

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Aktyvumo ir dėmesio sutrikimo gydymo ypatumai

Peculiarities of Treatment of Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD)

Studentė Rūta Marčiukaiytė VI kursas, 9 gr.

Klinikinės medicinos institutas, Psichiatrijos klinika

Darbo vadovė

Prof. dr. Sigita Lesinskienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Klinikos vadovė

Prof. dr. Sigita Lesinskienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2023-05-19

ruta.marciukaiyte@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Tikslas. Surinkti ir išnagrinėti literatūrą bei klinikinius aprašymus apie medikamentinio gydymo ypatumus gydant aktyvumo ir dėmesio sutrikimą ir parengti apibendrinimus bei pasiūlymus medikamentiniu būdu gydant vaikus ir paauglius, turinčius aktyvumo ir dėmesio sutrikimą.

Metodika. Literatūros apžvalga vykdyta naudojantis „PubMed“, „ScienceDirect“ ir „Cochrane Library“ duomenų bazėmis nuo 2022-12-01 iki 2023-03-01. Paieška atlikta naudojant šių raktažodžių derinius anglų kalba: „ADHD“, „children ARBA adolescent“, „treatment ARBA pharmacotherapy“, „psychostimulants“, „antipsychotics“, „polypharmacy“. Straipsnių publikavimo laikotarpis nebuvo ribojamas, pasirinkta tik anglų kalba publikuota literatūra. 24 straipsniai įtraukti į literatūros apžvalgą.

Rezultatai. Multimodalinis gydymas taikant psichostimuliantų monoterapiją dažnai yra neveiksmingas pasireiškus sunkesnei-kompleksinei šio sutrikimo formai. Neretai toks medikamentinis gydymas yra koreguojamas skiriant kelias vaistų grupes, iš kurių vienos dažniausių – psichostimuliantai ir neuroleptikai. Išsamių publikuotų metodikų apie šią polifarmakoterapiją trūksta. Kombinuota psichostimuliantų ir neuroleptikų terapija aktyvumo ir dėmesio sutrikimą turintiems vaikams ir paaugliams dažniausiai skiriama *off-label* pasireiškus komorbidiniams elgesio sutrikimams ir agresijai. Šie sutrikimai gali pasireikšti aktyvumo ir dėmesio sutrikimo ir kitų komorbidinių būklių – autizmo spektro sutrikimų, emocijų reguliavimo sutrikimų – kontekste, tad polifarmakoterapija neretai stebima ir esant šioms būklėms. Kombinuota šių vaistų grupių terapija yra sietina su padidėjusiu ekstrapiramidiniu (stimuliantų-antipsichotikų sindromas), hormoniniu (hiperprolaktinemija) ir kardiometaboliniu (svorio augimas, nesunkūs kardiovaskuliniai reiškiniai) šalutiniu poveikiu dėl kompleksinės šių vaistų grupių farmakologinės sąveikos. Psichostimuliantų ir antipsichotikų polifarmakoterapijos taikymas ryškiausias tarp vyresnių (10–14 metų amžiaus) berniukų paauglių iš globos namų ar disfunkcinių šeimų ir labiausiai siejasi su komorbidinių elgesio sutrikimų ir agresijos paplitimu bei psichosocialinių intervencijų taikymo stoka šioje populiacijoje.

Išvada. Stebima agresyvesnio aktyvumo ir dėmesio sutrikimo medikamentinio gydymo tendencija taikant psichostimuliantus ir neuroleptikus. Toks gydymas yra itin paplitęs tarp vaikų ir paauglių iš globos namų ir/ar gyvenančių disfunkcinėse šeimose, todėl ateityje būtų naudinga polifarmakoterapijos rekomendacijose apibrėžti socialinių įstaigų darbuotojų vaidmenį užtikrinant pacientų būklės monitoravimą ir psichosocialinių intervencijų taikymą.

Raktažodžiai: *aktyvumo ir dėmesio sutrikimas, vaikai, paaugliai, gydymas, psichostimuliantai, antipsichotikai, polifarmakoterapija*

SUMMARY

Objective. Conduct a search on and analyse the literature and clinical descriptions on the peculiarities of pharmacological treatment of attention deficit and hyperactivity disorder in children and adolescent and to draw up summaries and proposals for such pharmacological treatment.

Methods. The literature review was conducted in “PubMed”, “ScienceDirect” and “Cochrane Library” databases from 01.12.2022 to 01.03.2022. The search was conducted using combinations of the following keywords in English: “ADHD”, “children OR adolescent”, “treatment OR pharmacotherapy”, “psychostimulants”, “antipsychotics”, “polypharmacy”. The period of publication was not limited and only literature in English was selected. 24 articles were included in the literature review.

Results. Multimodal treatment with psychostimulant monotherapy can be ineffective when more severe and complex form of attention deficit and hyperactivity disorder is observed. In such cases the treatment is adjusted by prescribing several groups of drugs, commonly, psychostimulants and antipsychotics. At present there is a lack of comprehensive published guidelines for this polypharmacy. Combined stimulant and antipsychotic treatment is most commonly prescribed *off-label* for comorbid behavioural disorder and aggression. Often these comorbidities occur in the context of attention deficit and hyperactivity disorder and comorbid conditions such as autistic spectrum disorder and emotional dysregulation disorders, hence polypharmacy is also observed in the presence of these conditions. Polypharmacy is associated with increased extrapyramidal (stimulant-antipsychotic disorder), hormonal (hyperprolactinaemia) and cardiometabolic (weight gain, cardiovascular effects) side effects due to the complex pharmacological interaction between these groups of drugs. The use of combined stimulant and antipsychotic therapy is commonly observed among adolescent boys aged 10-14 years from residential child care communities or dysfunctional families and is mostly associated with the prevalence of comorbid behavioural disorder and aggression, as well as with lack of psychosocial interventions in this population.

Conclusions. More aggressive pharmacological treatment with psychostimulants and antipsychotics among children and adolescent with attention deficit and hyperactivity disorder is observed. Such treatment is particularly common among children and adolescents from residential child care communities or dysfunctional families, hence it would be useful in the future guidelines to define the role of social workers in monitoring patients’ conditions and providing psychosocial interventions.

Keywords: *ADHD, children, adolescent, treatment, psychostimulants, antipsychotics, polypharmacy*

1. ĮVADAS

Atliekamų sisteminių tyrimų kiekis apie aktyvumo ir dėmesio sutrikimą (ADS) išaugo XX amžiaus pabaigoje, o XXI amžiaus pradžioje Jungtinių Amerikos Valstijų ligų kontrolės ir prevencijos centras (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*) ADS apibūdino kaip rimtą visuomenės sveikatos problemą. Kadangi negydomas ADS daro neigiamą įtaką sergančiam individui ir jo santykiui su aplinka (pavyzdžiui, didesnė netyčinių susižalojimų rizika, prastesni akademiniai pasiekimai, dažni nesutarimai su tėvais ir bendraamžiais), yra svarbu laiku skirti tinkamą gydymą. Dabartinį gydymo pagrindą sudaro nefarmakoterapija, kuri apima elgesio terapiją ir kitas psichosocialines intervencijas, ir farmakoterapija, kurios pirmo pasirinkimo vaistai yra centrinę nervų sistemą veikiantys psichostimuliantai – trumpalaikio ar ilgesnio veikimo metilfenidatas ir deksamfetaminas (1). Šiaurės Amerikoje dažnai ADS atvejais yra skiriami medikamentai, tuo tarpu Europoje vyrauja konservatiškesnis požiūris į farmakoterapiją, tad ji dažniausiai skiriama esant sunkiau išreikštiems simptomams arba tais atvejais, kai nefarmakologinis gydymas neveiksmingas (2,3). Gydymas įprastai pradedamas skiriant vaistų monoterapiją, tačiau sėkmingos tokio gydymo išeitys ne visada yra pasiekiamos. ADS atveju gydymą neretai komplikuoja dažnos komorbidinės būklės, kurių paplitimas tarp ADS turinčių vaikų ir paauglių svyruoja nuo 40% iki 80% (4). Tad sunkesniais atvejais, kai nestebimas teigiamas atsakas į gydymą monoterapija, gali būti veiksmingas kombinuotos vaistų terapijos skyrimas (5,6). Nors šiuo metu yra apstu gairių apie vaistų monoterapijos taikymą, visgi trūksta išsamios medžiagos apie polifarmakoterapijos skyrimą vaikams ir paaugliams, turintiems ADS.

