

ADHD-lääkkeiden tärkeimmät farmakologiset ja kliiniset ominaisuudet

Pääpaino sydän- ja verisuonielimistön haitoissa

Turun yliopisto
Lääketieteellinen tiedekunta

Laatija:
Rosanna Kauppila

09.08.2025
Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Syventävien opintojen opinnäyte

Tutkinto-ohjelma, oppiaine: Lääketieteellinen tiedekunta, Farmakologia, lääkekehitys ja lääkehoito

Tekijä: Rosanna Kauppila

Otsikko: ADHD-lääkkeiden tärkeimmät farmakologiset ja kliiniset ominaisuudet - pääpaino sydän- ja verisuonielimistön haitoissa

Ohjaaja: Eriika Savontaus

Sivumäärä: 23 sivua

Päivämäärä: 09/08/2025

ADHD-diagnoosien määrä on merkittävästi lisääntynyt, ja ADHD-lääkkeitä käyttävien määrä on nousussa. Yhä useammalla lääkitys aloitetaan lapsuudessa ja jatkuu aikuisuuteen. Suomessa saatavilla olevat ADHD-lääkkeet ovat todettu tehokkaiksi ja turvallisiksi, mutta tutkimusten koeasetelmat ovat lyhytkestoisia, eivätkä toistaiseksi ole tarjonneet tietoa pitkäaikaisen käytön vaikutuksista. ADHD-lääkkeet nostavat sykettä ja verenpainetta, ja korkeamman sykkeen ja verenpaineen tiedetään lisäävän sydän- ja verisuonisairastavuutta ja -kuolleisuutta. Lääkehaitan kliininen merkitys pitkäaikaisessa käytössä on toistaiseksi epäselvä. Lisäksi tutkimuksista on lähes poikkeuksetta poissuljettu sydän- ja verisuonisairauksia sairastavat, vaikka aikuisten ja siten sydän- ja verisuonisairauksia sairastavien ADHD-potilaiden määrä on noussut.

Tämän opinnäytetyön tavoite on koota nykyinen tutkimustieto ADHD-lääkkeiden farmakologiasta, tehokkuudesta ja lääkehaitoista painottaen pitkäaikais- ja kardiovaskulaarivaikutuksia ja tarkastella saatavilla olevaa tietoa lääkkeiden käytöstä riskipotilailla. Aineisto on kerätty PubMed- tietokannasta kunkin Suomessa saatavilla olevien lääkkeiden erillisinä hakuina. Hakutuloksissa on painotettu meta-analyysejä, systeemisiä katsauksia ja katsauksia.

Uusimpien ADHD-lääkkeiden haittavaikutuksia riskipotilailla tarkastelleiden epidemiologisten tutkimusten meta-analyysien tulokset viittaavat ADHD-lääkkeitä voitavan käyttää myös potilailla, joilla on sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä tai todettuja sydän- ja verisuonisairauksia, pois lukien vakavimmat sairaudet. Tutkimusasetelmat ovat kuitenkin edelleen puutteellisia, eivätkä tulokset ole ongelmitta sovellettavissa valtaväestöön.

Avainsanat: ADHD, ADHD-lääkkeet, haittavaikutukset, sydän- ja verisuonisairaudet

Lyhenteet

ADHD	Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö, Attention-deficit hyperactivity disorder
EKG	Elektrokardiogrammi, sydänsähkökäyrä
MPH	Metyylifenidaatti
LDX	Lisdeksamfetamiini
d-AMP	Deksamfetamiini
ATX	Atomoksetiini
GXR	Guanfasiini
PFC	Prefrontaalinen aivokuori, prefrontal cortex
5-HT1A	Serotoniinireseptori 1A
VMAT-2	Vesikulaarinen monoamiinitransportteri 2
CES1	Karboksyylieстераasi 1
CYP450	Sytokromi P450
MAO	Monoamiino-oksidaasi
NET	Noradrenaliinin kuljetusproteiini
HCN	Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel
ADHD-RS-IV	ADHD Rating Scale Version IV
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
QTc	korjattu QT-aika, Corrected QT Interval

Sisällysluettelo

1 Johdanto	1
2 ADHD:n esiintyvyys ja patofysiologia.....	2
3 ADHD:n farmakologinen hoito	3
3.1 Stimulantit	3
3.2 Muut.....	4
4 ADHD-lääkkeiden teho ja siedettävyys.....	6
5 ADHD-lääkkeiden haittavaikutukset.....	7
5.1 Yleiset ja vakavat muut kuin kardiovaskulaariset lyhyt- ja pitkäaikaishaittavaikutukset..	8
5.2 Lyhyt- ja pitkäaikaiskardiovaskulaarivaikutukset.....	9
5.2.1 Stimulantit	9
5.2.2 Muut	11
6 Yhteenveto ja pohdinta.....	12

1 Johdanto

Aktiivisuuden ja tarkkaavaisuuden häiriö eli ADHD (Attention deficit hyperactivity disorder) on lapsuudessa alkava, perinnöllinen, etiologialtaan monitekijäinen keskushermoston kehityksellinen sairaus. Ydinoireita ovat tarkkaamattomuus, ylivilkkaus ja impulsiivisuus. Oireilu alkaa ennen kouluikää ja on yleisempää pojilla. Vallitsevin oire pojilla on hyperaktiivisuus, tytöillä erityisesti tarkkaavuuden vaikeudet. Häiriöön liittyy korkea psykiatrinen komorbiditeetti, ja riittämätön hoito on yhdistetty pitkäaikaisiin haittoihin. Ongelmat ovat usein kasautuvia, altistavat syrjäytymiselle ja psykososiaalisille ongelmille ja johtavat alempaan sosioekonomiseen asemaan. Aikuisilla ADHD-potilailla kuvataan tervettä väestöä enemmän päihdehäiriöitä, liikenneonnettomuuksia, avioeroja ja keskeytyneitä korkeakoulututkintoja.¹ ADHD:n lääkehoito parantaa yksilön elämänlaatua, ja on sitä tehokkaampaa, mitä varhaisemmin lääkitys aloitetaan ja mitä vaikeampi oirekuva on.² Lääkehoito kestää usein vuosia, ja yksilön altistuminen mahdollisille haittavaikutuksille on pitkäaikaista.

