

Autor(id): Mailis Liiv

Küsimus: Kas ATH diagnoosiga lastel ja noorukitel kasutada ravimite kombinatsiooni kesknärvisüsteemi stimulant + atomoksetiin või muud kombinatsiooni 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	kesknärvisüsteemi stimulant + atomoksetiin	muud kombinatsiooni	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Ravimi efektiivsus (ATMX+ MPH) (järelkontroll: vahemik 2 nädalat kuni 10 nädalat; hinnatud millega: ADHD Rating Scale Version IV Parent Reported-Investigator Rated version; Clinical Global Impressions Severity Scale)

7 ¹	jälgimisuuringud	väga suur ^a	väga suur ^b	suur ^c	väga suur ^d	puudub	<p>2013.a. süstemaatilises ülevaates tehti andmebaasides otsing 1990.a.-märts2012.a. Otsiti uuringuid ATH diagnoosiga patsientidel, kellel kombineeriti stimulant 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 poolel juhtudel kaasus käitumishäire, uuringud kestsid 2-10 nädalat, kaasati 25-62 last. Prospektiivsetes uuringutes olid ekvivalentdoosid >1, retrospektiivsetes uuringutes <1. Kõigis uuringutes (va RCT) leiti, et ATMX+ stimulandi kombineerimisel paranes ATH sümptomite kontroll.</p> <ul style="list-style-type: none"> (Calson GA, 2007) topeltpimedas RCT (n = 25) oli mõju määr 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) ristitüüriimise 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 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 stimulant (27% vs 15%; 95% CI 1,064–3,972; p = 0,0319). <p>2,3,4,5</p>	<p>⊕○○○ Väga madal</p>	CRITICAL
----------------	------------------	------------------------	------------------------	-------------------	------------------------	--------	--	----------------------------	----------

Kõrvaltoimed (ATMX+ stimulant) (järelkontroll: vahemik 2 nädalat kuni 10 nädalat)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kesknärvisüsteemi stimulant + atomoksetiin	muud kombinatsiooni	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
6 ¹	jälgimisuuringud	väga suur ^a	väga suur ^b	suur ^c	väga suur ^d	puudub	2013.a. süsteematisel ülevaates tehti andmebaasids otsing 1990.a.-märts2012.a. Otsiti uuringuid ATH diagnoosiga patsientidel, kellel kombineeriti stimulant atomoksetiiniga. Leiti 14 uuringut, milles antud ravimite kombinatsiooni kõrvaltoimeid hinnati 3 prospektiivses (sh 1 topeltpime RCT, n = 25) ja 3 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. <ul style="list-style-type: none"> • 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) 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. Kombinatsioonravi tulemusena suurenes oluliselt diastoolne RR 64,5 +/- 9,2 vs 67,3 +/- 7,8 mmHg. • (Quintana H, 2007) mitte-kontrollitud prospektiivses uuringus (n = 62) ristiitrimisega üleminekul stimulantilt (MPH või amfetamiin) atomoksetiinile leiti 2 nädala jooksul keskmise südame löögisageduse (+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; südame löögisageduse tõusu: 5,0 +/- 12,6 vs - 2,0 +/- 12,3 x/min. • Kombinatsioonravil kirjeldati EKG-s RR intervalli pikenedamist (Quintana H, 2007) ja PR intervalli pikendamist (Hammerness P, 2009) mõlemal juhul ühel korral. • (Adler L, 2006) retrospektiivses uuringus jäi ATMX+ stimulant kombinatsiooni kasutama 75,9% patsientidest. 			⊕○○○ Väga madal	CRITICAL	

2,3,4,6,7

Ravimi efektiivsus (ATMX+ MPH) (järelkontroll: keskmine 1 aastat; hinnatud millega:: Clinic Global Impression Scale Severity and Impression)

