

© Усеинова А.Н. и др., 2023

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 615.03, 616-009

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-72-85>

Синдром дефицита внимания и гиперактивности: современные возможности диагностики и терапии

Асие Наримановна Усеинова, Елена Александровна Егорова, София Павловна Марьяненко

Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

Автор для корреспонденции: Асие Наримановна Усеинова, mametova.as@mail.ru

Резюме

Обоснование: синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) является одной из актуальных проблем психоневрологии. СДВГ оказывает существенное влияние на качество жизни пациента любого возраста. Вопросы этиопатогенеза, вариативности клинических проявлений и диагностических критериев СДВГ остаются предметом научной дискуссии. **Цель обзора:** по данным научных публикаций изучить достижения последних лет в области диагностики и рационального выбора лекарственных средств, применяющихся с целью фармакотерапии пациентов различных возрастных категорий с СДВГ. **Материалы и методы:** обзор сформирован по результатам анализа научных статей, опубликованных в международных базах данных (PubMed, Cochrane Library, Cyberleninka). Проведение поиска осуществляли по ключевым словам: «синдром дефицита внимания и гиперреактивности», «психостимуляторы», «психотропные средства без психоаналептического эффекта». **Заключение:** изменчивость клинических проявлений в зависимости от возраста пациента требует дифференциального подхода как к диагностике СДВГ, так и к выбору рациональной фармакотерапии в сочетании с психосоциальными методами лечения. К важным факторам при выборе фармакотерапии данного синдрома следует отнести возраст пациента, тяжесть течения заболевания, эффективность проводимой ранее фармакологической коррекции. В настоящее время в качестве медикаментозной терапии СДВГ используются препараты как с психоаналептическим эффектом, так и без него. Наиболее перспективными препаратами для терапии СДВГ являются моноаминергические ингибиторы обратного захвата, а также препараты с мелатонинергической активностью. Значительный интерес представляет дальнейшее изучение препаратов, влияющих на ГАМК-систему, глутаматергическую и каннабиноидную передачу в головном мозге. Авторы изученных публикаций признают, что проблема подбора эффективной терапии СДВГ требует дальнейшей разработки новых средств и методов коррекции.

Ключевые слова: синдром дефицита внимания и гиперактивности, СДВГ, фармакотерапия

Для цитирования: Усеинова А.Н., Егорова Е.А., Марьяненко С.П. Синдром дефицита внимания и гиперактивности: современные возможности диагностики и терапии. *Психиатрия*. 2023;21(4):72-85. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-72-85>

REVIEW

UDC 615.03, 616-009

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-72-85>

Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Advanced Possibilities of Diagnostics and Therapy

Asie N. Useinova, Elena A. Egorova, Sofia P. Maryanenko

Institute "Medical Academy named S.I. Georgievsky" FGAOU VO "V.I. Vernadsky Crimean Federal University", Simferopol, Russia

Corresponding author: Asie N. Useinova, mametova.as@mail.ru

Summary

Background: attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the urgent problems of psychoneurology. ADHD has a significant impact on the quality of life of a patient of any age. The variability of clinical manifestations depending on the age of the patient remain the subject of scientific discussion. **The aim of the review:** based on the scientific data of recent years, to study achievements in the field of diagnosis and rational choice of drugs used for the purpose of pharmacotherapy of patients of various age categories with ADHD. **Materials and methods:** the review is formed on the basis of scientific articles published in international databases (PubMed, Cochrane Library, Cyberleninka). The search was carried out using the following keywords: "attention deficit hyperreactivity syndrome", "ADHD", "psychostimulants", "psychotropic drugs without psychoanaleptic effect". **Conclusion:** the features of the development and evolution of ADHD over time, by the time the patient grows up, determine its clinical manifestations, they become more heterogeneous, which requires additional diagnostic efforts to clarify the diagnosis in order to select effective pharmacotherapy in combination with psychosocial methods of treatment. Currently, drugs with and

without psychoanaleptic effect are used as drug therapy for ADHD. The most promising drugs for the treatment of ADHD are monoaminergic reuptake inhibitors, as well as drugs with melatonergic activity. Of considerable interest is the further study of drugs that affect the GABA system, glutamatergic and cannabinoid transmission in the brain. In general, the authors of analysed publications unanimsously recognize that the problem of selecting effective therapy of ADHD in childs and adult patients requires further study and the proposal of new means of correction.

Keywords: attention deficit hyperactivity disorder, ADHD, pharmacotherapy

For citation: Useinova A.N., Egorova E.A., Maryanenko S.P. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Advanced Possibilities of Diagnostics and Therapy. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(4):72–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-72-85>

ВВЕДЕНИЕ

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) представляет собой распространенное состояние, которое часто сочетается с другими психическими расстройствами и становится существенным бременем для человека, его семьи и сообщества. СДВГ — классическая триада, характеризующаяся следующими основными симптомами: дефицит внимания, гиперактивность и импульсивность [1].

Распространенность СДВГ у детей дошкольного возраста аналогична таковой среди детей школьного возраста. Частота диагностируемых случаев среди всего населения варьируется от 2 до 5,7%, при этом соотношение среди взрослых мужчин и женщин составляет 5:1 [2]. Показано, что СДВГ в более позднем дошкольном возрасте диагностируется значительно чаще, чем в более раннем возрасте. Симптомы СДВГ, возникающие в детские годы, могут сохраняться у взрослых пациентов в 10–79% случаев [3].

Учитывая, что СДВГ оказывает существенное влияние на качество жизни пациента любого возраста, своевременные методы диагностики и терапии являются актуальной областью изучения для специалистов. Изменчивость клинических симптомов в зависимости от возраста пациента требует разработки дифференциальной диагностики СДВГ. Стратегия выбора терапии очевидно должна основываться на расширении знаний об этиопатогенезе и клинических проявлениях расстройства в разные периоды жизни. Возможность применения одновременно нескольких лекарственных средств, имеющих отличающиеся фармакодинамические и фармакокинетические характеристики, требует разносторонней ориентированности специалиста при выборе наиболее эффективной и безопасной фармакотерапии.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

На основе научных публикаций последних лет изучить достижения в области диагностики и рационального выбора лекарственных средств, применяющихся с целью фармакотерапии пациентов различных возрастных категорий с СДВГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор сформирован по результатам анализа научных статей, опубликованных в международных базах

данных (PubMed, Cochrane Library, Cyberleninka). Проведение поиска осуществляли по следующим ключевым словам: «синдром дефицита внимания и гиперактивности», «психостимуляторы», «психотропные средства без психоаналептического эффекта». Помимо медикаментозных методов лечения, в обзоре большое внимание уделено современным возможностям диагностики и нефармакологической коррекции СДВГ.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ И ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ

Одним из существенных этиологических факторов СДВГ считается генетическая предрасположенность. Так, нарушение способности человека регулировать уровень активности, подавлять импульсивное поведение и выполнять задачи в соответствии с физиологическим развитием обнаруживают в 70–80% случаев при исследовании близнецов [4]. Генетические исследования выявили участие дофаминергических, серотонинергических и глутаматергических нейротрансмиттерных путей передачи сигналов в проявлении симптомов СДВГ [5]. Среди остальных этиологических причин выделяют гетерогенные и многофакторные, включая экологические, пренатальные и перинатальные, токсические, диетические и психосоциальные факторы [4].

Первые исследования СДВГ у взрослых близнецов подтвердили фактор наследуемости в 30–40% [6], что существенно ниже, чем величина наследуемости, выявленной среди детей и подростков. Другое исследование, напротив, по соотношению результатов ретроспективной самооценки и оценок родителей путем расчета индекса СДВГ оценило наследуемость в 80% [6]. В одной из работ показано, что наследуемость клинически диагностированного СДВГ у взрослых составляет 72% [7]. Эти выводы позволяют предположить, что наследуемость СДВГ относительно стабильна при переходе от детства ко взрослой жизни. Более ранние данные о низкой наследуемости симптомов СДВГ у взрослых объясняют ошибкой измерения оценочных эффектов. Более высокую наследуемость клинически диагностированного СДВГ у взрослых подтверждают исследования семей, в которых наблюдалась предрасположенность к данной патологии [8].

Исследования близнецовым методом показывают, что статистические и динамические генетические факторы риска могут оказывать влияние на СДВГ в различные возрастные периоды [4]. Статистический

компонент предполагает, что персистирующий СДВГ и его педиатрическая форма связаны генетически. Вместе с тем динамический аспект предполагает, что генетический материал, отвечающий за развитие первичных симптомов СДВГ, отличается от того, который обуславливает персистенцию расстройства или наступление ремиссии. Признание того, что заболевание передается по наследству и выявляется у ближайших родственников, по мнению исследователей, должно стать предпосылкой более тщательного мониторинга пациентов с целью своевременной коррекции возможных функциональных нарушений [7].

Пациенты с СДВГ подвержены риску широкого спектра отклонений и нарушений: неуспеваемость при обучении, неприятие коллектива, травмы в результате несчастных случаев, преступное поведение, профессиональные неудачи, развод, самоубийство и преждевременная смерть. Хотя многие детали патофизиологии СДВГ неизвестны, нейропсихологические и нейровизуализационные исследования указывают на возможное участие мозговых связей, регулирующих исполнительные функции, синхронизацию и обработку информации во временном интервале [4]. Нейронные сети, такие как лобно-стриарная, лобно-теменно-височная, лобно-мозжечковая и лобно-лимбическая, обнаруживают ассоциацию с СДВГ в нейровизуализационных исследованиях, однако клиническая значимость этих находок в диагностике заболевания остается дискуссионной [5].