ADHD-lääkkeiden tiedetään lyhytaikaisissa tutkimuksissa nostavan sykettä ja verenpainetta. Pitkäaikaisvaikutuksista, erityisesti kardiovaskulaarihaitoista on vielä puutteellisesti tietoa. Epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu kohonneen sykkeen olevan merkittävä itsenäinen mortaliteetin ja lyhyemmän elinajanodotteen ennustaja.^{3,4} FINRISKI-dataan pohjautuvassa tutkimuksessa 15/min korkeampi syke lisäsi kardiovaskulaarikuolleisuutta 23-50%.³ Kardiovaskulaarikomplikaatiot, -sairastavuus ja -kuolleisuus ovat korostunutta potilailla, joilla leposyke on ≥ 80 /min.⁴ ADHD-lääkkeiden kliiniset lääketutkimukset lähes poikkeuksetta karsivat tutkimuksesta potilaat, joilla on lähtötilanteessa verenpaine tai syke koholla, poikkeavuuksia EKG:ssä tai tunnettuja sydän- ja verisuonisairauksia itsellä tai lähisuvussa ja siten tulosten soveltamiseen normaaliväestöön liittyy epävarmuustekijöitä.⁵

Tämän opinnäytetyön tavoite on koota tutkimustietoa ADHD-lääkkeiden farmakokinetiikasta, farmakodynamiikasta, tehokkuudesta ja lääkehaitoista painottaen pitkäaikais- ja kardiovaskulaarivaikutuksia, suomen kielelle ja suomalaisen väestöön sovellettavana. Lääkkeistä käsitellään Suomessa saatavilla olevat lääkkeet; stimulantit metyyliifenidaatti (MPH; Concerta), lisdeksamfetamiini (LDX; Elvanse), deksamfetamiini (d-AMP; Attentin) ja ei-stimulantit atomoksetiini (ATX; Strattera) ja guanfasiini (GXR; Intuniv). Aineisto on

kerätty PubMed- tietokannasta kunkin lääkkeen erillisinä hakuina. Hakutuloksissa on painotettu meta-analyysejä, systeemisiä katsauksia ja katsauksia.

2 ADHD:n esiintyvyys ja patofysiologia

ADHD:n prevalenssi on maailmanlaajuisesti n. 5-10% lapsista, ja noin puolella oireet jatkuvat aikuisuuteen.^{1,2} Diagnoosien määrä on viime vuosikymmeninä ollut kasvussa, ja hoidon piirissä olevien määrä on merkittävästi lisääntynyt.⁶ Suomessa vuosina 2015-2022 ADHD-diagnoosien määrä kasvoi 7-17-vuotiailla pojilla 2,9 prosentista 8,3 prosenttiin ja tytöillä 0,7 prosentista 3,3 prosenttiin. Hyvinvointialueiden välillä esiintyvyyden erot olivat selkeitä, Pohjois-Karjalassa esiintyvyyden ollessa suurinta; 7-12 vuotiailla pojilla 20,3 ja samanikäisillä tytöillä 7,7 prosenttia. Pojilla esiintyvyys oli alueesta riippumatta suurinta 7-12-vuotiailla, tytöillä vanhemmissa ikäluokissa.^{7,8} Koko väestössä diagnoosien määrän kasvu on ollut nopeinta 13-30-vuotiailla tytöillä ja naisilla, sekä yli 55-vuotiailla naisilla. Tässä ryhmässä uusien diagnoosien määrä kolminkertaistui vuosina 2019-2022. Käytettyjen ADHD-lääkkeiden määrä lisääntyi tasaisesti suhteessa tehtyihin diagnooseihin.⁸

ADHD:n ajatellaan aiheutuvan useiden välittäjäaineiden, erityisesti dopamiinin ja noradrenaliinin poikkeavista pitoisuuksista aivojen toiminnanohjausta säätelevillä alueilla. Prefrontalisella aivokuorella (prefrontal cortex, PFC) ohjataan työmuistia, suunnitelmallisuutta ja päätöksentekoa sekä keskittymistä ja suodatetaan tarkoituksenmukaiset viestit häiritsevistä. Poikkeava dopamiinitoiminta PFC:llä on linkitetty keskittymisvaikeuksiin ja impulsiivisuuteen, sekä palkkiojärjestelmän poikkeavaan toimintaan mm. vaikeuksiin odottaa palkkiota ja palkkion aiheuttaman mielihyvän lyhyempään keston. Noradrenaliini on yhdistetty vireystilan, tunteiden ja unen säätelyyn, sekä kykyyn mukautua muutoksiin ja selviytyä stressitilanteissa. ADHD:ssa noradrenaliinin ja dopamiinin sitoutumisen PFC:n kohinaa ja impulssien hienosäätöä ohjaaviin $\alpha 2A$ adrenergisiin ja D1-dopamiinireseptoreihin ajatellaan olevan häiriintynyttä, mikä johtaa ADHD:n tyyppioireisiin, impulsiivisuuteen ja keskittymisvaikeuksiin.⁹ ADHD-potilailla on kuvantamistutkimuksissa havaittu sekä rakenteellisia että funktionaalisia poikkeavuuksia. Valkean ja harmaan aineen kokonaistilavuuden on nähty olevan tervettä verrokkia pienempi kaikilla ikäryhmillä toiminnanohjausta, tarkkaavaisuutta, työmuistia, tunteita ja palkitsemisjärjestelmää säätelevillä aivojen alueilla.^{10,11} Verkostojen aktiivisuus on

alentunutta, ne ovat löyhemmin toisiinsa kytkeytyneitä ja saavuttavat maksimitilavuutensa terveitä verrokkeja myöhemmin. ADHD-potilailla aivokuoren on näillä alueilla havaittu kehittyvän keskimäärin kolmen vuoden viipeellä ikätovereihin verrattuna.¹² Yli puolet tunnetuista aktiivisuuden ja tarkkaavaisuuden häiriöön liitetystä geeneistä ovat PFC:n neuronien dendriittien kasvuun vaikuttavia, ja näiden geenien periytyvyyden tiedetään olevan suurta selittäen ADHD:n perinnöllisyyttä.⁹ ADHD-lääkkeiden vaikutusmekanismit perustuvat edellä mainittuihin aivokuoren poikkeavuuksiin ja pyrkivät dopamiinin ja noradrenaliinin pitoisuuksia säättämällä ohjaamaan PFC:n toimintaa terveitä verrokkeja vastaavaksi.

3 ADHD:n farmakologinen hoito

3.1 Stimulantit

Psykostimulantit ovat ensilinjan valinta ADHD:n lääkehoidossa kaikilla ikäryhmillä.

Metyylifenidaatti (MPH) on eniten tutkittu ja käytetty ADHD-lääke yli 6-vuotiaiden lasten sekä aikuisten ADHD:n hoidossa. Se nostaa dopamiinin ja noradrenaliinin pitoisuuksia aivokuorella ja striatumissa suoraan estämällä välittäjäaineiden takaisinottoa, sekä epäsuorasti toimimalla 5-HT_{1A}-reseptorin agonistina ja säätelemällä vesikulaarista monoamiini transportteri 2 (VMAT-2) -kuljetusproteiinia.¹² Metyylifenidaattihoito optimoidaan yhdistelemällä pitkä-, keskipitkä- ja lyhytvaikutteisia valmisteita. Pitkävaikutteiset valmisteet vaikuttavat 8-14 tuntia, keskipitkävaikutteiset 6-8 tuntia ja lyhytvaikutteiset 2-6 tuntia.

