kaasati kokku 48 juhuslikustatud kontrolluuringut ja 4169 uuritavat. Võrgustiku metaanalüüs, kuhu kaasati 48 juhuslikustatud kontrolluuringut. Võrdlusesse kaasati vaid üks 30 uuritava modafiniili uuring. Erinevate ravimite võrdluses leiti, et liseksamfetamiin, metüülfenidaat ning amfetamiinisoolade segu põhjustavad vähem isutust võrreldes modafiniiliga: OR-d vastavalt 0,09 (0,01-0,49), 0,19 (0,04-0,92), 0,13 (0,02-0,69). Ülejäänud ravimitega (ATX, BSP, DEX, EDX, GXR) olulist erinevust ei leitud.	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
--------------------	--------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------	---	--------------------	------------

Modafiniil - kõrvaltoimed (unetus) (järelkontroll: keskmine 7 nädalat)

Töendatuse astme hinnang							Mõju	Töendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Töenduse ebakõla	Töenduse kaudsus	Töenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
48 ^{ao}	randomiseeritud uuringud	suur ^{ap}	suur ^{ai}	suur ^{aq}	suur ^{an}	puudub	Võrgustiku metaanalüüs, kuhu kaasati kokku 48 juhuslikustatud kontrolluuringut ja 4169 uuritavat. Võrdlusesse kaasati vaid üks 30 uuritavaga modalfiniili uuring. Erinevaid ravimite võrdluses leiti, et amfetamiinisolade segu ja listeksamfetamiin põhjustvad vähem insomniat võrreldes modalfiniiliga: OR vastavalt 0,12 (CrI 95% 0,01–0,89) ja 0,10 (CrI 95% 0,01–0,76). Ülejäänud ravimitega ei leitud olulist seost.	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
Modalfiniil vs platseebo - kõrvaltoimed (taluvus)									
82 ^a	randomiseeritud uuringud	suur ^{m.o.p.q}	suur	suur ^s	suur ^e	puudub	Ravimi kõrvaltoimete taluvuse osas ei olnud modalfiniili ja platseebo vahel statistiliselt olulist erinevust, SMD = 1,34 (95% CI 0,57-3,18)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
Bupropioon vs platseebo - efektiivsus (järelkontroll: keskmine 12 nädalat)									
82 ^a	randomiseeritud uuringud	suur ^{m.o.p.q}	suur ^{ai}	suur ^s	väga suur ^e	puudub	Võrgustiku metaanalüüsis hinnati ATH põhisümptomide keskmist muutust. Kliinistide hinnangute tulemusel oli bupropioon efektiivsem võrreldes platseeboga: SMD = -0,96 (95% CI -1,69...-0,22). Õpetajate hinnangute tulemusel ei olnud olulist erinevust bupropiooni ja platseebo võrdluses, SMD = -0,32 (95% CI -1,07...0,43).	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
Bupropioon vs platseebo - kõrvaltoimed (taluvus)									
82 ^a	randomiseeritud uuringud	suur ^{m.o.p.q}	suur ^{ai}	suur ^s	väga suur ^e	puudub	Ravimi kõrvaltoimete taluvuse osas ei olnud bupropiooni ja platseebo vahel statistiliselt olulist erinevust, SMD = 1,51 (95% CI 0,17-13,27)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
Metüülfenidaat vs bupropioon- efektiivsus (jälgimisperiod vähemalt 3 nädalat)									
190 ^b	randomiseeritud uuringud	suur ^{ab.ac}	suur ^{ad.ai}	suur ^{ae}	suur ^e	puudub	ATH ravimite efektiivsuse võrgustiku metaanalüüs, kus kõiki ravimeid võrreldakse metüülfenidaadiga. Metüülfenidaat vs bupropioon, ei ole statistiliselt olulist erinevust: OR = 0,46 (0,09-2,21).	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
Klonidiin vs platseebo - ravimi efekt									
4 ^b	randomiseeritud uuringud	suur ^{ab.ac}	suur ^{ad}	suur ^{ae}	suur ^e	puudub	Klonidiin vs platseebo OR=3.96 95% CI (1.89–8.41)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
Klonidiin vs platseebo - efektiivsus									
2 ^{9.ar}	randomiseeritud uuringud	suur ^{as}	suur ^{ai}	suur ^{al}	suur ^e	puudub	ADHD-RS muutus: MD = 8,10 (95% CI 4,47–11,73). Võrgustiku metaanalüüsis oluline seos kadus.	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
Klonidiin vs platseebo - efektiivsus (järelkontroll: 5 nädalat)									
1 ¹⁰	randomiseeritud uuringud	suur ^{av}	väike	suur ^{aw}	väike	puudub	236 ATH diagnoosiga patsienti vanuses 6-17 aastat jagati kolme rühma: platseebo (n = 76), pikatoim. klonidiin 0,2 mg/p (n = 76), pikatoim. klonidiin 0,4 mg/p (n = 78). Peamine tulemusnäitaja oli ATH sümptomide vähenemine (ADHD-RS-IV skoori keskmine muutus). Mõlemas ravirühmas oli keskmine ADHD-RS-IV muutus statistiliselt oluline kõiki analüüsimeetodeid kasutades (5. nädalal võrreldes algatsemega): 1) LOCF meetodi järgi 0,2 mg/p rühmas -15,6 (SD 12,96), 0,4 mg/p rühmas -16,5 (SD 13,54), p < 0,0001; 2) OC meetodi järgi 0,2 mg/p rühmas -16,5 (SD 12,8), 0,4 mg/p rühmas 19,4 (12,75), p < 0,0001; 3) MMRM meetodi järgi 0,2 mg/p rühmas -16,5, 0,4 mg/p rühmas -19,4, p = 0,0002.	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE

Klonidiin vs platseebi - efektiivsus (järelkontroll: 5 nädalat)

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
1 ¹⁰	randomiseeritud uuringud	suur ^{av}	väike	suur ^{av}	suur ^{ba}	puudub	236 ATH diagnoosiga patsienti vanuses 6-17 aastat jagati kolme rühma: platseebo (n = 76), pikatoim. klonidiin 0,2 mg/p (n = 76), pikatoim. klonidiin 0,4 mg/p (n = 78). Teisesed tulemusnäitajad olid hüperaktiivsuse skaala ja tähelepanematus (inattention) skaala keskmised muutused. Hüperaktiivsuse alaskaala keskmine muutus ja vahemik vastavalt platseebo, CLON-XR 0,2 mg/p ja CLON-XR 0,4 mg/p: 1) LOCF meetodi järgi -4,1 (5-27), -7,9 (0-27)*, -8,8 (1-27)*, 2) OC meetodil: -4,5 (5-27), -8,3 (0-27)*, -10,1 (1-27)*. Tähelepanematus (inattention) alaskaala vastavalt: 1) LOCF meetodi järgi -3,4 (1-27), -7,7 (2-27)*, -7,7 (1-27)*, 2) OC meetodi järgi -3,5 (1-27), -8,2 (2-27)*, -9,3 (1-27)*. <small>ax,az,bb</small>	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE

Klonidiin vs platseebo - kõrvaltoimed (järelkontroll: 5 nädalat)

1 ¹⁰	randomiseeritud uuringud	suur ^{av}	väike	suur ^{av}	väike	puudub	Pikatoim. klonidiini saanustest raporteerisid kõrvaltoimeid 83% ja platseeborühmas 72%. Platseeborühmast langesid kõrvaltoime tõttu välja 1%, klonidiini 0,2 mg/p rühmast 7% ning klonidiini 0,4 mg/p 19%. Väljalangemise peamised põhjused olid unisus (somnolence) (0%, 4% ja 6% vastavalt platseebo, CLON-XR 0,2 mg/p ja CLON-XR 0,4 mg/p rühmas) ja väsimus (0%, 3%, 5% vastavalt platseebo, CLON-XR 0,2-mg/p ja CLON-XR 0,4 mg/p).	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	--------------------	-------	--------------------	-------	--------	---	---------------	------------