ДИАГНОСТИКА СДВГ

Клинический диагноз СДВГ требует детальной оценки актуальных и предшествующих симптомов, функциональных нарушений, возраста дебюта и длительности персистирования клинических проявлений. Руководства по диагностике СДВГ на данный момент включают специфические для различных возрастных групп симптомы и поведенческие проявления, которые могут помочь в установлении диагноза СДВГ у конкретной категории пациентов. Сбор анамнеза и изучение наследственности делает возможным получение необходимой информации, позволяющей диагностировать СДВГ и дифференцировать этот синдром от сопутствующих психических заболеваний [8]. В пользу постановки диагноза СДВГ при дифференцированной диагностике с маскирующими заболеваниями свидетельствует факт наличия подобного расстройства у родственников пациента. Одним из главных критериев постановки диагноза СДВГ в зрелом возрасте в нашей стране — обнаружение его симптомов в детстве. Правомочность установления диагноза СДВГ у взрослого при обязательном условии дебюта в период детства должна быть подвергнута сомнению, а анамнестические сведения требуют дополнительного изучения, поскольку не имеется доказательств отсутствия возможности старта клинических проявлений, поддающихся диагностике, в период взрослой жизни. Выдвигаются предположения, что некоторым взрослым пациентам с СДВГ

ставятся другие диагнозы, прежде всего расстройство личности, и подход к терапии в этих случаях может значительно отличаться, чем в результате уточнения диагноза в пользу СДВГ [9].

Развитие симптомов СДВГ у взрослых пациентов, а одним из этих симптомов считается нарушение регуляции биологических ритмов, может оказывать значительное влияние на различные виды деятельности пациента в течение дня. Сонливость в течение длительного времени после пробуждения может быть причиной трудностей выполнения необходимых действий в ранние утренние часы. На рабочем месте у людей с СДВГ могут быть проблемы с концентрацией внимания, тайм-менеджментом, работой в режиме многозадачности и расстановкой приоритетов. По возвращении с работы взрослые с СДВГ также затрудняются выполнять несколько домашних дел одновременно (например, помогать детям с домашним заданием, заниматься финансами семьи), планировать предстоящий рабочий день. Кроме того, когнитивно-мнестический дефицит, развивающийся у пациентов с СДВГ в старшем возрасте, может оказывать негативное влияние на их взаимоотношения с другими людьми. Симптомы, связанные с СДВГ, являются распространенными причинами несчастных случаев, о чем свидетельствует значительно более высокий уровень дорожно-транспортных происшествий у взрослых с СДВГ [10, 11]. Отдельные исследования подтверждают, что СДВГ влияет на межличностные отношения с коллегами, супругами, детьми или другими членами семьи [12].

Отмечается, что особенности развития и эволюция СДВГ с течением времени приводят к тому, что это расстройство становится больше «когнитивным», чем «поведенческим». Однако субсиндромальные формы делают клиническую картину заболевания гетерогенной, что усложняет его диагностику [13].

Продольные исследования демонстрируют возможность как минимум четырех траекторий развития заболевания: с ранним началом, или дошкольный СДВГ (в 3–5 лет); с началом в среднем детстве (6–14 лет) и персистирующим течением, с началом в среднем детстве и продолжением в подростковом возрасте, а также с началом в подростковом или взрослом возрасте (16 лет и старше) [12, 14, 15]. Подходы к лечению и назначаемые препараты в этих траекториях существенно пересекаются, однако результаты проведенного лечения могут различаться, и понимание того, как протекает болезнь, способствует более рациональному планированию дальнейшего лечения (например, может ли ребенок с СДВГ больше не нуждаться в лекарствах, когда он достигает подросткового возраста).

В настоящее время предпринимаются попытки предсказать начало и особенности течения СДВГ на протяжении всей жизни. Например, А. Сауе и соавт. на основе четырех лонгитюдных когорт разработали калькулятор риска для характеристик детства, таких как коэффициент интеллекта (intelligence quotient, IQ) и жестокое обращение в детстве, что в совокупности

позволяет оценить риск развития СДВГ у людей к периоду взрослости. По мнению авторов, установление надежных предикторов клинического течения помогло бы врачу принять решение о лечении и использовать эту информацию для представления о необходимости продолжительности вмешательств [16].

Согласно международному консенсусному заявлению Всемирной федерации СДВГ [17], в клинической практике диагноз СДВГ основывается на выявлении в анамнезе симптомов расстройства, которые начинаются в детстве или раннем подростковом возрасте и со временем значительно отягощаются, поэтому их можно дифференцировать от других расстройств личности. Предлагается учитывать наличие иных коморбидных состояний: депрессивной дистимии, циклотимии, биполярного расстройства, тревожных расстройств, расстройств личности и др., которые значительно осложняют лечение, а следовательно, его течение и прогноз. Кроме того, в каждом конкретном случае требуется проведение дифференциального диагноза. СДВГ необходимо дифференцировать от других заболеваний со схожими симптомами: дисфункция щитовидной железы (гипертиреоз); эпилепсия (простые и сложные абсансы); сенсорный дефицит (потеря слуха); нарушения сна (сонное апноэ); отравление свинцом; лечение препаратами (агонисты бензодиазепиновых рецепторов, противоэпилептические средства, антигистаминные препараты и т.д.); печеночная недостаточность; нарушения мозгового кровообращения (инсульт/инфаркт головного мозга); посттравматический синдром и др. [17]. Все эти патологии могут привести к неправильной постановке диагноза, вынуждая проводить специфические дополнительные тесты при выявлении каждого из симптомов, необходимые для постановки окончательного диагноза. Их хронология и эволюция также имеют основополагающее значение при проведении дифференциальной диагностики.

На сегодняшний день в России с целью диагностики СДВГ применяют шкалы ADHD RS-IV (Attention deficit hyperactivity disorder Rating Scale-IV) и критерии МКБ-11.

Для диагностики СДВГ у взрослых по ADHD RS-IV необходимо наличие 5 из 9 стандартных симптомов невнимательности и 5 из 9 симптомов гиперактивности плюс импульсивности, в отличие от детей, у которых для постановки диагноза необходимо наличие как минимум 6 критериев. Для диагностики гиперактивного расстройства внимания, согласно исследовательским критериям МКБ-11, необходимо наличие не менее 6 симптомов дефицита внимания из 9, 3 симптомов гиперактивности из 5 и хотя бы 1 симптом импульсивности из 4 [18].

Международное консенсусное заявление Всемирной федерации СДВГ дополнительно рекомендует использовать следующие инструменты.

1. Диагностический сбор данных «Рейтинговые шкалы Коннерса для СДВГ у взрослых» с двумя раз-

Часть I: структурированное интервью, в котором собирается информация, относящаяся к истории болезни, течению, факторам риска СДВГ и сопутствующему психическому заболеванию.

Часть II: полуструктурированное интервью, которое оценивает наличие симптомов СДВГ в соответствии с критериями DSM-5.

2. Шкала самооценки СДВГ для взрослых: анкета для самостоятельного заполнения, предназначенная для диагностики СДВГ у взрослых. Вопросы, содержащиеся в этой шкале, совпадают с восемнадцатью критериями DSM-5.

3. Диагностическое интервью для СДВГ у взрослых (Diagnostic Interview for ADHD in Adults, DIVA) на основе критериев СДВГ в DSM-5 и шкала диагностики СДВГ у взрослых (Adult ADHD Self-Report Scale, ASRS 1.1): включают исключительно основные симптомы, необходимые, согласно DSM-5, для постановки диагноза СДВГ, но не симптомы и синдромы сопутствующих психических расстройств.

4. Психиатрическое исследовательское интервью о психоактивных веществах и психических расстройствах для DSM-IV: разработано для поиска и диагностики других психических расстройств в соответствии с критериями DSM-IV, сопутствующими расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ [17].

ЛЕЧЕНИЕ СДВГ

Контроль состояния пациента с СДВГ в большей степени регулируется поведенческими и фармакологическими вмешательствами и зависит от возрастной категории. Так, в раннем детском возрасте отдается предпочтение поведенческим стратегиям, в среднем детстве — фармакологическим и поведенческим стратегиям, а в подростковом и взрослом периоде жизни — фармакологическим вмешательствам [10].

Фармакотерапия является основой лечения взрослых с СДВГ [12], хотя нефармакологические методы лечения также могут быть применены в комплексе лечения. Фармакологическое лечение СДВГ первой линии предполагает назначение пациентам психостимуляторов короткого и длительного действия. При разработке плана лечения взрослых с СДВГ важно понимать, что требования взрослой жизни как на работе, так и дома требуют контроля симптомов в течение всего дня, вследствие чего лекарственная форма длительного действия становится наиболее предпочтительной [8].