Tarvittava lääkehoidon vaikutuksen pituus ja siten valmiste määritetään potilaskohtaisesti.¹³

Metyylifenidaatti imeytyy suolistosta nopeasti, eikä imeytyminen hidastu merkittävästi ruuan kanssa annosteltuna. Metabolia on karboksyyliesteriäsi 1 (CES1) -välitteistä, ja variaatio entsyymiä koodaavassa geenissä saattaa altistaa pienen osan väestöstä suurentuneille plasman pitoisuuksille, jolloin optimaalinen vaste saavutetaan pienemmillä annoksilla.

Metyylifenidaatilla ei oleteta olevan merkittävää sytokromi P450 (CYP450) -aktiivisuutta tai farmakokineettisiä interaktiota. Metabolia on nopeaa, eikä metyyylifenidaatti kerry elimistöön pitkävaikutteisillakaan valmisteilla.¹⁴

Lisdeksamfetamiini (LDX) on ensimmäinen saatavilla oleva pitkävaikutteinen aihiolääke ADHD:n hoitoon. Sen käyttöaiheita ovat sekä yli 6-vuotiaiden lasten, että aikuisten ADHD:n

hoito, kun metyylyfenidaatti on katsottu kliinisesti riittämättömäksi. Pitkä vaikutusaika mahdollistaa kerran päivässä annostelun. Lisdeksamfetamiini hydrolysoituu punasoluissa terapeuttisesti aktiiviseksi veri-aivoesteen läpäiseväksi deksamfetamiiniksi ja aminohappo lysiiniksi. Deksamfetamiini lisää dopamiinin ja noradrenaliinin pitoisuutta keskushermostossa edistämällä niiden vapautumista sekä estämällä takaisinottoa ja monoamino-oksidaasi (MAO) -entsyymien katabolista aktiivisuutta. Lisdeksamfetamiinin metaboloituminen tapahtuu pääasiassa veressä, eikä siten riipu gastrointestinaalisista tekijöistä kuten ruoansulatuskanavan pH:sta tai läpikulkuajasta toisin kuin muilla pitkävaikutteisilla stimulanteilla. Aktivoituminen ei ole riippuvaista punasolun patologiasta tai veren hematokriitistä. Lisdeksamfetamiinin annostelun jälkeen terapeuttisen deksamfetamiinin pitoisuus aivokuorella nousee tasaisesti ja on annosriippuvaista, eikä yksilönsisäisiä tai yksilöiden välistä vaihtelua merkittävästi esiinny.¹⁵ Lisdeksamfetamiini nostaa aivojen dopamiinin maksimipitoisuutta huomattavasti muita stimulantteja, esimerkiksi metaboliatuotettaan deksamfetamiinia vähemmän ja hitaammin ja sen väärinkäyttöpotentiaalin on siten ajateltu olevan pienempi.¹⁶ Lisdeksamfetamiinilla ei oleteta olevan merkittävää CYP450 -aktiivisuutta, ja riski CYP- ja P-glykoproteiinivälitteisiin interaktioihin on vähäinen.¹⁵ Lisdeksamfetamiinin vaikuttavasta aineesta, deksamfetamiinista, on saatavilla lyhytvaikutteisia valmisteita 6-17 -vuotiaiden lasten ja nuorten ADHD:n hoitoon.

3.2 Muut

Atomoksetiini (ATX) on noradrenaliinin kuljetusproteiinille (NET) selektiivinen, presynaptinen noradrenaliinin takaisinoton estäjä. Sen käyttöaiheita ovat sekä yli 6-vuotiaiden lasten, että aikuisten ADHD kun stimulanttihoidolla ei saada riittävää vastetta tai ne ovat vasta-aiheisia. Atomoksetiini lisää intrasynaptisen noradrenaliinin määrää aivoissa estämällä NET:in toimintaa. Lisäksi se nostaa dopamiinin pitoisuutta spesifisesti prefrontaalisella aivokuorella ja toisin kuin metyylyfenidaatti, ei kerrytä dopamiinia nucleus accumbensissa tai striatumissa. Tämän on katsottu selittävän atomoksetiinin matalaa väärinkäyttöpotentiaalia sekä sopivuutta tic-oireista kärsiville ADHD-potilaille. Atomoksetiinilla on todettu myös anksiolyyttistä vaikutusta.¹⁷ Atomoksetiini käyttää metaboliassaan CYP2D6-entsyymiä ja vasteet lääkkeeseen voivat vaihdella erittäin nopeiden metaboloijien riittämättömästä vasteesta epätarkoituksenmukaisen korkeisiin pitoisuuksiin hitailla metaboloijilla. Geenin polymorfiaa esiintyy suomalaisessa väestössä runsaasti ja melkein joka kolmannella vaste atomoksetiinille voi olla muuntunut. Suomalaisista n. 3% on CYP2D6 suhteen hitaita

metaboloijia, 29% on normaalia hitaampia metaboloijia ja 7% erittäin nopeita metaboloijia.¹⁸ Mikäli tietoa potilaan genotyypistä ei ole saatavilla, voidaan minimoida geenivariaatioista johtuvat haitat aloittamalla hoito pienillä annoksilla ja titraamalla annos potilaskohtaisesti vastetta seuraten.¹⁸⁻²⁰ Muista ADHD-lääkkeistä poiketen atomoksetiinin teho ei ala välittömästi. Lapsilla vaikutus alkaa keskimäärin 4 viikon ja aikuisilla 1-2 viikon kuluessa ja täyteen vasteeseen saattaa kulua 12 viikkoa. Aikainen vaste indikoi parempaa lopullista hyötymistä atomoksetiinista, mutta potilaat, joilla ei ollut vastetta 10 viikon kohdalla, saattoivat saada sen vielä myöhemmin.²⁰ Lääke annostellaan aamuisin kerran päivässä, tai tarvittaessa kaksi kertaa päivässä, mikäli kerran päivässä annostelusta ei saada tarpeeksi pitkää vastetta tai haittavaikutuksia ilmenee suurempaan kerta-annokseen liittyen.¹⁹