Klonidiin vs platseebo - kõrvaltoimed

3 ^{9,bc}	randomiseeritud uuringud	suur ^{as}	suur ^{ai}	suur ^{at}	suur ^{bd}	puudub	Uuringust väljalangemine: kõigil põhjustel: OR = 0,65 (95% CI 0,43-0,97); efekti puudumise tõttu: OR = 0,37 (0,20-0,66); Klonidiini ja platseebo vahel ei olnud olulist erinevust järgmistele tulemusnäitajatele puhul: uuringust väljalangemine kõrvaltoimete tõttu, iiveldus, kõhuvalu, väsimus. Võrgustiku metaanalüüsis leiti samuti oluline seos väljalangemise (kõigil põhjustel) osas: OR = 0,52 (95% CrI 0,27–0,96) ja efekti puudumise osas: OR = 0,29 (95% CrI 0,13–0,65). <small>ba</small>	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------	---	--------------------	------------

CI: usaldusintervall

Selgitused

- Uuringu kestvus lühike (4 nädalat)
- Ühelgi lisdeksamfetamiiniga ravi saanud patsiendil ei olnud ATH valdavalt hüperaktiivset/impulsiivset alatüüpi
- Uuringu kestus lühike, küsitav üldistatavus pikaajalisele ravile.
- Valim väike. Algselt 103 patsiendist osutus valituks 76.
- Lai usaldusvahemik
- Kontrolltingimuste puudumine
- Ei pimendatud metüülfenidaadi annuse suhtes, sest annust tiitriti individuaalselt tuginedes iganädalastele mõjudele lapsele ja kõrvaltoimete hinnangutele. Seetõttu ei saa lühitoimelise metüülfenidaadiga ravist tingitud ATH põhisümptomite ja kõrvaltoimete sümptomite vähenemist eristada ATH loomulikust kulgemisest regressiooniga keskmise poole ja kliinilise uurijaga sagedase kokkupuute mõjust.
- Lühike uuringu kestvus (12 nädalat).
- Valimis 7-12 aastased lapsed
- Kuna metüülfenidaat on Taiwanis kontrollitud ravim, ei saadud läbi viia topeltpimedat platseebokontrolliga uuringut kliinilise uuringuna.
- Pole teada, kas koolis hakkama saamist ja eakaaslaste suhete paranemist võib seostada platseeboefektiga.
- Patsiendid vanusevahemikus 7-16 aastat, diagnoos DSM-IV-I põhinev, uuringus osalemise välistasid kaasuvad psühhiaatrilised seisundid.
- Usaldusvahemik puudub
- Peab hindama üksikuuringute ja GRADE kvaliteedihinnangute kallutatuse riski. Pärast täiendava avaldamata teabe kogumist ebaselgete uuringute koguarv kõikide uuringute arvust 35,2%.
- Plaaniti teha analüüse tulemuste kohta, mis olid kõige lähemal 12. nädalale, 26. nädalale ja 52. nädalale, kuid 26. nädala ja 52. nädala kohta oli vähe andmeid ning analüüsid nendel ajahetkedel ei olnud seetõttu võimalikud. Seega võivad uurijate leiud anda teavet ainult ATH lühiajalise ravi kohta. Veelgi enam, andmete nappuse tõttu ei saadud kõiki kavandatud tundlikkusanalüüse korralikult läbi viia.
- Kuigi uurijad üritasid kaasata kõik käesoleval hetkel kättesaadavad uuringud, ei saa välistada, et midagi jäi välja. Üsna mitmed algselt potentsiaalseks peetud uuringud tuli nihke ja läbipaistvuse säilitamiseks välja jätta. Enamik uuringutes võrdeldi aktiivset ravimit platseeboga, ravimeid omavahel võrdlevate uuringute arv oli üsna väike, nii et sekkumiste võrdlev efektiivsus põhines sageli kaudsetel võrdlustel.
- Väheesindatud on nii noorukite kui väiksemate laste valim, kelle metaboolsetest eripäradest tulenevalt võiks tasakaalustatuma esindatuse korral nii efektiivsuse kui taluvuse osas tulemused praegustest erineda.
- Laste ja noorukite puhul hõlmas SD õpetajate hinnatud efektiivsuse puhul 0,335, vanemete hinnatud efektiivsuse puhul 0,188, taluvuse puhul 0,268. "Global inconsistency!" hindav test ei näidanud olulisi erinevusi esimestes tulemusnäitajates.
- Uuringute kestused lühikesed (maksimum 18 nädalat), pikaajalist efekti ega ohutust ei kajasta. Uuringutes ülekaalukalt lapsed vanuses ca 8-10 a, väheesindatud on nii noorukite kui väiksemate laste valim.
- Üks peamisi metodoloogilisi piiranguid metüülfenidaadi mõjude analüüsimisel kasvule on seotud tulemuste määratlemisega. Sel põhjusel kaasati ainult hiljutised uuringud, mis eelistatavalt väljendasid pikkuse, kaalu ja KMI erinevusi standardiseeritud vanuse ja soo järgi normitud Z-skoori parameetrite kaudu. Tulemuste mõõtmise meetodid olid tegelikult probleem varasemate uuringute jaoks, eriti nende puhul, mis avaldati enne 90ndate keskpaika. Enamik neist uuringutest pidas esmaseks tulemuseks absoluutse kaalu ja pikkuse keskmisi, vaid vähesed kasutasid standardiseeritud kasvugraafikutest arvatud protsentiliide standardsemaid mõõte.
- Veel üks oluline metodoloogiline piirang on seotud osalejate vanuse statistilise haldamisega. Kuna pikkus ei muutu vanusega lineaarselt, siis mida laiem on uuritava valimi vanusevahemik, seda haavatavamad on keskmise pikkuse mõõtmise otsesed võrdlused valetulemuste saamiseks. Samuti on oluline märkida, et kasvu ja eriti pikkust saab kirjeldada kui kuuekuulise perioodilisusega lainelist liikumist. Sellest tulenevalt ollakse üldiselt nõus, et kasvuseisundi hindamisel tehtavate vigade võimaluse vähendamiseks on vaja vähemalt 4 pikkuse mõõtmist kuuekuulise vahega.
- Enamik uuringutes ei olnud kontrollrühma ja nad ei esitanud olulist teavet individuaalsete andmete kohta, sealhulgas väljalangemise ja varasema ravi kohta.
- Uuringutes kajastuvad ülekaalukalt lapsed keskmise vanusega 10 aastat, noorukite vanusegrupp alaeasindatud, samas teismee kasvupurt inimese täiskasvanuea lõplikku pikkuskasvu oluliselt mõjutav, tulemused võivad seetõttu olla kallutatud.
- Heterogeensus 52%