Для лечения симптомов СДВГ медицинские организации Канады [19] и Европы [20] рекомендуют использование психостимулирующих препаратов. Однако начинать лечение, по их мнению, необходимо с психологического образования и управления поведением, особенно для лиц с незначительными симптомами [14]. Лечение пациентов моложе 6 лет с диагнозом СДВГ следует начинать с обучения родителей управлению поведением детей, а медикаментозное лечение следует

использовать только в более тяжелых или невосприимчивых к лекарственной терапии случаях. В рекомендациях Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (NICE) рекомендуется, чтобы медикаментозное лечение детей в возрасте до 5 лет рассматривалось только в том случае, если уже была предпринята попытка обучения родителей и получено мнение другого специалиста, имеющего опыт работы с СДВГ у маленьких детей [19].

Одним из подходов к психосоциальной терапии признается когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) — модель, которая сочетает в себе организацию и планирование более высокого уровня, обучение поведенческим навыкам и когнитивную реструктуризацию. КПТ широко используется как самостоятельная терапия и в сочетании с фармакотерапией при лечении СДВГ у взрослых [21]. Другим подходом психосоциальной терапии является диалектическая поведенческая терапия (ДПТ), применение которой целесообразно при лечении пограничного расстройства личности. Данная терапия включает в себя развитие определенных навыков, помогающих контролировать и регулировать негативные эмоции, развивать эффективные межличностные отношения, а также повышать устойчивость к стрессу и внимательность [22]. При модификации подхода в соответствии с потребностями и особенностями развития взрослых пациентов с СДВГ ДПТ показала свою эффективность в ослаблении симптомов заболевания [23].

Среди методов лечения СДВГ у взрослых выделяют также физические упражнения, которые повышают активность дофамина и норадреналина в мозге аналогично психостимулирующим препаратам [24]. Так, исследование, в котором принимали участие мужчины старше 18 лет, не принимающие на данный момент какие-либо стимулирующие препараты, показало, что 20 минут умеренно интенсивных упражнений временно повышают мотивацию к выполнению когнитивных задач, увеличивают ощущение энергии и уменьшают усталость и депрессию [25]. Однако поведенческие показатели внимания (выполнение непрерывного задания и задания на бдительность Бакана) и гиперактивность (движение ног при выполнении когнитивного задания) существенно не изменялись [23], и это позволяет предположить, что представленные упражнения лучше всего подходят для использования в качестве аугментационной терапии [26].

Другой тип немедикаментозной терапии — практика внимательного осознания — включает в себя медитативные упражнения, направленные на улучшение внимания, исполнительных функций и регуляции эмоций у взрослых с СДВГ [27]. В одном из исследований взрослые с СДВГ, прошедшие 8 еженедельных занятий по практике внимательного осознания, продемонстрировали улучшение в области гиперактивности/импульсивности и дефицита внимания. У них также отмечено улучшение настроения и качества жизни в сопоставлении с исходным уровнем до проведения терапии

и по сравнению с пациентами, которые не проходили терапию по практике осознанного сознания. Было выявлено, что у взрослых с СДВГ, которые не отвечали на проводимую фармакотерапию, комбинированная КПТ и ДПТ, включающая компонент осознанности, уменьшала остаточные симптомы СДВГ [28].

Дисфункция префронтальной коры (ПФК) часто связана с симптоматологией СДВГ, что обусловлено участием ПФК в регулировании внимания и других когнитивных способностей более высокого порядка [29]. Изменения содержания моноаминов в ПФК, включая дофаминовую и норадреналиновую системы, которые модулируют функцию префронтальной коры, могут частично объяснять симптомы СДВГ и значительную связь других сопутствующих психических заболеваний с СДВГ.

Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения СДВГ у взрослых одобрены несколько фармакологических групп. Эти препараты включают в себя психостимуляторы (на основе амфетамина или метилфенидата) и психотропные без психоаналептического эффекта с несколькими различными механизмами действия, разными системами доставки и фармакокинетическими профилями (атомоксетин). Оба класса препаратов имеют ограничения и побочные эффекты с показателями уровня несоблюдения режима лечения в диапазоне от 15 до 87% [30].

Группы препаратов, использующиеся для лечения СДВГ

Психостимуляторы, впервые использованные в 1930-х гг., продолжают оставаться препаратами первой линии для лечения симптомов СДВГ и включают метилфенидат и амфетамин. Механизмы действия обоих лекарственных препаратов схожи. Метилфенидат блокирует пресинаптические переносчики дофамина и норадреналина, тем самым усиливая передачу катехоламинов; амфетамин также способствует высвобождению из везикулярного пула пресинаптических нервных окончаний и тормозит обратный захват дофамина и норадреналина, ингибирует моноаминоксидазу [31].

Продолжительность действия является важным ограничением для этих групп препаратов. В зависимости от активного агента и индивидуальной вариабельности стимуляторы обеспечивают ослабление симптомов СДВГ не более, чем на 12–13 ч при приеме однократной дозы, учитывая составы с пролонгированным высвобождением. Побочные эффекты идентичны как для метилфенидата, так и для амфетамина, однако чаще возникают при употреблении амфетамина. К таким нежелательным реакциям относят снижение аппетита, нарушения сна, тошноту, ксеростомию, головную боль и раздражительность, наблюдаемые в любом возрасте, но несколько чаще у детей раннего возраста [31, 32]. Более того, некоторые данные свидетельствуют о том, что эти препараты могут отрицательно влиять на траектории роста и увеличивать вес/индекс массы тела пациентов после длительного лечения [14]. Учитывая

потенциальные эффекты психостимуляторов, опасения, что их употребление может увеличить вероятность последующего злоупотребления психоактивными веществами и формирование зависимости, вполне обоснованны [31]. Однако эта озабоченность не находит отражения в лонгитюдных исследованиях: полученные результаты свидетельствуют, что употребление стимуляторов либо вовсе не влияет на риск злоупотребления психоактивными веществами, либо снижает его [31]. Во многих развитых странах часто возникают ситуации, когда люди без СДВГ приобретают стимуляторы с целью повышения успеваемости или продуктивности на работе [31]. Еще одна проблема заключается в том, что стимуляторы с их симпатомиметическими свойствами увеличивают вероятность развития нежелательных сердечно-сосудистых событий. Хотя первоначальные исследования на небольших ретроспективных выборках пациентов показали наличие связи между употреблением стимуляторов и внезапной кардиальной смертью, крупномасштабные регистрационные исследования в целом были обнадеживающими, не обнаружив связи между серьезными сердечно-сосудистыми событиями и применением психостимуляторов [32]. Считается, что детям с определенными сопутствующими заболеваниями не следует назначать стимуляторы, поскольку они могут ухудшить симптомы, например, у детей с агрессивным поведением, бессонницей или тиками [15, 31].

Психотропные средства без психоаналептического эффекта (ПБПАЭ) также показали свою эффективность в краткосрочной перспективе [32]. Препараты, не оказывающие психостимулирующего эффекта, обладают более низкой частотой возникновения нежелательных лекарственных реакций и величиной эффекта. Таким образом, они могут быть предназначены для пациентов, у которых отсутствует эффект при назначении психостимуляторов или отмечаются выраженные нежелательные реакции при их применении. К ПБПАЭ относятся ингибитор переносчика норадреналина атомoksetин и агонисты α_2 -адренорецепторов гуанфацин и клонидин. В большинстве руководств по лечению СДВГ в других странах ПБПАЭ рассматриваются как лечение второй линии в том случае, когда результат лечения психостимуляторами оказывается недостаточным. Рекомендации Национального института здравоохранения и передового опыта (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), например, предполагают, что детей с СДВГ переводят на атомoksetин или гуанфацин в том случае, если отмечается плохая переносимость метилфенидата или амфетамина; для взрослых же в этом случае рекомендуется переход на атомoksetин, так как доказательств эффективности агонистов α_2 -адренорецепторов при СДВГ у пациентов старше 18 лет меньше [30]. В отличие от стимуляторов атомoksetин может не вызывать обострения тиков у пациентов с синдромом Туретта и СДВГ [32].

Стоит отметить, что достаточно часто на настоящий момент при лечении СДВГ используется комбинация психотропных препаратов, особенно при наличии

сопутствующей патологии. Во многих исследованиях предполагается, что у пациентов, получающих несколько психотропных препаратов одновременно, возможны межлекарственные взаимодействия [32], что повышает риск нежелательных эффектов.

Из ингибиторов обратного захвата норадреналина (ИОЗН) препаратом первого выбора считается атомoksetин. Фармакодинамика препарата основывается на обратном захвате катехоламинов в пресинаптическом нервном окончании, в результате чего увеличивается количество дофамина и норадреналина в синаптической щели нервных окончаний. Основываясь на литературных данных, можно сказать, что препарат обладает высокой эффективностью при терапии СДВГ, не вызывает выраженных нежелательных реакций и привыкания даже при длительном применении. Однако в настоящее время атомoksetин не имеет регистрации на территории РФ, вследствие чего в клинической практике не применяется.

Другим препаратом выбора, относящимся к этой группе и зарегистрированным на территории РФ, является атомoksetин гидрохлорид [33]. Атомoksetин гидрохлорид оказывает положительно влияние на характеристики поведения взрослых. Его действие отмечается уже в начале лечения, но эффект нарастает в течение 3–4 недель непрерывного приема препарата. Результаты исследований, проведенных среди подростков и взрослых с диагнозом СДВГ, демонстрируют что 65–75% пациентов чаще всего положительно реагируют на применение психостимуляторов в процессе терапии в сравнении с 4–30% пациентов, получающими плацебо [33]. Наиболее частыми побочными эффектами являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: боли в животе, тошнота, запоры, сухость во рту.