Guanfasiini (GXR) on selektiivinen adrenergisten $\alpha 2A$ -reseptorien agonisti. Sillä on indikaatio 6-17-vuotiaiden lasten ja nuorten ADHD:n hoidossa, kun stimulantit eivät ole sopineet potilaalle. Muista lääkkeistä poiketen vaikutus välittyy postsynaptisten $\alpha 2A$ -reseptorien kautta. Stimulaatio sulkee HCN -kanavia ja siten potentoi fysiologisen noradrenaliinin vaikutusta. Tämä vahvistaa tarkoituksenmukaisten viestien kulkua pyramidaalineuroneissa erityisesti PFC:n ja locus coeruleuksen alueilla parantaen kognitiivista toimintaa ja työmuistia. Vaikutus korostuu matalan virittyneisyyden tilanteissa.^{21,22} Lyhytvaikutteisena guanfasiini on alun perin hyväksytty lääkkeeksi verenpainetaudin hoitoon, ja pitkävaikutteinen valmiste myöhemmin ADHD:n lääkehoitoon. Pitkän puoliintumisajan vuoksi (n. 17 tuntia) kerran päivässä annostelu on mahdollista.²³ Guanfasiinin teho ADHD:ssa on havaittu hyperaktiivisen ja impulsiivisuuden alatyypin lisäksi myös tarkkaamattomuuden alatyypissä, mikä vahvistaa guanfasiinin tehon välittyvän ennemmin aivokuoren, kuin sedatiivisten vaikutusten kautta.²⁴ Guanfasiini metaboloituu CYP-välitteisesti, ja altistus guanfasiinille saattaa olla muuntunut samanaikaisten CYP3A4 -inhibiittorien ja -induktorien käytön yhteydessä.²³ Annostelu yhdessä stimulanttien metyylyfenidaatin tai lisdeksamfetamiinin kanssa on mahdollista eikä farmakokineettisiä interaktioita ole raportoitu.^{22,25,26}

4 ADHD-lääkkeiden teho ja siedettävyys

Kaikki Suomessa saatavilla olevat ADHD-lääkkeet ovat todettu tehokkaiksi ADHD:n hoidossa kaikilla ikäryhmillä.⁶ Lääkkeet lievittävät pitkäaikaisesti ADHD:n ydinoireita, parantavat elämänlaatua ja akateemista menestymistä. Yli 10 vuoden seurantalutkimuksessa elinikäisen stimulanttihoidon todettiin olevan tehokas ja suojaavan muiden psykiatristen häiriöiden kehittymiseltä.²⁷ Lääkkeiden keskinäisessä tehossa on vaihtelua. Stimulantit metyyliifenidaatti ja lisdeksamfetamiini ovat suurimmalle osalle potilaista tehokkaimpia ja parhaiten soveltuvia ADHD-lääkkeitä. Atomoksetiini vaihtelee suosituksissa ensimmäisen linjan lääkkeestä kolmannen linjan vaihtoehdoksi. ADHD:n ydinoireiden väheneminen sekä hoidon siedettävyys, eli hoidon jatkaminen haittavaikutuksista huolimatta, on lapsilla ja nuorilla kaikilla lääkkeillä aikuisia parempaa. Atomoksetiini on ollut kliinikoiden arvioissa lääkkeistä vähiten tehokas lapsilla ja nuorilla, mutta aikuisilla sen teho on ollut verrattavissa metyyliifenidaattiin.⁴ Lapsilla metyyliifenidaatti ja atomoksetiini, ja aikuisilla guanfasiini olivat parhaiten siedettyjä, ja keskeytyksiä tuli siten vähemmän kuin lumeryhmissä. ADHD-lääkkeiden tehoa vertailevat meta-analyysit pohjautuvat lähes poikkeuksetta epäsuoriin vertailututkimuksiin, ja kahden tai useamman lääkkeen suoria vertailututkimuksia on saatavilla puutteellisesti.⁶

ADHD-lääkkeiden tehoa 6-17 -vuotiailla lapsilla ja nuorilla ADHD-RS-IV pisteytyksellä arvioineessa 36:n satunnaistetun ja kontrolloidun kliinisen lääketutkimuksen verkostopohjaisessa meta-analyysissä lisdeksamfetamiini vähensi ADHD:n ydinoireita tehokkaammin kuin pitkävaikutteinen metyyliifenidaatti, guanfasiini ja atomoksetiini (taulukko 1). Myös terveydenhuollon ammattilaisten arvioimana CGI-I pisteytyksellä lääkkeiden tehon keskinäinen järjestys oli vastaava.²⁸

Taulukko 1. ADHD-lääkkeiden tehon vertailu

Lääke	ADHD-RS-IV (95% CrI)	CGI-I (95% CrI)
Lisdeksamfetamiini	-14.98 (-17.14, -12.80)	2.56 (2.21, 2.91)
Metyylifenidaatti (pitkävaikutteinen)	-9.33 (-11.63, -7.04)	2.13 (1.70, 2.54)
Guanfasiini	-8.68 (-10.63, -6.72)	1.94 (1.59, 2.29)
Atomoksetiini	-6.88 (-8.22, -5.49)	1.77 (1.31, 2.26)

ADHD-RS-IV = ADHD Rating Scale Version IV
CGI-I = Clinical Global Impression–Improvement

Meta-analyysin tuloksessa lisdeksamfetamiini todettiin vähentävän ADHD:n ydinoireita tehokkaimmin sekä oirearviointiasteikolla (ADHD-RS), että terveydenhuollon ammattilaisten käyttämällä kokonaistilanteen paranemista lähtötilanteeseen nähden arvioivalla (CGI-I) pisteilyksellä. ADHD-RS arvioissa lisdeksamfetamiini oli tehokkain ilman luottovälien päällekkäisyyttä. ²⁸

Käypä Hoito suosituksessa ensilinjan lääkkeeksi suositellaan lapsille keski- tai pitkävaikutteisia metyylyfenidaattia ja aikuisille metyylyfenidaattia, atomoksetiinia tai lisdeksamfetamiinia yksilöllisen harkinnan perusteella. ²⁹ Iso-Britannian NICE-guidelines suosittelee ensilinjan lääkkeeksi lapsille ja nuorille metyylyfenidaattia ja aikuisille lisdeksamfetamiinia tai metyylyfenidaattia. ⁶

5 ADHD-lääkkeiden haittavaikutukset

ADHD-lääkkeet ovat todettu turvallisiksi useissa satunnaistettuihin kontrolloituihin lääketutkimuksiin perustuvissa meta-analyyseissä. Koeasetelmat ovat kuitenkin lyhytkestoisia eivätkä ole toistaiseksi tarjonneet tietoa pitkäaikaisen lääkityksen vaikutuksista. Koska lääkitys aloitetaan usein lapsuudessa, ja erityisesti hankalaoireisten ja liitännäissairauksia sairastavien lasten lääkehoito kestää vuosia, on uusien tutkimusten pääpaino siirtynyt tarkastelemaan nopeasti ilmenevien ja jo hyvin tunnettujen haittojen sijasta pitkäaikaisvaikutuksia. ²⁷

5.1 Yleiset ja vakavat muut kuin kardiovaskulaariset lyhyt- ja pitkäaikaishaittavaikutukset

Metyylifenidaatin yleisimmät sivuvaikutukset kaikilla ikäryhmillä ovat alentunut ruokahalu, unihäiriöt, päänsärky ja vatsakivut, sekä lapsilla lisäksi vaikutukset kasvuun.^{30,31}

Pitkäaikainen metyyli-fendaatin käyttö saattaa aiheuttaa lapsilla kliinisesti merkittävää pituuskasvun hidastumista. Muutokset ovat kuitenkin pieniä ja aikuisuudessa palautuvia lähes kaikilla.³² Myös painon kehitys hidastuu lääkehoidon alussa tilastollisesti merkittävästi.

