

УДК 61

DOI 10.21661/r-553345

Заика В.Г., Дубатова И.В., Анцыборов А.В.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ СИНДРОМА ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ И ГИПЕРАКТИВНОСТИ

***Аннотация:** синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) является широко распространенным тяжелым нейробиологическим расстройством, возникающим в детском и подростковом возрасте, оказывающим негативное влияние на социальное функционирование во взрослом периоде. В настоящее время существует несколько стратегий терапии данного расстройства. В связи с постоянным расширением спектра доступных лекарственных препаратов врачам практического звена становится все затруднительнее выбирать тактику терапии и расставлять приоритеты в процессе лечения. Целью настоящего обзора является систематизация научно-обоснованных данных литературы по лечению СДВГ, основанных на принципах доказательной медицины. В рамках обзора рассмотрены основные механизмы действия применяющихся лекарственных средств, роль немедикаментозных методов лечения, а также не получившие широкого распространения лекарственные препараты. Обсуждаются наиболее релевантные подходы к лечению, подтвержденные своей эффективностью и безопасностью.*

***Ключевые слова:** СДВГ, доказательная медицина, фармакотерапия, лекарственные препараты, механизм действия, побочные эффекты, психотерапия.*

Zaika V.G., Dubatova I.V., Andrei V.A.

EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY OF ADHD

***Abstract:** attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a widespread, severe neurobiological disorder that occurs in childhood and adolescence and has a negative impact on social functioning in adulthood. Currently, there are several strategies for the treatment of ADHD including pharmacotherapy and psychotherapeutic interventions. Due to the expansion of the range of available drugs, for practical doctors to*

choose the tactics of therapy and to set priorities in the treatment process becomes more challenging. The aim of this review is to systematize the evidence-based literature on the treatment of ADHD, based on the principles of evidence-based medicine. The review considers the main mechanisms of action of the drugs used, the role of non-drug methods of treatment, as well as drugs that are not widely used. The most relevant treatment approaches, which have been proven to be effective and safe, are discussed.

Keywords: *ADHD, treatment, drugs, pharmacotherapy, evidence-based medicine, mechanism of action, side effects, psychotherapy.*

Введение

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) – это нейробиологическое расстройство, диагностируемое у большого числа детей, подростков и взрослых во всем мире [1]. Исследования, проведенные в прошлом столетии, создали прочную научную базу для современного понимания этиологии, эпидемиологии и лечения данного расстройства [2]. Согласно заявлению совета по научным исследованиям Американской медицинской ассоциации 1998 года: «СДВГ является одним из наиболее изученных на сегодняшний заболеваний в медицине, а накопленные научные данные о данной патологии гораздо более убедительны, чем таковые в отношении других заболеваний» [3]. Авторы главы, посвященной СДВГ практического руководства по детской и подростковой психиатрии Американской Академии Детской и подростковой психиатрии (AACAP) редакции 2007 года, пишут: «Несмотря на то, что ученые и клиницисты всего мира до настоящего времени обсуждают наиболее оптимальные способы диагностики и лечения СДВГ в профессиональном сообществе уже дано не спорят о том, что СДВГ является «первичным» нейробиологическим расстройством, способным вызывать различные по тяжести нарушения как в детском/подростковом, так и во взрослом возрасте» [4]. Биологическая основа СДВГ подтверждается данными нейropsychологических, нейровизуальных и генетических исследований [5]. Согласно результатам исследований при СДВГ прослеживается четкая корреляция дефицита исполнительного функционирования, реакций

торможения, концентрации внимания, рабочей памяти и способности к планированию с определенными областями головного мозга [6]. Исследования структуры головного мозга детей со СДВГ в среднем демонстрирует значимое уменьшение объема мозга, чем у детей контрольной группы того же возраста [7; 8]. В ряде исследований отмечаются меньшие размеры мозжечка наряду с уменьшением общего объема головного мозга [9–11]. Существуют убедительные доказательства того, что основной причиной возникновения СДВГ является генетическая предрасположенность, с предполагаемой частотой наследования до 76% [12]. Родители детей с диагнозом СДВГ от 2 до 8 раз чаще сами страдают от данного расстройства. Подобный риск одинаков для братьев и сестер, страдающих СДВГ детей [13]. Согласно различным данным, СДВГ встречается у 3–7% детей [14]. По данным других исследований частота распространенности СДВГ в популяции достигает от 7–12% [15; 16]. Несмотря на то, что диагноз СДВГ чаще всего выносится в качестве основного у детей в возрасте от 7 до 10 лет, проявление первых симптомов и нарушений можно наблюдать у детей в возрасте от 3 лет [17]. Проведенные эпидемиологические исследования демонстрируют, что от 2% до 6% детей дошкольного возраста соответствуют диагностическим критериям СДВГ [18; 19]. Дети с установленным диагнозом СДВГ в раннем возрасте в 60–85% случаев соответствуют критериям расстройства в подростковом возрасте. У 60% пациентов симптомы СДВГ наблюдаются во взрослом периоде [20–22]. Дифференциальная диагностика СДВГ с коморбидными расстройствами должна проводиться наиболее тщательно с учетом всех факторов. Поведение, характерное нормальному развитию ребенка, может быть неверно трактоваться как СДВГ, если поведенческий рисунок не рассматривать в контексте, соответствующем возрасту [23]. Различные нарушения развития, нарушения способности к обучению, умственная отсталость, нарушения слуха или зрения, а также ряд соматических проблем, таких как гипертиреоз, парциальные комплексные припадки, отравление солями тяжелых металлов, могут «имитировать» клинику СДВГ [24; 25]. Некоторые проявления симптомов нарушенного внимания, гиперактивности и импульсивности могут свидетельствовать о наличии депрессии

или тревожных расстройств, злоупотреблении различными ПАВ или биполярном расстройстве в детском и подростковом возрасте [26; 27]. Диагностические критерии СДВГ требуют наличия в состоянии как минимум 6 из 9 симптомов, соответствующих нарушениям внимания и/или 6 из 9 симптомов, соответствующих клинике гиперактивности/импульсивности, наблюдающихся в возрасте до 7 лет. Имеющиеся симптомы должны приводить к клинически значимым нарушениям в социальной, академической и/или других видах деятельности [28; 29]. Дети дошкольного возраста с установленным диагнозом СДВГ наиболее подвержены рискам возникновения академических, социальных, поведенческих и семейных проблем [30; 31]. Дети с СДВГ демонстрируют высокие показатели возникновения несчастных случаев, различных травм [32; 33] и внешней агрессии [34]. Дети школьного возраста с установленным диагнозом СДВГ сталкиваются с большими трудностями в общении со сверстниками в выполнении учебных заданий, частыми конфликтами с родителями, в сравнении с контрольной группой сверстников, без клиники СДВГ [35]. Подростки с аналогичными проблемами демонстрируют высокие показатели употребления и злоупотребления различными ПАВ, совершения различных по тяжести дорожно-транспортных происшествий, ранней беременности и заболеваний, передающихся половым путем [36]. Две трети детей с диагнозом СДВГ имеют как минимум одно сопутствующее психиатрическое расстройство [37]. Результаты многочисленных исследований демонстрируют, что только 31% детей и подростков встречается т.н. «чистый» СДВГ. У 40% отмечалось сочетание СДВГ и оппозиционно-вызывающего расстройства, 38% обследованных демонстрировали сочетание расстройств тревожного спектра/расстройств настроения и СДВГ, а у 14% было выявлено сочетание СДВГ и расстройств поведения, возникающих в возрасте до 18 лет [38–40]. Основные практические рекомендации (Таблица 1) по фармакотерапии СДВГ зачастую сводятся к комбинации лекарственных средств и психотерапевтических методик [41; 42]. Следует особо отметить, что если предпочтение отдается фармакотерапии, то выбранные препараты должны быть разрешены к применению в детском и подростковом возрасте [43]. Согласно современным подходам, если

эффект от лекарственной терапии является стабильным и практически полностью нормализует функционирование пациента, в этих случаях применение только лекарственных препаратов (без психотерапии) может быть достаточно [44; 45]. При этом Американская Ассоциация Педиатров (AAP) в своем руководстве по клинической практике для лечения СДВГ у детей рекомендует начинать процесс терапии (особенно у детей младшего возраста) с применения психотерапевтических методик [46,47].