Per pastaruosius kelis dešimtmečius tiek Amerikoje, tiek Kanadoje bei Europoje yra stebima auganti psichotropinių vaistų polifarmakoterapijos tendencija tarp ADS turinčių pacientų. Apskritai nustatyta, kad vaikai ir paaugliai, turintys ADS, dažnai vartoja du ar daugiau psichotropinių vaistų, iš kurių vieni dažniausių – psichostimuliantai ir neuroleptikai (antipsichotikai) (7). Pavyzdžiui, Amerikoje tироje vaikų ir paauglių, turinčių ADS, populiacijoje tarp 2004 ir 2008 metų yra stebimas nuo 8 iki 14% padidėjęs kombinuotos šių vaistų grupių skyrimas (8), o viename 2012 metų tyrime apie šešių Europos valstybių polifarmakoterapijos tendencijas nustatyta, kad kombinuota psichostimuliantų ir neuroleptikų terapija siekė iki 28% (9). Auganti tendencija stebima ir pastarąjį dešimtmetį (10). Nors daugiausia duomenų yra apie atipinio neuroleptiko (antros kartos antipsichotiko) risperidono vartojimą, visgi epidemiologiniuose tyrimuose yra stebimas tiek tipinių, tiek kitų atipinių neuroleptikų (tiek pirmos, tiek kitų antros kartos antipsichotikų) paplitimas juos vartojant kartu su psichostimuliantais. Literatūroje yra nemažai straipsnių, kuriuose kombinuotas šių vaistų grupių skyrimas gydant ADS vertinamas kontraversiškai, juolab, kad ADS diagnozė nėra indikacija skirti neuroleptikus. Viena vertus, toks požiūris susijęs su iki galo neištirtu abiejų vaistų grupių suderinamumu iš farmakologinės pusės, kita vertus – su didele neuroleptikų rizika jauniems

žmonėms sukelti kliniškai reikšmingus šalutinius simptomus (7,11). Nacionalinio sveikatos ir klinikinės kompetencijos instituto (angl. *National Institute of Health and Clinical Excellence, NICE*) gairėse teigiama, kad atipinių neuroleptikų skyrimas kartu su psichostimuliantais ADS atveju turi būti skiriamas tik po tretinio lygio specialistų įvertinimo (12). Skiriant tokią polifarmakoterapiją klinicistams svarbu įvertinti naudos-rizikos santykį, ypač turint omeny tai, kad šiuo metu trūksta išsamių gairių bei apibendrintos informacijos apie kombinuotą tipinių ir atipinių neuroleptikų ir psichostimuliantų taikymą ADS turintiems vaikams ir paaugliams. Šis darbas yra skirtas apžvelgti esamą literatūrą apie vieną iš galimų medikamentinio ADS gydymo būdų – psichostimuliantų ir neuroleptikų polifarmakoterapijos – ypatumus gydant ADS ir juos išskirti į šias pagrindines grupes (pagal straipsniuose aprašytus medikamentinio gydymo aspektus): skyrimo indikacijos, su gydymu asocijuota rizika, rizikos veiksniai.

Darbo tikslas:

Surinkti ir išnagrinėti literatūrą bei klinikinius aprašymus apie medikamentinio gydymo ypatumus gydant aktyvumo ir dėmesio sutrikimą ir parengti apibendrinimus bei pasiūlymus medikamentiniu būdu gydant vaikus ir paauglius, turinčius aktyvumo ir dėmesio sutrikimą.

Darbo uždaviniai:

1. Apibendrinti surinktą literatūrą ir apžvelgti multimodalinio gydymo su psichostimuliantų monoterapija pagrindinius aspektus gydant aktyvumo ir dėmesio sutrikimą.
2. Išanalizuoti straipsnius ir pateikti kombinuotos psichostimuliantų ir neuroleptikų terapijos skyrimo indikacijas gydant aktyvumo ir dėmesio sutrikimą.
3. Ištirti skiriamos psichostimuliantų ir neuroleptikų polifarmakoterapijos riziką, susijusią su šių vaistų grupių sąveika bei šalutiniu poveikiu.
4. Išnagrinėti mokslinius straipsnius apie psichostimuliantų ir neuroleptikų polifarmakoterapijos rizikos veiksnius.

2. LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKA

Vykdyta literatūros apžvalga. Literatūros šaltiniai atrinkti naudojantis „*PubMed*“, „*ScienceDirect*“ ir „*Cochrane Library*“ duomenų bazėmis. Paieška pradėta 2022 metų gruodžio mėnesio 1-ą dieną ir pabaigta 2023 metų kovo mėnesio 1-ą dieną. Paieška atlikta naudojant šių raktažodžių derinius anglų kalba: „*ADHD*“, „*children ARBA adolescent*“, „*polypharmacy ARBA polypharmacotherapy*“, „*psychostimulants*“, „*antipsychotics*“. Straipsnių publikavimo laikotarpis nebuvo ribojamas. Atrinkti visi tyrimai, atitinkantys įtraukimo kriterijus ir neatitinkantys atmetimo kriterijų.

Įtraukimo kriterijai:

1. Tyrimo dalyvių žemiausia amžiaus riba ne didesnė nei 18 metų; tyrimo metuose, kuriuose nurodomas tik tiriamųjų amžiaus vidurkis – ne didesnis nei 25 metų vidurkis.
2. Tyrimo dalyviams diagnozuotas aktyvumo ir dėmesio sutrikimas ir taikytas medikamentinis gydymas su psichostimuliantais ir/ar neuroleptikais su arba be psichosocialinėmis intervencijomis.
3. Moksliniai straipsniai, kurių pilnas tekstas prieinamas.
4. Literatūros šaltiniai, publikuoti anglų kalba.

Atmetimo kriterijai:

1. Tyrimo dalyviai, kurių amžiaus vidurkis didesnis nei 25 metai nepriklausomai nuo žemiausios amžiaus ribos.
2. Tiriamiesiems aktyvumo ir dėmesio sutrikimas nediagnozuotas arba diagnozuotas, bet netaikytas medikamentinis gydymas psichostimuliantais ir/ar neuroleptikais.
3. Moksliniai straipsniai, kurių pilnas tekstas neprieinamas.
4. Literatūros šaltiniai, publikuoti ne anglų kalba.

25 straipsniai, kurie atitiko nurodytus kriterijus, buvo įtraukti į literatūros apžvalgą. Įtraukta literatūra apibendrinama **1 lentelėje** (taip pat žr. 1 priedą).

Lentelė 1: Tyrimų skirstinys pagal jų pagrindinius autorius, publikavimo metus, tiriamųjų amžių, tyrimo tipą ir analizuojamus taikomo medikamentinio gydymo su psichostimuliantais ir/ar neuroleptikais aspektus.