Suurimmat erot verrokkiväestöön havaitaan painon kehityksessä ensimmäisen 12 kk aikana ja pituuskasvussa 24-30 kk lääkkeen aloituksesta. Päivittäinen keskisuuri 30 mg/vrk annos 10-vuotiaalla pojalla on keskimäärin hidastanut pituuskasvua 1.4 cm ja painon nousua 2.0 kg kahden vuoden aikana. Metyylifenidaattia ei ole luotettavasti liitetty vakaviin, henkeä uhkaaviin haittoihin.^{30,33}

Lisdeksamfetamiini on hyvin siedetty sekä lyhyt- että pitkäaikaisesti. Haittavaikutukset ovat enimmäkseen lieviä ja tulevat esiin ensimmäisen 4 viikon aikana.^{15,34} Kahden vuoden seurantatutkimuksessa yleisimpiä lisdeksamfetamiinin haittoja olivat stimulantteille tyypilliset haitat; alentunut ruokahalu, painonlasku ja univaikeudet, sekä harvinaisempina mutta kuitenkin yli 5%:lla ärtyneisyys, pahoinvointi, päänsärky ja tic-oireet.²⁷ Pitkäaikaisessa käytössä lidexamfetamiini muiden stimulanttien tavoin hidastaa lasten kasvua, minkä vuoksi painoa ja pituutta tulee seurata hoidon aikana. Kasvun hidastuminen on suurinta ensimmäisen hoitovuoden aikana, painavimmilla ja pisimmillä lapsilla, ja normalisoituu kolmannella hoitovuodella ei-lääkittyjen lasten tasolle. Aikuisilla painonlaskua esiintyy lapsia ja nuoria vähemmän. Lisdeksamfetamiini ei häiritse kognitiivista tai pubertaalista kehitystä.³⁴ Suun kuivuminen haittana oli aikuisilla huomattavasti lapsia ja nuoria yleisempää.¹⁵

Atomoksetiinin haittaprofiili on stimulanttien kaltainen, ja painon kehitystä tulee lapsilla seurata hoidon aikana.^{6,35} Yleisimpiä atomoksetiinin haittoja ovat ruokahalun väheneminen, gastrointestinaaliset oireet mm. vatsakivut, pahoinvointi ja oksentelu, sekä uupumus ja unihäiriöt.^{31,36} Suurin osa haitoista olivat lieviä eivätkä johtaneet lääkityksen lopettamiseen.³⁵ Haittavaikutuksille altistavat nuori ikä ja voimakkaammat lähtötason oireet. ADHD:n tarkkaavuuden alatyypissä haittavaikutukset saattavat olla muita alatyyppejä lievempiä.³⁶ Atomoksetiini nostaa vähäisesti, mutta tilastollisesti merkitsevästi kouristus- sekä

maksavaurion riskiä.³¹ Vakavien atomoksetiiniin liitettyjen haittojen (suisidaalinen ideaatio, aggressio ja masennus) esiintyvyys ei ollut merkittävästi suurempaa lumelääkkeeseen verrattuna, mutta yksittäisiä tapauksia on raportoitu.³⁵

Guanfasiinin yleisimmin raportoitudut (ei-kardiovaskulaariset) haittavaikutukset sekä lyhyessä että pitkäaikaisessa käytössä ovat uneliaisuus, päänsärky, väsymys, sedaatio ja ylävatsakivut. Suurin osa haitoista on lieviä, ohimeneviä, ilmenivät annosriippuvaisesti eivätkä huonontaneet keskittymiskykyä. Sedatiiviset haitat eivät poistuneet stimulanttien kanssa yhdessä annosteltuina.^{21,22}

5.2 Lyhyt- ja pitkäaikaiskardiovaskulaarivaikutukset

5.2.1 Stimulantit

Metyylifenidaatin on todettu terapeuttisilla annoksilla aiheuttavan pienen, tilastollisesti merkittävän sykkeen, sekä systolisen ja diastolisen titrausvaiheessa korostuvan verenpaineen nousun kaikilla ikäryhmillä.³⁷ Aikuisilla merkittävin vaikutus on sykkeen ja vähiten diastolisen verenpaineen nousu siten, että pitkävaikutteinen metyyliifenidaatti aiheuttaa keskimäärin lyhytvaikutteista valmistetta pienemmän nousun sykkeeseen (<10/min vs. <18/min) ja systoliseen (<5 mmHg vs. <7 mmHg) sekä diastoliseen (<5 mmHg vs. <6 mmHg) verenpaineeseen. Ikä näyttää korreloivan negatiivisesti metyyliifenidaatin nostavaan vaikutukseen siten, että vanhemmilla aikuisilla metyyliifenidaatin aiheuttama sykkeen nousu oli vähäisempää kuin nuorilla aikuisilla.³⁸ Erot ovat pieniä ja vaihtelua esiintyy tutkimusten välillä. Yli 40 000 potilaan meta-analyysin alaryhmäanalyysissä todettiin sykkeen ja diastolisen verenpaineen nousun suuruuden olevan samankaltainen iästä riippumatta, lapsilla, nuorilla, sekä aikuisilla.³⁹

Lisdeksamfetamiini aiheuttaa pienen annosriippuvaisen, mutta ei kliinisesti merkittävän nousun verenpaineeseen ja sykkeeseen kaikilla ikäryhmillä.^{15,34,40} Nostava vaikutus on lapsilla aikuisia suurempi.⁶ Eurooppalaisilla 6-17-vuotiailla tehdyssä seurantatutkimuksessa 2 vuoden hoidon jälkeen syke oli keskimäärin 7/min, systolinen verenpaine 3.4mmHg ja diastolinen verenpaine 3.2 mmHg korkeampi lähtötilanteeseen verrattuna.⁴¹ Yleisimpiä, mutta silti harvinaisia (<2%) kardiovaskulaarihaittoja ovat tykytystuntemukset, takykardia ja

hypertensio. Kolmella 5,422 haittavaikutuksia ilmoittaneesta potilaasta havaittiin kardiomyopatiaa.⁴² Lisdeksamfetamiinin ei löydetty aiheuttavan merkittäviä EKG-muutoksia, eikä QTc-aika pidentynyt tutkimuksen aikana kliinisesti merkittävästi missään tutkimusryhmässä.⁴³

Stimulanttien pitkäaikaisvaikutuksia tarkastellut tutkimus totesi yli kahden vuoden seurannassa lääkkeitä aiheutuvien haittojen olevan vähäisiä, ennustettavia ja hyvin siedettyjä. Stimulanttien verenpainetta ja sykettä nostavan haittavaikutuksen merkitys väheni seuranta-aajan pidentyessä.²⁷ 7-9-vuotiaana aloitetun pitkäkestoisen, jatkuvan stimulanttilääkityksen ja prehypertension tai hypertension välillä ei löydetty yhteyttä 10 vuoden tarkkailujakson aikana.⁴⁴

