

KÜSIMUS

Kas ATH diagnoosiga lastel ja noorukitel kasutada ravimite kombinatsiooni kesknärvisüsteemi stimulant + atomoksetiin või muud kombinatsiooni parema ravitulemus saamiseks?

SIHTRÜHM:	ATH diagnoosiga lapsed või nooruk
SEKKUMINE:	kesknärvisüsteemi stimulant + atomoksetiin
VÕRDLUS:	muu kombinatsiooni
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Ravimi efektiivsus (ATMX+ MPH); Kõrvaltoimed (ATMX+ stimulant); Ravimi efektiivsus (ATMX+ MPH); Kõrvaltoimed (ATMX+ MPH); Ravimi efektiivsus (ATMX+ pikatoimeline stimulant); Kõrvaltoimed (ATMX+ pikatoimeline stimulant); Ravimi efektiivsus (stimulant+ a-agonist [CLON-XR or CLON-IR or GXR]); Kõrvaltoimed (stimulant+ a-agonist [CLON-XR or CLON-IR or GXR]); Ravimi efektiivsus (pikatoimeline GXR+ stimulant); Kõrvaltoimed (pikatoimeline GXR+ stimulant); Ravimi efektiivsus (stimulant+ GXR); Kõrvaltoimed (stimulant+ GXR); Ravimi efektiivsus (GUAN+ d-MPH); Kõrvaltoimed (GUAN+ d-MPH); Ravimi efektiivsus (CLO+ MPH); Kõrvaltoimed (CLO+ MPH); Ravimi efektiivsus (CLO+ MPH); Kõrvaltoimed (CLO+ MPH); Ravimi efektiivsus (CLO+ MPH); Kõrvaltoimed (CLO+ MPH);

HINNANG

Probleem

Kas probleem on prioriteetne?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ei ○ Pigem ei ○ Pigem jah ● jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	<p>2012.a. ülevaateartikkel stimulantravist ATH patsientidel järeldas, et ~91% saavutab metüülfenidaadi ja/või amfetamiinipreparaadiga ravivastuse (1)(kuigi tõenäoliselt kliinilises praktikas on ravivastusega patsientide hulk väiksem, kuna enamus uuringuid välistab komorbiidsete häiretega patsiente). Millest järeldub, et ülejäänud patsiendid vajavad ravivastuse saavutamiseks kas mitte-stimulante või erinevate ATH ravimiklasside kombineerimist. ATH ravimite omavahelise kombineerimise põhjuseks võivad olla lisaks ATH residuaalsümptomitele ka vajadus adresseerida kaasuvaid psüühilisi sümptomeid (emotsiooniregulatsiooni raskus; agressiivsus) või kaasuv psüühikahäire (käitumishäire, tikid, ärevus) või ennetada/kompenseerida kõrvaltoimeid. Enne teise ja kolmanda rea preparaatide väljakirjutamist ning ATH ravimite kombineerimist on vaja veenduda, et stimulante on kasutatud piisavas annuses ning on arvestatud nende farmakodünaamika ja -kineetika erisusi (st toimeaeg on tagatud kogu päevaks).</p> <p>Hiljutise kirjanduse ülevaate põhjal (2) on ATH ravimite omavahelise kombineerimise kohta piisavalt tõendatust ainult kombinatsioonide stimulant+ pikatoimeline klonidiin ja stimulant+ pikatoimeline guanfatsiin puhul. Stimulandi ja atomoksetiini kombineerimise kohta ei ole piisavalt tõendatust ja tuleb olla ettevaatlik (2).</p> <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>NICE_2018 ravijuhises antakse ATH diagnoosiga patsientidele ravimisoovitused ainult monoteeraapiaks. Põhjuseks tuuakse piiratud tõendusmaterjal ATH ravimite kombineerimise tõhususe, ohutuse, vastuvõetavuse ja</p>	

	<p>kulutõhususe kohta. Suur puudus on ravimikombinatsioonide pikaajaliste soovitud ja soovimatute mõjude kohta.</p> <p>AAP_2019 ravijuhises soovatakse KAS (key action statement) 5a (4-5-aastaste), 5b (6-11-aastaste) ja 5c (12-17-aastaste) puhul kaaluda ATH ravimite kombineerimist juhtudel, kus stimulandi monoteraapia ei ole olnud piisavalt tõhus või on ilmnunud soovimatud kõrvaltoimed. Küllaldane tõendus on olemas stimulandi kombineerimiseks pikatoimelise guanfatsiini ja klonidiiniga. Stimulandi ja atomoksetiini kombinatsiooni tõhususe ja ohtuse kohta on olemas vähem andmeid ning ei saa anda ametlikku soovitusi, kuid senine tõendusmaterjal pigem soosib nende ravimite kombineerimist. APA_2019 ravijuhis näeb tulevikus vajadust läbi viia uuringuid ATH ravimite kombineerimise kohta hindamaks erinevate kombinatsioonide tõhusust ja kõrvaltoimeid (stimulant kombinatsioonis a-agonisti või SSRI või atomoksetiiniga).</p> <p>Käesolev ravijuhis otsustas mitte kaasata Kanada ATH ravijuhist eelkõige puuduliku metoodika tõttu. Peamiselt eksperthinnangutele rajanev CADDRA soovib enne II ja III rea preparaatide ning ATH ravimite kombinatsioonide kasutusele võtmist hinnata:</p> <p>a) kas on proovitud kõiki olemasolevaid stimulannte piisavas annuses ja piisava aja jooksul b) kas ravitoimete hindamisel on kasutatud konkreetsete ravieesmärkide seadmist ja mitmeallikalist hindamist c) kas on välja lülitatud komorbiidsed psüühikahäired ning ravitulemustele negatiivset mõju avaldavad psühhosotsiaalsed ja elustiili faktorid.</p> <p>Kui monoteraapiale puudub optimaalne ravivastus vähemalt ühe metüülfenidaadi ja ühe amfetamiini preparaadiga, siis võib kaaluda augmenteerimist. Süstemaatiliste uuringute andmed stimulandi ja pikatoimelise guanfatsiini kombinatsiooni tõhususe kohta on olemas 6-17-aastaste patsientide puhul. Kolmanda valikuna võib ATH ravile spetsialiseerunud ekspert ametliku näidustusega (off-label) kaaluda stimulandi kombineerimist bupropiooni, klonidiini, modafiniili või imipramiini, kuid eelnevalt peab olema ülevaadatud varasem ravi, teostatud riskianalüüs ning hinnatud vastunäidustusi.</p>	
--	--	--