Nr.	Tyrimo autoriai	Publikavimo metai	Tiriamųjų amžius	Tyrimo tipas	Analizuojami taikomo medikamentinio gydymo su psichostimuliantais ir/ar neuroleptikais aspektai
1.	T. S. Hauck ir kiti	2017 m.	1-24 m.	Skerspjuvio tyrimas	-
2.	P. Kamble ir kiti	2015 m.	6-17 m.	Retrospektyvinis tyrimas	Komorbidinės psichiatrinės ligos ir psichosocialinė aplinka
3.	H. L. Girand ir kiti	2022 m.	2-24 m.	Skerspjuvio tyrimas	Komorbidinės psichiatrinės ligos

4.	R. S. Sultan ir kiti	2019 m.	3-24 m.	Kohortinis tyrimas	Komorbidinės psichiatrinės ligos
5.	T. Pringsheim ir kiti	2015 m.	Iki 18 m.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė	Komorbdiniai elgesio sutrikimai ir agresija
6.	M. G. Aman ir kiti	2014 m.	6-12 m.	Atsitiktinių imčių tyrimas	Komorbidiniai elgesio sutrikimai ir agresija
7.	M. R. Radojčić ir kiti	2023 m.	3-18 m.	Kohortinis tyrimas	-
8.	M. Baker ir kiti	2021 m.	Iki 18 m.	Literatūros apžvalga	Komorbidinės psichiatrinės ligos
9.	L. O. Linares ir kiti	2012 m.	3-14 m.	Kohortinis tyrimas	Komorbidinės psichiatrinės ligos ir psichosocialinė aplinka
10.	O. Scholle ir kiti	2018 m.	Iki 17 m.	Kohortinis tyrimas	Komorbidinės psichiatrinės ligos
11.	A. R. Kreider ir kiti	2014 m.	6-18 m.	Skerspjūvio tyrimas	Psichosocialinė aplinka
12.	P. Pan ir kiti	2018 m.	7-17 m.	Atsitiktinių imčių tyrimas	Komorbidinės psichiatrinės ligos
13.	J. H. Loy ir kiti	2017 m.	Iki 18 m.	Sisteminė apžvalga	-
14.	D. K. Gadow ir kiti	2016 m.	6-12 m.	Atsitiktinių imčių tyrimas	Komorbidiniai elgesio sutrikimai ir agresija
15.	D. Linton ir kiti	2013 m.	Vidurkis iki 18 m.	Sisteminė apžvalga	Komorbidinės psichiatrinės ligos ir nepageidaujamas poveikis
16.	L. Jahangard ir kiti	2017 m.	Vidurkis 9 m.	Atsitiktinių imčių tyrimas	Komorbidiniai elgesio sutrikimai, agresija ir nepageidaujamas poveikis
17.	J. B. Penzner ir kiti	2009 m.	4-19 m.	Kohortinis tyrimas	Komorbidiniai elgesio sutrikimai, agresija ir nepageidaujamas poveikis
18.	W. G. Kronenberger ir kiti	2007 m.	12-16 m.	Kohortinis tyrimas	Komorbidiniai elgesio sutrikimai ir agresija

19.	H. Bush ir kiti	2021 m.	5-19 m.	Apžvalginis tyrimas	Psichosocialinė aplinka
20.	C. J. Bachmann ir kiti	2014 m.	Iki 19 m.	Kohortinis tyrimas	-
21.	C. Zhang ir kiti	2021 m.	5-17 m.	Kohortinis tyrimas	Nepageidaujamas poveikis
22.	V. Bali ir kiti	2019 m.	6-16 m.	Kohortinis tyrimas	Nepageidaujamas poveikis
23.	V. Bali ir kiti	2015 m.	6-16 m.	Kohortinis tyrimas	Komorbidinės psichiatrinės ligos ir psichosocialinė aplinka
24.	L. J. S. Schwaren ir kiti	2014 m.	Vidutinis amžius 16,7 m.	Skerspjūvio tyrimas	Nepageidaujamas poveikis

3. MULTIMODALINIS AKTYVUMO IR DĖMESIO SUTRIKIMO GYDYMAS

ADS yra neurologinis raidos sutrikimas, kuriam būdinga ankstyva pradžia vaikystėje iki 12 metų amžiaus, dažnai tęsiasi paauglystėje bei apie 50% atvejų suaugusiame amžiuje. Apskritai ADS paplitimas tarp vaikų ir paauglių populiacijos siekia apie 5-7% (1,13,14). Pagrindiniai ADS simptomai yra nedėmesingumas ir/ar hiperaktyvumas bei impulsyvumas. Skirtingų simptomų pasireiškimo lygis gali kisti progresuojant sutrikimui (14). Gydomo pagrindą sudaro multimodalinis (kompleksinis) konceptas – vaistų monoterapija ir/ar elgesio ar psichosocialinės intervencijos (12). Nors ADS gydymo konceptas yra multimodalinis, visgi visuotinai sutinkama, kad būtent vaistai turi didžiausią poveikį šerdiniams ADS simptomams. Apskritai nustatyta, kad virš 70% vaikų ir paauglių, turinčių ADS, ambulatoriškai gydomi psichostimuliantais, kai kuriose populiacijose iki 90% galiausiai pradedami gydyti vaistų monoterapija (1,10). Pagrindiniai faktoriai, kurie lemia medikamentinio gydymo taikymą mokyklinio amžiaus vaikams ir paaugliams, yra ADS simptomų išreikštumas, gretutinių būklių pasireiškimas bei pacientų amžius (1). Vaikų bendrojo funkcionavimo skalė (BFS), skirta 4–16 metų amžiaus vaikams ir paaugliams, padeda įvertinti simptomų išreikštumo lygį bei su tuo asocijuotą ADS poveikį vaikų ar paauglių psichosocialiniam-kasdieniam funkcionavimui. Kaip pabrėžta įvairių šalių klinikinės praktikos gairėse, sunkaus simptomų išreikštumo atvejais (BFS 50 ir mažiau), kai sutrikdomas paciento kasdienis funkcionavimas ir vyraujantys ADS simptomai išlieka bent dviejose (ar vienoje) socialinėse situacijose, o nemedikamentinis gydymas nepakankamai efektyvus, turi būti siūlomas gydymas, įprastai pradedamas nuo vaistų monoterapijos psichostimuliantais – metilfenidatu ar deksamfetaminu (2,15).

Nors psichostimuliantų efektyvumas šerdiniams ADS simptomams yra gerai įrodytas, o saugumas skirti vaikų ir paauglių populiacijoje plačiai ištirtas (16), klinikinių tyrimų duomenys

atskleidžia, kad remiantis gydymo poveikiu psichosocialiniam ADS turinčio vaiko ar paauglio funkcionavimui apie 20–40% pacientų gydymas psichostimuliantų monoterapija yra nepakankamai veiksmingas (17). Tai labiausiai sietina su skirtingo stiprumo ADS simptomų išreikštumu ir psichiatrinėmis komorbidinėmis būklėmis. Pavyzdžiui, psichostimuliantai gali padidinti nerimo simptomus, tad priklausomai nuo šių simptomų išreikštumo vaisto dozė turėtų būti mažinama arba vaisto vartojimas išvis nutraukiamas. Kiti veiksniai, darantys įtaką psichostimuliantų efektyvumui gydant ADS, yra netaikomos psichosocialinės intervencijos vartojant vaistus, paskirto vaistų vartojimo režimo nesilaikymas, mažesnės psichostimuliantų dozės dėl šalutinio vaistų poveikio (17). Klinikinės praktikos gairėse yra akcentuojamas vaiką ar paauglį, turintį ADS, supančios psichosocialinės aplinkos – šeimos padėties, tėvų požiūrio į gydymą ir nusiteikimo bendradarbiauti gydymo metu, neigiamų vaikystės patirčių – įvertinimas ir modifikavimas prieš skiriant gydymą vaistais (2). Galima teigti, kad minėti vaistų monoterapijos efektyvumą veikiantys faktoriai prisideda prie kliniškai sunkesnio-kompleksinio ADS, apimančio tiek individualius, tiek aplinkos veiksnius, vystymosi. Tokio ADS gydymas neretai yra agresyvesnis, nepakankamas viena vaistų grupe ir susijęs su per pastaruosius kelis dešimtmečius išaugusiu polifarmakoterapijos (dviejų ir daugiau vaistų) taikymu ADS pacientams.