Препараты, не зарегистрированные на территории РФ по показаниям СДВГ, но признанные перспективными для лечения СДВГ

Вилоксазин (SPN-812) — это новый ИОЗН, который был протестирован в рандомизированном двойном слепом исследовании с параллельными группами на детях [34]. Вилоксазин в дозе 100, 200, 300, 400 мг/сут сравнивали с плацебо в течение 8 недель. Переносимость вилоксазина была хуже (23–33% выбывших), чем плацебо (12,5%). Наиболее частыми нежелательными явлениями были сонливость, головная боль, снижение аппетита, а общая частота психических нежелательных побочных действий составляла примерно 20%: раздражительность была единственным перечисленным психическим нежелательным явлением и встречалась более чем у 5% субъектов. Вилоксазин превосходил плацебо начиная с 4-й недели, хотя в конечной точке только дозы 300 и 400 мг/сут сохраняли превосходство.

Ребоксетин является специфическим ИОЗН [35], который оказывает положительное влияние на внимание и исполнительные функции [35]. Ребоксетин был протестирован у взрослых и детей, в результате была установлена его частичная эффективность, а среди

побочных эффектов отмечались головная боль, плохой аппетит, нарушения сна, тревога и раздражительность [36].

Эдивоксетин также относится к группе специфических ИОЗН [36]. Препарат обладает сопоставимой с метилфенидатом эффективностью и переносимостью. Сравнение нежелательных явлений двух препаратов (эдивоксетина и метилфенидата) показало, что при приеме эдивоксетина наблюдались тошнота, рвота и сонливость, в то время как при приеме метилфенидата отмечались нарушение сна и снижение аппетита/потеря веса. Статистических сравнений между эдивоксетином и метилфенидатом в отношении эффективности опубликовано не было.

Изучение препарата ампрелоксетин от Theravance было прекращено после испытаний второй фазы [37], в настоящее время он разрабатывается для лечения нейрогенной ортостатической гипотензии.

Из ингибиторов обратного захвата серотонина-нораэpineфрина (ИОЗСН) дулоксетин (перепрофилированный эмерджентный препарат) был протестирован в рамках одногруппового исследования в течение 6 недель у пациентов до 18 лет [38]. Доза дулоксетина составляла 60 мг/сут. Уменьшение симптомов СДВГ было очевидным начиная с 4-й недели, при этом суммарное количество баллов по шкале Корнера уменьшалось на 6-й неделе. Важно отметить, что 24% пациентов выбыли из лечения (18% из-за развития нежелательных явлений), что не было отражено в статье. Среди зарегистрированных побочных эффектов преобладали снижение аппетита, сухость во рту и бессонница, головная боль, тошнота, сонливость, тревога и нервозность. В другом рандомизированном двойном слепом исследовании у взрослых пациентов проводили сравнение эффективности и безопасности дулоксетина в дозе 60 мг/сут с плацебо в течение 6 недель. 40% пациентов выбыли из группы дулоксетина в первую неделю приема из-за развития нежелательных явлений, включающих ксеростомию, повышенную тревожность, тошноту и головокружение, в то время как в группе плацебо выбывших не было [39]. Данный препарат зарегистрирован и применяется на территории России с 2013 г.

Ингибиторы обратного захвата норадреналина-дофамина (ИОЗНД) вследствие повышения уровня дофамина и/или норадреналина в префронтальной коре и ядрах базальных ганглиев могут уменьшить такие симптомы СДВГ, как дефицит внимания и гиперактивность. Ингибирование обратного захвата дофамина (метилфенидат, амфетамин) и, во вторую очередь, обратного захвата норадреналина (атомоксетин) относится к наиболее эффективным механизмам, используемым в современной клинической практике.

К ингибитором обратного захвата серотонина-норадреналина-дофамина (ИОЗСНД) относят: дазотралин, центанафадин, венлафаксин, из которых только последний зарегистрирован в России.

1. Дазотралин является тройным ингибитором обратного захвата с преимущественным действием

на дофамин и норадреналин и в пять раз более слабым средством к переносчику серотонина. В доклинических испытаниях дазотралин значительно уменьшал импульсивные и немедленные ответные реакции, как и метилфенидат [40]. Проявление импульсивности считается фактором риска развития аддитивных расстройств. Вентральное полосатое тело участвует в опосредовании поведенческих реакций и физиологических состояний, связанных с вознаграждением, а нарушение регуляции дорсальной части также связано с наличием импульсивности поведения, способствуя возникновению зависимости и влияя на импульсивное принятие решения [40]. Фармакокинетические особенности препарата (медленное всасывание и длительный период полувыведения) обуславливают возможность его однократного применения в течение суток.

Дазотралин был испытан в плацебо-контролируемом рандомизированном двойном слепом исследовании у взрослых. Представленный препарат вводили пациентам в дозе 4–8 мг/сут в течение 4 лет. Использование снотворных Z-препаратов (залеплон, золпидем, зопиклон) позволяло управлять нежелательными явлениями. Переносимость дозы дазотралина 4 мг/сут была лучше (11% выбывших против 9% для плацебо), но применение препарата в дозе 8 мг/сут приводило к выбыванию пациентов из исследования (49% выбывших). Однако применение дазотралина в дозе 8 мг/сут способствовало значительному уменьшению симптомов СДВГ. Наиболее частыми нежелательными явлениями были бессонница, снижение аппетита, тошнота и сухость во рту [40].

Другое плацебо-контролируемое рандомизированное двойное слепое исследование было проведено среди пациентов детского возраста. Дазотралин применяли в дозе 2 или 4 мг/сут в течение 6 недель. Показатели выбывания пациентов из исследования были идентичными во всех группах лечения (от 20 до 24%), однако в группе 4 мг/сут более половины выбывших покинули исследование в связи с развитием побочных эффектов по сравнению с одной четвертой выбывших в группе пациентов, получавших по 2 мг/сут. Лечение дазотралином в дозе 4 мг/сут превосходило плацебо по симптомам СДВГ начиная с первой недели лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями были бессонница, снижение аппетита и веса, раздражительность и невыраженные психотические симптомы. Таким образом, применение дазотралина в дозе 4 мг/сут было достаточно эффективно у пациентов детского возраста, однако проблемы безопасности лечения все же имели место [41].

В аналогичном исследовании, в которое были включены пациенты детского возраста, дазотралин в дозах 4 и 6 мг/сут (назначался перед сном) сравнивался с группой плацебо рандомизированным двойным слепым методом с использованием шкал академической успеваемости в качестве первичных результатов [42].

В группе пациентов, принимавших 6 мг/сут, 15% выбыли в связи с развитием нежелательных явлений,

после чего клиническое исследование было прекращено. Среди пациентов, получавших дозу 4 мг/сут, из-за побочных эффектов выбыли 5%. Дазотралин в дозе 4 мг/сут приводил к значительному улучшению успеваемости, сохранявшемуся в течение дня. Общие нежелательные явления, встречающиеся значительно чаще при приеме дазотралина в дозе 4 мг/сут, включали бессонницу, головную боль и снижение аппетита. Пять процентов пациентов сообщали об обманах восприятия, которые прекращались самостоятельно в двух третях случаев без изменения лечения. В дозе 6 мг/сут он показал более высокую частоту бессонницы, галлюцинаций, аффективной лабильности и потери веса, что свидетельствует о плохой переносимости высоких доз.

2. Центанафадин представляет собой тройной ингибитор обратного захвата с преимущественной эффективностью в отношении норадреналина и дофамина и мягким действием в отношении серотонина (5-НТ) в соотношении 1:6:14 соответственно. Его форма с замедленным высвобождением в настоящее время проходит третью фазу клинических исследований (компания Neurovance (Otsuka)) [43].

3. Венлафаксин является ингибитором обратного захвата моноаминов с дозозависимой специфичностью. В низкой дозе (75 мг) венлафаксин является ИОЗСНД, а в более высоких дозах (150–225 мг) он действует как ИОСЗН, оказывая слабое влияние на обратный захват дофамина. Двойное слепое рандомизированное исследование венлафаксина у детей (продолжительность 6 недель), в котором низкие дозы венлафаксина (25 мг 2–3 раза в день) сравнивались с метилфенидатом 20–30 мг/день, позволило выявить, что показатели выбывания пациентов были одинаковыми во всех группах, в то время как головные боли и бессонница чаще встречались при приеме метилфенидата. Отличий в эффективности изучаемых препаратов выявлено не было [44]. Рандомизированное двойное слепое исследование венлафаксина у взрослых пациентов (продолжительность 6 недель), в котором изучалось использование венлафаксина в дозе 75 мг 3 раза в день по сравнению с плацебо, позволило установить, что венлафаксин обладает большей эффективностью, чем плацебо. Переносимость венлафаксина была аналогичной плацебо, поскольку единственным побочным эффектом, приписываемым венлафаксину, была сексуальная дисфункция.