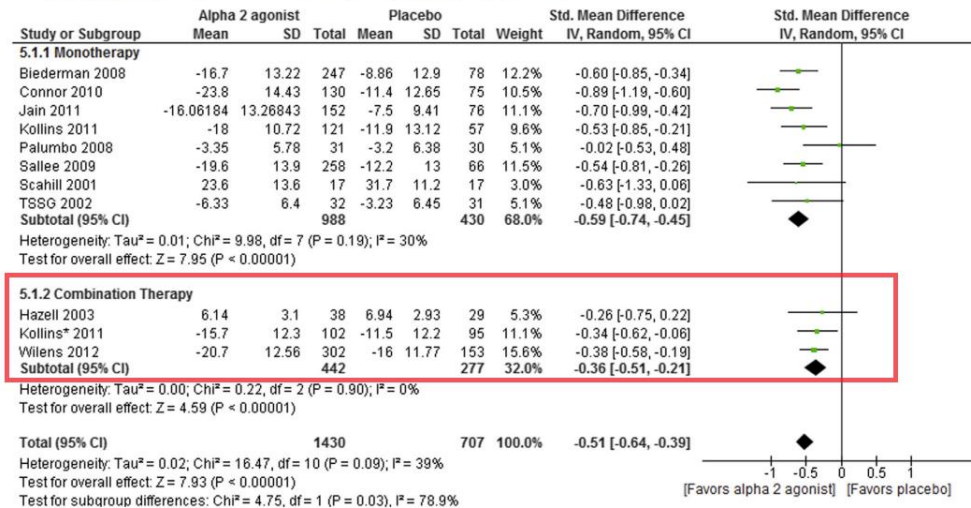
Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Tühine <input checked="" type="radio"/> Väike <input type="radio"/> keskmine <input type="radio"/> Suur <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda 	<p>2021.a. 'Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology' ilmunud ülevaateartikkel (4) kaasas perioodist 1987-2019 kokku 1 metaanalüüsi ja 38 kontrollitud uuringut, mis olid läbi viidud ATH diagnoosiga lastel ja noortel, kes said samal ajal kahte psühhotroopset ravimit ning kus hinnati ravimite tõhusust. Välja jäeti uuringud, mis keskendusid ainult kõrvaltoimetele. Autorid kahtlevad, kas neil õnnestus leida kõik asjakohased artiklid, sest esialgu mindi otsima psühhotroopsete ravimite kombineerimise uuringuid kõikide lapsea psüühikahäirete kohta ning alles hiljem filtreeriti sealt välja ainult ATH diagnoosiga lapsi käsitlevad uuringud. Kõige sagedasemaks ravimiks kombinatsioonides oli stimulant (37 uuringut 39-st), mida omakorda kombineeriti kõige rohkem a-agonistiga (16 uuringut) ning sageduselt järgmisena risperidooni ja atomoksetiiniga (n = 4).</p> <p>STIMULANT+ a-AGONIST (klonidiin/guanfatsiin)</p> <p>2014.a. läbiviidud metaanalüüsi (5) kaasati 3 RCT-d, kus ATH suboptimaalse ravivastuse adresseerimiseks lisati stimulantile a-agonist (lühitoimeline klonidiin või pikatoimeline klonidiin või pikatoimeline guanfatsiin) või platseebo (6, 7, 8). Ühes kaasatud uuringus kaasnes ATH-le käitumishäire (7). Metaanalüüsi kaasati 726 last vanuses 6–17-aastat (keskmine vanus 10.4; keskmiselt 78,7% uuritavatest olid poisid) ning sekkumine kestis keskmiselt 7.7 nädalat. Tulemusena leiti, et ADHD-RS koguskoori osas oli a-agonistiga augmenteerimine parem kui platseebo (SMD = -0,36; 95% CI = -0,51 - (-0,21); p < 0,00001). Erinevate a-agonistide tõhususe vahel ei leitud olulist erinevust. Subgruppide analüüsil leiti, et CLON-XR (p = 0,002) and GXR (p = 0,0001) olid platseebost paremad, kuid CLON-IR oli platseeboga samaväärne. Samasuunalised muutused leiti, kui analüüsiti eraldi tähelepanupuudulikkuse ja hüperaktiivsuse sümptomite allumist sekkumisele. Kaudsel võrdlemisel a-agonistide monoteraapia mõju määra ning stimulant+ a-agonisti augmentatsiooni mõju määra selgus, et kombineeritud mõju</p>	<p>Algselt töörihm pani sekkumiseks (intervention) atomoksetiini, sest see on rohkem kasutusel. Tõendusmaterjali pigem kaldub guanfatsiini poole, sest uuringud on suuremad ja parema disainiga. Klonidiini puhul väiksemad uuringud.</p>

määr (pooled effect size) oli stimulant+a-agonistiga augmenteerimisel (ES = -0,39) väiksem võrreldes a-agonisti monoterapiaga (ES = -0,59)(p = 0,03). (5). Tegemist oli suhteliselt väiksemahulise metaanalüüsiga.

FIGURE 2 Efficacy of α -2 agonist monotherapy and add-on therapy for total attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms. Note: TSSG = Tourette's Syndrome Study Group.