- y. Valimis ülekaalukalt esindatud lapsed keskmise vanusega 10 aastat, küsitav tulemuste ülekantavus noorukite ja veelgi enam täiskasvanu eaks saavutatavale pikkuskasvule.
- z. Uuringutes kajastuvad ülekaalukalt lapsed keskmise vanusega 10, noorukite vanusegrupp alaesindatud, samas teismee füsioloogilised muutused inimese täiskasvanuea kaalu oluliselt mõjutavad, tulemused võivad seetõttu olla kallutatud.
- aa. Heterogeensus 44%
- ab. Mõned ATH ravimite uuringud võivad olla sellest meta-analüüsist välja jäänud.
- ac. 100 uuringut (52.6%) olid kõrge kallutatuse riskiga vähemalt ühe kriteeriumi osas, 85 uuringut (44.7%) olid ebaselge kallutatuse riskiga ja 5 uuringut (2.6%) madala kallutatuse riskiga.
- ad. Metaanalüüsi koostajad ise toonud välja potentsiaalse tõenduse ebakõla võimaluse, kuid pole seda täpsustanud. Uuringute kvaliteet olnud kõikum ning pigem väga madal, vähesed uuringud kajastanud mitmeid soovitud tulemusnäitajaid.
- ae. Uuringute jälgimisperioodi pikkus keskmiselt 12 nädalat, mis ei võimalda hinnata pikaajalist mõju. Uuritavate keskmine vanus 10 aastat, esindatud lapsed vanuses 3-16 aastat, seega alaesindatud noorukite vanusegrupp. Samuti välistasid ligikaudu neljandik kaasatud uuringutest uuringus osalemise kaasvate haiguste korral, mis ei peegelda reaalselt kliinilist valimist.
- af. Enamik uuringuid olid avatud randomiseeritud kontrollitud uuringud, seega suur kallutatuse risk. Cetini jt (2015) uuringus jagasid nad patsiendid juhuslikult paaritute ja paarisarvude järgi, mis võib põhjustada nihet.
- ag. Mitmete tulemusnäitajate puhul esines oluline heterogeensus tulemustes, mis kokkuvõttes võib kallutada üldtulemusi.
- ah. Lühike jälgimisperiood (maksimaalselt 12 nädalat) ei pruugi võimaldada teha järeldusi pikaajalise efekti osas. Lisaks alaesindatud nii noorukite kui väiksemate laste vanusegrupid, mistõttu nendele vanusegruppidele tulemuste laiendumine küsitav.
- ai. Heterogeensus hinnang puudub
- aj. Tulemused esitatud OR (šansside suhtena ja 95% usaldusvahemikuga, * $p < 0.05$ p.) Kui OR < 1, siis on metüülfenidaat eelistatud ehk metüülfenidaadi kasutamisel esines rohkem ravivastust.
- ak. Väga suur heterogeensus
- al. Võrgustiku metaanalüüsi kaasati 82 laste ja noorukite topeltimendatud juhuslikustatud kontrolluuringut. Ravimi efektiivsuse uuringutes osalesid kokku 10 086 last. Kaasati lapsed vanuses ≥ 5 ja < 12 ning noored ≥ 12 ja < 18 .
- am. Väikesed valimid. Artikli autorid leiavad, et ei olnud piisavalt otsesed võrdlusi, mille põhjal kindlaid järeldusi teha.
- an. Väike valim
- ao. Amiri S et al (2008) Modafinil as a treatment for attention-deficit/ hyperactivity disorder in children and adolescents: a double blind, randomized clinical trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32(1):145–149
- ap. Vähe kaasatud uuringuid, vähe võrdlusi, mistõttu ei saanud teha kõigi analüüse ja tehtud analüüside tulemused ei ole tugeva tõendatusega.
- aq. Uuringute kestus lühike - keskmiselt 7 nädalat - mis pikaajalist efekti ega ohutust ei kajasta. Selgusetuks jääb eri vanusegruppide esindatus.