4. SKYRIMO INDIKACIJOS

4.1. ELGESIO SUTRIKIMAI IR AGRESIJA

Kartu su ADS pasireiškusios tokios komorbidinės būklės kaip elgesio sutrikimai ir agresija yra pagrindiniai faktoriai, susiję su kombinuotu psichostimuliantų ir neuroleptikų skyrimu (7). Amerikoje neuroleptikų vartojimas elgesio sutrikimų atvejais yra laikomas *off-label*, visgi pagal Europos vaistų agentūrą risperidonas gali būti indikuotinas gydyti destruktivaus elgesio sutrikimą (18). C. J. Bachmann ir bendraautoriai analizuodami didžiausio Vokietijoje sveikatos privalomojo draudimo duomenis pastebėjo, kad daugiausia neuroleptikų (t.y. risperidono) išrašyta eksternalinių sutrikimų atvejais – ADS, elgesio sutrikimų – ir minėtų vaistų vartojimas didžiausias tarp 10–19 metų amžiaus berniukų (19). Šiuos rezultatus patvirtina ir kiti tyrimai, kurie rodo, kad neuroleptikų vartojimas labiausiai paplitęs tarp ADS pacientų, kuriems pasireiškė padidėjęs agresyvumas, stipriai išreikštas nedėmesingumas/hiperaktyvumas, destruktivaus elgesio sutrikimai (angl. *disruptive behavior disorders*) įskaitant prieštaraujančio neklusnumo sutrikimą (angl. *oppositional defiant disorder*) ir nesocializuoto elgesio sutrikimą (angl. *conduct disorder*) (20,21). Pastebėta, kad adjuvantinė neuroleptikų terapija labiausiai veikia impulsyvų ir neplanuotą elgesį, o ne planuotą (instrumentinę) agresiją. Apskritai elgesio sutrikimai ir agresija, kurių paplitimas siekia iki 60% atvejų tarp ADS turinčių vaikų ir paauglių, sudaro didžiausią ADS komorbidinių būklių dalį. Tiksliai elgesio sutrikimų bei agresyvumo etiologija ADS kontekste nėra žinoma, tačiau siejama su aplinkos

(pavyzdžiui, prastas auklėjimas) ir biologiniais (pavyzdžiui, temperamentas) faktoriais. ADS galima laikyti elgesio sutrikimų rizikos faktoriumi, nes šių sutrikimų pasireiškimą iš dalies lemia ADS simptomų išreikštumo lygis. Impulsyvumas yra pagrindinis tiek ADS, tiek agresijos elementas (22), tad pasireiškus šioms būklėms dažnai esti elgesio, emocijų valdymo bei kognityvinių funkcijų kontrolės sutrikimai.

Sisteminės apžvalgos ir meta-analizės rodo, kad optimizuojant psichostimuliantų dozes, jų vartojimo režimo laikymąsi ir tuo pačiu metu taikant psichosocialines intervencijas (pavyzdžiui, tėvų mokymą, kognityvinę elgesio terapiją) galima reikšmingai sumažinti neuroleptikų poreikį gydant komorbidinius elgesio sutrikimus, agresiją (23,24). Šių būklių išreikštumo vertinimas yra subjektyvus ir individualizuotas, todėl tarptautinėse gairėse pabrėžiama, kad pasireiškus ADS ir šioms komorbidinėms būklėms, pirmo pasirinkimo gydymas yra vaistų monoterapija psichostimuliantais kartu taikant ir psichosocialinės intervencijos metodus, o nepasiekus kliniškai reikšmingos simptomų remisijos, galima mąstyti apie adjuvantinį atipinio neuroleptiko (dažniausiai risperidono) skyrimą (20,23,24). Šios rekomendacijos ypač aktualios tais atvejais, kai komorbidiniai elgesio sutrikimai pasireiškia prieš tai negydžius ADS pirmo pasirinkimo vaistais. Tam tikrose ADS turinčių vaikų ir paauglių populiacijose (gyvenančių vaikų globos namuose ar disfunkcinėse šeimose, atokiose gyvenvietėse, žemos socioekonominės padėties) yra stebima padidėjusi neuroleptikų skyrimo rizika, kai neuroleptikais gydoma prieš tai neišbandžius psichostimuliantų monoterapijos arba stimuliantai pridedami tik po tam tikro laiko, t.y. kliniškai reikšmingai sumažinus tiek su ADS, tiek su komorbidiniais elgesio sutrikimais susijusius simptomus (25,26). Svarbu atkreipti dėmesį į tokias populiacijas, kuriose agresyvesnis gydymas skiriant neuroleptikus gali būti taikomas per anksti.

Risperidono bei psichostimuliantų kombinacijos efektyvumas gydant ADS ir elgesio sutrikimus, agresiją yra plačiausiai ištirtas įvairiuose klinikiniuose tyrimuose. Su kitais neuroleptikais tyrimų nėra daug. W. G. Kronenberger ir bendraautoriai 12 savaičių tyrė kvetiapino ir metilfenidato kombinaciją ir nustatė reikšmingą ADS simptomų bei agresijos sumažėjimą (27), taip pat 6 savaites trukusios kombinuotos metilfenidato ir aripirazolo terapijos fone buvo stebimas reikšmingas dirglumo, nedėmesingumo, elgesio sutrikimų sumažėjimas (28). Visgi 2017 metų sisteminės apžvalgos duomenimis, risperidonas iš atipinių neuroleptikų turėjo didžiausią įrodymų lygį agresijos bei elgesio problemų išreikštumo mažinime po maždaug 6 savaičių gydymo tarp vaikų ir paauglių, turinčių ADS (18). Panašūs rezultatai stebėti ir M. G. Aman bei kitų bendraautorių placebo kontroliuojamame tyrime, kuriame prie psichostimuliantų (dažniausias – metilfenidatas) bei taikyto tėvų mokymo (angl. *parent training*) pridėjus risperidoną agresyvaus elgesio išreikštumas kliniškai reikšmingai sumažėjo. Pabrėžtina, kad neuroleptikas buvo pridėtas po taikytos stimuliantų monoterapijos bei tėvų mokymo, t.y. gydymas skirtas pagal gairių rekomendacijas (29). Be to, neuroleptikai gali apsaugoti nuo vakarinių grįžtamų simptomų nustojus kliniškai veikti

psichostimuliantams ir taip užtikrinti elgesio kontrolę sunkių elgesio sutrikimų atvejais (30). Nors remiantis publikuotų tyrimų rezultatais apskritai rekomenduojama risperidono vartojimą (jei kliniškai pasireiškia simptomų išreikštumo sumažėjimas) nutraukti per 6 mėnesių laikotarpį (31), {Citation} vis dar nėra tiksliai aišku, kiek laiko reiktų taikyti adjuvantinę neuroleptikų terapiją, juolab, kad, pavyzdžiui, įvertinus prieš tai aprašyto gydymo grupę po 1 metų ilgalaikis klinikinis pagerėjimas nebuvo stebėtas. Peršasi išvada, kad neuroleptikai labiausiai efektyvūs trumpą laiką, o pasiekus komorbidinių elgesio sutrikimų simptomų remisiją ADS gydymas vis tiek remiasi stimulantais ir adjuvantinėmis psichosocialinėmis intervencijomis.