Практическая фармакотерапия синдрома дефицита внимания и гиперактивности

Таблица 1

Практические рекомендации по фармакотерапии СДВГ [48]

1. Оценка и диагностика состояния пациента, должны носить всесторонний характер, учитывающий индивидуальные особенности развития, и средовые влияния.
2. Психотерапевтические методики должны предшествовать началу фармакотерапии и должны продолжаться применяться на фоне приема лекарств.
3. Фармакотерапевтическую интервенцию следует рассматривать исключительно в контексте клинического диагноза, с учетом степени функциональных нарушений.
4. Согласие родителей или ближайших родственников на проведение медикаментозной терапии, оказывает существенное влияние на эффективность последней.
5. Спустя 6 месяцев медикаментозного лечения рекомендуется прекращение приема лекарственных препаратов.
6. Использование дополнительных лекарственных препаратов, с целью коррекции побочных эффектов, не рекомендуется. Как правило, в подобных случаях требуется коррекция применяемых доз основных препаратов.

Согласно клиническим рекомендациям ААСАР (Американская Академия Детской и подростковой психиатрии), поведенческая терапия в изолированном виде (без психофармакотерапии) может быть эффективной лишь в легких случаях СДВГ, а также у детей младшего возраста [49].

Терапия первой линии при СДВГ

Роль фармакотерапии в качестве терапевтического метода первой линии лечения СДВГ отражена во множестве практических руководств и данных исследований [50–54]. Применение психостимуляторов для терапии СДВГ опирается на многолетние данные об эффективности данного класса лекарственных средств, основанных на результатах большого количества контролируемых

исследований, проведенных в период с 1930-х по 1990-е годы прошлого столетия вплоть до настоящего времени [55–61]. База данных, основанная на показателях безопасности и клинической эффективности психостимуляторов у детей с диагнозом СДВГ как при непродолжительном, так и длительном применении данного класса препаратов продолжает неуклонно расти. На сегодняшний день накоплены данные не только о детях школьного возраста, страдающих СДВГ, но и в отношении детей дошкольного возраста и подростков с аналогичным диагнозом [56; 62–64]. За последние годы увеличилось количество публикаций, указывающих на эффективность препаратов, не относящихся к классу психостимуляторов при терапии СДВГ [65–68]. Данные метаанализов посвященные исследованию эффективности атомоксетина в сравнении с психостимуляторами, доказывают наличие стойкого клинического эффекта при применении атомоксетина, сопоставимый с таковым при применении «классических» психостимуляторов, одобренных FDA для терапии СДВГ [69–71]. В рамках исследований Атомоксетин продемонстрировал величину клинического эффекта 0,62, которая является средним показателем в сравнении с 0,91 и 0,95 для психостимуляторов короткого и пролонгированного действия, соответственно [72; 73]. В Таблице 2 представлены сводные данные о препаратах, одобренных для лечения СДВГ в США, странах Европы и России.

Таблица 2

Лекарственные препараты, одобренные для терапии синдрома дефицита внимания и гиперактивности [53; 74–77]

Препарат	Форма выпуска	Длительность действия	Торговое название
Метилфенидат (не зарегистрирован в РФ)	раствор	4 часа	Метилин
	жевательные таблетки	4 часа	Метилин
	таблетки	4 часа	Риталин
	таблетки пролонгированного действия	до 8 часов	Риталин-ретард
	капсулы	7–8 часов	Метадат ER, Метилин ER, Риталин LA

Окончание таблицы 2

	капсулы пролонгированного действия	до 12 часов	Концерта
	трансдермальная терапевтическая система	12 часов	Дэйтрона
d-Метилфенидат (не зарегистрирован в РФ)	таблетки	4 часа	Фокалин
	капсулы пролонгированного действия	до 12 часов	Фокалин-пролонг
Амфетамин (не зарегистрирован/запрещен в РФ)	таблетки	6 часов	Аддералл
	капсулы пролонгированного действия	10 часов	Аддералл-пролонг
d-Амфетамин (не зарегистрирован/запрещен в РФ)	таблетки	4 часа	Декседрин, Декстростат
	гранулированные капсулы	10 часов	Декседрин в гранулах
Лиздексамфетамин (не зарегистрирован/запрещен в РФ)	капсулы	10 часов	Виванс
Атомоксетин (зарегистрирован в РФ)	капсулы	24 часа	Страттера
Гуанфацин-пролонг (зарегистрирован в РФ)	таблетки	8–12 часов	Эстулик
Клонидин-пролонг (зарегистрирован в РФ)	таблетки	12 часов	Клофелин

Психостимуляторы

Психостимуляторы исторически считаются группой лекарственных средств первой линии терапии СДВГ. Около 75% детей реагируют на любой препарат из данной группы. В особых случаях, около 80–90% пациентов отвечают на применение двух различных психостимуляторов, назначаемых последовательно [78; 79]. В настоящее время широко используются препараты с пролонгированным действием с оптимизации графика приема лекарств. Данный подход обеспечивает оптимальный режим терапевтического вмешательства [80]. В некоторых случаях может потребоваться сочетание препаратов короткого и пролонгированного действия, подобранных индивидуально, в адекватных дозировках, в

соответствии с профилем переносимости ребенка. Практически все психостимуляторы, одобренные в настоящее время для лечения СДВГ, являются производными либо метилфенидата, либо амфетамина. Данные вещества оказывают действие путем усиления нейротрансмиссии дофамина и, в меньшей степени, норэпинефрина [81]. Результаты исследований, проведенных среди детей, подростков и взрослых с установленным диагнозом СДВГ демонстрируют что 65–75% пациентов чаще всего положительно реагируют на применение психостимуляторов в процессе терапии в сравнении с 4–30%, получавших плацебо [82,83]. Многолетние исследования демонстрируют хорошую переносимость и клиническую эффективность Метилфенидата короткого действия. В рамках рандомизированного исследования участвовали 579 детей в возрасте от 7 до 9,9 лет с сочетанным вариантом СДВГ (дефицит внимания + гиперактивность). Индивидуальный подбор доз осуществлялся по данным оценочных шкал, заполненных родителями и учителями, а также на основании индивидуального профиля переносимости. У детей из группы, где применялась только фармакотерапия, средние дозы препарата составили $32,1 \pm 15,4$ мг/кг/сут. В группе, где применялись психотерапевтические методики в сочетании с психофармакотерапией средние дозы находились в диапазонах $28,9 \pm 13,7$ мг/кг/сут [84]. Данные фармакокинетических исследований демонстрируют более медленный клиренс от однократного приема метилфенидата у детей в возрасте 4–5 лет в сравнении с детьми школьного возраста [85]. Индивидуальная переносимость психостимуляторов, по данным различных авторов, подвержена т.н. «возрастной изменчивости»: у детей младшего возраста наблюдается больше побочных эффектов со стороны психики (раздражительность, трудности самоконтроля, плаксивость) в сравнении с детьми школьного возраста [86–88]. Таким образом, в процессе лечения детей дошкольного возраста с диагнозом СДВГ рекомендуется более медленное титрование доз препарата, тщательный мониторинг плазменной концентрации активного вещества и применение меньших доз психостимуляторов [89; 90].