- ar. Jain 2011, Kollins 2011
- as. Autorite sõnul ei saa välistada publitseerimisnihet.
- at. Kirjas vaid, et kaasasid uuringud, mis kestsid vähemalt kolm kuud.
- au. Hazell et al, 2003. See RCT uuring. Kasutati tõenäoliselt lühitoimelist klonidiini, pt keskmine vanus 9.9, kokku 67 pt (plc grupp 29 + aktiivse ravimi grupp 38).
- av. Nooremase vanuserühma (6–12 a) kaasatud oluliselt rohkem inimesi.
- aw. Ravimit manustati vaid viie nädala jooksul. Annuste suurenamisel ei lähtunud kehakaalust.
- ax. Uuritud pikatoimelise klonidiini efektiivsust ja taluvust võrrelduna platseeboga. Pt vanuses 6-17, kokku 236 pt (3 grupis: platseebo ja 2 erineva annusega aktiivse ravimi gruppi), topelt-pime, kokku 8 nädalat (see klonidiini puhul sobiv),
- ay. Viidi läbi USA 13 keskuses aastatel 2007-2008. Uuringu alguses oli 1-2nädalane washout, mille jooksul olemasolevate ravimite kasutamine lõpetati. Klonidiini hakati andma doosi suurendades - suurendati annust 0,1 mg/p igal nädalal kuni soovitud annuseni.
- az. LOCF meetod: the primary efficacy measurement was change in ADHD-RS-IV total score from baseline to week 5 using a last observation carried forward (LOCF) method to account for discontinuations that occurred sooner than week 5. Sellesse analüüsi võeti arvesse enne 5. nädalat uuringust väljalangejad. OC meetod: as a sensitivity analysis, the analysis of covariance was applied to all patients who completed 5 weeks of treatment (observed case [OC] method). Võeti arvesse vaid need, kes ei langenud 5. nädalaks uuringust välja. MMRM meetod: An additional sensitivity analysis of change in ADHD-RS-IV total score from baseline to weeks 1 through 5 was conducted post hoc at the request of the U.S. Food and Drug Administration using a mixed model for repeated measures method that included baseline ADHD-RS-IV total score as a fixed covariate and treatment group, study site, week, and treatment-by-week interaction as fixed factors. Mitmene analüüs.
- ba. Suured vahemikud, usaldusvahemikke pole esitatud
- bb. Teisesed tulemid hõlmasid ADHD-RS-IV hyperactivity/impulsivity ja inattention alaskaalasid, the Clinical Global Impression of Severity (CGI-S) scale, Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) scale, Conners Parent Rating Scale–Revised: Long Form (CPRS-R), and Parent Global Assessment (PGA) scale
- bc. Jain 2011, Kollins 2011, Hazell and Stuart 2003
- bd. Suured standardhälbed
- be. Hazell et al, 2003. See RCT uuring. Kasutati tõenäoliselt lühitoimelist klonidiini, pt keskmine vanus 9.9, kokku 67 pt (plc grupp 29 + aktiivse ravimi grupp 38). Kollins et al, 2011. See RCT uuring. Ei ole aru saada, kas lühi või pikatoimeline klonidiin. Pt kokku 159 (plc 57 + aktiivne ravim 102), keskmine vanus 10.4. Jain et al, 2011. Uuritud pikatoimelise klonidiini efektiivsust ja taluvust võrrelduna platseeboga. Pt vanuses 6-17, kokku 236 pt (3 grupis: platseebo ja 2 erineva annusega aktiivse ravimi gruppi), topelt-pime, kokku 8 nädalat (see klonidiini puhul sobiv),