1 ⁸	jälgimisuuringud	väga suur ^a	väike	väike	extremely serious ^f	puudub	2015.a. avatud mitte-kontrollitud Türgi jälgimisuuring, 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. Pooltel juhtudel lisati metüülfenidaadile atomoksetiin ning pooltel juhtudel atomoksetiinile metüülfenidaat. 25%-il patsientidest kaasas kas käitumis- või ärevushäire. Keskmine CGIS-S punktisumma monoterapiaga oli 5,08 ning 1a pärast kombinatsioonteraapiat 3,08 (MD = -2,980; p < 0,003). 75%-il patsientidest parasid ATMX+ MPH kombinatsiooniga sümptomid 1a jooksul olulisel määral. CGIS-I punktisumma oli 1a pärast kombinatsioonraviga alustamist 2,33 (palju paranenud ja natuke paranenud vahepeal).			⊕○○○ Väga madal	CRITICAL
----------------	------------------	------------------------	-------	-------	--------------------------------	--------	---	--	--	--------------------	----------

Kõrvaltoimed (ATMX+ MPH) (järelkontroll: keskmine 1 aastat; hinnatud millega:: Barkley Stimulant Side Effect Rating Scale)

1 ⁸	jälgimisuuringud	väga suur ^a	väike	väike	extremely serious ^f	puudub	2015.a. avatud mitte-kontrollitud Türgi jälgimisuuring, 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. Pooltel juhtudel lisati metüülfenidaadile atomoksetiin ning pooltel juhtudel atomoksetiinile metüülfenidaat. 25%-il patsientidest kaasas kas käitumis- või ärevushäire. Kombinatsioonravi esimese aasta lõpuks ei olnud 16,7% patsientidest kõrvaltoimeid. Tõsiseid kõrvaltoimeid ei esinenud. Sagedasteks kõrvaltoimeteks olid ärritus 41,6%, isutus 25%, südamepekslemine 16,7%, peavalu 8,3% ja uimasus 8,3%. Kõrvalekaldeid EKG-s (sh cQT ajas) ei esinenud.			⊕○○○ Väga madal	CRITICAL
----------------	------------------	------------------------	-------	-------	--------------------------------	--------	---	--	--	--------------------	----------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kesknärvisüsteemi stimulant + atomoksetiin	muud kombinatsiooni	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Ravimi efektiivsus (ATMX+ pikatoimeline stimulant) (järelkontroll: keskmine 35,1 and 41,1 nädalat; hinnatud millega:: Clinical Global Impressions Severity Scale)

1 ⁹	jälgimisuuringud	väga suur ^a	väike	suur ^b	väga suur ^c	puudub	2015.a. avaldatud retrospektiivne 2-keskeline haigusjuhtude ülevaade (chart review), 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: monoteeraapia ATMX-ga vs kombinatsiooniteeraapia ATMX+ pikatoimeline stimulant. I vahehindamine toimus 50-100 päeva pärast kaasamist ning keskmine uuringu aeg monoteeraapia grupis oli 35,1 nädalat ning kombinatsioonravi grupis 41,1 nädalat. Keskmine atomoksetiini doos oli mõlemas rühmas soovitatust (1,2–1,4 mg/kg/die) madalam. Muuhulgas analüüsiti alagruppe, sh 6-17-aastaseid lapsi eraldi (monoteeraapia n = 34 ja kombinatsioonrühm n = 37), ning valiku nihke (selection bias) minimaliseerimiseks kasutati 'propensity stratification' meetodit. Leiti, et 6-17-aastaste laste ATMX monoteeraapia ja kombinatsioonrühma vahel puudus haigusümptomite raskusastme (CGI-S) osas erinevus (vähimruutude keskmine LS (mean least squares) = -0,217; 95 % CI -0,738 -0,303); p = 0,4072.	⊕○○○ Väga madal	CRITICAL
----------------	------------------	------------------------	-------	-------------------	------------------------	--------	--	--------------------	----------

Kõrvaltoimed (ATMX+ pikatoimeline stimulant) (järelkontroll: keskmine 35,1 - 41,1 nädalat)