Yli 150 000 stimulantti- tai atomoksetiini -lääkitystä käyttävän 25-64 -vuotiaiden aikuisten farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa 1000 henkilövuotta kohti sydäninfarktin esiintyvyys oli 1.34, sydänperäisen äkkikuoleman 0.3 ja aivoinfarktin 0.56. Tutkimuksessa jokaista lääkitystä käyttävää tutkittavaa kohden mukaan luettiin kaksi iältään ja sukupuoleltaan vastaavaa tutkittavaa, jotka eivät käyttäneet ADHD-lääkkeitä. Tutkimuspopulaatiossa oli mukana sydän- ja verisuonisairauksia sekä muita psykiatrisia sairauksia kuin ADHD:ta sairastavia tutkittavia, eivätkä näiden kohorttien tulokset eronneet merkittävästi kokonaistuloksista. Seuranta-aika tässä tutkimuksessa oli keskimäärin 1.3 vuotta (0.6-2.6 vuotta).³³ Vastaava 8-12 -vuotiailla lapsilla tehty 1.2 miljoonaa potilasta kattanut epidemiologinen tutkimus ei löytänyt merkittävää yhteyttä ADHD-lääkkeiden käytön ja edellä mainittujen vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien välillä. Metyylifenidaatille suoritettussa alaryhmäanalyysissä vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien riskin ei todettu olevan koholla. Muille lääkkeille lääkekohtaisen analyysin tekeminen ei datan riittämättömyyden vuoksi ollut mahdollista. Seuranta-aika tutkimuksessa oli keskimäärin 2.1 vuotta (1.5-3.9 vuotta). Monista muista tutkimuksista poiketen tutkimus sisälsi myös sydämen vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Luottamusväli oli kuitenkin laaja (95% 0.31-1.85), eikä kohonneen sydän- ja verisuonisairauksien riskiä voida siten yksiselitteisesti poissulkea.⁴⁵

3.9 miljoonaa potilasta kattanut 19 havainnoivan tutkimuksen meta-analyysi ei todennut tarkasteltujen sydän- ja verisuonisairauksien riskin olevan merkittävästi koholla millään ADHD-lääkkeitä käyttävällä ikäryhmällä. Päätetapahtumia olivat korkea verenpaine, iskeeminen sydäntapahtuma, aivoverenkiertohäiriöt, sydämen vajaatoiminta, laskimotukos,

nopeat rytmihäiriöt ja sydäninfarkti. Seuranta-aika oli keskimäärin 1.5 vuotta (3 kk - 9.5 vuotta) ja mukana oli lapsia, nuoria ja aikuisia. Sydän- ja verisuonisairauksia ADHD-lääkitystä aloitettaessa sairastavilla potilailla päätetapahtumien riski ADHD-lääkkeiden käytön myötä oli korkeampi, vaikkakin ero potilaisiin, joilla sydän ja verisuonisairauksia ei ollut todettu, ei ollut tilastollisesti merkittävä. Mihinkään yksittäiseen päätetapahtuman ei todettu yhteyttä sydän- ja verisuonitauteja sairastavilla. ⁴⁶

5.2.2 Muut

Vaikka atomoksetiini ei kuulu stimulantteihin, nostaa se vähäisesti, mutta merkittävästi systolista ja diastolista verenpainetta, sekä sykettä kaikilla ikäryhmillä. ⁴⁷ Nousu on suurinta titrausvaiheessa. Vuoden kohdalla lääkityksen aloittamisesta sykkeen ja verenpaineen keskimääräinen nousu oli pieni ja ei kliinisesti merkittävä. ¹⁷ Aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa syketaso nousi atomoksetiinia käyttäneellä ryhmällä keskimäärin 3.8/min ja oli edelleen havaittavissa 6kk kohdalla. ⁴⁷ Syke ja systolinen verenpaine nousevat atomoksetiinia käytävillä potilailla enemmän kuin stimulanteilla. ³⁹ Pitkävaikutteiseen metyyliifenidaattiin verrattuna ero on suurempi kuin lyhytvaikutteiseen metyyliifenidaattiin verrattuna. ¹⁷ Atomoksetiini ei terapeuttisilla annoksilla pidennä tilastollisesti merkittävästi QTc -aikaa millään tutkimuspopulaatiolla. ⁴⁸ Yllä esitellyissä laajoissa epidemiologisissa pitkäaikaistutkimuksissa atomoksetiinin ja vakavien sydän- ja verisuonisairauksien riskin välillä ei todettu merkittävää yhteyttä. ^{45,46}

Guanfasiinin yleisimmät haittavaikutukset ovat α 2A-salpauksesta johtuva verenpaineen ja sykkeen lasku ja QTc -ajan pidentyminen. Muutokset ovat pieniä, keskimäärin 3-5 mmHg ja 6/min ja ilmenevät sekä monoterapiana että stimulanttien kanssa annosteltuna. ²² Guanfasiini pidentää QTc aikaa vähäisesti, eikä muutos ole tilastollisesti tai kliinisesti merkittävä. Yhteiskäyttöä muiden QTc-aikaa pidentävien lääkkeiden ja etiologisten riskitekijöiden kanssa tulee kuitenkin välttää. EKG -seuranta ei ole tarpeellista potilailla, joilla ei ole todettu johtumishäiriöitä itsellä tai lähisuvussa. ³⁷ Myös guanfasiinilla kardiovaskulaarihaittoja raportoidaan tiheimmin lääkehoidon ensimmäisen kuukauden aikana ja ne tasoittuvat käytön myötä. Guanfasiinin nopea lopettaminen saattaa aiheuttaa viikkoja kestävä, mutta ohimenevää hypertensiota, minkä vuoksi annosta tulee vähentää asteittain. ²² Guanfasiinista aiheutuva matalampi syke ja verenpaine yhdistetään lähtökohtaisesti parempaan kardiovaskulaariterveyteen, eikä guanfasiinin pitkäaikaikäkäytön kardiovaskulaarihaittoista ole

vastaavia tutkimuksia kuin stimulantteilla ja atomoksetiinilla. Vakavia kardiovaskulaarihaittavaikutuksia, sydänperäisiä äkkikuolemia tai rytmihäiriöitä ei ole raportoitu monoterapiana tai stimulantteihin yhdistettynä suurissa satunnaistetuissa monikeskustutkimuksissa.³⁷