Verta paminėti, kad tyrimuose apie taikomą kombinuotą terapiją ADS ir elgesio sutrikimų atvejais išryškėja tendencijų skirtumai tarp šalių – gydytojų požiūris bei skirtingos sveikatos sistemos gali turėti tam įtakos. Literatūroje minima, kad tipinio neuroleptiko haloperidolio dabartinis skyrimas kartu su psichostimuliantais iš dalies gali būti sietinas su sena JAV maisto ir vaistų administracijos (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) išskirta indikacija jį vartoti esant hiperaktyvumui ir destruktiviam elgesiui nuo 3 metų ir vyresniems vaikams (30). Tuo tarpu, Vokietijoje atlikto tyrimo duomenimis stebėtas neįprastai dažnas atipinio neuroleptiko pipamperono bei metilfenidato skyrimas (nepaisant duomenų apie tokio gydymo efektyvumą bei saugumą stokos) iš dalies sietinas su šio neuroleptiko prieinamumu daugiau nei 50 metų ir todėl laikomu saugiu bei gerai ištirtu (11). Skirtingų neuroleptikų skyrimas iš dalies atskleidžia, kad nesant konkrečių ir išsamių gairių apie psichostimuliantų ir neuroleptikų taikymą gydant ADS, klinicistai labiau remiasi savo patirtimi bei požiūriu.

Nors iš aprašytų klinikinių tyrimų yra stebimas simptomų pagerėjimas skiriant adjuvantinę neuroleptikų terapiją, pirmiausia reikia taikyti multimodalinį gydymą su pirmo pasirinkimo ADS vaistų monoterapija (t.y. psichostimuliantais) bei psichosocialinėmis intervencijomis, juolab, kad be risperidono, egzistuoja akivaizdus informacijos apie kitus neuroleptikus (ypač tipinius) trūkumas. Komorbidiniai elgesio sutrikimai ir agresija yra asocijuoti su vėlesnėmis psichosocialinėmis problemomis – piktnaudžiavimu psichoaktyviosiomis medžiagomis, nusikalstamumu, depresija, bandymu nusižudyti, netinkamu vaikų auklėjimu –, todėl trumpalaikis agresyvesnis gydymas taikant adjuvantinę neuroleptikų terapiją gali būti naudingas siekiant sumažinti elgesio simptomų išreikštumą.

4.2. KITOS KOMORBIDINĖS BŪKLĖS

Beveik du trečdaliai pacientų, turinčių ADS, be anksčiau minėtų elgesio sutrikimų, taip pat turi tokias psichiatrines gretutines ligas kaip autizmo spektro sutrikimas, nuotaikos sutrikimai, mokymosi ir miego sutrikimai (10). Šios būklės dažnai turi sudėtingą ir panašią klinikinę išraišką su persidengiančiais simptomais. Publikuotuose tyrimuose apie kombinuotą psichostimuliantų bei

neuroleptikų terapiją, be minėtų elgesio sutrikimų ir agresijos, terapijos skyrimas dažnai stebimas pasireiškus ir šioms būklėms: tikai, emocijų ir nuotaikos sutrikimai, autizmo spektro sutrikimas, bipolinis sutrikimas (7,11,32).

2018 metais vokiečių atliktame kohortiniame tyrime apie polifarmakoterapiją stebėtas didelis tiaprido (atipinio neuroleptiko) ir metilfenidato terapijos paplitimas tarp tikų ir ADS turinčių pacientų. Pagal dabartines ADS ir tikų gydymo gaires, rekomenduojama skirti atomoksetiną (antro pasirinkimo ADS gydymas), o esant nepakankamam atsakui į gydymą ar labai išreikštai klinikai, mąstyti apie neuroleptiko (dažniausi – risperidonas/tiapridas/aripirazolas) bei metilfenidato kombinaciją. Verta atkreipti dėmesį, kad tyrime tiapridas buvo taikomas po nesėkmingo gydymo atomoksetinu (11), o tai, savo ruožtu, rodo gerą gydymo rekomendacijų laikymąsi ir pagrįstą neuroleptiko skyrimą.

2015 metų tyrimo duomenimis, pacientai, turintys ADS ir autizmo spektro sutrikimą ar bipolinį sutrikimą, ar psichozę turėjo 3-9 kartus didesnę tikimybę gauti kombinuotą terapiją nei pacientai be šių komorbidinių būklių (33). Duomenų apie kombinuotos terapijos skyrimą ADS ir autizmo spektro sutrikimo (ASS) atvejais nėra daug, visgi tendencija yra stebima, ypač su tokiais atipiniais neuroleptikais kaip risperidonas ar aripirazolas. Tiesa, šie antipsichotikai pagal JAV maisto ir vaistų administraciją ir Europos vaistų agentūrą yra indikuotini gydyti su ASS asocijuotą dirglumą. Apskritai nustatyta, kad pacientai, turintys ADS ir ASS, yra atsparesni gydymui psichostimuliantais (atsakas į gydymą metilfenidatu siekia 50%, tuo tarpu be ASS – iki 80%) ir dažniau patiria tokius šalutinius poveikius kaip dirglumą, depresiją, nuotaikų nepastovumą bei tikus, tad psichostimuliantų vartojimo nutraukimas yra dažnas. Tai, savo ruožtu, gali turėti įtakos sunkesnės simptomatikos vystymuisi – padidėjusiam agresyvumui, pykčio priepuoliams, dirglumui, kitiems elgesio sutrikimams. Su paūmėjusia klinika siejasi ir neuroleptikų skyrimas (34,35). Šiuo metu nėra medikamentinio gydymo, kuris būtų efektyvus šerđinių ASS simptomų atvejais, t.y. susijusių su bendravimu ir socialiniu funkcionavimu, todėl prie ASS yra ypač išskiriama psichosocialinių intervencijų taikymo svarba. Įdomu tai, kad 2020 metų tyrimo duomenimis nustatyta, kad iš visų tirtų pacientų daugiausia turinčių ADS ir ASS buvo gydomi tik neuroleptikais ir psichostimuliantais, be psichosocialinių intervencijų taikymo (36). Iš tokių tyrimų rezultatų peršasi išvados, kad psichosocialinės intervencijos yra taikomos nepakankamai ir kad tai, savo ruožtu, gali turėti įtakos lėtesniam klinikinių simptomų regresui bei ilgesniam kombinuotos terapijos taikymui ADS ir ASS atvejais.

Literatūroje duomenų apie kombinuotos terapijos taikymą bipolinio sutrikimo su ADS gydymo standartus yra nedaug. Apskritai gairėse išskiriama, kad pirmiausia turi būti užtikrinamas šios komorbidinės būklės stabilumas, o tada – ADS simptomų kontrolė. Be to, pasireiškus šioms dviem būklėms stebimi ir elgesio sutrikimai – netinkami veiksmai ir reakcijos socialinėse situacijose, lėtinis dirglumas, išsiblaškytas (22). Kai kurie publikuoti tyrimai rodo, kad vartojant

psichostimuliantus (dažniau deksamfetaminą) yra maža rizika iš eutiminės ar depresinės nuotaikos pereiti į maninius ar psichotinius simptomus (35,37,38). 2016 metais atlikto tyrimo duomenimis, nuotaikos stabilizatorių (tarp kurių ir neuroleptikai – aripiprazolas, kvetiapienas, risperidonas, haloperidolis) ir metilfenidato vartojimas buvo asocijuotas su apie 40% sumažėjusia maninių simptomų pasireiškimo rizika palyginus su kontroline grupe, t.y. pacientus, gydytus tik metilfenidatu. Tiesa, tyrimas atliktas su pacientais nuo 18 metų amžiaus, bet panašūs rezultatai stebėti ir tarp vaikų ir paauglių, turinčių ADS ir bipolinį sutrikimą (39). Svarbu nuolat sekti paciento būklę, simptomų išreikštumą, o pasireiškus maniniams ar psichotiniams epizodams, nutraukti stimuliantų vartojimą (12,39,40).