1 ⁹	jälgimisuuringud	väga suur ^a	väike	suur ^b	väga suur ^c	puudub	2015.a. avaldatud retrospektiivne 2-keskeline haigusjuhtude ülevaade (chart review), 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: monoteeraapia ATMX-ga vs kombinatsiooniteeraapia ATMX+ pikatoimeline stimulant. I vahehindamine toimus 50-100 päeva pärast kaasamist ning keskmine uuringu aeg monoteeraapia grupis oli 35,1 nädalat ning kombinatsioonravi grupis 41,1 nädalat. Keskmine atomoksetiini doos oli mõlemas rühmas soovitatust (1,2–1,4 mg/kg/die) madalam. Leiti, et 191 patsiendist katkestas ravi monoteeraapia rühmas 35,4% patsientidest ning kombinatsioonrühmas 29,4%. Uuringu lõpuks esines kõrvaltoimeid 44%-il patsientidest. Sagedasemad kõrvaltoimed olid gastrointestinaalsed (iiveldus), psüühilised (depressioon, ärevus, ärrituvus, insomnia). Uuringu keskel esines ärrituvust monoteeraapia rühmas oluliselt sagedamini (13,3% vs 0%), kuid erinevus kadus uuringu lõpuks ära.	⊕○○○ Väga madal	CRITICAL
----------------	------------------	------------------------	-------	-------------------	------------------------	--------	--	--------------------	----------

Ravimi efektiivsus (stimulant+ a-agonist [CLON-XR or CLON-IR or GXR]) (järelkontroll: keskmine 7.7 nädalat; hinnatud millega:: ADHD Rating Scale)

3 ^{10,11,12,13,j,k}	randomiseeritud uuringud	väike ^l	väike ^m	suur ⁿ	suur ^o	puudub	2014.a. metaanalüüs , mis kaasas 3 RCT 726 lapsega (6-17-aastat). 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 tähelepanupuudulikkuse ja hüperaktiivsuse sümptomite allumist sekkumisele eraldi. Kombineeritud mõju määrd (pooled effect size) oli a-agonistiga augmenteerimisel (ES = -0,39) väiksem võrreldes a-agonisti monoteeraapiaga (ES = -0,59)(p = 0,03).	⊕⊕○○ Madal	CRITICAL
------------------------------	--------------------------	--------------------	--------------------	-------------------	-------------------	--------	---	---------------	----------

Kõrvaltoimed (stimulant+ a-agonist [CLON-XR or CLON-IR or GXR]) (järelkontroll: keskmine 7.7 nädalat)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kesknärvisüsteemi stimulant + atomoksetiin	muud kombinatsiooni	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
3 ^{10,11,12,13,j,k}	randomiseeritud uuringud	väike ^l	väike ^m	väga suur ^{n,p}	suur ^o	puudub	2014. a. metaanalüüs , mis kaasas 3 RCT 726 lapsega (6-17-aastat). A-agonisti ja platseebo vahel ei olnud erinevust, kui analüüsiti kõiki katkestamise põhjuseid (p = 0,39) või katkestamise põhjusena ebapiisavat ravivastust (p = 0,09) ning häirivaid kõrvaltoimeid (p = 0,85). Eraldi võetuna oli ainult CLON-XR-ga platseebost vähem ravi katkestamist mistahes põhjusel (RR = 0,47; 95% CI = 0,24–0,92; p = 0,003)(NNT = 9; 95% CI = 5–50; p = 0,02). Kõigi 3 RCT andmeid arvesse võttes esines a-agonisti kombinatsioonirühmas kõrvaltoimeid (RR = 1,15; 95% CI = 1,04–1,27; p = 0,008)(NNH = 10; 95% CI = 6–34; p = 0,005), sh somnolentsust rohkem (RR = 2,54; 95% CI = 1,59–4,05; p < 0,0001)(NNH = 10; 95% CI = 8–17; p < 0,00001) . A-agonistid vähendasid platseebost rohkem süstoolset vererõhku (SMD = -0,33; 95% CI = -0,49 - (-0,18); p < 0,0001), diastoolset vererõhku (SMD = -0,27; 95% CI = -0,45 - (-0,10); p = 0,002) ja südamelöögisagedust (SMD = -0,51, 95% CI = -0,71 - (-0,31); p < 0,00001). Süstoolne vererõhk langes olulisel määral keskmiselt -3,5 mmHg (p = 0,00001). Samuti langes olulisel määral südamelöögisagedus -6,8 x/min (p = 0,00001). Diastoolse vererõhu langus (-1,1 mmHg) jäi ebaoluliseks (p = 0,27). Kehakaalu muutust erinevate gruppide vahel ei leitud.			⊕○○○ Väga madal	CRITICAL	