STIMULANT+ GUANFATSIIN

Lisaks Hirota T, 2014 metaanalüüsi kaasatud ühele lühiajalisele RCT leiti tõendatust stimulandi ja guanfatsiini kombineerimise kohta veel 2-st väiksearvulisest topeltpimedast RCT-st. Sarnaselt Hirota T, 2014 metaanalüüsile leiti ATH sümptomite ja toimetuleku paranemist kombinatsioonrühmas, mis aga ei olnud alati parem stimulandi monoterapiaga rühma tulemustest, küll aga guanfatsiini monoterapiaga rühmatulemustest.

Hirota T, 2014 metaanalüüsi kaasatud Wilens TE, 2012.a. mitmekeskuselise topeltpimeda 9-nädalane RCT (stimulant+ GXR[1-4mg/die]; stimulantile (amfetamiin või metüülfenidaat) osalise ravivastusega patsiendid; n = 461; kombinatsioonrühmas n = 303; 6-17-aastased lapsed) kogutud andmete teiseses analüüsis tuvastati (Cutler AJ, 2014), et **stimulant+ GXR rühmas saavutasid patsiendid sagedamini remissiooni** (defineeritud kui ADHD-RS-IV skoor <18) (GXR AM+ stimulant = 61,1%, GXR PM+ stimulant = 62,2% vs platseebo+ stimulant = 46,1%; vastavalt p = 0,01 ja p = 0,005). Wilens TE, 2012 andmetel rajanevas artiklis leiti (Findling RL, 2014), et **stimulant+ GXR kombinatsioon parandas võrreldes stimulant+ platseebo olulisel määral tõrges-trotslikke sümptomeid** (hinnatud Conners Parent Rating Scale - Revised põhjal) (ES = 0,36 - 0,39). Kolmandas Wilens TE, 2012 andmetel rajanevas artiklis kirjeldati (Wilens TE, 2017) **kombinatsioonravi vs stimulant+ platseebo grupis oluliselt paremat hommikust ja õhtust funktsioneerimist** mõõdetuna Conners' Global Index-Parent skaalaga hommikul (GXR AM, platseebo kohandatud keskmine LS = -1,7; GXR PM = -2,6) ning õhtul (GXR AM = -2,4, GXR PM = -3,0; kõigi puhul p < 0,01). Vanema hinnatud BSFQ (Before-School Functioning Questionnaire) skoorid näitasid samuti hommikuse funktsioneerimise paranemist stimulant+ GXR rühmas (GXR AM, platseebo-kohandatud keskmine LS = -5,1; GXR PM = -4,7; mõlemal juhul p < 0,01).

2020.a. (9) Kanada ühekeskuselisse topeltpimedasse randomiseeritud 2-faasilisse (12+12 nädalat) ristuuringsusse (crossover) kaasati 6-12-aastased suboptimaalse täidesaatva funktsioneerimisega (BRIEF-P; t > 0,65) ja ATH diagnoosiga lapsed (n = 50), kes said lisaks stimulantile (MPH või AMPH) juurde kas platseebot või pikatoimelist guanfatsiini. Keskmine GXR optimiseeritud doos oli 3,4mg ning ravisoostumus 100% (vs platseebol 95,8%).

Ravimifirma (Shire Canada Inc) rahastatud uuring. Leiti, et **stimulandi ja guanfatsiini kombineerimine parandas oluliselt BRIEF-P** (keskmine LS = -3,0; 95% CI -5,9 -(-0,2); p = 0,0392), **ADHD-RS-IV** (keskmine LS = -6,9; 95% CI -9,8 -(-4,0); p < 0,0001), **CGI-S** (keskmine LS = -0,9; 95% CI -1,4 -(-0,4); p = 0,0007) ja **CGI-I** (keskmine LS = -0,7; 95% CI -1,2 -(-0,3); p = 0,003) punktisummasid, st **täidesaatvaid funktsioone.**

McCracken JT, 2016 topeltpimedas 8-nädalases RCT uuringus otsiti tõendatust stimulandi ja a-agonisti kombinatsiooni võimalike **sünergistlike toimete/ülemuslikkuse (superiority)** kohta, st kaasamise eeltingimuseks ei olnud suboptimaalse ravivastus stimulandi või mõne muu ATH ravimiga. ATH diagnoosiga 7-14-aastased lapsed randomiseeriti alustuseks platseebo ja **lühitoimelise guanfatsiini** rühmadesse, misjärel mõne nädala pärast lisati juurde kas d-metüülfenidaat või platseebo. Mõlema faasi ravimidoose optimeeriti. Kaasati 207 last (GUAN[1-3mg/die] n = 68; pikatoimeline d-metüülfenidaat[5-20mg/die] n = 69; kombinatsioonirühm n = 70). Kõikides rühmades toimus ATH sümptomite paranemine: GUAN 46%, DMPH 44%, COMB 51% (p < 0,0001) võrreldes ravimieelse ajaga. **ADHD-RS-IV koguskoor ja tähelepanupuudulikkuse skoor oli kombinatsioonirühmas parem kui guanfatsiini monoterapias rühmas, kuid polnud parem d-metüülfenidaadi monoterapiast.** Muutusega kaasnes kombinatsioonrühmas suurem paranemine hinnatuna CGI-I abil (p = 0,01). Hüperaktiivsuse/impulsiivsuse alaskaala tulemus ei erinenud kombinatsioonirühma ja mõlema ravimi monoterapias vahel.