Побочные эффекты, связанные с приемом психостимуляторов.

Практически все представленные на фармацевтическом рынке психостимуляторы имеют сходные профили побочных эффектов [91]. Увеличение времени латентности сна, снижение аппетита, снижение массы тела, головные боли, нарушения со стороны ЖКТ и ССС являются общими побочными эффектами. Нарушения в эмоциональной сфере в виде эмоциональной гиперестезии или «раздражительной слабости» часто наблюдается у детей младшего возраста [92]. Проблемы, возникающие со стороны сердечно-сосудистой деятельности при фармакотерапии СДВГ, привели к разработке стандартизированных рекомендаций оценки соматического статуса пациентов перед началом лечения, выбора конкретного препарата и мер мониторинга фармакотерапии. В данных рекомендациях много внимания уделено возможным рискам для детей, имеющих структурные сердечно-сосудистые нарушения. Следует особо отметить, что изменения сердечного ритма и артериального давления могут наблюдаться у «потенциально здоровых» детей с диагнозом СДВГ. Согласно данным исследования, проведенного в течение нескольких лет, фармакотерапия пациентов с СДВГ, была неразрывно связана с увеличением числа посещений отделений неотложной помощи на 20%, и посещением кардиолога по поводу различных нарушений сердечной деятельности на 21% [43]. По данным Gould et al., (2009), что частота внезапной смерти у детей и подростков, принимающих психостимуляторы, была сопоставима с данными в общей популяции. В период между 1992–2005 гг. было зарегистрировано 11 случаев внезапной смерти [93]. При сопоставлении данных по методу «случай-контроль», тесная связь при лечении психостимуляторами и развитием внезапной смерти наблюдалась при сравнении данных 564 сообщений о внезапной смерти пациентов в возрасте от 7 до 19 лет со смертельными случаями 564 пациентов того же возраста, которые погибли в результате дорожно-транспортных происшествий (соотношение шансов 7,4, доверительный интервал 95% (CI) 1.4–74.9) [93]. Американская ассоциация педиатров (AAP) рекомендует детальное физикальное и лабораторное обследование детей до начала терапии СДВГ. Тщательный сбор анамнеза, с акцентом на имеющиеся проблемы со

стороны ССД, судорожных нарушений или семейной истории случаев внезапной смерти у детей или лиц молодого возраста, наряду с анализом ЭКГ, всегда должен предшествовать процессу терапии [94].

Атомоксетин

Атомоксетин избирательно блокирует реаптейк в норадренергических нейронах, стал первым препаратом не обладающим психостимулирующим действием, одобренным FDA для терапии СДВГ. Результаты многих больших исследований продемонстрировано значимое улучшение симптомов СДВГ при применении атомоксетина в сравнении с плацебо [69; 95; 96]. Большинство клинических испытаний атомоксетина предоставили убедительные доказательства, подтверждающие безопасность данного вещества и его клиническую эффективность в терапии СДВГ у детей, подростков и взрослых [71; 97–99]. Одобренные FDA терапевтические дозы Атомоксетина составляют от 1,2 мг/кг/сут. Данное усредненное значение было получено после исследования дифференцированных дозозависимых реакций на атомоксетин, находящихся в диапазоне от 0,5 мг/кг/сут., до 1,2 мг/кг/сутки. При этом, значимых изменений в диапазоне доз от 1,2 мг/кг/сут., до 1,8 мг/кг/сут., в редукции основных симптомов СДВГ не отмечалось. Улучшение психосоциального функционирования пациентов наблюдалось при увеличении дозы Атомоксетина до 1,8 мг/кг/сут. без возникновения дополнительных побочных эффектов [100–102]. Атомоксетин не разрешен к применению у детей, не достигших возраста 6 лет. Несмотря на это, существуют исследования, в рамках которых изучалась возможность применения атомоксетина у детей в возрасте 5 и 6 лет. При этом средняя суточная доза Атомоксетина составляла 1,38 мг/кг. Несмотря на статистически значимое улучшение симптомов СДВГ, у детей продолжали иметь место основные нарушения свойственные данному расстройству, что указывало на необходимость коррекции доз препарата [103; 104].

Побочные эффекты, связанные с приемом Атомоксетина.

К первичным острым побочным эффектам атомоксетина относятся следующие нарушения: гиперседация, снижение аппетита, тошнота, рвота,

раздражительность, головные боли. При анализе эффективности и переносимости атомоксетина у детей младшего и старшего возраста не отмечалось значимых различий в профиле побочных эффектов или индивидуальных реакций чувствительности [73]. При терапии Атомоксетином необходимо помнить о возможном гепатотоксичном действии препарата. По мнению некоторых авторов при терапии Атомоксетином возможно развитие повышенного риска самоубийства у пациентов с коморбидной патологией [66; 105; 106]. При этом ни в одном современном исследовании, достоверных данных о прямой связи приема Атомоксетина и суицидальных действий не приводится [107–109]. Имеющиеся данные привели к дополнениям существующих клинических рекомендаций по лечению СДВГ, заключающихся в прекращении приема атомоксетина при возникновении желтухи или повышении уровня печеночных ферментов [110; 111].

A₂ агонисты

Препараты группы A₂-агонистов, к которым относятся Клонидин и Гуанфацин в последние годы стали часто использоваться в качестве лекарственных средств второй линии или дополнения основной терапии СДВГ в ряде стран Европы и США. В РФ использование данных препаратов не получило широкого распространения из-за отсутствия клинических рекомендаций лечения СДВГ, основанных на принципах доказательной медицины. Международные исследования, посвященные изучению сравнения различных терапевтических схем совместного использования лекарственных препаратов первой и второй линии в США и европейских странах (где редко используются α₂-адренергические препараты), демонстрируют противоречивые результаты [101; 112; 113]. В частности, было доказано, что клонидин способен уменьшать степень выраженности симптомов СДВГ у пациентов с коморбидными расстройствами (тики, агрессивное поведение). Назначение Клонидина короткого действия требует распределение суточной дозы в течение дня [66]. На фармацевтическом рынке США Клонидин доступен в виде трансдермального пластыря, что позволяет применять его раз в неделю. В сентябре 2010 года FDA одобрило препарат с пролонгированным действием Carvay ТМ (Клонидин гидрохлорид) для лечения СДВГ у детей и

подростков в возрасте 6 до 17 лет. Препарат был одобрен как в качестве монотерапии СДВГ, так и в сочетании с психостимулятором [114]. Гуанфацин является более селективным агонистом α_2 -адренергических рецепторов, обладающим меньшим седативным эффектом и более длительным действием [115]. Исследование применения Гуанфацина с короткого действия в терапии СДВГ продемонстрировало улучшение симптомов гиперактивности и нарушенного внимания. При этом было отмечено, что кратковременный седативный эффект, является наиболее частым побочным действием данного средства терапии [116]. В рамках других исследований доказана клиническая эффективность и хорошая переносимость Гуанфацина при терапии СДВГ с сопутствующим синдромом Туретта [117; 118]. Пролонгированная форма Гуанфацина была одобрена FDA в 2009 году в качестве монотерапии для лечения СДВГ у детей по результатам контролируемых испытаний (исследование 1: $n = 345$, возраст 6–17 лет; исследование 2: $n = 324$, возраст 6–17 лет). Возникновение побочных эффектов напрямую зависело от дозы препарата. Наиболее распространенными побочными эффектами, возникающими в процессе терапии, были: головная боль, сонливость в дневные часы, повышенная утомляемость, гиперседация, боли в эпигастральной области. Клинически значимых изменений в лабораторных показателях и ЭКГ не отмечалось [119; 120]. Величина дозозависимого эффекта варьировалась в диапазоне от 0,43 до 0,86. Частота ответа составляла 43% для дозы 3 мг. Гуанфацина и 62% для дозы 4 мг [119; 120].