Ravimi efektiivsus (pikatoimeline GXR+ stimulant) (järelkontroll: keskmine 12 + 12 nädalat; hinnatud millega:: Behavioural Rating Inventory of Executive Function; ADHD Rating Scale IV; Clinical Global Impressions of Severity of Illness and Improvement scale)

1 ¹⁴	randomiseeritud uuringud	suur ^a	väike	väike	suur ^f	puudub	2020. a. Kanada ühekeskuselisse topeltpimedasse randomiseeritud ristuuringusse (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 optimeeritud doos oli 3,4mg ning ravisoostumus 100% (vs platseebol 95,8%). Välistati kaasuvad psüühikahäired (va tõrges-trotslik käitumine), kaasuv südame- ja veresoonehaigus ning varasem ravivastuse puudumine/teadaolevad kõrvaltoimed a2-agonistile. Ravimfirma (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.			⊕⊕○○ Madal	CRITICAL
-----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	---	--	--	---------------	----------


Kõrvaltoimed (pikatoimeline GXR+ stimulant) (järelkontroll: keskmine 12 + 12 nädalat; hinnatud millega:: elulised näitajad; kaal; pikkus; Columbia Suicide Severity Rating Scale)

1 ¹⁴	randomiseeritud uuringud	suur ^a	väike	väike	suur ^f	puudub	2020. a. Kanada ühekeskuselisse topeltpimedasse randomiseeritud ristuuringusse (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 optimeeritud doos oli 3,4mg ning ravisoostumus 100% (vs platseebol 95,8%). Välistati kaasuvad psüühikahäired (va tõrges-trotslik käitumine), kaasuv südame- ja veresoonehaigus ning varasem ravivastuse puudumine/teadaolevad kõrvaltoimed a2-agonistile. Ravimfirma (Shire Canada Inc) rahastatud uuring. 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, affektilabiilsus, gastroenteriit, unisus ja unehäired. Columbia Suicide Severity Rating Scale põhjal ei esinenud GXR rühmas suitsiidmõtteid ega suitsiidkavatsusi ühelgi korral.			⊕⊕○○ Madal	CRITICAL
-----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	---	--	--	---------------	----------


Ravimi efektiivsus (stimulant+ GXR) (järelkontroll: keskmine 9 nädalat; hinnatud millega:: ADHD Rating Scale IV; Clinical Global Impressions Severity Scale; Clinical Global Impression Improvement Scale; Conners Parent Rating Scale— Revised; Conners' Global Index—Parent; Before-School Functioning Questionnaire)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kesknärvisüsteemi stimulant + atomoksetiin	muud kombinatsiooni	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 ^{15,16,17}	randomiseeritud uuringud	suur ^a	väike	väike	suur ^a	puudub	Hirota T, 2014 metaanalüüsi kaasatud Wilens TE, 2012 mitmekeskuselise topeltpimed RCT (stimulant+ GXR[1-4mg/die]; stimulantile (amfetamiin või metüülfenidaat) osalise ravivastusega patsiendid; n = 461; kombinatsioonrühmas n = 303; 9 nädalat; 6-17-aastased lapsed) kogutud andmete teisene analüüs: <ul style="list-style-type: none"> (Cutler AJ, 2014) tuvastas, 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 rajanev artikkel (Findling RL, 2014) leidis, 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). Wilens TE, 2012 andmetel rajanev artikkel (Wilens TE, 2017) kirjeldas 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). 	 Madal	CRITICAL			

Kõrvaltoimed (stimulant+ GXR) (järelkontroll: keskmine 9 nädalat)