STIMULANT+ KLONIDIIN

Lisaks **Hirota T, 2014 metaanalüüsi kaasatud 2-le RCT-le** leiti tõendatust stimulandi ja klonidiini kombineerimise kohta veel **1-st väiksearvulisest topeltpimedast RCT ning 2-st väiksearvulisest ATH+ komorbiidse häirega (tikid/käitumishäire) patsiente kaasavast randomiseeritud uuringust.** Leiti, et **kombinatsioonrühm võib olla parem ATH ja komorbiidse psüühikahäire ravis, kuid pole tõenäoliselt parem stimulandi monoterapiast.**

Palumbo DR, 2008 kaasas 122 ATH diagnoosiga last (7-12-aastased) ning osalejad randomiseeriti 4 rühma: **lühitoimeline klonidiin** (n = 31), metüülfenidaat (n = 29), kombinatsioon (n = 32), platseebo (n = 30). Enne uuringut lõpetati käimasolev ATH ravi, st ei välistatud patsiente, kes olid varasemalt saanud ravi klonidiini või metüülfenidaadiga. Tegemist oli **topeltpimedas RCT-ga.** 4 nädalat optimeeriti platseebo või klonidiini annust, seejärel 4 nädalat platseebo või metüülfenidaadi annust, misjärel jätkati fikseeritud optimaalsetes annustes veel 8 nädalat. **Kokku kestis uuring 16 nädalat.** Uuringust langes palju osalejaid välja, eriti platseeborühmast. Rühmades olid ravimianused järgmised: CLO (0,24 +/- 0,11 mg/die); MPH (30,2 +/- 18,9 mg/die); kombinatsioonrühmas CLO (0,23 +/- 0,13 mg/die) ja MPH (25,4 +/- 18,2 mg/die). Uuringu lõpuks oli keskmine metüülfenidaadi päevane doos 0,76 +/- 0,54 mg/kg monoterapias ja kombinatsioonrühmas. Õpetaja hinnangu (Conners Teachers Abbreviated Symptom Questionnaire) põhjal oli mõju määr erinevate rühmade vahel järgnev: MPH vs mitte-MPH ES = -0,49 (p = 0,008); CLO vs mitte-CLO ES = -0,24 (p = 0,19); MPH vs PBO ES = -0,41 (p = 0,12); CLO vs PBO ES = -0,17 (p = 0,52); COMB vs PBO ES = -0,73 (p = 0,005), st **kombinatsioonrühm oli parem klonidiini monoterapiast, aga mitte metüülfenidaadi monoterapiast.** Antud uuringu andmete teiseses analüüsis (Cannon M, 2009) leiti, et kõigis aktiivset ravimit saanud patsientide rühmades paranes elukvaliteet, kuid puudus erinevus monoterapias ja kombinatsiooniterapias rühmade vahel.

2002.a. avaldatud (10) mitmekeskuseline 136 lapsega (7-14-aastased) topeltpime RCT, kuhu kaasati ATH ja krooniliste tikkidega (sh Tourette sündroom) patsiendid. Patsiendi jaotati 4 uuringurühma: CLO (n = 34), MPH (n = 37), kombineeritud CLO+ MPH (n = 33) ning platseebo (n = 32). CLO rühmades oli keskmine annus 0,25 - 0,28 mg/die. MPH rühmades oli keskmine annus 25,7 - 26,1 mg/die. Uuring kestis **16 nädalat** plaani järgi: 1-4 ndl CLO/platseebo annuse tiirimine, 5-8 ndl jätkati CLO/platseebo optimaalse annusega ning lisati MPH/platseebo koos annuse tiirimisega, 9-16 ndl säilitusravi. Conners Abbreviated Symptom Questionnaire- Teacher küsimustiku põhjal **toimus paranemine nii CLO** (TE = 3,2 punkti; 95% CI 1,2 - 5,2; p = 0,002) vs mitte-CLO kui ka MPH rühmas (TE = 3,2 punkti; 95% CI 1,1 - 5,2; p = 0,003) vs mitte-MPH. **Kõige suurem erinevus võrdluses platseeboga leidis aset kombinatsioonrühmas CLO+ MPH** (TE = 6,3; 98,3% CI 2,8 - 9,8; p = 0,0001). CLO ja MPH kombineerimisel ei leitud statistilist interaktsiooni.

USA 2000.a. avaldatud (11) 24 lapsega (6-16-aastased) üksikpime randomiseeritud pilootuur, kuhu kaasati ATH diagnoosi ja agressiivse käitumishäirega patsiendid. Patsiendid jagunesid 3 uuringurühma: MPH (n = 8), CLO (n = 8), MPH+ CLO (n = 8). Puudus platseeborühm. Maksimaalne MPH annus oli 40mg/die ja CLO maksimaalne annus 0,3mg/die. Uuring kestis 3 kuud, esimesed 1 kuu toimus annuse tiitrimine. Uuringul ei olnud esmast tulemusnäitajat (primary outcome). Teostati arvukalt võrdluseid nii vanemate kui õpetajate hinnangute alusel ATH ja käitumishäire sümptomite, toimetuleku ning mõõdetud kognitiivse funktsioneerimise osas ning ei leitud uuringugruppide vahel olulisi erinevusi enamuste näitajate osas.

STIMULANT+ ATOMOKSETIIN

2013.a. süstemaatilises ülevaates (12) tehti andmebaasides otsing 1990.a.-märts'2012.a. Otsiti uuringuid ATH diagnoosiga patsientidel, kellel kombineeriti stimulantide atomoksetiiniga. Leiti 14 uuringut, millest ravimi efektiivsust hinnati 3 prospektiivses (sh 1 topeltpime RCT, n = 25) ja 4 retrospektiivses uuringus. Uuringutes kaasati osalise ravivastusega patsiendid eelnevale stimulantravile või ATMX-le. Prospektiivsetes uuringutes olid lapsed vanuses 6-17-aastat, ca pooltel juhtudel kaasus käitumishäire, uuringud kestsid 2-10 nädalat, kaasati 25-62 last. Prospektiivsetes uuringutes olid ekvivalentdoosid >1, retrospektiivsetes uuringutes <1. Kõigis uuringutes (va topeltpime RCT) leiti, et ATMX+ stimulandi kombineerimisel paranes ATH sümptomite kontroll. Hilisemates 2015.a. avaldatud 2-s jälgimisuuringus ühes leiti kombinatsioonrühmas suuremat paranemist ATH sümptomite osas, teises aga mitte.