Viited

1. Ichikawa H, Miyajima T, Yamashita Y, et al. Phase III/III Study of Lisdexamfetamine Dimesylate in Japanese Pediatric Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHOPHARMACOLOGY*; 2020.
2. Kaalund-Brok K, Houmann TB, Hebsgaard MB, et al. Outcomes of a 12-week ecologically valid observational study of first treatment with methylphenidate in a representative clinical sample of drug naïve children with ADHD. *PLoS One*; 2021.
3. Shang CY, Shih HH, Pan YL, et al. Comparative Efficacy of Methylphenidate and Atomoxetine on Social Adjustment in Youths with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; 2020.
4. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*; 2018.
5. Carucci S, Balia C, Gagliano A, et al. Long term methylphenidate exposure and growth in children and adolescents with ADHD. *Neurosci Biobehav Rev*; 2021.
6. Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A, et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS One*; 2017.
7. Liu Q, Zhang H, Fang Q, et al. Comparative efficacy and safety of methylphenidate and atomoxetine for attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Meta-analysis based on head-to-head trials. *J Clin Exp Neuropsychol*; 2017.
8. Padilha SCOS, Virtuoso S, Tonin FS, Borba HHL, Pontarolo R. Efficacy and safety of drugs for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*; 2018.
9. Luan R, Mu Z, Yue F, He S. Efficacy and Tolerability of Different Interventions in Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Front Psychiatry*; 2017.
10. Jain R, Segal S, Kollins SH, Khayrallah M. Clonidine extended-release tablets for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 2011.