1 ^{15,16,17}	randomiseeritud uuringud	suur ^a	väike	väike	suur ^a	puudub	Hirota T, 2014 metaanalüüsi kaasatud Wilens TE, 2012 mitmekeskuselise topeltpimed RCT (stimulant+ GXR[1-4mg/die]; stimulantile (amfetamiin või metüülfenidaat) osalise ravivastusega patsiendid; n = 461; kombinatsioonrühmas n = 303; 9 nädalat; 6-17-aastased lapsed) kogutud andmete teisene analüüs: <ul style="list-style-type: none"> (Cutler AJ, 2014) leidis, et GXR+ stimulandi kombinatsiooni kõige sagedasemaks kõrvaltoimeks oli peavalud (21,2%) ja unisus (13,6%). Wilens TE, 2012 andmetel rajanevas artiklis (Findling RL, 2014) toodi välja, et ravimiga seotud kõrvaltoimeid leiti 77,3%, 76,3% ja 63,4% patsientidest vastavalt GXR a.m., GXR p.m. ja platseeborühmas. Wilens TE, 2012 andmetel rajanevas artiklis (Wilens TE, 2017) toodi välja, et enamus stimulant+ GXR rühmas esinenud kõrvaltoimetest olid kerged ja möödudakad. 	 Madal	CRITICAL
-----------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	---	--	----------

Ravimi efektiivsus (GUAN+ d-MPH) (järelkontroll: keskmine 8 nädalat; hinnatud millega: ADHD Rating Scale IV; Clinical Global Impressions Severity Scale; Clinical Global Impression Improvement Scale)

1 ^{18,19}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur ^a	puudub	<ul style="list-style-type: none"> McCracken JT, 2016 topeltpimed 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 guanfatsiini rühmadesse, misjärel mõne nädala pärast lisati juurde kas d-metüülfenidaat või platseebo. Mõlema faasi ravimidoose optimeeriti. Uuring kestis 8 nädalat ning 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 ravimi eelse 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. Sekundaarses analüüsis (Bilder RM, 2016) paranes kombinatsioonrühmas töömälu rohkem võrlduses platseebo- ja GXR rühmaga ning puudus erinevus d-MPH monoterapiarühmast. 	 Keskmine	CRITICAL
--------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	---	---	----------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kesknärvisüsteemi stimulant + atomoksetiin	muud kombinatsiooni	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Kõrvaltoimed (GUAN+ d-MPH) (järelkontroll: vahemik 8 nädalat kuni 1 aastat; hinnatud millega: Physical Symptoms Checklist; open-ended clinician inquiry; pulss; süstoolne ja diastoolne vererõhk; EKG)

1 ^{19,20}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur ^d	puudub	<ul style="list-style-type: none"> McCracken JT, 2016 topeltpimedas 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 guanfatsiini rühmadesse, misjärel mõne nädala pärast lisati juurde kas d-metüülfenidaat või platseebo. Mõlema faasi ravimidoose optimeeriti. Uuring kestis 8 nädalat ning kaasati 207 last (GUAN[1-3mg/die] n = 68; pikatoimeline d-metüülfenidaat[5-20mg/die] n = 69; kombinatsioonirühm n = 70). Uuringus ei leitud tõsiseid kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid. Kõik rühmad talusid ravimeid hästi. GUAN ravimirühmades esines rohkem sedatsiooni, unisust, letargiat ja väsimust. McCracken JT, 2016 teiseses andmeanalüüsis ja 1-aastases avatud säilitusfaasi uuringus (Sayer GR, 2016) leiti, et annuse tiitrimise faasis vähendas lühitoimeline guanfatsiin pulsisagedust (f), süstoolset ja diastoolset vererõhku (süsRR; diaRR). Samas pikatoimeline metüülfenidaat tõstis f, süsRR, diaRR ning pikendas cQT. Kombinatsioonrühmas tõusis diaRR. Säilitusfaasis alandas GUAN pulsisagedust ning d-MPH toimel tõusnud RR langes tagasi algasemele. Säilitusfaasis ei katkestatud ravi kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tõttu. 	⊕⊕⊕○ Keskmine	CRITICAL
--------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	---	------------------	----------

Ravimi efektiivsus (CLO+ MPH) (järelkontroll: keskmine 16 nädalat; hinnatud millega: Conners Abbreviated Symptom Questionnaire– Teacher)

1 ²¹	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur ^s	suur ^o	puudub	<p>2002.a. avaldatud mitmekeskuselise 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 tiitrimine, 5-8 ndl MPH/platseebo annuse tiitrimine, 9-16 ndl säilitusravi.</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. 	⊕⊕○○ Madal	CRITICAL
-----------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------------------	--------	---	---------------	----------