Другие препараты, на данный момент не прошедшие регистрацию в Российской Федерации по показанию СДВГ

1. Типепидин является противокашлевым средством центрального действия, ингибирующим связанные с G-белком токи, активируемые внутренне выпрямляющими калиевыми каналами (GIRK). Эта активность связана с повышением уровня моноаминов в головном мозге; таким образом, типепидин может подавлять экспериментально индуцированную гиперактивность у крыс [45]. Типепидин изучали у детей в рамках исследования одной группы продолжительностью 4 недели.

Препарат назначался в дозе 10 мг 3 раза в день, и 7 из 10 детей использовали типепидин в качестве дополнения к другим психиатрическим препаратам. Симптомы СДВГ уменьшились, случаев выбывания пациентов из исследования и развития нежелательных реакций зафиксировано не было [45]. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании у детей, проведенном S. Dehbozorghi и соавт., к ранее назначенной терапии метилфенидатом (0,3–1,5 мг/кг/сут) в течение 8 недель добавляли типепидин 5–10 мг 3 раза в сутки [46]. Переносимость была одинаковой и хорошей во всех группах, но о нежелательных явлениях также сообщалось: наиболее распространенными из них были анорексия, недомогание и головная боль. Добавление типепидина привело к значительному постепенному улучшению симптомов СДВГ, особенно гиперактивности-импульсивности.

2. Вортиоксетин является ИОЗСНД и селективным модулятором серотонина-норадреналина. Поскольку препарат продемонстрировал некоторое положительное влияние на когнитивные функции, вортиоксетин был протестирован в рандомизированном контролируемом исследовании с параллельными группами у взрослых с СДВГ [47]. Вортиоксетин в дозе 10 или 20 мг/день сравнивали с плацебо в течение 12 недель. Переносимость была одинаковой для всех групп с частотой выбывания около 10–15%, в то время как нежелательными явлениями при приеме вортиоксетина были тошнота и утомляемость. По основному исходу вортиоксетин не превосходил плацебо.

3. Брилароксазин — многофункциональный препарат с частичным агонизмом дофаминергических D2, D3, D4, частичным агонизмом серотонинергических 5-НТ1А, 5-НТ2А и антагонизмом 5-НТ2А, 5-НТ2В, 5-НТ6, 5-НТ7 рецепторов. Брилароксазин прошел испытания фазы 1 для лечения СДВГ, но в настоящее время Reviva Pharmaceuticals разрабатывает его для лечения легочной гипертензии и шизофрении.

Среди препаратов ГАМКергической системы N-пантоил-ГАМК (НПГ) представляет собой слитый аналог гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и пантотеновой кислоты, который обладает особыми нейрофармакологическими характеристиками. Препарат может действовать как агонист ГАМК, кроме того, он оказывает дофаминергическое действие и стимулирует выработку ацетилхолина. НПГ изучали у 6 детей с СДВГ без сопутствующей патологии [48]. В этом двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании по сравнению с плацебо дозу НПГ титровали в течение 4 месяцев до 30 мг/кг в день. Эффективность НПГ не отличалась от плацебо в любой момент времени, однако у пациентов наблюдалось значительное улучшение вторичных результатов по шкале оценки функциональных нарушений Вейсса. Представленная шкала была разработана с целью измерения влияния эмоциональных и поведенческих проблем на функциональные нарушения. Серьезных нежелательных явлений при проведении исследования ни в одной из групп не

отмечалось, а эффективность НПГ соответствовала таковой, как и у плацебо. НПГ тестировался также в максимальной дозе 1250 мг/сут в однократном исследовании продолжительностью 2 месяца. Добавление НПГ к основной фармакотерапии показало эффективность со второй недели по субшкалам CHIP (Child Health and Illness Profile; профиль здоровья и болезней детей), успеваемости в школе и избегания (неприятия) риска. Побочные эффекты не исследовались. Препарат применяется в России [48].

Препараты, угнетающие глутаматергическую передачу в ЦНС. Метаботропные рецепторы глутамата функционально различны: метаботропные рецепторы глутамата (mGluR1 и mGluR5) оказывают агонистическое действие на ионотропные рецепторы глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат (NMDA), в то время как другие mGluR являются антагонистами.

1. В качестве неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов амантадин увеличивает высвобождение дофамина и ингибирует обратный захват дофамина. Он использовался как противовирусное средство и при деменции Паркинсона [49]. Амантадин изучался в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании у детей. Амантадин в дозе 50 мг или метилфенидат в дозе 10 мг вводили 2 или 3 раза в день в зависимости от массы тела в течение 6 недель. Один пациент в группе выбыл из исследования, и побочные эффекты были сопоставимы, за исключением снижения аппетита и беспокойства, которые имели более высокую частоту встречаемости при приеме метилфенидата. Эффективность обоих методов лечения была одинаковой в каждый момент времени с аналогичной тенденцией к снижению [50].

2. Мемантин относится к неконкурентным антагонистам рецепторов NMDA, лицензированным для использования при деменции, протестирован и для других нарушений со стороны психического здоровья в качестве самостоятельной или дополнительной терапии. Мемантин был исследован в одной группе взрослых пациентов с СДВГ [32]. Дозы мемантина подбирались индивидуально до 10 мг 2 раза в день. Исследование длилось 12 недель. Среди определенного количества участников (18%) наблюдалась непереносимость мемантина, остальные, в свою очередь, достигли наибольшей дозы. Терапевтический эффект, выражающийся в снижении симптомов СДВГ и нейропсихологических параметров, был значительным: практически 56% исследуемых показали отсутствие основных симптомов заболевания в конечной точке. Наиболее частые побочные эффекты включали спутанность сознания, седативный эффект, головокружение, желудочно-кишечные и скелетно-мышечные нарушения.

Мемантин был испытан также у детей. В этом рандомизированном двойном слепом исследовании с параллельными группами сравнивали мемантин в дозе 10 мг 2 раза в день с метилфенидатом в дозе 10 мг 2 или 3 раза в день в зависимости от веса пациента. Исследование длилось 6 недель. 35% исследуемых,

принимающих мемантин, выбыли из эксперимента, что значительно превышало количество выбывших, получающих метилфенидат (35% против 5%), что не было подчеркнуто авторами. Среди участников, завершивших исследование, не было различий между лечением мемантином и метилфенидатом в отношении нежелательных явлений или симптомов СДВГ в любой момент времени. Однако наблюдалась значительная разница в изменении показателей с течением времени, что указывало на большее снижение при приеме метилфенидата. В этом исследовании мемантин оказался менее эффективным, чем метилфенидат, и, по нашему мнению, также менее переносимым [32].

Другое исследование S. Mohammadzade и соавт. позволило оценить эффективность мемантина в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании по сравнению с плацебо у взрослых [51]. Мемантин применяли в дозе 10 мг 2 раза в день в течение 6 недель. Значительное число пациентов выбыло из исследования мемантином по сравнению с плацебо (30% против ни одного), что опять же не было подчеркнуто авторами. Среди участников, завершивших исследование, не было различий в частоте нежелательных явлений, в то время как мемантин значительно превосходил плацебо в уменьшении симптомов СДВГ. Таким образом, мемантин показал эффективность в снижении симптомов СДВГ [51]. Все перечисленные в этом разделе препараты этой группы имеют регистрацию на территории Российской Федерации и могут быть назначены пациентам с СДВГ.

Препараты мелатонинергической системы. Механизмы, лежащие в основе действия мелатонинергических средств, в настоящее время полностью не выяснены, несмотря на то что данная группа препаратов достаточно широко применяется в нашей стране. Мелатонин является эндогенным метаболитом серотонина, вырабатываемым из аминокислоты триптофана. Мелатонин связывается с несколькими рецепторами, известными в настоящее время лишь частично, и участвует в регуляции циркадианных ритмов и выработке гормонов. Препарат обладает антигипертензивным, антидепрессивным, анксиолитическим и противовоспалительным свойствами. Кроме того, в эксперименте на мышах было показано, что мелатонин уменьшает проявления СДВГ [52]. Помимо непосредственного воздействия на проявления невнимательности и гиперактивности, мелатонинергические агонисты могут быть полезны для поддержания цикла «сон–бодрствование» у пациентов, принимающих стимуляторы, которые, как известно, нарушают цикл мелатонина, ухудшая качество и продолжительность сна [53].

1. Мелатонин был протестирован в рандомизированном двойном слепом исследовании с параллельными группами [53] в дозе 3–6 мг по сравнению с плацебо в дополнение к метилфенидату у детей. Мелатонин не имел значительного эффекта по сравнению с ухудшением сна из-за метилфенидата.

2. Агомелатин — многофункциональный препарат, сочетающий мелатонинергический агонизм

с серотонинергическим антагонизмом к 5-HT_{2C}, что, возможно, имеет преимущество перед мелатонином. В настоящее время он используется для лечения больших форм депрессии со значительными сдвигами в циркадном ритме.

Четырехнедельное открытое исследование А. Nagyu, В. Alamiri агомелатина в дозе 25 мг/сут в сравнении с плацебо длилось 4 месяца. [54]. Авторы не сообщили о результатах по безопасности, заявив, что агомелатин по переносимости аналогичен плацебо. Несмотря на минимальный размер выборки, агомелатин превосходил плацебо по баллам (по шкале Корнера) основного показателя. Добавление агомелатина к метилфенидату оказалось безопасным и эффективным в улучшении основных симптомов СДВГ.