Влияние фармакотерапии на течение и прогноз СДВГ

Преимущества фармакотерапии становятся наиболее очевидны при анализе долгосрочных перспектив редукции основных симптомов СДВГ. Уменьшая нарушения внимания, явления гиперактивности и импульсивность у пациентов с СДВГ возникает больше возможностей для обучения и социализации. Результаты многочисленных исследований демонстрируют, что у детей, получавших психостимуляторы, значительно улучшается внимание во время обучения в школе, становятся реже эпизоды разрушительного поведения, компенсируются проявления вызывающего оппозиционного расстройства [2; 121; 122]. Дети с

установленным диагнозом СДВГ, получавшие психостимуляторы в качестве основной терапии, демонстрируют лучшие результаты в учебе, о чем свидетельствуют данные различных тестов и высокий средний балл по предметам средней школы (GPA) в сравнении детьми с диагнозом СДВГ, которые не получали соответствующего лечения [123; 124]. Данные долгосрочных наблюдений демонстрируют, что преимущества фармакотерапии являются особо заметными в течение первых 2-х лет терапии для большинства пациентов. На третий год наблюдения только 30% пациентов демонстрируют очевидную пользу от медикаментозного лечения [125]. Несмотря на уменьшение основных симптомов СДВГ, в большинстве случаев пациенты демонстрируют невысокие оценки поведения, академической успеваемости и общего социального функционирования в сравнении с группой контроля на протяжении 6-ти и 8-ми лет наблюдения [126].

Продолжительность терапии

Эпидемиологические исследования демонстрируют, что от 2% до 6% детей дошкольного возраста соответствуют диагностическим критериям СДВГ [127]. Согласно различным «консервативным» оценкам, показатели распространенности СДВГ среди детей школьного возраста находятся в диапазоне от 3% до 7% [128; 129]. По мере взросления распространенность СДВГ снижается, но цифры последней остаются значимыми в популяции. По разным оценкам СДВГ диагностируется у 3–4% взрослого населения [15; 130]. Большинство исследований демонстрируют корреляцию между основными симптомами СДВГ у взрослых и различными нарушениями функционирования, включающие в себя: незаконченное среднее специальное или высшее образование, трудности в профессиональной карьере, частые ДТП, различные проблемы с законом, незапланированная беременность, проблемы в межличностных отношениях [131–133]. В настоящее время не получено убедительных доказательств того, что применение психостимуляторов в детском или подростковом возрасте в рамках терапии СДВГ приводит к увеличению/уменьшению рисков развития расстройств, связанных с употреблением различных ПАВ в молодом возрасте [134; 135]. При этом пациенты с СДВГ, получавшие терапию психостимуляторами, демонстрируют

значительно меньший риск развития депрессивных и тревожных расстройств, антисоциального поведения, академических проблем, в сравнении с пациентами с установленным диагнозом СДВГ, которые не получали лечения [39; 136]. В клинических рекомендациях ААСАР (Американской Академии Детской и Подростковой Психиатрии) особо упоминается о необходимости *постоянного лечения* СДВГ с помощью психофармакотерапии. Периодические посещения врача гарантируют, что лечение будет оставаться эффективным, дозировка препаратов будет оптимальной, а побочные эффекты сведены к минимуму. ААСАР рекомендует, чтобы лечение СДВГ было максимально индивидуализированным, а его продолжительность сохранялась до тех пор, пока в состоянии пациента присутствуют те или иные симптомы расстройства [2; 137; 138].

Проблемы фармакорезистентности при лечении СДВГ

Подавляющее большинство пациентов с диагнозом СДВГ демонстрируют положительные клинические ответы, как правило на один из одобренных препаратов для фармакотерапии СДВГ. Если в процессе терапии возникает ситуация, когда нет клинического ответа, но при этом соблюдены все параметры протокола лечения (адекватная продолжительность терапии и оптимальная доза препарата/препаратов), то в подобных случаях необходима верификация существующего диагноза СДВГ и повторное обследование на предмет диагностики коморбидных расстройств [139–141]. Если в качестве коморбидных расстройств выступают нарушение способности к обучению, различные нарушения развития и других психические расстройства, то данная ситуация может оказывать существенное влияние на процесс терапии и/или усложнять лечебную тактику [25; 142; 143]. Лекарственные препараты, не одобренные FDA для терапии СДВГ (например, трициклические антидепрессанты) могут включаться в схему лечения в тех случаях, если препараты с большей доказательной базой либо неэффективны, либо противопоказаны по соматическому состоянию пациента [144; 145]. В некоторых случаях комбинированная терапия в сочетании с одобренными FDA препаратами и/или не одобренными лекарственными средствами может быть клинически обоснованным подходом [146]. Врачам практического звена

необходимо помнить о том, что использование лекарственных препаратов, не одобренных для лечения СДВГ и лечение пациентов более чем одним лекарственным средством одновременно ведет к значительному повышению потенциальных рисков развития серьезных побочных эффектов. Данные риски, наряду с другими вариантами лечения, должны обсуждаться как с самим пациентом, так и его близкими. При возникновении подобных ситуаций необходим тщательный мониторинг соматического состояния больного на всех этапах лечения [147].

Заключение

На сегодняшний день СДВГ является одним из наиболее изученных расстройств в психиатрии. Как правило диагноз впервые устанавливается в детском возрасте, однако в случаях неверной диагностики, течение и прогноз СДВГ по мере взросления ухудшается. По мере накопления данных, которые описывают нейробиологические механизмы данного расстройства, стоящие за исторически «выверенным поведенческим» диагнозом, признание роли фармакотерапии значительно возросло как применительно к детям дошкольного возраста, так и для взрослых пациентов. Современные руководства, подобные рекомендациям ААСАР, дают четкие рекомендации практикующему врачу для диагностики, лечения и мониторинга пациентов с СДВГ, таким образом, чтобы максимально повысить эффективность, переносимость и, в конечном итоге, социальное функционирование пациента вне зависимости от возраста. По мере выхода на фармацевтический рынок различных психостимуляторов и других эффективных лекарственных средств врачи и пациенты все равно будут сталкиваться с проблемой низкого клинического ответа на терапию. В последние годы растет количество исследований препаратов, не относящихся к классу психостимуляторов для применения в процессе терапии СДВГ. Изучение потенциальных «дифференцированных ответов», препаратов различных классов, в конечном итоге, приносит много пользы врачам практического звена относительно выбора рациональной фармакотерапии для конкретного пациента. Надлежащая диагностика, своевременное информированное пациентов и их родных о возможной терапевтической тактике, назначение для лечения одобренных препаратов с доказанной

эффективностью, клинический мониторинг процесса терапии могут помочь оптимизировать результаты лечения СДВГ.

Конфликт интересов: конфликт интересов отсутствует.

Финансирование: исследование проводилось без финансовой поддержки.