Kõrvaltoimed (CLO+ MPH) (järelkontroll: keskmine 16 nädalat)

1 ²¹	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur ^s	suur ^o	puudub	<p>2002.a. avaldatud mitmekeskuselise 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 tiitrimine, 5-8 ndl MPH/platseebo annuse tiitrimine, 9-16 ndl säilitusravi.</p> <ul style="list-style-type: none"> Erinevates uuringurühmades 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 (uurigust välistati teadaoleva südamepatoloogiaga patsiendid). Ühel patsiendil kombinatsioonrühmas leiti 4. nädalal isorütmiline dissotsiatsioon (enne MPH alustamist) ning ta kõrvaldati uuringust. 	⊕⊕○○ Madal	CRITICAL
-----------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------------------	--------	--	---------------	----------

Ravimi efektiivsus (CLO+ MPH) (järelkontroll: keskmine 3 kuud; hinnatud millega: Disruptive Behavior Scale; Academic Performance Rating Scale; Home Situations Questionnaire and School Situations Questionnaire)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kesknärvisüsteemi stimulant + atomoksetiin	muud kombinatsiooni	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 ²²	randomiseeritud uuringud	suur ^t	väike	suur ⁿ	suur ^d	puudub	USA 2000.a. avaldatud 24 lapsega (6-16-aastased) üksikpime randomiseeritud pilootuuring, kuhu kaasati ATH diagnoosi ja agressiivse käitumishäirega patsiendid. Patsiendid jagunesid 3 uuringurühma: MPH (n = 8), CLO (n = 8), MPH+ CLO (n = 8). Maksimaalne MPH annus oli 40mg/die ja CLO maksimaalne annus 0,3mg/die. Uuring kestis 3 kuud, esimesed 1 kuu toimus annuse tiitrimine.				⊕○○○ Väga madal	CRITICAL
<ul style="list-style-type: none"> 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. 												

Kõrvaltoimed (CLO+ MPH) (järelkontroll: keskmine 3 kuud; hinnatud millega:: Combined Stimulant/Clonidine Side-Effects Rating Scale)

1 ²²	randomiseeritud uuringud	suur ^t	väike	suur ⁿ	suur ^d	puudub	USA 2000.a. avaldatud 24 lapsega (6-16-aastased) üksikpime randomiseeritud pilootuuring, kuhu kaasati ATH diagnoosi ja agressiivse käitumishäirega patsiendid. Patsiendid jagunesid 3 uuringurühma: MPH (n = 8), CLO (n = 8), MPH+ CLO (n = 8). Maksimaalne MPH annus oli 40mg/die ja CLO maksimaalne annus 0,3mg/die. Uuring kestis 3 kuud, esimesed 1 kuu toimus annuse tiitrimine.				⊕○○○ Väga madal	CRITICAL
<ul style="list-style-type: none"> Uuringus ei leitud olulist unisuse ja uimasuse suurenemist CLO monoterapias 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 ilmes bradükardia. Kaalus ja pikkuses ei leitud erinevates rühmades erinevusi. 												

Ravimi efektiivsus (CLO+ MPH) (järelkontroll: keskmine 16 nädalat; hinnatud millega:: Conners Abbreviated Symptom Questionnaire for Teachers; Children_s Global Assessment Scale)

1 ^{23,24}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur ^t	puudub	<ul style="list-style-type: none"> Palumbo DR, 2008 kaasas 122 last (7-12-aastased) ning osalejad randomiseeriti 4 rühma: 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. 4 nädalat optimeeriti platseebo või klonidiini annust, seejärel 4 nädalat platseebo või metüülfenidaadi annust, misjärel jätkati fikseeritud optimaalsetes annustes veel 8 nädalat. Uuringust langes palju osalejaid välja, eriti platseeborühmast. Rühmades olid ravimiannused 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. 				⊕⊕⊕○ Keskmine	CRITICAL
--------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	--	--	--	--	------------------	----------