Агомелатин также тестировали в качестве монотерапии у детей в ходе 6-недельного рандомизированного двойного слепого исследования с параллельными группами [54]. Агомелатин применяли в дозе 15–25 мг/сут по сравнению с метилфенидатов в дозе 20–30 мг/сут. Два метода лечения продемонстрировали схожие результаты в отношении симптомов СДВГ, и исследование имело достаточную мощность, чтобы заявить о не меньшей эффективности. Авторы пришли к выводу, что лечение одинаково безопасно; тем не менее мы отметили, что агомелатин, как правило, безопаснее метилфенидата: показатели выбывания не отличались друг от друга, в то время как метилфенидат чаще вызывал у пациентов бессонницу (24% против 4%, $p = 0,09$) и головную боль (28% против 8%, $p = 0,13$).

Дальнейший поиск инструментов для проведения эффективной фармакотерапии СДВГ позволил оценить результаты изучения еще ряда препаратов, которые на данный момент нуждаются в дальнейших испытаниях.

Препараты дофаминергической системы. Дофаминовые рецепторы D₄ также тесно связаны с передачей глутаматергических сигналов за счет функциональной регуляции активности AMPA-рецепторов [55]. Более того, специфические модуляторы рецепторов D₄ могут изменять фенотип крыс с поражением гидроксидамина, а крысы с нокаутом D₄, пораженные гидроксидамином, не проявляют ожидаемой гиперактивности.

Молиндон был испытан в дозе 10–40 мг/сут у детей в рамках неконтролируемого исследования с параллельными группами продолжительностью 12 недель [52]. Побочные эффекты зависели от дозы по частоте и интенсивности и в основном представляли собой сонливость, увеличение массы тела, акатизию, седативный эффект и боль в животе. Симптомы СДВГ уменьшались примерно на 30% при приеме молиндона в дозе 10–30 мг/сут и примерно на 50% при дозе 40 мг/сут. Дальнейшие испытания молиндона не публиковались.

Препараты с каннабиноидной передачей. Участие каннабиноидной системы в СДВГ не имеет четкого объяснения, а клиническая эффективность фитоканнабиноидов для лечения СДВГ основана

на неопубликованных данных и результатах применения препаратов пациентами в виде самолечения. Данные о роли фитоканнабиноидов в усилении дофаминергической передачи [52], которая считается основным терапевтическим механизмом терапии СДВГ, все еще противоречивы [52], но заслуживают дальнейшего изучения.

Сативекс представляет собой спрей для слизистой оболочки полости рта, состоящий из равных частей дельта-9-тетрагидроканнабинола и каннабидиола, который был протестирован на взрослых [56]. Это двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование по сравнению с плацебо длилось 2 недели титрования и 4 недели фиксированной дозы. Переносимость была хорошей и одинаковой для всех групп лечения, побочные эффекты были минимальными, в основном это были головокружение и диарея. Препарат не проявлял значительного эффекта по сравнению с плацебо, хотя по отдельным параметрам эффективности у пациентов отмечалось улучшение. Авторы пришли к выводу, что хороший эффект, наблюдаемый у некоторых участников по некоторым показателям, но не у всех участников и не по всем показателям, соответствует модели самостоятельного введения, часто наблюдаемой у пациентов с СДВГ.

Немедикаментозные методы лечения, такие как психологическое консультирование, включая когнитивно-поведенческую терапию (целеполагание, самоконтроль, моделирование, ролевые игры), часто оказываются эффективными и способствуют социализации детей с СДВГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние 35 лет СДВГ стал одним из наиболее часто диагностируемых, исследуемых и подлежащих лечению психоневрологических поведенческих состояний. Тем не менее результаты вмешательств остаются неудовлетворительными и дискуссионными, поскольку диагностика заболевания представляет определенные трудности во всех возрастных категориях. Требуется дифференциальная диагностика с целью уточнения диагноза, особенно у взрослых, так как к периоду взросления клинические проявления синдрома претерпевают существенные изменения, становятся более разнонаправленными с присутствием признаков роста когнитивного дефицита. К тому же существует мнение о возможности дебюта СДВГ в периоде взрослости либо усугубления клинических симптомов, которые в детстве не были столь выраженными и были расценены как вариант нормы. В случае неточности или несвоевременности постановки диагноза пациент, вероятно, не получает адекватную терапию, что снижает качество жизни как самого пациента, так и окружающих его людей. До сих пор не достигнут консенсус не только по вопросам этиопатогенеза в отношении вариативности клинических проявлений и диагностических критериев СДВГ, но и по проблеме эффективной

терапии этого расстройства. Анализ данных научной литературы показал, что наиболее важными факторами при выборе фармакотерапии данного синдрома являются возраст пациента, тяжесть и особенности течения заболевания, кроме того, следует учитывать эффективность ранее проведенной фармакологической коррекции.

Успехи, достигнутые учеными за последние 10 лет в понимании этиопатогенеза СДВГ, разработка модели СДВГ содержат большой потенциал для стимулирования новых фармакотерапевтических решений. Требуется дальнейшее изучение проблемы дополнительных возможностей эффективной терапии СДВГ, поскольку есть необходимость предложения принципиально новых средств коррекции, обоснованных новыми знаниями в области этиологии, патогенеза и клинической variability заболевания.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Terán PA. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad y uso de sustancias. Evidencias científicas [Attention-deficit/hyperactivity disorder and substance abuse. Scientific evidence]. *Medicina*. 2020;80(2):76–79. (In Spanish). URL: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol80-20/s2/76.pdf>
2. Stanton KJ, Denietolis B, Goodwin BJ, Dvir Y. Childhood Trauma and Psychosis: An Updated Review. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2020;29(1):115–129. doi: [10.1016/j.chc.2019.08.004](https://doi.org/10.1016/j.chc.2019.08.004) PMID: 31708041.
3. Giuppoi G, Giordano G, Maniscalco I, Erbuto D, Berardelli I, Conca A, Lester D, Girardi D, Pompili M. Suicide risk in attention-defecit/hyperactivity disorder. *Psichiatria Danubina*. 2018;30(1):2–10. doi: [10.24869/psyd.2018.2](https://doi.org/10.24869/psyd.2018.2)
4. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2019;24(4):562–575. doi: [10.1038/s41380-018-0070-0](https://doi.org/10.1038/s41380-018-0070-0) PMID: 29892054; PMCID: PMC6477889.
5. Eck SR, Xu SJ, Telenson A, Duggan MR, Cole R, Wicks B, Bergmann J, Lefebvre H, Shore M, Shepard KA, Akins MR, Parikh V, Heller EA, Bangasser DA. Stress Regulation of Sustained Attention and the Cholinergic Attention System. *Biol Psychiatry*. 2020;88(7):566–575. doi: [10.1016/j.biopsych.2020.04.013](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.04.013) Epub 2020 Apr 28. PMID: 32600739; PMCID: PMC7487022.
6. Schultz MR, Rabi K, Faraone SV, Kremen W, Lyons MJ. Efficacy of retrospective recall of attention-deficit hyperactivity disorder symptoms: A twin study. *Twin Res Hum Genet*. 2006;9(2):220–232. doi: [10.1375/183242706776382374](https://doi.org/10.1375/183242706776382374) PMID: 16611492.
7. Larsson H, Chang Z, D’Onofrio BM, Lichtenstein P. The heritability of clinically diagnosed attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan. *Psychol Med*. 2014;44(10):2223–2229. doi: [10.1017/S0033291713002493](https://doi.org/10.1017/S0033291713002493) PMID: 24107258; PMCID: PMC4071160.
8. Chen Q, Brikell I, Lichtenstein P, Serlachius E, Kujala-Halkola R, Sandin S, Larsson H. Familial aggregation of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Psychol Psychiatry*. 2017;58(3):231–239. doi: [10.1111/jcpp.12616](https://doi.org/10.1111/jcpp.12616) PMID: 27545745.
9. Пушкарева ДВ, Иванова ТИ. Синдром дефицита внимания и гиперактивности у взрослых: причины, основные проявления и коморбидные проявления расстройства (литературный обзор). *Омский психиатрический журнал*. 2018;(4):18. Pushkareva DV, Ivanova TI. Attention deficit hyperactivity disorder in adult. Reasons, main symptoms and comorbid mental disorders (a review). *Omsk psychiatric journal*. 2018;(4):18. (In Russ.).
10. Caye A, Rocha TB, Anselmi L, Murray J, Menezes AM, Barros FC, Gonçalves H, Wehrmeister F, Jensen CM, Steinhausen HC, Swanson JM, Kieling C, Rohde LA. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Trajectories from Childhood to Young Adulthood: Evidence from a Birth Cohort Supporting a Late-Onset Syndrome. *Psychiatry*. 2017;73(7):705–712. doi: [11.1001/jama-psychiatry.2016.0383](https://doi.org/11.1001/jama-psychiatry.2016.0383) PMID: 27192050.
11. Rao U, Chen LA. Characteristics, correlates, and outcomes of childhood and adolescent depressive disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(1):45–62. doi: [10.31887/DCNS.2009.11.1/urao](https://doi.org/10.31887/DCNS.2009.11.1/urao) PMID: 19432387; PMCID: PMC2766280.
12. Barkley RA. Major life activity and health outcomes associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Psychiatry*. 2002;63(12):10–15. PMID: 12562056.
13. Chang Z, Lichtenstein P, D’Onofrio BM, Sjölander A, Larsson H. Serious transport accidents in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effect of medication: a population-based study. *Psychiatry*. 2014;71(3):319–325. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2013.4174](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.4174) PMID: 24477798; PMCID: PMC3949159.
14. Sibley MH, Rohde LA, Swanson JM, Hechtman LT, Molina BSG, Mitchell JT, Arnold LE, Caye A, Kennedy TM, Roy A, Stehli A; Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA) Cooperative Group. Late-Onset ADHD Reconsidered with Comprehensive Repeated Assessments Between Ages 10 and 25. *Am J Psychiatry*. 2018;175(2):140–149. doi: [10.1176/appi.ajp.2017.17030298](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030298) Epub 2017 Oct 20. PMID: 29050505; PMCID: PMC5814300.
15. Krasner AJ, Turner JB, Feldman JF, Silberman AE, Fisher PW, Workman CC, Posner JE, Greenhill LL, Lorenz JM, Shaffer D, Whitaker AH. ADHD Symptoms in a Non-Referred Low Birthweight/Preterm Cohort: Longitudinal Profiles, Outcomes, and Associated Features. *Atten Disord*. 2018;22(9):827–838. doi: [10.1177/1087054715617532](https://doi.org/10.1177/1087054715617532) PMID: 26700791; PMCID: PMC4919227.
16. Caye A, Agnew-Blais J, Arseneault L, Gonçalves H, Kieling C, Langley K, Menezes AMB, Moffitt TE, Passos IC, Rocha TB, Sibley MH, Swanson JM, Thapar A, Wehrmeister F, Rohde LA. A risk calculator to predict