Remiantis tyrimų rezultatais taip pat stebimas kombinuotos terapijos paplitimas tarp emocijų reguliavimo sutrikimus (nerimą, depresiją) turinčių paauglių, kuriems diagnozuotas ADS (11,21). Pavyzdžiui, 2019 metais Amerikoje atliktas tyrimas atskleidė, kad tarp ADS pacientų, vartojusių neuroleptikus, dažniausia gretutinė būklė buvo nerimo sutrikimas (21). Nerimo sutrikimas gali lemti prastesnį atsaką į gydymą psichostimuliantais (22), o tai, savo ruožtu, gali būti sietina su agresyvesniu gydymu taikant kombinuotą terapiją. Kita vertus, nuotaikų sutrikimų pasireiškimas gali būti sietinas su kitomis komorbidinėmis būklėmis. 2018 metų tyrime pirmą kartą analizuotas kombinuotos atipinio neuroleptiko aripiprazolo ir metilfenidato terapijos poveikis ADS ir nuotaikų reguliavimo sutrikimų (angl. *disruptive mood dysregulation disorder, DMDD*), literatūroje dar išskiriamu kaip vaikams būdinga depresija, atvejais. Pacientai su šiomis būklėmis dažnai pasižymi ne tik eksternaliniais sutrikimais kaip prieštaraujančio neklusnumo sutrikimu, agresija, bet ir internaliniais – depresija, nerimu. Minėto tyrimo rezultatai atskleidė reikšmingą kombinuotos terapijos poveikį tiek eksternaliniams, tiek internaliniams sutrikimams (28,41).

Tad viena vertus, kombinuotos psichostimuliantų ir neuroleptikų terapijos skyrimas susijęs su agresija, dirglumu ar kitais elgesio sutrikimais, kurie pasireiškia ADS ir kitų komorbidinių būklių kontekste – ASS, emocijų reguliavimo sutrikimų, bipolinio sutrikimo atveju, kita vertus – susijęs pasireiškus būklėms (bipolinis sutrikimas, tikai), kurių atvejais neuroleptikų skyrimas yra patvirtintas ir indikuotinas.

5. KOMBINUOTO STIMULIANTŲ IR NEUROLEPTIKŲ GYDYMO RIZIKA

5.1. KOMPLEKSINĖ SĄVEIKA

Kompleksinis psichostimuliantų ir neuroleptikų farmakologinio veikimo mechanizmas juos vartojant kartu iš dalies lemia kontraversišką požiūrį į šios polifarmakoterapijos taikymą gydant ADS. Nors dažnai stebimas įvairių neuroleptikų – atipinių: kvetiapino, olanzapino, tipinių: haloperidolio, pipamperono, tiaprido – vartojimas tarp ADS turinčių vaikų ir paauglių (8,42), duomenų apie galimos jų sąveikos su psichostimuliantais ypatumus stinga.

Farmakologiškai kombinuotas stimuliantų ir neuroleptikų vartojimas gali atrodyti paradoksalus. Neuroleptikai veikia kaip dopamino receptorių antagonistai, jų pagrindinis terapinis poveikis, kaip žinoma, pasireiškia postsinapsėje blokuojant D2 receptorius ir taip mažinant dopamino kiekį daugiausia mezolimbiniėje dopaminerginėje sistemoje. Psichostimuliantai, tuo tarpu, veikia kaip netiesioginiai dopamino (ir norepinefrino) receptorių agonistai, o jų pagrindinis veikimas pasireiškia presinapsėje inhibuojant dopamino (bei norepinefrino) transporterius ir didinant dopamino (bei norepinefrino) kiekį daugiausia mezokortikalinėje bei nigrostriatinėje sistemose. Visgi, kaip nurodoma literatūroje, šių vaistų poveikis yra platesnis – neuroleptikai gali veikti ir mezokortikalinėje sistemoje bei jungtis prie visų penkių dopamino receptorių (D1-D5), tuo tarpu stimuliantai – veikti ir limbiniėje sistemoje bei didinti ne tik D1, bet ir D2 receptorių prieinamumą (1,20,43). Atipiniai neuroleptikai be D2 blokuoja ir serotonino receptorių 5HT2, taip turėdami poveikį ADS atveju pasireiškiančiam ne tik dopaminerginės, bet ir serotoninerinės sistemos disbalansui (44). Viename olandų tyrime nustatyta, kad pacientams, vartojusiems kombinuotą terapiją (metilfenidatą ir vieną iš antros kartos antipsichotikų – risperidoną, pipamperoną, kvetiapiną, olanzapiną arba aripiprazolą) nustatytas galvos smegenų tūrio sumažėjimas frontalinėje srityje palyginus su pacientų grupe, gydyta tik metilfenidatu (45). Remiantis tyrimo rezultatais galima iškelti hipotezę, kad priešingas veikimo mechanizmas gali trukdyti sinapsiniam abiejų vaistų grupių poveikiui, todėl sulėtėja smegenų tūrio normalizavimas, įprastai stebimas gydant psichostimuliantais. Tad atsižvelgiant į gana kompleksinį farmakologinį vaistų veikimą, kyla klausimai, kaip šių vaistų polifarmakoterapija gali būti suderinama.

Duomenų, kurie aiškintų galimą stimuliantų bei neuroleptikų sąveika farmakologiniu lygmeniu, nėra daug. J. Yanofski pasiūlė įdomų *Kompleksinį dopamino modelį* (angl. *Complex Dopamine Model*), siekdamas paaiškinti galimą šių vaistų grupių poveikio suderinamumą. Pagal šį modelį psichostimuliantai, presinapsėje inhibuodami dopamino transporterius, bei neuroleptikai, postsinapsėje blokuodami dopamino receptorius, didina toninio dopamino išsiskyrimą (angl. *tonic dopamine release*) sinapsiniuose plyšiuose, t.y. nesant stimului. Tai, savo ruožtu, sumažina fazinio dopamino išsiskyrimą (angl. *phasic dopamine release*) į sinapsinį plyšį, t.y. aplinkos stimulų išprovokuotą dopamino išsiskyrimą (pavyzdžiui, esant triukšmui, garsiam kalbėjimui, naujos nežinomos veiklos klasėje užsiėmimu) (43). Apskritai ADS atveju yra stebimas sumažėjęs toninio dopamino lygis ir dėl to padidėjęs fazinio dopamino išsiskyrimas į sinapsinį plyšį esant stimului. Būtent padidėjęs fazinio dopamino spurtas (angl. *hyperburst*) prisideda prie padidėjusio jautrumo aplinkai bei šerdinių ADS simptomų pasireiškimo (46). Ilgiau vartojant psichostimuliantus dėl padidėjusio hormono dopamino kiekio jie mažina postsinapsinį aktyvumą (angl. *postsynaptic downregulation*), t.y. dopamino receptorių kiekį postsinapsinėje membranoje, tuo tarpu neuroleptikai – didina postsinapsinį aktyvumą (angl. *postsynaptic upregulation*), t.y. dopamino receptorių kiekis

didėja (padidėjęs D2 receptorių afinitetas). Įdomu tai, kad pagal pasiūlytą modelį šie mechanizmai gali kompensuoti vienas kitą ir kombinuotai vartojant šiuos vaistus gali nepasireikšti postsinapsinio aktyvumo pokyčių. Remiantis šiuo modeliu yra keliamos hipotezės, kad kombinuotas vaistų vartojimas gali lemti mažesnių vaistų dozių skyrimą, mažesnę riziką vystytis tolerancijai vaistams bei šalutinėms reakcijoms (30,43). Apibendrinant galima teigti, kad farmakologinė neuroleptikų ir psichostimuliantų sąveika yra sudėtinga ir ne iki galo iširta, moksliniuose straipsniuose yra galimų jos aiškinimo modelių, tačiau jie daugiausia empiriniai.