(Calson GA, 2007) **topeltpimedas RCT** (n = 25) oli mõju määra ADHD-RS ja CGI-S skooride põhjal 10-nädalase uuringu lõpuks nii ATMX+platseebo (vastavalt ES = 1,2 ja ES = 1,3) ja ATMX+ MPH (vastavalt ES = 1,3 ja ES = 1,3) vahel statistiliselt ebaoluline.

(Quintana H, 2007) mitte-kontrollitud prospektiivses uuringus (n = 62) ristitiitrimisega üleminekul stimulantilt (MPH või amfetamiin) atomoksetiinile leiti ADHD-RS punktisumma oluline paranemine 32,1 +/- 0,9 ---> 20,8 +/- 1,4 (p < 0,001) 2 nädala jooksul ning toimetuleku paranemine CGI-S alusel (not reported ---> 2,8 +/- 0,1) 2 nädala jooksul.

(Wilens TE, 2009) 2. faasi avatud mitte-kontrollitud 3-nädalases uuringus osalesid 1. faasis atomoksetiinile osalise ravivastusega patsiendid (n = 50), kes said lisaks atomoksetiinile kuni 54mg OROS MPH. 3. nädala lõpuks leiti kombinatsioonrühmas 40% vähenemine ADHD-RS skoorides (21,14 +/- 9,9 ---> 12,8 +/- 9,7; p < 0,0001) ja CGI-S skooride põhjal ATH raskusastme vähenemine mõõdukalt kergele (3,7 +/- 0,6 ---> 2,7 +/- 0,1; p < 0,0001).

Scott NG, 2010 (n = 285) retrospektiivses analüüsis (retrospective chart review, RCR) leiti, et oluliselt rohkem patsiente hea ravivastusega grupis võrreldes ebapiisava ravivastusega grupis sai lisaks atomoksetiinile raviks ka stimulantide (27% vs 15%; 95% CI 1,064–3,972; p = 0,0319).

2015.a. avatud mitte-kontrollitud Türgi jälgimisuuring (13), mis kaasas 2010-2014.a. jooksul 12 ATH diagnoosiga 7-17-aastast last, kellel eelnev ATH ravim oli olnud ebapiisava toimega või takistasid doosi tõstmist kõrvaltoimed. Keskmine jälgimisaeg oli 1 aasta. Pooltel juhtudel lisati metüülfenidaadile atomoksetiin ning pooltel juhtudel atomoksetiinile metüülfenidaat. 25%-il patsientidest kaasus kas käitumis- või ärevushäire. Keskmine CGI-S punktisumma monoterapiaga oli 5,08 ning 1 aasta pärast kombinatsioonteraapiaga alustamist 3,08 (MD = -2,980; p < 0,003). **75%-il patsientidest paranesid ATMX+ MPH kombinatsiooniga sümptomid 1a jooksul olulisel määral.** CGI-I punktisumma oli 1a pärast kombinatsioonraviga alustamist 2,33 (hinnangu 'palju paranenud' ja 'natuke paranenud' vahepeal).

2015.a. avaldatud retrospektiivne 2-keskused haigusjuhtude ülevaade (chart review) (3), kuhu kaasati perioodist 2011-2013.a. ATH diagnoosiga al 6-aastased lapsed ja täiskasvanud (keskmine vanus 25.aastat). Patsiendid võisid eelnevalt olla saanud mõnda ATH ravimit ning neil võis olla kaasuv psüühikahäire. Patsiendid jaotati 2 kohorti: monoterapia ATMX-ga vs kombinatsioonteraapia ATMX+ pikatoimeline stimulant. **Jälgimisaeg**

	<p>oli vähemalt 50-100 päeva. Keskmine atomoksetiini doos oli mõlemas rühmas soovitatust (1,2–1,4 mg/kg/die) madalam. Muuhulgas analüüsiti alagruppe, sh 6-17-aastaseid lapsi eraldi (monoteraapia n = 34 ja kombinatsioonrühm n = 37), ning valiku nihke (selection bias) minimaliseerimiseks kasutati 'propensity stratification' meetodit. Leiti, et 6-17-aastaste laste ATMX monoteraapia ja kombinatsioonrühma vahel puudus haigussümptomite raskusastme (CGI-S) osas erinevus (vähimruutude keskmine LS (mean least squares) = -0,217; 95 % CI -0,738 -(0,303); p = 0,4072).</p>	
--	--	--

Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVIDAVAL KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Suur ○ keskmine ● Väike ○ Tühine ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	<p>STIMULANT+ a-AGONIST 2014.a. metaanalüüsi (5) põhjal esines kombinatsioonirühmas võrreldes monoteraapiaga rohkem kõrvaltoimeid (NNH = 10) ning sagemateks kõrvaltoimeteks olid somnolentsus, hüpotensioon, bradükardia. Ravikatkestamisi oli kõigis rühmades sama palju. (4)(5)</p> <p>STIMULANT+ GUANFATSIIN Kõrvaltoimeid koges GXR rühmas ja platseebo rühmas vastavalt 85% ja 87% patsientidest. Registreeriti kerges kuni mõõdukas järgus kõrvaltoimeid mõlemas rühmas. Tõsiseid kõrvaltoimeid, sh surmajuhtumeid ei esinenud. Kõrvaltoimete tõttu ravikatkestajaid oli GXR ja PLB rühmas vastavalt 0% ja 8% patsientidest. Üle 5%-lise sagedusega esines GXR rühmas järgmisi kõrvaltoimeid: peavalu, kõhuvalu, väsimus, afektlabiilsus, gastroenteriit, unisus ja unehäired. Columbia Suicide Severity Rating Scale põhjal ei esinenud GXR rühmas suitsiidmõtteid ega suitsiidkavatsusi ühelgi korral. (9)</p> <p>(Cutler AJ, 2014) leidis, et GXR+ stimulandi kombinatsiooni kõige sagedasemaks kõrvaltoimeks oli peavalud (21,2%) ja unisus (13,6%).</p> <p>Wilens TE, 2012 andmetel rajanevas artiklis (Wilens TE, 2017) toodi välja, et enamus stimulant+ GXR rühmas esinenud kõrvaltoimetest olid kerged ja mõõdukad.</p> <p>McCracken JT, 2016 uuringus ei leitud tõsiseid kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid. Kõik rühmad talusid ravimeid hästi. GUAN ravimirühmades esines rohkem sedatsiooni, unisust, letargiat ja väsimust.</p> <p>McCracken JT, 2016 teiseses andmeanalüüsis ja 1-aastases avatud säilitusfaasi uuringus (Sayer GR, 2016) leiti, et kombinatsioonrühmas tõsis diastoolne RR. Säilitusfaasis alandas guanfatsiin kombinatsioonrühmas pulsisagedust ning d-MPH toimel tõusnud RR langes tagasi algtasemele. Säilitusfaasis ei katkestatud ravi kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tõttu.</p> <p>STIMULANT+ KLONIDIIN Palumbo DR, 2008 CLO rühmades leiti sagedamini sedatsiooni, mis enamasti taandus 6.-8. nädalaks. Palumbo DR, 2008 uuringu andmete alusel avaldatud Daviss WB, 2008 artiklis toodi välja, et CLO saavate patsientide hulgas esines sagedamini bradükardiat (17,5% vs 3,4%; p = 0,02), aga ei leitud erinevusi muudes EKG parameetrites. Keskmes ja raskes astmes kõrvaltoimeid oli rohkem CLO saavates rühmades (79,4% vs 49,2%; p = 0,0006), kuid need ei olnud uuringu katkestamise põhjusteks.</p> <p>Uuringus ei leitud olulist unisuse ja uimasuse suurenemist CLO monoteraapia ja CLO+ MPH rühmas. Post-hoc analüüsis leiti kombinatsioonrühmas PR intervalli pikenedamist võrreldes ravimi-eelse ajaga (7,9% CLO+ MPH vs 4,4% CLO; p<0,05), mis oli aga kliiniliselt ebaoluline (ei täitunud I astme AV blokaadi kriteerium). 4 lapsel CLO+ MPH rühmast ja 2-l lapsel CLO rühmast ilmnis bradükardia. Kaalus ja pikkuses ei leitud erinevates rühmades erinevusi. (11)</p>	

Erinevates uuringurühmas esines ravi foonil tikkide intensiivistumist sarnase sagedusega: MPH (20%), CLO (26%), platseebo (22%). Mõju tikkide raskusastme vähenemisele oli võrreldes platseeboga kõige suurem kombinatsioonrühmas, millele järgnes CLO ja kõige väiksem mõju oli MPH rühmas. **Kõige sagedasemaks kõrvaltoimeks oli sedatsioon (CLO rühmas raporteeris mõõdukat kuni rasket sedatsiooni 28% patsientidest). Kardiotoksilisust ei leitud (kuid uuringust välistati teadaoleva südamepatoloogiaga patsiendid).** Ühel patsiendil kombinatsioonrühmas leiti 4. nädalal isorütmiline dissotsiatsioon (enne MPH alustamist) ning ta kõrvaldati uuringust. (10)

STIMULANT+ ATOMOKSETIIN

Prospektiivsetes uuringutes (Calson GA, 2007)(Quintana H, 2007)(Hammerness P, 2009) ei esinenud tõsiseid kõrvaltoimeid, kuid 10 patsienti (ca 7,3 % patsientidest) katkestas ravi kõrvaltoimete tõttu.

(Carlson GA, 2007) ja (Hammerness P, 2009) uuringutes esines kombinatsioonrühmas kaalulangus -0,89kg ja -0,82kg vastavalt ning sagedamini esines unetust, isutust, ärrituvust ning vähem esines väsimust võrreldes ATMX monoterapiaga.

(Hammerness, 2009) kombinatsioonravi tulemusena suurenes oluliselt diastoolne RR 64,5 +/- 9,2 vs 67,3 +/- 7,8 mmHg.

(Quintana H, 2007) leiti 2 nädala jooksul keskmise südamelöögisageduse (+6,2 +/- 10,4 x/min) ja diastoolse RR tõusu (+ 2,8 +/- 8,0 mmHg).

(Carlson GA, 2007) uuringus leiti ATMX + OROS MPH vs ATMX + platseebo keskmist süstoolse RR tõusu: 2,1 +/- 11,2 vs 0,25 +/- 10,0 mmHg; diastoolse RR tõusu: 3,0 +/- 8,5 vs 1,83 +/- 7,5 mm Hg; südamelöögisageduse tõusu: 5,0 +/- 12,6 vs - 2,0 +/- 12,3 x/min.

Kombinatsioonravil kirjeldati EKG-s RR intervalli pikenemist (Quintana H, 2007) ja PR intervalli pikendamist (Hammerness P, 2009) mõlemal juhul ühel korral.

(Ozbaran B, 2015) kombinatsioonravi esimese aasta lõpuks tõsiseid kõrvaltoimeid ei esinenud. Sagedasteks kõrvaltoimeteks olid ärrituvus 41,6%, isutus 25%, südamepekslemine 16,7%, peavalu 8,3% ja uimasus 8,3%. Kõrvalekaldeid EKG-s (sh cQT ajas) ei esinenud.

(Clemow DB, 2015) leiti, et 191 patsiendist katkestas ravi monoterapias rühmas 35,4% ning kombinatsioonrühmas 29,4%. Sagedasemad kõrvaltoimed olid gastrointestinaalsed (iiveldus), psüühilised (depressioon, ärevus, ärrituvus, insomnia). Uuringu keskel esines ärrituvust monoterapias rühmas oluliselt sagedamini (13,3% vs 0%), kuid erinevus kadus uuringu lõpuks ära.