Kõrvaltoimed (CLO+ MPH) (järelkontroll: keskmine 16 nädalat; hinnatud millega:: Side Effects Rating Scale)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kesknärvisüsteemi stimulant + atomoksetiin	muud kombinatsiooni	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
123 ²⁵	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur	puudub	Palumbo DR, 2008 kaasas 122 last (7-12-aastased) ning osalejad randomiseeriti 4 rühma: 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. 4 nädalat optimeeriti platseebo või klonidiini annust, seejärel 4 nädalat platseebo või metüülfenidaadi annust, misjärel jätkati fikseeritud optimaalsetes annustes veel 8 nädalat. Uuringust langes palju osalejaid välja, eriti platseeborühmast. Rühmades olid ravimiannused 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 monoterapia ja kombinatsioonrühmas. Uuringus monitooriti kõrvaltoimeid 'Side Effects Rating Scale' abil ning 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. Keskises ja raskes astmes kõrvaltoimeid oli rohkem CLO saavates rühmades (79,4% vs 49,2%; p = 0,0006), kuid need ei olnud uuringu katkestamise põhjusteks.			⊕⊕⊕⊙ Keskmine	CRITICAL	

CI: usaldusintervall

Selgitused

- Süstemaatilise ülevaatesse kaasatud uuringud olid enamuses avatud ja mitte-kontrollitud uuringud, lisaks olid pooled uuringud retrospektiivsed.
- Süstemaatilise ülevaatesse kaasati väga erineva ülesehitusega uuringud.
- Ca 50%-st olid kaasuva käitumishäirega - kuigi see peegeldab kliinilist igapäevaelu, siis töörihm soovis teada mõjusid ATH üksikdiagnoosiga patsientidel.
- väiksed valimid; usaldusvahemik kas lai või puudub
- Prospektiivne avatud mitte-kontrollitud uuring, kus osalejate arv oli väga väike (12 last). Uuringuprotokoll ei täpsustatud.
- Väga väike valim. Usaldusvahemikke pole arvatud.
- Avatud randomiseerimata uuring, kus alles andmeanalüüsis arvestati võimaliku valiku nihet (selection bias) kasutades 'propensity stratification' meetodit, mille tõttu jäeti 6 patsienti andmeanalüüsist välja.
- Uuritavate keskmine vanus oli 25 aastat ning neil võis olla kaasuv psüühikahäire (sh autismispektri häire, intellektipuu, meelelohahäire jne).
- Väike valim. Lai usaldusvahemik.
- Kollins et al. (2011) viis läbi topeltpimedat III faasi RCT 6-17-aastastel lastel, kellel oli diagnoositud ATH (n = 198). Stimulandile osalise ravivastusega osalejad randomiseeriti pikatoimeklonidiini augmentatsiooni rühma (n = 102) või platseebo rühma (n = 96). Esmaseks tulemusnäitajaks oli ADHD Rating Scale-IV (ADHD-RS) koguskoor, mis oli 4 punkti parem kombinatsioonrühmas võrreldes platseeborühmaga. Samuti paranesid kombinatsioonrühmas tähelepanupuudulikkuse ja hüperaktiivsuse sümptomid. Mõju suurus (effect size) oli kombinatsioonrühmas võrreldes stimulandi monoterapiaga 0,34 (Baker M, 2021).
- Wilens et al. (2012) oli RCT, kus stimulantravil olevad ATH residuaalsümptomitega 461 last randomiseeriti pikatoimeklonidiini augmentatsiooni rühma (n = 303) või platseeborühma (n = 153). 9. ravinädala lõpuks oli kombinatsioonrühmas ADHD-RS punktisumma hommikuse annustamisega 20.1 ja õhtuse annustamisega 20.9 ning platseeborühmas 15.6. Mõju suurus oli vastavalt 0,38 ja 0,45. Lisaanalüüsis esines remissiooni (ADHD-RS punktisumma <18) kombinatsioonrühmas sagedamini (hommikune annustamine 61.1%; õhtune annustamine 62.2%) võrreldes platseeborühmaga (46.1%). Kõrge remissioonimäär platseeborühmas viitas kehvale ravisoostumusele kui ühele ebapiisava ravivastuse põhjusele. Edasises andmete analüüsis Wilens et al. 2017 leiti paremat hommikust ja õhtust funktsioneerimist. (Baker M, 2021)
- Metaanalüüsi kaasati ainult 3 uuringut ning igas uuringus oli erinev raviaine. 2/3 uurinutest olid ravimifirmade poolt rahastatud.
- Erinevate uuringute tulemused olid võrdlemisi homogeensed.
- Ühes kaasatud uuringus olid lapsed kaasuva käitumishäirega.
- usaldusvahemik on suhteliselt lai
- Uuring ei võrrelnud omavahel stimulant+atomoksetiin kombinatsiooni stimulant+a-agonist kombinatsiooni.
- Ravimifirma rahastatud uuring, pimendamist ei ole täpselt kirjeldatud ning osad tulemused (elulised näitajad; kaal, pikkus) on jäetud avaldamata.
- ravimifirma rahastatud uuring, pimendamist ja randomiseerimist ei ole piisavalt täpselt kirjeldatud.
- ATH patsientidel kaasuv neuroloogiline häire (kroonilised tikid).
- 2 patsienti ei randomiseeritud (nad ei soovinud MPH monoterapiat rühma sattuda), pimendamist ei ole piisavalt kirjeldatud.