References

1. Pliszka, S. R. Is There Long-Term Benefit from Stimulant Treatment for ADHD? American Journal of Psychiatry. -2019.-Vol.176(9). – p.685–686
2. Lenzi F. et al. Pharmacotherapy of emotional dysregulation in adults with ADHD: a systematic review and meta-analysis //Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2018. -Vol. 84. -p. 359–367
3. Goldman L. S. et al. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents //Jama. – 1998. – Vol. 279. – №. 14. -p. 1100–1107
4. Pliszka S. et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder //Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 2007. – Vol. 46. – №. 7. -p. 894–921
5. Aksoy U. M. What does current Literature tell us for the aetiology of ADHD? //Klinik Psikofarmakoloji Bulteni. – 2018. -Vol. 28. -p. 313–314
6. Sokunbi M. O. Children with ADHD exhibit lower fMRI spectral exponent than their typically developing counterparts. – Organisation for Human Brain Mapping (OHBM), USA., 2018
7. Sen B. et al. A general prediction model for the detection of ADHD and Autism using structural and functional MRI //PloS one. – 2018. -Vol. 13. – №. 4. -p. e0194856
8. Semrud-Clikeman M. et al. Regional volumetric differences based on structural MRI in children with two subtypes of ADHD and controls //Journal of attention disorders. – 2017. -Vol. 21. – №. 12. – p. 1040–1049
9. Wyciszkievicz A., Pawlak M. A., Krawiec K. Cerebellar Volume in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Replication Study //Journal of child neurology. – 2017. -Vol. 32. – №. 2. -p. 215–221

10. Shaw P. et al. 99. A Large-Scale Study of Cortical and Cerebellar Morphology in ADHD across the Life span: An ENIGMA-ADHD Collaboration //Biological Psychiatry. – 2017. – T. 81. – №. 10. -p. S41-S42
11. Jagger-Rickels A. C., Kibby M. Y., Constance J. M. Global gray matter morphometry differences between children with reading disability, ADHD, and comorbid reading disability/ADHD //Brain and language. – 2018. – Vol. 185. -p. 54–66
12. Azeredo A., Moreira D., Barbosa F. ADHD, CD, and ODD: Systematic review of genetic and environmental risk factors //Research in developmental disabilities. – 2018. -Vol. 82. -p. 10–19
13. van Lieshout M. et al. The course of neurocognitive functioning and prediction of behavioral outcome of ADHD affected and unaffected siblings //Journal of abnormal child psychology. – 2019. -Vol. 47. – №. 3. -p. 405–419
14. Stein D. S., Harstad E. B., Barbaresi W. J. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) //Care of Adults with Chronic Childhood Conditions. – Springer, Cham, 2016. -p. 39–51
15. dos Santos Nobre J. P. et al. Characterization of Epidemiological ADHD Studies: A Systematic Review //Psychology. – 2017. -Vol. 8. – №. 03. -p. 412
16. Bob P., Konicarova J. Definition, Diagnosis and Epidemiology of Attention Deficit and Hyperactivity Disorder //ADHD, Stress, and Development. – Springer, Cham, 2018. -p. 1–10
17. O'Neill S. et al. Preschool predictors of ADHD symptoms and impairment during childhood and adolescence //Current psychiatry reports. – 2017. -Vol. 19. – №. 12. -p. 95
18. Coghill D. et al. The Age of Onset of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder //Age of Onset of Mental Disorders. – Springer, Cham, 2019. -p. 217–236
19. Becker K. et al. Individualized stepwise adaptive treatment for 3–6-year-old preschool children impaired by attention-deficit/hyperactivity disorder (ESCA preschool): study protocol of an adaptive intervention study including two randomised controlled trials within the consortium ESCA life //Trials. – 2020. -Vol. 21. – №. 1. -p. 1–19

20. Wender P. H., Tomb D. A. ADHD: A guide to understanding symptoms, causes, diagnosis, treatment, and changes over time in children, adolescents, and adults. – Oxford University Press, 2016
21. Daly B. P., Nicholls E., Brown R. T. ADHD in Adults. – Hogrefe Publishing, 2016
22. Semeijn E. J. et al. Lifetime stability of ADHD symptoms in older adults //ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders. – 2016. -Vol. 8. – №. 1. -p. 13–20
23. Fisher T. et al. ADHD in the aging population: a new differential diagnosis? //Harefuah. – 2019. -Vol. 158. – №. 6. -p. 347
24. Gunes S. Diagnostic confounding: is it absence epilepsy or ADHD? //Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences. – 2017. -Vol. 30. – №. 4. -p. 391
25. Drechsler R. et al. ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents //Neuropediatrics. – 2020. – C. Epub ahead of print
26. Ryder J. G., Silva J. M. Mood Disturbance in ADHD Due to a General Medical Condition //Moodiness in ADHD. – Springer, Cham, 2018. -p. 25–38
27. Paucke M. et al. Attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) and comorbid mental disorders: ADHD-specific self-rating scales in differential diagnostics //Der Nervenarzt. – 2018. -Vol. 89. – №. 11. -p. 1287–1293
28. Young J. L., Goodman D. W. Adult attention-deficit/hyperactivity disorder diagnosis, management, and treatment in the DSM-5 era //The primary care companion for CNS disorders. – 2016. -Vol. 18. – №. 6
29. Rigler T. et al. New DSM-5 criteria for ADHD-Does it matter? //Comprehensive psychiatry. – 2016. -Vol. 68. -p. 56–59; Bange F. ADHD: current diagnostic criteria //Médecine thérapeutique/Pédiatrie. – 2016. -Vol. 19. – №. 3. -p. 191–194
30. Tamm L., Epstein J. N., Becker S. P. A preliminary investigation of reaction time variability in relation to social functioning in children evaluated for ADHD //Child neuropsychology. – 2019. -Vol. 25. – №. 7. -p. 885–898

31. Zhao X. et al. Family burden of raising a child with ADHD //Journal of Abnormal Child Psychology. – 2019. -Vol. 47. – №. 8. -p. 1327–1338
32. Wolff S. et al. Accident patterns in trauma surgery patients with and without self-reported ADHD //Journal of neural transmission. – 2019. -Vol. 126. – №. 9. -p. 1163–1173
33. Kittel-Schneider S. et al. Prevalence of ADHD in accident victims: results of the PRADA study //Journal of clinical medicine. – 2019. -Vol. 8. – №. 10. -p. 1643
34. Mogavero F., Jager A., Glennon J. C. Clock genes, ADHD and aggression //Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2018. -Vol. 91. -p. 51–68
35. Eadeh H. M. et al. Longitudinal evaluation of the role of academic and social impairment and parent-adolescent conflict in the development of depression in adolescents with ADHD //Journal of child and family studies. – 2017. -Vol. 26. – №. 9. -p. 2374–2385
36. Barkley R. A., Fischer M. The Milwaukee Longitudinal Study of Hyperactive (ADHD) Children //Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Adult Outcome and Its Predictors. – 2017. -p. 63
37. Bendiksen B. et al. Co-occurrence of ODD and CD in preschool children with symptoms of ADHD //Journal of attention disorders. – 2017. – Vol. 21. – №. 9. -p. 741–752
38. Harvey E. A., Breaux R. P., Lugo-Candelas C. I. Early development of comorbidity between symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional defiant disorder (ODD) //Journal of abnormal psychology. – 2016. -Vol. 125. – №. 2. -p. 154
39. Baweja R., Waxmonsky J. G. Treatment Implications for ADHD Youth with Mood and Anxiety Comorbidity //Current Treatment Options in Psychiatry. – 2018. -Vol. 5. – №. 1. -p. 73–97
40. Sadek J. ADHD and Conduct Disorder (CD) //Clinician's Guide to ADHD Comorbidities in Children and Adolescents. – Springer, Cham, 2019. – p. 47–59
41. Zuddas A. et al. ADHD treatment //Oxford Textbook of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. – 2018. -p. 379