- adult attention-deficit/hyperactivity disorder: generation and external validation in three birth cohorts and one clinical sample. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2019;29:e37. doi: [10.1017/S2045796019000283](https://doi.org/10.1017/S2045796019000283) Erratum in: *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2019;29:e41. PMID: 31088588; PMCID: PMC8061253.
17. Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, Zheng Y, Biederman J, Bellgrove MA, Newcorn JH, Gignac M, Al Saud NM, Manor I, Rohde LA, Yang L, Cortese S, Almagor D, Stein MA, Albatti TH, Aljoudi HF, Alqah-tani MMJ, Asherson P, Atwoli L, Bölte S, Buitelaar JK, Crunelle CL, Daley D, Dalsgaard S, Döpfner M, Espinet S, Fitzgerald M, Franke B, Gerlach M, Haavik J, Hartman CA, Hartung CM, Hinshaw SP, Hoekstra PJ, Hollis C, Kollins SH, Sandra Kooij JJ, Kuntsi J, Larsson H, Li T, Liu J, Merzon E, Mattingly G, Mattos P, McCarthy S, Mikami AY, Molina BSG, Nigg JT, Purper-Ouakil D, Omigbodun OO, Polanczyk GV, Pollak Y, Poulton AS, Rajkumar RP, Reding A, Reif A, Rubia K, Rucklidge J, Romanos M, Ramos-Quiroga JA, Schellekens A, Scheres A, Schoeman R, Schweitzer JB, Shah H, Solanto MV, Sonuga-Barke E, Soutullo C, Steinhausen HC, Swanson JM, Thapar A, Tripp G, van de Glind G, van den Brink W, Van der Oord S, Venter A, Vitiello B, Walitza S, Wang Y. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;128:789–818. doi: [10.1016/j.neubiorev.2021.01.022](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.022) Epub 2021 Feb 4. PMID: 33549739; PMCID: PMC8328933.
 18. Сухотина НК, Егорова ТИ. Оценочные шкалы синдрома дефицита внимания с гиперреактивностью. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2008;4:15–21.
Sukhotina NK, Egorova TI. Assessment scales for attention deficit/hyperactivity disorder. *Social and clinical psychiatry.* 2008;4:15–21. (In Russ.).
 19. Umesh J, Hechtman L, Declan Q, Turgay A, Yaremkov J, Mutch C, Sacks D, Weiss M, Maziade M. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA). 2019. URL: <https://www.caddra.ca/guidelines/> (available 11.09.2022).
 20. Wolraich ML, Hagan JF Jr, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M, Evans SW, Flinn SK, Froehlich T, Frost J, Holbrook JR, Lehmann CU, Lessin HR, Okechukwu K, Pierce KL, Winner JD, Zurhellen W. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents [published correction appears in *Pediatrics*]. 2020 Mar;145(3). *Pediatrics.* 2019;144(4):e20192528. doi: [10.1542/peds.2019-2528](https://doi.org/10.1542/peds.2019-2528)
 21. López-López A, Poch-Olivé ML, López-Pisón J, Cardo-Jalón E; Grupo de Trabajo TDAH de la Sociedad Española de Neuropediatría. Tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en la práctica clínica habitual. Estudio retrospectivo Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in clinica practice. A retrospective study. *Medicina (B Aires).* 2019;79(1):68–71. PMID: 30776283.
 22. Barnicot K, Crawford M. Dialectical behaviour therapy v. mentalisation-based therapy for borderline personality disorder. *Psychol Med.* 2019;49(12):2060–2068. doi: [10.1017/S0033291718002878](https://doi.org/10.1017/S0033291718002878) PMID: 30303061.
 23. Tsai CL, Pai MC, Ukropec J, Ukropcová B. Distinctive Effects of Aerobic and Resistance Exercise Modes on Neurocognitive and Biochemical Changes in Individuals with Mild Cognitive Impairment. *Curr Alzheimer Res.* 2019;16(4):316–332. doi:10.2174/156720501666190228125429 PMID: 30819077.
 24. Santonastaso O, Zaccari V, Crescentini C, Fabbro F, Capurso V, Vicari S, Menghini D. Clinical Application of Mindfulness-Oriented Meditation: A Preliminary Study in Children with ADHD. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(18):6916. doi: [10.3390/ijerph17186916](https://doi.org/10.3390/ijerph17186916) PMID: 32971803; PMCID: PMC7557753.
 25. Ahmed R, Aslani P. Attention-deficit/hyperactivity disorder: an update on medication adherence and persistence in children, adolescents and adults. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2013;13(6):791–815. doi: [10.1586/14737167.2013.841544](https://doi.org/10.1586/14737167.2013.841544) PMID: 24219052.
 26. Desai S, Santos EL, Toma AE, Henriquez AA, Anwar A. Adderall-Induced Persistent Psychotic Disorder Managed with Long-Acting Injectable Haloperidol Decanoate. *Cureus.* 2022;14(7):e27273. doi: [10.7759/cureus.27273](https://doi.org/10.7759/cureus.27273) PMID: 36039224; PMCID: PMC9403214.
 27. Faraone SV. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;87:255–270. doi: [10.1016/j.neubiorev.2018.02.001](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.02.001). PMID: 29428394; PMCID: PMC8063758.
 28. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, Atkinson LZ, Tessari L, Banaschewski T, Coghill D, Hollis C, Simonoff E, Zuddas A, Barbu C, Purgato M, Steinhausen HC, Shokraneh F, Xia J, Cipriani A. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2018;5(9):727–738. doi: [10.1016/S2215-0366\(18\)30269-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30269-4) PMID: 30097390; PMCID: PMC6109107.
 29. Loskutova NY, Lutgen C, Smail C, Staton EW, Nichols SD, Pinckney RG. Stimulant Prescribing Error Assessment Rubric Development. *Patient Saf.* 2022;18(1):e282–e289. doi: [10.1097/PTS.0000000000000775](https://doi.org/10.1097/PTS.0000000000000775) PMID: 32925567.
 30. Osland ST, Steeves TD, Pringsheim T. Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6(6):CD007990. doi: [10.1002/14651858.CD007990.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007990.pub3) PMID: 29944175; PMCID: PMC6513283.