Viited

- 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.
- Carlson G, Dunn D, Kelsey D. A pilot study for augmenting atomoxetine with methylphenidate: safety of concomitant therapy in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Child Adolesc Psychiatry Ment Health; 2007 Sept 27.
- Quintana H, Cherlin EA, Duesenberg DA. Transition from methylphenidate or amphetamine to atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder—a preliminary tolerability and efficacy study. Clin Ther; 2007 Jun.
- Wilens TE, Hammerness P, Utzinger L. An open study of adjunct OROS-methylphenidate in children and adolescents who are atomoxetine partial responders: I. Effectiveness. J Child Adolesc Psychopharmacol; 2009 Oct.
- Scott NG, Ripberger-Suhler J, Rajab H. Factors associated with atomoxetine efficacy for treatment of attention deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. J Child Adolesc Psychopharmacol; 2010.
- Hammerness P, Georgiopoulos A, Doyle RL. An open study of adjunct OROS-methylphenidate in children who are atomoxetine partial responders: II. Tolerability and pharmacokinetics. J Child Adolesc Psychopharmacol; 2009.
- Adler L, Morrill M, Shaw D. Chart review of ADHD patients treated with combination atomoxetine and stimulant therapy. Int J Neuropsychopharmacol; 2006.
- Ozbaran B, Kose S, Yuzuguldu O. Combined methylphenidate and atomoxetine pharmacotherapy in attention deficit hyperactivity disorder. World J Biol Psychiatry; 2015.
- 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.
- 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.
- Kollins SH, Jain R, Brams M. Clonidine extended-release tablets as add-on therapy to psychostimulants in children and adolescents with ADHD. Pediatrics; 2011.
- 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.
- 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.
- JPM, van Stralen. A Controlled Trial of Extended-Release Guanfacine and Psychostimulants on Executive Function and ADHD. J Atten Disord; 2020 Jan.
- Findling RL, McBurnett K, White C. Guanfacine extended release adjunctive to a psychostimulant in the treatment of comorbid oppositional symptoms in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol; 2014 Jun.

16. Cutler AJ, Brams M, Bukstein O. Response/remission with guanfacine extended-release and psychostimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 2014 Oct.
17. Wilens TE, McBurnett K, Turnbow J. Morning and Evening Effects of Guanfacine Extended Release Adjunctive to Psychostimulants in Pediatric ADHD. *J Atten Disord*; 2017 Jan.
18. Bilder RM, Loo SK, McGough JJ. Cognitive effects of stimulant, guanfacine, and combined treatment in child and adolescent attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 2016.
19. 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.
20. Sayer GR, McGough JJ, Levitt J. Acute and Long-Term Cardiovascular Effects of Stimulant, Guanfacine, and Combination Therapy for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; 2016.
21. Kurlan R, Goetz CG, McDermott MP. Treatment of ADHD in children with tics. *Neurology*; 2002.
22. 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.
23. Palumbo DR, Sallee FR, Pelham WE. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Efficacy and tolerability outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 2008.
24. 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.
25. Daviss WB, Patel NC, Robb AS. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: II. ECG changes and adverse events analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 2008.