42. Ramsay J. R. The relevance of cognitive distortions in the psychosocial treatment of adult ADHD //Professional Psychology: Research and Practice. – 2017. -Vol. 48. – №. 1. -p. 62
43. Kamimura-Nishimura K. I., Brinkman W. B., Froehlich T. E. Strategies for improving ADHD medication adherence //Current Psychiatry. – 2019. – Vol. 18. – №. 8. -p. 25
44. Feldman M. E., Charach A., Bélanger S. A. ADHD in children and Youth: Part 2-Treatment //Paediatrics & Child Health. – 2018. – Vol. 23. – №. 7. -p. 462–472
45. Hechtman L., Pliszka S. R. New Findings from the Multimodal Treatment of ADHD (MTA) Study Follow-up //66th Annual Meeting. – AACAP, 2019
46. Young C. A. AAP updates ADHD treatment guidelines //Pharmacy Today. – 2019. -Vol. 25. – №. 12. -p. 22
47. Wolraich M. L. et al. ADHD diagnosis and treatment guidelines: a historical perspective //Pediatrics. – 2019. -Vol. 144. – №. 4. -p. e20191682
48. Zappitelli M. Management of ADHD. – 2019
49. Coelho L. F. et al. Group cognitive behavioral therapy for children and adolescents with ADHD //Psicologia: Reflexão e Crítica. – 2017. -Vol. 30
50. Jansen M. NPs' use of guidelines to diagnose and treat childhood ADHD //The Nurse Practitioner. – 2019. -Vol. 44. – №. 7. – p. 37–42
51. Iacobucci G. ADHD: methylphenidate should be first line drug treatment in children, review confirms// British Medical Journal. – 2018.-Vol. 362.-№34.-p.30
52. Arnett A., Stein M. Refining treatment choices for ADHD //The Lancet Psychiatry. – 2018. -Vol. 5. – №. 9. -p. 691–692
53. Mattingly G. W., Wilson J., Rostain A. L. A clinician's guide to ADHD treatment options //Postgraduate medicine. – 2017. -Vol. 129. – №. 7. -p. 657–666
54. Courtabessis E. et al. Clinical factors associated with decision to recommend methylphenidate treatment for children with ADHD in France //European child & adolescent psychiatry. – 2018. -Vol. 27. – №. 3. -p. 367–376

55. Ornoy A., Spivak A. Cost effectiveness of optimal treatment of ADHD in Israel: a suggestion for national policy //Health economics review. – 2019. -Vol. 9. – №. 1. -p. 24
56. Pelham W. E. et al. The effectiveness of short-and long-acting stimulant medications for adolescents with ADHD in a naturalistic secondary school setting //Journal of attention disorders. – 2017. -Vol. 21. – №. 1. -p. 40–45
57. Vallejo Valdivielso M. et al. Effect of stimulant medications on intelligence quotient scores in a Spanish sample of children and adolescents with ADHD //European Neuropsychopharmacology. -2019. -Vol. 29. -p. S435-S435
58. Cortese S. Debate: are stimulant medications for attention-deficit/hyperactivity disorder effective in the long term? //Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. – 2019. -Vol. 58. – №. 10. -p. 936
59. Stevenson R. D., Wolraich M. L. Stimulant medication therapy in the treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder //Pediatric Clinics of North America. – 1989. -Vol. 36. – №. 5. -p. 1183–1197
60. Frankenberger W., Lozar B., Dallas P. The use of stimulant medication to treat Attention Deficit Hyperactive Disorder (ADHD) in elementary school children //Developmental Disabilities Bulletin. – 1990
61. Millichap J. Stimulant Medication for ADHD //Pediatric Neurology Briefs. – 1990. -Vol. 4. – №. 7
62. Clavenna A., Bonati M. Safety and Tolerability of Medications for ADHD //Pharmacovigilance in Psychiatry. – Adis, Cham, 2016. -p. 233–253
63. Kataoka S. H. ADHD among US children and adults: increasing access to care //Psychiatric Services. – 2016. -Vol. 67. – №. 9. -p. 937–937
64. Greydanus D. E., Cates K. W., Sadigh N. Adverse effects of stimulant medications in children and adolescents: focus on drug abuse //International journal of adolescent medicine and health. – 2019. -Vol. 31. – №. 4
65. Kattura R. S., Crismon M. L. Clinically significant interactions with stimulants and other non-stimulants for ADHD //Applied Clinical Pharmacokinetics and

Pharmacodynamics of Psychopharmacological Agents. – Adis, Cham, 2016. -p. 535–549

66. Dittmann R. W. et al. Non-stimulants in the treatment of ADHD //Oxford Textbook of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. – 2018. -p. 393

67. Markowitz J. S., Yu G. Stimulants and other non-stimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) //Applied Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Psychopharmacological Agents. – Adis, Cham, 2016. -p. 303–327

68. Nageye F., Cortese S. Beyond stimulants: a systematic review of randomised controlled trials assessing novel compounds for ADHD //Expert review of neurotherapeutics. – 2019. -Vol. 19. – №. 7. -p. 707–717

69. Hennissen, L., Bakker, M. J., Banaschewski, T., Carucci, S., Coghill, D., Danckaerts, M., Dittmann, R. W., Hollis, C. P., Kovshoff, H., McCarthy, S., et al. Cardiovascular effects of stimulant and non-stimulant medication for children and adolescents with ADHD: A systematic review and meta-analysis of trials of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine. // CNS Drugs. -2017.- Vol.31.- №3.- p.199–215

70. Ravishankar V. et al. The efficacy of atomoxetine in treating adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analysis of controlled trials //Asian Journal of Psychiatry. – 2016. -Vol. 24. -p. 53–58

71. Gayleard J. L., Mychailyszyn M. P. Atomoxetine treatment for children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): a comprehensive meta-analysis of outcomes on parent-rated core symptomatology //ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders. – 2017. -Vol. 9. – №. 3. -p. 149–160

72. Rezaei G. et al. Comparative efficacy of methylphenidate and atomoxetine in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis //Medical journal of the Islamic Republic of Iran. – 2016. -Vol. 30. -p. 325

73. Childress A. C. A critical appraisal of atomoxetine in the management of ADHD //Therapeutics and clinical risk management. – 2016. -Vol. 12. -p. 27

74. Kemper A. R. et al. Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and treatment in children and adolescents. – 2018