5.2. ŠALUTINIS POVEIKIS

Be kompleksinės ir iki galo neiširtos psichostimuliantų bei neuroleptikų sąveikos, svarbus yra nepageidaujamas kombinuoto vaistų vartojimo poveikis. Tai ypač aktualu vaikams ir paaugliams, kurie dėl bręstančio organizmo pokyčių tampa labiau pažeidžiami šalutinėms reakcijoms. Tipiniai neuroleptikai, kaip žinoma, pasižymi didesniu ekstrapiramidinių reiškinių (akatzija, distonija, vėlyvoji diskinezija, parkinsonizmas) dažniu. Nors rizika, kaip nurodoma šaltiniuose, minimali, visgi yra aprašomas stimuliantų-antipsichotikų sindromas (angl. *stimulant-antipsychotic syndrome, SAS*), pasireiškiantis atsiradus tokiems simptomams kaip tikai bei distonija. Daugumoje aprašytų atvejų vartojant psichostimuliantus bei atipinius neuroleptikus (dažniausi – risperidonas ar aripiprazolas) ekstrapiramidiniai simptomai pasireiškė nutraukus psichostimuliantų vartojimą. Tai iš dalies siejama su staigiu dopamino kiekio sumažėjimu sinapsiniame plyšyje ir dopaminui antagonistiniu neuroleptikų poveikiu (43,47,48). Taip pat yra aprašomi pavieniai diskinezijos atvejai, stebimi mažinant risperidono dozę (kombinuotos terapijos fone) ar visiškai nutraukiant jo skyrimą (49,50). Kadangi neuroleptikai blokuoja dopamino receptorių ir didina jų jautrumą, tad sumažinus ar nutraukus neuroleptikus diskinezijos pasireiškimas yra siejamas su padidėjusiu jautresnių receptorių prieinamumu dopaminui, kurio kiekį netiesiogiai didina metilfenidatas. Dažniausiai ekstrapiramidiniai simptomai fiksuojami praėjus nedaug laiko po gydymo koregavimo (literatūroje minimas 12 valandų laikotarpis) (50). Dėl iki galo neaiškios farmakodinaminės psichostimuliantų ir neuroleptikų sąveikos ekstrapiramidinių simptomų pasireiškimas yra nuspėjamas, tad svarbu atsargiai koreguoti vaistų dozes ar nutraukti vaistų vartojimą ir stebėti paciento būklę, ypač pirmosiomis valandomis po vaistų dozių koregavimo.

Dažni yra ir nepageidaujami kardiometaboliniai poveikiai: svorio augimas, 2 tipo cukrinis diabetas, hiperlipidemija, – bei hormoniniai: hiperprolaktinemija, galaktorėja. 2017 m. atsitiktinių imčių tyrime, kuris truko 8 savaites, buvo taikytas kombinuotas metilfenidato ir risperidono gydymas, ir nustatytas apie 6% svorio prieaugis bei padidėjęs hormono prolaktino kiekis kraujyje (44). Dėl šių nepageidaujamų reakcijų gali būti naudinga vaikams ir paaugliams užsiimti fizine veikla, o tėvams ar globėjams – atkreipti dėmesį į valgymo įpročius, ypač į riebaus daug kalorijų turinčio maisto

vartojimą; modifikuoti mitybą. Svarbu paminėti, kad visuose atsitiktinių imčių tyrimuose naudojamos mažos risperidono dozės – vidutinė dozė <2 mg/dl, o tai šizofrenijos tyrimuose yra išskirta kaip „ultra maža dozė“ (8). Nepaisant mažų dozių ir trumpos gydymo trukmės (3 sav. – 8 sav.) klinikiniuose tyrimuose su risperidonu vis tiek dažniausiai stebimas reikšmingas kūno svorio bei prolaktino kiekio padidėjimas. Be to, tyrimai rodo, kad psichostimuliantai neturi kliniškai reikšmingo poveikio neuroleptikų (dažniausi – risperidonas, aripiprazolas, kvetiapienas) sukeltiems šalutiniams reiškiniams, pavyzdžiui, padidėjusiam prolaktino, gliukozės kiekiui kraujyje; liemens apimčiai, svorio prieaugiui (8,51,52). Tad galima teigti, kad psichostimulantų bei neuroleptikų mechanizmai, per kuriuos šie vaistai moduliuoja biologines organizmo sistemas, susijusias su aprašytais nepageidaujamais poveikiais, yra skirtingi ir kad neuroleptikų šalutinio poveikio rizika išlieka didelė.

Polifarmakoterapijos kontekste svarbu paminėti ir su kardiovaskuline sistema susijusių šalutinių reakcijų pasireiškimo riziką, juolab, kad nepriklausomai abi vaistų grupės – tiek psichostimuliantai, tiek neuroleptikai – gali veikti kardiovaskulinę sistemą. Nors ne visų tyrimų rezultatai tai patvirtina (33), visgi 2021 metų kohortiniame tyrime apie polifarmakoterapiją nustatytas reikšmingai padidėjusi aritmijų, hipertenzijos, tachikardijos, sinkopės rizika vaikams ir paaugliams, turintiems ADS. Įdomu tai, kad didžiausia šių šalutinių reakcijų rizika buvo stebima pirmaisiais 3 kombinuotos terapijos taikymo mėnesiais. Kai kurie autoriai teigia, kad nepageidaujamo poveikio pasireiškimo sumažėjimas vėlesniame laikotarpyje gali būti sietinas su fiziologine organizmo adaptacija prie medikamentų poveikio (53). Apskritai rekomenduojama kombinuoto gydymo metu reguliariai monitoruoti širdies ritmą ir kraujo spaudimą bei vertinti kardiovaskulinius rizikos faktorius (gliukozės kiekį nevalgius bei trigliceridų koncentraciją kraujyje) vidutiniškai kas 3 mėnesius (33).

Akivaizdu, kad šalutinių reakcijų rizika neuroleptikų ir psichostimulantų polifarmakoterapijos kontekste yra didesnė palyginus su psichostimulantų monoterapija, juolab, kad psichostimuliantai nepasižymi kliniškai reikšmingu protekciniu poveikiu neuroleptikų sukeltoms šalutinėms reakcijoms. Svarbu kritiškai bei individualiai vertinti galimus adjuvantinės neuroleptikų terapijos nepageidaujamus poveikius bei reguliariai monitoruoti pacientus. Neretai kombinuotas neuroleptikų ir psichostimulantų skyrimas yra taikomas ilgą laiką, o ne trumpai esant ADS simptomų ir komorbidinių būklių paūmėjimams.