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

OTSUS

TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL

TÄIENDAVID KAALUTLUSED

<ul style="list-style-type: none"> ○ Väga madal ● madal ○ keskmine ○ väga ○ kaasatud uuringud puuduvad 	<p>Leitud andmete tõendatus on enamasti kas väga madal või madal, va 1 lühiajaline metüülfenidaadi ja guanfatsiini kombinatsiooni uuring 207 lapsega (14) ning 1 lühiajaline metüülfenidaadi ja klonidiini kombinatsioonuuring 122 lapsega (15, 16), mis olid keskmise kvaliteediga RCT-d.</p>	<p>Atomoksetiini uuringud väga madala tõendatuse astmega, metaanalüüsi tõendatus oli väga madal. Guanfatsiini kohta saab tõendatuse kokku võtta kui madal. Klonidiini kohta on tõendatus madal.</p>
---	--	---

Väärtushinnangud

Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ oluline ebakindlus või varieeruvus ● võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ○ oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub ○ oluline ebakindlus või varieeruvus puudub 	<p>Väärtushinnanguid kajastavaid artikleid eraldi ei otsitud.</p>	<p>Mõnele inimesele võib sobida just stimulandi kombinatsioon atomoksetiiniga, kuigi siin esitatud tõenduse puhul pigem efekt väiksem.</p>

Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahetõrge viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ soosib võrdlust ● pigem soosib võrdlust ○ ei soosi sekkumist ega võrdlust ○ pigem soosib sekkumist ○ soosib sekkumist ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	<p>Mitmes erinevas teineteisest sõltumatus randomiseeritud kontrollitud uuringus on leitud osalise ravivastusega patsientidel veidi paremat ATH sümptomite kontrolli ja toimetulekut igapäevaeluga stimulandi kombineerimiseks pikatoimelise guanfatsiini ja klonidiiniga (pikatoimelisel klonidiinil on lühitoimelise ees eelised) võrdluses stimulant+platseebo ja/või a-agonist+platseebo rühmaga. Kõrvaltoimed a-agonisti ja stimulandi kombineerimisel on enamasti kerged kuni mõõdukad ning võrreldavad monoterapia rühmadega (va stimulant+ klonidiin rühmas on leitud bradükardiat ja EKG-s PR intervalli pikenemist). Kokkuvõttes on stimulandi ja pikatoimelise a-agonisti kombineerimise tõhususe kohta piisavalt tõendatust ning kõrvaltoimed ei ole tõsised.</p> <p>Stimulandi ja atomoksetiini kombinatsiooni tõhususe ja ohtuse kohta on olemas vähem andmeid (ainult 1 RCT, kus aga ei leitud kombinatsioonravi paremust monoterapia ees) ning ka jälgimisuuringute tulemused stimulant+ atomoksetiin kombinatsiooni tõhususe kohta on vasturääkivad (kasuliku toime puudumine vs sümptomite kontrolli/toimetuleku paranemine). Stimulandi ja atomoksetiini kombineerimisel võib esineda vähest RR ja südamelöögisageduse tõusu. Kokkuvõttes ei saa välistada, et teatud patsientide puhul võib stimulandi ja atomoksetiini kombineerimine anda soodsat tulemit ning tõenäoliselt on ravikombinatsioon ohutu, kuid tõendatus ei ole piisav, et anda kindlat soovitusi ning stimulant+ atomoksetiini kombinatsioonravi määramisel tuleb olla ettevaatlik.</p> <p>ATH kombinatsioonravi vajaduse korral paremaks ATH sümptomite kontrolliks ja toimetuleku paranemiseks tasub eelistada stimulant+ a-agonisti kombinatsiooni vs stimulant+ atomoksetiin kombinatsiooni ees.</p>	

Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVIDAVAL KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ suur kulu ○ keskmine kulu ○ mitteamvestatav kulu ja sääst <ul style="list-style-type: none"> ● keskmine sääst ○ suur sääst ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	<p>Eraldi vajaminevate ressursside uuringuid ei otsitud ning kaasatud uuringutes ressursivajaduse teemat ei käsitletud.</p>	<p>Atomoksetiin Stratterra caps 60 mg N28 - 130,60€ (täishinnaga) Atominox 10 mg caps N56 - 25,52€ (täishinnaga), 8,25€ (75% soodustus), 4,8€ (90% soodustusega), Atominox 25 mg caps N56 - 63,82€ (täishinnaga), 17,83€ (75% soodustusega), 8,63€ (90% soodustusega), Atominox 40 mg caps N56 - 82,95€ (täishinnaga), 22,61€ (75% soodustusega), 10,54€ (90% soodustusega), Atominox 60 mg caps N56 - 83,07€ (täishinnaga), 22,64€ (75% soodustusega), 10,56€ (90% soodustusega)</p> <p>Guanfatsiin Intuniv prolong tbl 1 mg N28 - 87,79€ (täishinnaga), Intuniv prolong tbl 2 mg N28 - 91,37€ (täishinnaga), Intuniv prolong tbl 3 mg N28 - 101,65€ (täishinnaga) Vaja soodusravimite nimekirja lisada.</p> <p>Klonidiin Chlophazolin tbl 150 mcg N50 (RT) - 2,86€ (täishinnaga) Clophelin tbl 0,15 mg N50 - 8,56€ (täishinnaga) Clonidin-Ratiopharm tbl 75 mcg N100 (RT) - 11,48€ (täishinnaga)</p> <p>Loetusel vaid lühitoimelised, müügiluba ei ole. Pikatoimelisele klonidiinile ei ole müügiluba, aga oleks vaja.</p> <p>Töörühm hindab, et pikas perspektiivis kaasneb ravimite kasutamisega sääst. Patsientide seisukohalt võivad küll ravimid kallid olla, kuid elukvaliteedi paranemine kaalub selle üle. Madalama sissetulekuga inimesed ei suuda kallimaid ravimeid osta, kuigi need võivad olla nende puhul tõhusamad.</p>