75. Panther S. G. et al. Off-label prescribing trends for ADHD medications in very young children //The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics. – 2017. -Vol. 22. – №. 6. -p. 423–429
76. Singh J. Pharmacotherapeutic options for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) //International Journal of Research in Medical Sciences. – 2017. -Vol. 5. – №. 11. -p. 4677
77. Brinkman W. B., Froehlich T. E., Epstein J. N. Medication for Adolescents with ADHD //ADHD in Adolescents: Development, Assessment, and Treatment. – 2019. -p. 391
78. Rajeh A. et al. Interventions in ADHD: A comparative review of stimulant medications and behavioral therapies //Asian journal of psychiatry. – 2017. -Vol. 25. -p. 131–135
79. Corkum P. et al. The Effects of Extended-Release Stimulant Medication on Sleep in Children with ADHD //Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry. – 2020. -Vol. 29. – №. 1. -p. 33
80. Fosco W. D. et al. Baseline performance moderates stimulant effects on cognition in youth with ADHD //Experimental and clinical psychopharmacology. – 2020.
81. Caye A. et al. Treatment strategies for ADHD: An Evidence-based guide to select optimal treatment //Molecular Psychiatry. – 2019. -Vol. 24. – №. 3. -p. 390–408
82. Greenhill L. L. et al. Trajectories of growth associated with long-term stimulant medication in the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder //Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 2019
83. Pliszka, S. R. ADHD and Anxiety: Clinical Implications// Journal of Attention Disorders- 2019.-Vol. 23(3) – p. 203–205
84. Yarmolovsky J. et al. Hot executive control and response to a stimulant in a double-blind randomized trial in children with ADHD //European archives of psychiatry and clinical neuroscience. – 2017. -Vol. 267. – №. 1. -p. 73–82
85. Childress A. et al. Single-dose pharmacokinetics of HLD200, a delayed-release and extended-release methylphenidate formulation, in healthy adults and in

adolescents and children with attention-deficit/hyperactivity disorder //Journal of child and adolescent psychopharmacology. – 2018. -Vol. 28. – №. 1. -p. 10–18

86. Pozzi M. et al. Adverse drug events related to mood and emotion in paediatric patients treated for ADHD: A meta-analysis //Journal of affective disorders. – 2018. -Vol. 238. -p. 161–178

87. Waxmonsky J. G., Wilens T. New Research on the Assessment and Management of the Adverse Events with Central Nervous System Stimulants for the Treatment of ADHD in Children //Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 2018. -Vol. 57. – №. 10. -p. S278

88. Faraone S. V. et al. Practitioner Review: Emotional dysregulation in attention-deficit/hyperactivity disorder-implications for clinical recognition and intervention //Journal of Child Psychology and Psychiatry. – 2019. -Vol. 60. – №. 2. -p. 133–150

89. Hall C. L. et al. The challenges of implementing ADHD clinical guidelines and research best evidence in routine clinical care settings: Delphi survey and mixed-methods study //BJPsych open. – 2016. -Vol. 2. – №. 1. -p. 25–31

90. Taylor E. ADHD Medication in the Longer Term //Zeitschrift für Kinder-und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie. – 2019

91. Inglis S. K. et al. Prospective observational study protocol to investigate long-term adverse effects of methylphenidate in children and adolescents with ADHD: The Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects (ADDUCE) study //BMJ open. – 2016. -Vol. 6. – №. 4

92. Krinzinger H. et al. Neurological and psychiatric adverse effects of long-term methylphenidate treatment in ADHD: A map of the current evidence //Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2019. -Vol. 107. -p. 945–968

93. Gould M. S. et al. Sudden death and use of stimulant medications in youths //American Journal of Psychiatry. – 2009. -Vol. 166. – №. 9. -p. 992–1001

94. Crevier-Quintin E. et al. American Academy of Pediatrics ADHD Clinical Practice Guidelines: Where is the» Neuro» in this Neurobehavioral Disorder? – 2019

95. Hennissen L. et al. Cardiovascular effects of stimulant and non-stimulant medication for children and adolescents with ADHD: a systematic review and meta-analysis of trials of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine //CNS drugs. – 2017. -Vol. 31. – №. 3. -p. 199–215
96. Newcorn J. et al. Methylphenidate vs. Atomoxetine in Youth with ADHD: Comparative Effectiveness and Preference following Treatment with both Medications //Biological Psychiatry. – 2017. -Vol. 81. – №. 10. -p. S346-S347
97. Imagawa H. et al. Treatment patterns, health care resource utilization, and costs in Japanese adults with attention-deficit hyperactivity disorder treated with atomoxetine //Neuropsychiatric disease and treatment. – 2018. – Vol. 14. -p. 611
98. Griffiths K. R. et al. Response inhibition and emotional cognition improved by atomoxetine in children and adolescents with ADHD: the ACTION randomized controlled trial //Journal of psychiatric research. – 2018. -Vol. 102. -p. 57–64
99. Ni H. C. et al. An open-label, randomized trial of methylphenidate and atomoxetine treatment in adults with ADHD //Journal of attention disorders. – 2017. -Vol. 21. – №. 1. -p. 27–39
100. Kowalczyk O. S. et al. Methylphenidate and atomoxetine normalize fronto-parietal underactivation during sustained attention in ADHD adolescents //European Neuropsychopharmacology. – 2019. -Vol. 29. – №. 10. -p. 1102–1116
101. Gregoire-Bottex M., Soe K. Adverse Effects of Non-Stimulant ADHD Drugs: Atomoxetine, Alpha-Agonists //Current Psychopharmacology. – 2018. -Vol. 7. – №. 1. -p. 11–14
102. Rubio Morell B., Hernández Expósito S. Differential long-term medication impact on executive function and delay aversion in ADHD //Applied Neuropsychology: Child. – 2019. -Vol. 8. – №. 2. -p. 140–157
103. Kratochvil C. J. et al. A pilot study of atomoxetine in young children with attention-deficit/hyperactivity disorder //Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. – 2007. -Vol. 17. – №. 2. -p. 175–186

104. Finelli J., Gleason M. M. Psychopharmacologic considerations in early childhood //Clinical Guide to Psychiatric Assessment of Infants and Young Children. – Springer, Cham, 2019. -p. 285–326

105. Reed V. A. et al. The safety of atomoxetine for the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a comprehensive review of over a decade of research //CNS drugs. – 2016. -Vol. 30. – №. 7. -p. 603–628

106. Ryan N., McDougall T. Attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan //British Journal of Mental Health Nursing. – 2017. -Vol. 6. – №. 5. -p. 207–210

107. Linden S. et al. Atomoxetine: no increased suicidal risks in children with ADHD //Reactions. – 2016. -Vol. 1601. -p. 6–14

108. Chang Z. et al. Medication for attention-deficit/hyperactivity disorder and risk for depression: a nationwide longitudinal cohort study //Biological psychiatry. – 2016. -Vol. 80. – №. 12. -p. 916–922

109. Davies M. et al. Use of atomoxetine and suicidal ideation in children and adolescents: Results of an observational cohort study within general practice in England //European Psychiatry. – 2017. -Vol. 39. -p. 11–16

110. Stevens J. R., Rodgers J. J., Stern T. A. Idiosyncratic Adverse Reactions to Psychotropic Medications //Psychiatric Annals. – 2016. -Vol. 46. – №. 8. -p. 456–465

111. Wolraich M. L. et al. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents //Pediatrics. – 2019. -Vol. 144. – №. 4. -p. e20192528

112. Alamo C., López-Muñoz F., Sánchez-García J. Mechanism of action of guanfacine: a postsynaptic differential approach to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) //Actas Esp Psiquiatr. – 2016. -Vol. 44. – №. 3. -p. 107–12

113. Karako S. et al. Approach to ADHD patients who are unresponsive to standard treatments //Klinik Psikofarmakoloji Bulteni. – 2019. – T. 29. -p. 440–440