6 Yhteenveto ja pohdinta

ADHD on monitekijäinen kehityksellinen sairaus, jonka ajatellaan johtuvan välittäjäaineiden noradrenaliinin ja dopamiinin toiminnan poikkeavuuksista aivokuorella. Lääkehoidolla pyritään vähentämään ADHD:n ydinoireita tarkkaamattomuutta ja ylivilkkautta vaikuttamalla noradrenaliinin ja dopamiinin toimintaan. ADHD-lääkkeet todistetusti parantavat yksilön elämänlaatua ja suojaavat ADHD:n pitkäaikaishaitoilta, psykiatrisilta liitännäissairauksilta ja syrjäytymiseltä. Haittavaikutuksia tarkastellessa suurin osa satunnaistetuista tutkimuksista on yhtä mieltä, etteivät pienet, vaikka tilastollisesti merkitsevät, usein titrausvaiheessa havaittavat nousut verenpaineessa ja sykkeessä herätä kliinisesti merkittävää huolta terapeuttisilla annoksilla missään ikäryhmässä muutoin terveillä potilailla. Vakavat ADHD-lääkitykseen liittyvät haitat ja sydänperäiset kuolemat ovat äärimmäisen harvinaisia potilailla, joilla ei ole sydän- ja verisuonisairauksia lääkityksen aloitushetkellä.

Viime vuosina valmistuneiden ensimmäisten ADHD-lääkkeiden haittavaikutuksia tarkastelleiden epidemiologisten tutkimusten meta-analyysien tulokset viittaavat ADHD-lääkkeitä voitavan käyttää myös potilailla, joilla on sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä tai todettuja sydän- ja verisuonisairauksia, lukien pois vakavimmat sairaudet kuten edennyt sydämen vajaatoiminta, rakenteelliset sydänviat ja johtumishäiriöt sekä sairastettu sydäninfarkti. Potilasvalinta pitää kuitenkin tehdä huolellisesti, ja lääkityksen aloittamisen kynnyks on pidettävä korkeammalla niin, että odotettavissa olevat hyödyt ylittävät riskit. Teoriassa tälle potilasryhmälle, pois lukien johtumishäiriötä sairastavat, voisi sykettä ja verenpainetta alentava guanfasiini olla vartenotettava vaihtoehto, mutta tätä tukevaa tutkimustietoa ei ole saatavilla. Lisäksi sydän- ja verisuonisairastavuus painottuu keski-ikäisiin aikuisiin, ja guanfasiini on näyttäytynyt tehokkaimpana lasten ADHD:n hoidossa. Stimulantit ja atomoksetiini eivät nykytiedon mukaan eroa merkittävästi kardiovaskulaarihaitoiltaan, ja lääkeaineen valinta voidaan tehdä muiden tekijöiden

perusteella. Metyylifenidaatista tutkimustieto on vankinta, mikä puoltaa sen valintaa myös kardiovaskulaarihaittojen näkökulmasta.

ADHD-lääkettä aloitettaessa sekä seurantakäynneillä suositellaan toteutettavaksi kliininen status, sykkeen- ja verenpaineen mittaus sekä aloituskäynnillä lisäksi EKG ja sydän- ja verisuonisairauksien sukuanamneesi. Mikäli EKG on lähtötilanteessa normaali, eikä potilaalla tai lähisuvussa ole todettu johtumishäiriöitä tai sydänperäisiä äkkikuolemia, ei EKG -seuranta ole tarpeellista. Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä ADHD-lääkkeitä riskipotilaille ja yhdessä muiden sykettä ja verenpainetta nostavien lääkkeiden kanssa. Tälle potilasryhmälle suositellaan tehostettua seurantaa.

Pitkäaikaisvaikutuksista on edelleen puutteellisesti tietoa. Vaikka ADHD-lääkkeillä ei ole havaittu merkittäviä haittoja pitkäaikaisessa käytössä, suurimmassa osassa tutkimuksia seuranta-aika rajoittuu muutamaan vuoteen, eikä siten vastaa ADHD-lääkkeiden käytön todellisuutta. Satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa potilasvalinta useimmiten sulkee ulkopuolelle liitännäissairauksia sairastavat potilaat, ja epidemiologisissa tutkimuksissa mukaan valikoituneille potilaille on jo erinäisistä syistä päädytty aloittamaan tietty ADHD-lääke, ja siten esimerkiksi oirekuvan vaikeus, potilaan varallisuus ja terveydenhuollon saatavuus sekä muut lääkityksen valintaa ohjaavat tekijät saattavat vääristää tuloksia. Haittavaikutuksia tarkastelevissa rekisteritutkimuksissa ADHD-lääkkeitä tarkastellaan kokonaisuutena, eikä metyylyfenidaattia lukuunottamatta, yksittäistä lääkettä tarkastelevia rekisteritutkimuksia olla datan puutteen vuoksi voitu toteuttaa. Tutkimustulokset eivät siten täysin vastaa normaaliväestöä, eikä tämän opinnäytetyön tai saatavilla olevan tutkimustiedon pohjalta voida tehdä yksiselitteisiä johtopäätöksiä ADHD-lääkkeiden mahdollisista vaikutuksista valtaväestössä, erityisesti liitännäissairauksia sairastavilla potilailla, ja kun lääkehoito jatkuu vuosia.

Lähteet:

1. Anbarasan, D., Kitchin, M. & Adler, L. A. Screening for Adult ADHD. *Curr Psychiatry Rep* **22**, 72 (2020).
2. Mechler, K., Banaschewski, T., Hohmann, S. & Häge, A. Evidence-based pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents. *Pharmacology & Therapeutics* **230**, 107940 (2022).
3. Cooney, M. T. *et al.* Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *American Heart Journal* **159**, 612-619.e3 (2010).
4. Perret-Guillaume, C., Joly, L. & Benetos, A. Heart Rate as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Progress in Cardiovascular Diseases* **52**, 6–10 (2009).
5. Mick, E., McManus, D. D. & Goldberg, R. J. Meta-analysis of increased heart rate and blood pressure associated with CNS stimulant treatment of ADHD in adults. *European Neuropsychopharmacology* **23**, 534–541 (2013).
6. Cortese, S. *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* **5**, 727–738 (2018).
7. Vuori, M., Vuorenmaa, M., Ervasti, E., Tuovinen, E., Aalto-Setälä, T. Lasten ja nuorten ADHD-diagnoosien yleisyys 2022 - ADHD-diagnoosit yleistyvät tasaisesti – sukupuoli- ja alueerot ovat melko suuria. *THL tilastoraportti* (2024).
8. Raevuori, A., Auro, K. ADHD-diagnoosien määrä koko väestössä lisääntyy, ja pandemia-aikana tapahtui hyppäys - huomio keskittymistä hajottaviin ympäristötekijöihin. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*, 2024;140(17):1377-80