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusaste?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVIDAVAL KAALUTLUSED
-------	---------------------------	----------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ○ Väga madal ○ madal ○ keskmine ○ väga ● kaasatud uuringud puuduvad 	<p>Eraldi vajaminevate ressursside uuringuid ei otsitud ning kaasatud uuringutes ressursivajaduse teemat ei käsitletud.</p>	
---	---	--

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAIUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ soosib võrdlust ● pigem soosib võrdlust ○ ei soosi sekkumist ega võrdlust ○ pigem soosib sekkumist ○ soosib sekkumist ○ Varieerub ○ kaasatud uuringud puuduvad 	<p>Sikirica et al. 2012 analüüsis stimulandi ja guanfatsiini kulutõhusust. Guanfatsiini aastane kulu oli 892 dollarit ning QALY tõusis 0.03, millest järeldati, et suboptimaalse stimulandi ravivastuse augmenteerimine guanfatsiiniga on kulutõhus arvestades äralõikepunkti 50 000 dollarit/QALY kohta. (4)</p>	<p>Pigem soosib võrdlust selle kulutõhususe analüüsi põhjal.</p>

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAIUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ vähendab võrdsust ○ tõenäoliselt vähendab võrdsust ○ tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust ○ tõenäoliselt suurendab võrdsust ● suurendab võrdsust ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	<p>Tervisevõimaluste võrdsuse osas eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.</p>	<p>Stimulanti ja a-agonisti kombinatsiooni kasutamine suurendab võrdsust.</p> <p>Kõigi tõendatud ravivõimaluste võrdne kättesaadavus suurendab patsientide hulka, kes leiavad sobiva ravivõimaluse ning tänu sellele saavutavad elukvaliteedi tõusu ning sotsiaalse konkurentsivõime. Ennetab sekundaarsete häirete kujunemist.</p>

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAIUTLUSED

<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	Vastuvõetavuse osas eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.	
---	---	--

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<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	Teostatavuse osas eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.	<p>Soodusravimite nimekirjas on pikatoimeline metüülfenidaat ja atomoksetiin. Lühitoimeline metüülfenidaat on soodustusetu. Lisdeksamfetamiindimesülaadil ei ole soodustust, võimalik on taotleda erandkorras hüvitamist (mis on tülikas protsess).</p> <p>Pikatoimeline klonidiin ei ole Eesti registreeritud, puudub müügiluba ja soodustus. Lühitoimelisel klonidiinil puudub müügiluba ja soodustus.</p> <p>Guanfatsiinil müügiluba olemas, kuid soodusravimite nimekirjas ei ole.</p> <p>Deksamfetamiini kohta Ravimiregistris info puudub.</p>

OTSUSTE KOKKUVÕTE

	OTSUS						
PROBLEEM	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
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

OTSUS

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 type="radio"/>	Tugev soovitus teha <input type="radio"/>
--	--	--	--	--

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Hodgkins P, Shaw M, Coghill D et al. Amphetamine and methylphenidate medications for attention-deficit/hyperactivity disorder: complementary treatment options. *Eur Child Adolesc Psychiatry*; 2012.
2. Cortese S, Newcorn JH, Coghill D. A Practical, Evidence-informed Approach to Managing Stimulant-Refractory Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *CNS Drugs*; 2021 Oct.
3. Clemow DB, Mason OW, Sarkis EH. Atomoxetine monotherapy compared with combination therapy for the treatment of ADHD: a retrospective chart review study. *Expert Rev Neurother*; 2015.
4. Baker M, Huefner JC, Bellonci C et al. Polypharmacy in the Management of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: A Review and Update. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; 2021 Apr.
5. Hirota T, Schwartz S, Correll CU. Alpha-2 agonists for attention-deficit/hyperactivity disorder in youth: a systematic review and meta-analysis of monotherapy and add-on trials to stimulant therapy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 2014.
6. Kollins SH, Jain R, Brams M. Clonidine extended-release tablets as add-on therapy to psychostimulants in children and adolescents with ADHD. *Pediatrics*; 2011.
7. Hazell PL, Stuart JE. A randomized controlled trial of clonidine added to psychostimulant medication for hyperactive and aggressive children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 2003.
8. Wilens TE, Bukstein OG, Brams M. A controlled trial of extended-release guanfacine and psychostimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 2012.
9. JPM, van, Stralen. A Controlled Trial of Extended-Release Guanfacine and Psychostimulants on Executive Function and ADHD. *J Atten Disord*; 2020 Jan.
10. Kurlan R, Goetz CG, McDermott MP. Treatment of ADHD in children with tics. *Neurology*; 2002.
11. Connor DF, Barkley RA, Davis HT. A pilot study of methylphenidate, clonidine, or the combination in ADHD comorbid with aggressive oppositional defiant or conduct disorder. *Clin Pediatr (Phila)*; 2000 Jan.
12. Treuer T, Gau SS, Méndez L. A systematic review of combination therapy with stimulants and atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder, including patient characteristics, treatment strategies, effectiveness, and tolerability. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; 2013 Apr.
13. Ozbaran B, Kose S, Yuzuguldu O. Combined methylphenidate and atomoxetine pharmacotherapy in attention deficit hyperactivity disorder. *World J Biol Psychiatry*; 2015.
14. McCracken JT, McGough JJ, Loo SK. Combined stimulant and guanfacine administration in attention deficit/hyperactivity disorder: A controlled, comparative study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 2016.
15. Palumbo DR, Sallee FR, Pelham WE. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Efficacy and tolerability outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 2008.
16. Cannon M, Pelham WH, Sallee FR. Effects of clonidine and methylphenidate on family quality of life in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; 2009 Oct.