114. Power T. J., Hom J., Huang P. Current Best Practices for Assessing and Treating Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder //Current Treatment Options in Pediatrics. – 2018. -Vol. 4. – №. 1. -p. 94–107
115. Huss M. et al. Long-term safety and efficacy of guanfacine extended release in children and adolescents with ADHD //European child & adolescent psychiatry. – 2018. -Vol. 27. – №. 10. -p. 1283–1294
116. van Stralen J. P. M. A controlled trial of extended-release guanfacine and psychostimulants on executive function and ADHD //Journal of attention disorders. – 2020. -Vol. 24. – №. 2. – p. 318–325
117. McCracken J. T. et al. Combined stimulant and guanfacine administration in attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled, comparative study //Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 2016. -Vol. 55. – №. 8. -p. 657–666. e1
118. Huss M., Chen W., Ludolph A. G. Guanfacine extended release: a new pharmacological treatment option in Europe //Clinical drug investigation. – 2016. -Vol. 36. – №. 1. -p. 1–25
119. Biederman J. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder //Pediatrics. – 2008. -Vol. 121. – №. 1. -p. e73-e84
120. Sallee F. R. et al. Guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a placebo-controlled trial //Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 2009. -Vol. 48. – №. 2. -p. 155–165
121. Surman C. B. H. et al. Do pharmaceuticals improve driving in individuals with ADHD? A review of the literature and evidence for clinical practice //CNS drugs. – 2017. -Vol. 31. – №. 10. -p. 857–866
122. Schneider G. et al. Weight and height in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a longitudinal database study assessing the impact of guanfacine, stimulants, and no pharmacotherapy //Journal of child and adolescent psychopharmacology. – 2019. -Vol. 29. – №. 4. -p. 285–304

123. Corbisiero S. et al. A comparison of cognitive-behavioral therapy and pharmacotherapy vs. pharmacotherapy alone in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)-A randomized controlled trial //Frontiers in Psychiatry. – 2018. - Vol. 9. -p. 571

124. Hyman S., DuPaul G. J., Gormley M. J. Evidence-Based Assessment and Intervention for ADHD in School Psychology //Handbook of Australian School Psychology. – Springer, Cham, 2017. -p. 311–329

125. Bloch M. H. The continuing contributions of multimodal treatment of attention over nearly two decades to initial attention-deficit hyperactivity disorder pharmacotherapy and long-term clinical course //Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines. – 2017. -Vol. 58. – №. 6. – C. 637–639.

126. Wong I. C. K. et al. Emerging challenges in pharmacotherapy research on attention-deficit hyperactivity disorder-outcome measures beyond symptom control and clinical trials //The Lancet Psychiatry. – 2019. -Vol. 6. – №. 6. -p. 528–537

127. Safer D. J. Is ADHD really increasing in youth? //Journal of attention disorders. – 2018. -Vol. 22. – №. 2. -p. 107–115

128. Reale L., Bonati M. ADHD prevalence estimates in Italian children and adolescents: a methodological issue //Italian journal of pediatrics. – 2018. -Vol. 44. – №. 1. -p. 108

129. Bergey M. R., Filipe A. M. ADHD in Global Context //Global Perspectives on ADHD: Social Dimensions of Diagnosis and Treatment in Sixteen Countries. – 2018. -p. 1

130. Goodman D. W. et al. Clinical presentation, diagnosis and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in older adults: a review of the evidence and its implications for clinical care //Drugs & aging. – 2016. -Vol. 33. – №. 1. -p. 27–36

131. Moreira-Maia C. R. et al. Are ADHD medications under or over prescribed worldwide? Protocol for a systematic review and meta-analysis //Medicine. – 2018. - Vol. 97. – №. 24

132. Li T. et al. ADHD symptoms in the adult general population are associated with factors linked to ADHD in adult patients //European Neuropsychopharmacology. – 2019. -Vol. 29. – №. 10. -p. 1117–1126
133. Instanes J. T. et al. Adult ADHD and comorbid somatic disease: a systematic literature review //Journal of Attention Disorders. – 2018. -Vol. 22. – №. 3. -p. 203–228
134. Yule A. M. et al. Examining the association between attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorders: a familial risk analysis //Journal of psychiatric research. -2017.-Vol. 85.-p. 49–55
135. Martínez-Luna N, Daigre C, Palma-Álvarez F, et al. Psychiatric Comorbidity and Addiction Severity Differences in Patients with ADHD Seeking Treatment for Cannabis or Cocaine Use Disorders// Journal of Attention Disorders. – September 2019. doi:10.1177/1087054719875787
136. Daviss W. B. Depressive disorders and ADHD //Moodiness in ADHD. – Springer, Cham, 2018. -p. 91–109
137. Perugi G. et al. Current and emerging pharmacotherapy for the treatment of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) //Expert opinion on pharmacotherapy. – 2019. -Vol. 20. – №. 12. -p. 1457–1470
138. Fredriksen M., Peleikis D. E. Long-Term Pharmacotherapy of Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Literature Review and Clinical Study //Basic & clinical pharmacology & toxicology. – 2016. -Vol. 118. – №. 1. – p. 23–31
139. Alavi Z., Felzer-Kim I. T., Rollins H. H. When stimulants «fail» for children with attention-deficit/hyperactivity disorder //Consultant. – 2020. -Vol. 6. – №. 8. -p. 3–5
140. Chung J. et al. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in pre-school-age children: Child and adolescent psychiatrists' adherence to clinical practice guidelines //Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. – 2016. -Vol. 26. – №. 4. -p. 335–343
141. Bellato, A., Arora, I., Hollis, C., Groom, M. J. Is autonomic nervous system function atypical in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)? A systematic

review of the evidence// Neuroscience & Biobehavioral Reviews. -2020.-Vol.108, -p.182–206

142. Haak C. Diagnosing and Treating ADHD: Clinician Characteristics, Methods of Diagnosis, Diagnostic Rates, and Treatment Recommendations: дис. – Illinois Institute of Technology, 2019

143. Kapalka G. et al. Childhood and Adolescent Disorders: Evidence-Based Integrated Biopsychosocial Treatment of ADHD and Disruptive Disorders //Cognitive Behavioral Psychopharmacology. – 2018. -p. 243

144. Arns M. et al. Neurofeedback and Attention-Deficit/Hyperactivity-Disorder (ADHD) in Children: Rating the Evidence and Proposed Guidelines //Applied Psychophysiology and Biofeedback. – 2020. -Vol. 45. – №. 2. -p. 39–48

145. Radakovic D. M. Stimulant Medication Use in Children and Adolescents Ages 5–17 with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) to Diminish Intensity of Symptom Impairment and Improve Academic and Social Performance: дис. – Brandman University, 2018

146. Yuki K. et al. How does a real-world child psychiatric clinic diagnose and treat attention deficit hyperactivity disorder? //World journal of psychiatry. – 2016. -Vol. 6. – №. 1. – p. 118

147. Vierhile A. E., Palumbo D., Belden H. Diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder //The Nurse Practitioner. – 2017. -Vol. 42. – №. 10. -p. 48–54

Заика Владимир Григорьевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Ростов-на-Дону.

Zaika Vladimir Grigorevich – doctor of medical sciences, professor, head of chair of the Department of Psychiatry at FSFEI of HE “Rostov State Medical University” of Russian Ministry of Health, Russia, Rostov-on-Don.

Дубатова Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры психиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Ростов-на-Дону.

Dubatova Irina Vladimirovna – candidate of medical sciences, associate professor of Psychiatry Department at FSFEI of HE “Rostov State Medical University” of Russian Ministry of Health, Russia, Rostov-on-Don.

Анцыборов Андрей Викторович – аспирант кафедры психиатрии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Ростов-на-Дону; врач-психиатр, психиатр-нарколог, Медицинский центр «ЮГ-КЛИНИКА», Россия, Ростов-на-Дону.

Antsyborov Andrei Victorovich – postgraduate student of Psychiatry Department at FSFEI of HE “Rostov State Medical University” of Russian Ministry of Health, Russia, Rostov-on-Don; psychiatrist, addiction psychiatrist, «South-Clinics» Medical Centre, Russia, Rostov-on-Don.