9. Alamo, C., Lopez-Munoz, F., Sanchez-Garcia, J. Mechanism of action of guanfacine: a postsynaptic differential approach to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (adhd). *Actas espanolas de psiquiatria* **44**, (2016).
10. Van Ewijk, H., Heslenfeld, D. J., Zwiers, M. P., Buitelaar, J. K. & Oosterlaan, J. Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* **36**, 1093–1106 (2012).
11. Nakao, T., Radua, J., Rubia, K. & Mataix-Cols, D. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry* **168**, 1154–1163 (2011).
12. Faraone, S. V. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neurosci Biobehav Rev* **87**, 255–270 (2018).
13. Kosola S., et al .ADHD (aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö). Käypä hoito -suositus. *Suomalainen Lääkäriseura Duodecim*. 19.05.2025
14. Markowitz, J. S. & Melchert, P. W. The Pharmacokinetics and Pharmacogenomics of Psychostimulants. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* **31**, 393–416 (2022).
15. Coghill, D. R., Caballero, B., Sorooshian, S. & Civil, R. A systematic review of the safety of lisdexamfetamine dimesylate. *CNS Drugs* **28**, 497–511 (2014).
16. Hutson, P. H., Pennick, M. & Secker, R. Preclinical pharmacokinetics, pharmacology and toxicology of lisdexamfetamine: A novel d-amphetamine pro-drug. *Neuropharmacology* **87**, 41–50 (2014).
17. Garnock-Jones, K. P. & Keating, G. M. Atomoxetine: a review of its use in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Paediatr Drugs* **11**, 203–226 (2009).

18. Karpova, D., et al. Farmakogenetiikka helpottaa psyykenlääkityksen valintaa. *Suom Lääkäril* 2023;78:e35071. 12.4.2023
19. Savill, N. C. *et al.* The efficacy of atomoxetine for the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a comprehensive review of over a decade of clinical research. *CNS Drugs* **29**, 131–151 (2015).
20. David B Clemow, Chris J Bushe, 2015. Atomoxetine in patients with ADHD: A clinical and pharmacological review of the onset, trajectory, duration of response and implications for patients *Journal of Psychopharmacology*, September 8, 2015
21. Huss, M., Chen, W. & Ludolph, A. G. Guanfacine Extended Release: A New Pharmacological Treatment Option in Europe. *Clin Drug Investig* **36**, 1–25 (2016).
22. Martinez-Raga, J., Knecht, C. & de Alvaro, R. Profile of guanfacine extended release and its potential in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* **11**, 1359–1370 (2015).
23. Ota, T., Yamamuro, K., Okazaki, K. & Kishimoto, T. Evaluating Guanfacine Hydrochloride in the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Adult Patients: Design, Development and Place in Therapy. *Drug Des Devel Ther* **15**, 1965–1969 (2021).
24. Bello, N. T. Clinical utility of guanfacine extended release in the treatment of ADHD in children and adolescents. *Patient Prefer Adherence* **9**, 877–885 (2015).
25. Schoretsanitis, G., de Leon, J., Eap, C. B., Kane, J. M. & Paulzen, M. Clinically Significant Drug–Drug Interactions with Agents for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs* **33**, 1201–1222 (2019).
26. Roesch, B. *et al.* Pharmacokinetics of Coadministered Guanfacine Extended Release and Lisdexamfetamine Dimesylate. *Drugs R D* **13**, 119–128 (2013).

27. Huang, Y.-S. & Tsai, M.-H. Long-Term Outcomes with Medications for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs* **25**, 539–554 (2011).
28. Joseph, A. *et al.* Comparative efficacy and safety of attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacotherapies, including guanfacine extended release: a mixed treatment comparison. *Eur Child Adolesc Psychiatry* **26**, 875–897 (2017).
29. Puustjärvi, A., Ollikainen, H. ADHD-lääkevalmisteen valinta. Käypä hoito -suositus *Suomalainen Lääkäriseura Duodecim*. 19.5.2025
30. Storebø, O. J. *et al.* Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Database Syst Rev* **2015**, CD009885 (2015).
31. Graham, J. & Coghill, D. Adverse effects of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder: epidemiology, prevention and management. *CNS Drugs* **22**, 213–237 (2008).
32. Carucci, S. *et al.* Long term methylphenidate exposure and growth in children and adolescents with ADHD. A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* **120**, 509–525 (2021).
33. Habel, L. A. *et al.* ADHD Medications and Risk of Serious Cardiovascular Events In Young and Middle-Aged Adults. *JAMA* **306**, 2673–2683 (2011).
34. Frampton, J. E. Lisdexamfetamine Dimesylate: A Review in Paediatric ADHD. *Drugs* **78**, 1025–1036 (2018).
35. Schwartz, S. & Correll, C. U. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **53**, 174–187 (2014).

36. Cheng, J. Y. W., Chen, R. Y. L., Ko, J. S. N. & Ng, E. M. L. Efficacy and safety of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents-meta-analysis and meta-regression analysis. *Psychopharmacology (Berl)* **194**, 197–209 (2007).
37. Martinez-Raga, J., Knecht, C., Szerman, N. & Martinez, M. I. Risk of serious cardiovascular problems with medications for attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* **27**, 15–30 (2013).
38. Li, L. *et al.* Exposure-response analyses of blood pressure and heart rate changes for methylphenidate in healthy adults. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* **44**, 245–262 (2017).
39. Liang, E. F. *et al.* The Effect of Methylphenidate and Atomoxetine on Heart Rate and Systolic Blood Pressure in Young People and Adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Int J Environ Res Public Health* **15**, 1789 (2018).
40. Frampton, J. E. Lisdexamfetamine: A Review in ADHD in Adults. *CNS Drugs* **30**, 343–354 (2016).
41. Coghill, D. R. *et al.* Long-Term Safety and Efficacy of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children and Adolescents with ADHD: A Phase IV, 2-Year, Open-Label Study in Europe. *CNS Drugs* **31**, 625 (2017).
42. Maneeton, B. *et al.* Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of lisdexamfetamine in child and adolescent ADHD: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Drug Des Devel Ther* **9**, 1927–1936 (2015).
43. Hammerness, P. *et al.* A cardiopulmonary study of lisdexamfetamine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *World J Biol Psychiatry* **14**, 299–306 (2013).
44. Vitiello, B. *et al.* Blood Pressure and Heart Rate in the Multimodal Treatment of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Study Over 10 Years. *Am J Psychiatry* **169**, 167–177 (2012).

45. Cooper, W. O. *et al.* ADHD Medications and Serious Cardiovascular Events in Children and Youth. *N Engl J Med* **365**, 1896–1904 (2011).
46. Zhang, L. *et al.* Risk of Cardiovascular Diseases Associated With Medications Used in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Netw Open* **5**, e2243597 (2022).
47. Fredriksen, M., Halmøy, A., Faraone, S. V. & Haavik, J. Long-term efficacy and safety of treatment with stimulants and atomoxetine in adult ADHD: a review of controlled and naturalistic studies. *Eur Neuropsychopharmacol* **23**, 508–527 (2013).
48. Wernicke, J. F. *et al.* Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. *Drug Saf* **26**, 729–740 (2003).