31. Mechler K, Banaschewski T, Hohmann S, Häge A. Evidence-based pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents. *Pharmacol Ther.* 2022;230:107940. doi: [10.1016/j.pharmthera.2021.107940](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107940) PMID:34174276.
32. Wu B, Bruns EJ, Tai MH, Lee BR, Raghavan R, dos-Reis S. Psychotropic Polypharmacy Among Youths with Serious Emotional and Behavioral Disorders Receiving Coordinated Care Services. *Psychiatr Serv.* 2018;69(6):716–722. doi: [10.1176/appi.ps.201700357](https://doi.org/10.1176/appi.ps.201700357) PMID: 29540121.
33. Дубатова ИВ, Анцыборов АВ. Доказательная фармакотерапия синдрома дефицита внимания и гиперактивности. *Интерактивная наука.* 2021;3(58):31–41. doi: [10.21661/r-553345](https://doi.org/10.21661/r-553345)
Dubatova IV, Antsyborov AV. Evidence-based pharmacotherapy of ADHD. *Interactive science.* 2021;3(58):31–41. (In Russ.). doi: [10.21661/r-553345](https://doi.org/10.21661/r-553345)
34. Johnson JK, Liranso T, Saylor K, Tulloch G, Adewole T, Schwabe S, Nasser A, Findling RL, Newcorn JH. A Phase II Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of SPN-812 (Extended-Release Viloxazine) in Children with ADHD. *Atten Disord.* 2020;24(2):348–358. doi: [10.1177/1087054719836159](https://doi.org/10.1177/1087054719836159). PMID: 30924702; PMID: PMC6939319.
35. Drugs and Lactation Database (LactMed). National Library of Medicine (US); 2006. Reboxetine. 2022. PMID: 30000825 (available 11.09.2022).
36. McBurnett KR A study of PDC-1421 treatment in adult patients with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). 2016 [last updated 2020 Jan 18; no results posted; cited 2020]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. 2000. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02699086> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02699086
37. Arnold LE. Alternative treatments for adults with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Ann N Y Acad Sci.* 2001;931:310–341. doi: [10.1111/j.1749-6632.2001.tb05788.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05788.x) PMID: 11462750.
38. Rodrigues-Amorim D, Olivares JM, Spuch C, Riveira-Baltanás T. A Systematic Review of Efficacy, Safety, and Tolerability of Duloxetine. *Front Psychiatry.* 2020;11:554899. doi: [10.3389/fpsy.2020.554899](https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.554899) PMID: 33192668; PMID: PMC7644852.
39. Dhaliwal JS, Spurling BC, Molla M. Duloxetine. Treasure Island (FL). 2022. PMID: 31747213.
40. Adler LA, Goldman R, Hopkins SC, Koblan KS, Kent J, Hsu J, Loebel A. Dasotraline in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a placebo-controlled, fixed-dose trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2021;36(3):117–125. doi: [10.1097/YIC.0000000000000333](https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000333) PMID: 33724251.
41. Koblan KS, Hopkins SC, Sarma K, Jin F, Goldman R, Kollins SH, Loebel A. Dasotraline for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial in adults. *Neuropsychopharmacology.* 2019;40(12):2745–2752. doi: [10.1089/cap.2018.0083](https://doi.org/10.1089/cap.2018.0083)
42. Wigal SB, Hopkins SC, Koblan KS, Childress A, Kent JM, Tsai J, Hsu J, Loebel A, Goldman R. Efficacy and Safety of Dasotraline in Children with ADHD: A Laboratory Classroom Study. *Atten Disord.* 2020;24(2):192–204. doi: [10.1177/1087054719864644](https://doi.org/10.1177/1087054719864644) PMID: 31375051; PMID: PMC8129465.
43. Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. A trial evaluating the long-term safety and tolerability of centanafadine sustained-release tablets in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. 2018 June 28 [last updated 2020 Jan 31; no results posted; cited 2020 Apr 21]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. 2000.
44. Suwała J, Machowska M, Wiela-Hojeńska A. Venlafaxine pharmacogenetics: a comprehensive review. *Pharmacogenomics.* 2019;20(11):829–845. doi: [10.2217/pgs-2019-0031](https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0031) PMID: 31368838.
45. Saito T, Yamashita Y, Tomoda A, Okada T, Umeuchi H, Iwamori S, Shinoda S, Mizuno-Yasuhira A, Urano H, Nishino I, Saito K. Using the drug repositioning approach to develop a novel therapy, tipegidine hibenzate sustained-release tablet (TS-141), for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMC Psychiatry.* 2020;20(1):530. doi: [10.1186/s12888-020-02932-2](https://doi.org/10.1186/s12888-020-02932-2) PMID: 33167920; PMID: PMC7653993.
46. Dehbozorgi S, Bagheri S, Moradi K, Shokraee K, Mohammadi MR, Akhondzadeh S. Efficacy and safety of tipegidine as adjunctive therapy in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019;73(11):690–696. doi: [10.1111/pcn.12913](https://doi.org/10.1111/pcn.12913) PMID: 31294924.
47. Biederman J, Lindsten A, Sluth LB, Petersen ML, Ettrup A, Eriksen HF, Fava M. Vortioxetine for attention deficit hyperactivity disorder in adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Psychopharmacol.* 2019;33(4):511–521. doi: [10.1177/0269881119832538](https://doi.org/10.1177/0269881119832538) PMID: 30843450.
48. Заваденко НН, Суворинова НЮ, Малинина ЕВ, Кузенкова ЛМ. Фармакотерапия синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования гопатеновой кислоты. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2017;117(5):39–45. doi: [10.17116/jnevro20171175139-45](https://doi.org/10.17116/jnevro20171175139-45) PMID: 28638029.
Zavadenko NN, Suvorinova NY, Malinina EV, Kuzenkova LM. Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder in children: the results of a multicenter double-blind placebo-controlled study of hopantenic acid. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(5):39–45. (In

- Russ.). doi: [10.17116/jnevro20171175139-45](https://doi.org/10.17116/jnevro20171175139-45) PMID: 28638029.
49. Nourbakhsh B, Revirajan N, Morris B, Cordano C, Creasman J, Manguinao M, Krysko K, Rutatangwa A, Au-vray C, Aljarallah S, Jin C, Mowry E, McCulloch C, Wau-bant E. Safety and efficacy of amantadine, modafinil, and methylphenidate for fatigue in multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, crossover, double-blind trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(1):38–48. doi: [10.1016/S1474-4422\(20\)30354-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30354-9) PMID: 33242419; PMCID: PMC7772747.
 50. Morrow K, Choi S, Young K, Haidar M, Boduch C, Bourgeois JA. Amantadine for the treatment of childhood and adolescent psychiatric symptoms. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2021;34(5):566–570. doi: [10.1080/08998280.2021.1925827](https://doi.org/10.1080/08998280.2021.1925827) PMID: 34456474; PMCID: PMC8366930.
 51. Mohammadzadeh S, Ahangari TK, Yousefi F. The effect of memantine in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Psychopharmacol.* 2019;34(1):e2687. doi: [10.1002/hup.2687](https://doi.org/10.1002/hup.2687) PMID: 30663824.
 52. Azevedo RSS, de Sousa JR, Araujo MTF, Martins Filho AJ, de Alcantara BN, Araujo FMC, Queiroz MGL, Cruz ACR, Vasconcelos BHB, Chiang JO, Martins LC, Casseb LMN, da Silva EV, Carvalho VL, Vasconcelos BCB, Rodrigues SG, Oliveira CS, Quaresma JAS, Vasconcelos PFC. In situ immune response and mechanisms of cell damage in central nervous system of fatal cases microcephaly by Zika virus. *Sci Rep.* 2018;8(1):1. doi: [10.1038/s41598-017-17765-5](https://doi.org/10.1038/s41598-017-17765-5) PMID: 29311619; PMCID: PMC5758755.
 53. Rzepka-Migut B, Paprocka J. Efficacy and Safety of Melatonin Treatment in Children with Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder — A Review of the Literature. *Brain Sci.* 2020;10(4):219. doi: [10.3390/brainsci10040219](https://doi.org/10.3390/brainsci10040219) PMID: 32272607; PMCID: PMC7226342.
 54. Naguy A, Alamiri B. Agomelatine Use in Child and Adolescent Psychiatry. *Am J Ther.* 2020;27(5):e556–e558. doi: [10.1097/MJT.0000000000000830](https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000830) PMID: 30074532.
 55. Martel JC, Gatti McArthur S. Dopamine Receptor Subtypes, Physiology and Pharmacology: New Ligands and Concepts in Schizophrenia. *Front Pharmacol.* 2020;11:1003. doi: [10.3389/fphar.2020.01003](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01003) PMID: 32765257; PMCID: PMC7379027.
 56. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Washington DC.2022. DSM Library. URL: <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425787> (available 11.09.2022).

Сведения об авторах

Асие Наримановна Усеинова, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра базисной и клинической фармакологии, институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0725-5455>
mametova.as@mail.ru

Елена Александровна Егорова, кандидат фармацевтических наук, доцент, кафедра базисной и клинической фармакологии, институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4012-2523>
egorovapharm@mail.ru

София Павловна Марьяненко, студентка 5-го курса, институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0765-5336>
sofiya-maryanenko@mail.ru

Information about the authors

Asie N. Useinova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Basic and Clinical Pharmacology, Institute “Medical Academy named S.I. Georgievsky” FGAEI HO “KFU named V.I. Vernadsky”, Simferopol, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0725-5455>
mametova.as@mail.ru

Elena A. Egorova, Cand. of Sci. (Pharm.), Associate Professor, Department of Basic and Clinical Pharmacology, Institute “Medical Academy named S.I. Georgievsky” FGAEI HO “KFU named V.I. Vernadsky”, Simferopol, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4012-2523>
egorovapharm@mail.ru

Sofia P. Maryanenko, Fifth Year Student, General Medicine, Institute “Medical Academy named S.I. Georgievsky” FGAEI HO “KFU named V.I. Vernadsky”, Simferopol, Russia, <https://orcid.org/0003-0765-5336>
sofiya-maryanenko@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Дата поступления 12.10.2022
Received 12.10.2022

Дата рецензии 02.05.2023
Revised 02.05.2023

Дата принятия 20.07.2023
Accepted for publication 20.07.2023