6. POLIFARMAKOTERAPIJOS RIZIKOS VEIKSNIAI

6.1. AMŽIUS IR LYTIS

Dažniausiai kombinuota neuroleptikų ir psichostimulantų terapija yra sietina su vyriška lytimi bei vyresniu amžiumi. Tyrimai rodo, kad vyriškos lyties individai turi 2–3 kartus padidėjusią riziką vartoti šią vaistų kombinaciją (7). Mokslinių straipsnių duomenimis, 11–14 metų paaugliams, turintiems ADS, polifarmakoterapija skiriama dažniausiai (7). Viena vertus, tai koreliuoja su

dažniausių ADS komorbidinių būklių (t.y. elgesio sutrikimų ir agresijos), kurių metu skiriama polifarmakoterapija, pasireiškimu. Apskritai berniukų populiacijoje yra stebimas padidėjęs elgesio sutrikimų ir agresijos pasireiškimas lyginant su mergaitėmis. O 10–14 metų grupėje pasireiškia didžiausias eksternalinių sutrikimų, kuriems priklauso elgesio sutrikimai, agresija, nedėmesingumas bei impulsyvumas, dažnis (19). Kita vertus, sietina su maždaug 2 kartus didesniu ADS paplitimu tarp berniukų nei mergaičių (3). Tuo tarpu vėlyvai paauglystei, kaip pastebėta, būdinga geresnė agresyvaus elgesio supresija ir impulsų kontrolė, kuri yra iš dalies asocijuota su prefrontalinės smegenų zonos branda ir baltosios medžiagos jungčių proliferacija tarp žievinių ir požievinių sričių (21). Kita vertus, 5 metus trukęs tyrimas apie vaikų ir paauglių, turinčių ADS, gydymą atskleidė, kad jaunesnis ADS diagnozavimo amžius buvo psichotropinės polifarmakoterapijos ir neuroleptikų taikymo rizikos veiksnys. ADS labai jauname amžiuje (iki 4–5 metų) nėra dažnai diagnozuojamas, o jei pasireiškia – būdingas stipresnis ADS simptomų išreikštumas ir nepakankamas atsakas į gydymą psichostimuliantų monoterapija. Tai sietina su agresyvesnio gydymo taikymu pridedant neuroleptikų terapiją (10,21).

6.2. SOCIALINIAI VEIKSNIAI

Socialiniai veiksniai neišvengiamai daro įtaką kombinuoto psichostimuliantų ir neuroleptikų gydymo paplitimui tarp ADS turinčių pacientų. Publikuotuose straipsniuose apie polifarmakoterapijos tarp ADS turinčių vaikų ir paauglių paplitimą yra išskiriama sąsaja su nepriežiūra bei vaikų apgyvendinimu ne namuose (angl. *out-of-home placement*), pavyzdžiui, vaikų globos namuose (7,10,54,55). P. Kamble ir bendraautoriai, tirdami „Medicaid“ programa (t.y. sveikatos draudimas nepasiturinčioms šeimoms ar asmenims) apdraustus vaikus ir paauglius, kuriems diagnozuotas ADS, nustatė, kad kas penktas vaikas vartojo kombinuotą terapiją bent 2 savaites, o kombinuotos terapijos paplitimas buvo didesnis tarp globojamų vaikų (angl. *foster care children*) (7). Taip pat yra tyrimų, rodančių, kad mažiau nei trečdaliui tokių pacientų, ambulatoriškai vartojusių kombinuotą terapiją, buvo skirtas metabolinis monitoravimas dėl galimų kliniškai reikšmingų šalutinių reiškinių (56). Vienas Amerikoje atliktas tyrimas atskleidė, kad daugiau nei pusė apklaustų vaikų globėjų, tėvių bei vaikų globos namų darbuotojų nemanė, kad polifarmakoterapija gydomų vaikų ir paauglių, turinčių ADS, būklės monitoravimas yra jų atsakomybė, ir kad jų vaidmuo taikant alternatyvias nefarmakologines priemones yra fundamentali gydymo dalis (25). Tai atskleidžia nepilnavertį ADS turinčių vaikų ir paauglių globėjų į(si)traukimą į gydymo procesą, o tai, savo ruožtu, gali lemti lėtesnę simptomų regresiją ir ilgiau taikomą agresyvesnį gydymą su neuroleptikais.

Stebima polifarmakoterapijos tendencija minėtose populiacijose yra siejama su padidėjusiu ADS simptomų ir komorbidinių būklių išreikštumu. Nustatyta, kad aplaidus, nepastovus auklėjimas reikšmingai sustiprina ADS simptomus bei gali prisidėti prie vėlesnių elgesio sutrikimų vystymosi

(14). Tyrimai rodo, kad nesulaukiant šeimos palaikymo neigiamos vaikystės patirtys (angl. *adverse childhood experiences*), pavyzdžiui, smurtas, finansiniai sunkumai, artimų žmonių psichiniai sutrikimai, tėvų skyrybos, kurias gali išgyventi vaikai ir paaugliai, turintys ADS, yra asocijuotos su didesne tiek eksternalinių (elgesio sutrikimai, agresija), tiek internalinių (depresija) sutrikimų rizika (57). O nepakankamas psichostimuliantų vartojimo režimo laikymasis, kuris gali prisidėti prie prastos ADS simptomų ir komorbidinių būklių kontrolės, turi sąsajų su abejingu auklėjimu, menku šeimos palaikymu bei bendravimu su tėvais stoka (58). Ne veltui tarptautinėse gairėse nurodoma, kad skiriant ADS gydymą svarbu atsižvelgti ir įvertinti tokius vaiko psichosocialinės aplinkos faktorius kaip šeiminių statusą (tėvai išsiskyrę, vienas iš tėvų miręs, vaikas gyvena globos namuose), santykius šeimoje (smurto, nepriežiūros požymiai), finansinę vaiko šeimos padėtį, psichiatrines būkles šeimoje, tėvų/globėjų palaikymą taikant gydymą ADS atveju (12,13). Klinikistui svarbu suprasti vaiko kontekstą, kad galėtų išdiferencijuoti, kurie vaikai gali patekti į padidintos rizikos grupę būti gydomi polifarmakoterapija (psichostimuliantais ir neuroleptikais).

Kombinuotos terapijos skyrimas turi sąsajų su asmens aplinkos trūkumo kompensavimu (pavyzdžiui, tėvų ar kitų globėjų mokymo ir įgūdžių stokos), kai be jokių psichosocialinių pagalbos būdų yra skiriamas agresyvesnis medikamentinis gydymas elgesio kontrolei. Viena vertus, toks gydymas pasižymi greitesniu poveikiu palyginus su psichosocialinėmis intervencijomis ir psichostimuliantų monoterapija, kita vertus, reikalauja mažiau laiko ir motyvacijos tiek iš paciento, tiek iš jo šeimos/globėjų. Įdomu tai, kad 2023 metų tyrimo rezultatai atskleidė sąsają tarp prastesnės ikimokyklinio amžiaus vaikų, turinčių ADS, globėjų bendros savijautos (įskaitant fizinę, psichologinę sveikatą bei užimamas pareigas darbe) ir stipresnio vaikų ADS simptomų išreikštumo (59). Pastebėta, kad tokių vaikų tėvai neretai turi padidėjusią depresijos, streso riziką, taip pat patirti daugiau šeiminių konfliktų (60). O šie veiksniai, savo ruožtu, gali daryti neigiamą įtaką tėvų dalyvavimui vaikų gydyme, įskaitant nuoseklų, ilgalaikį psichosocialinių priemonių taikymą, tinkamą psichostimuliantų režimo laikymąsi ir vaikui darnios aplinkos sukūrimą.

7. APTARIMAS

Šiuo metu yra tiek tarptautinių, tiek Lietuvoje publikuotų aktyvumo ir dėmesio sutrikimo metodikų, kuriose išsamiai aprašomas kompleksinis ADS gydymas (6,12). Dalis ADS turinčių vaikų ir paauglių yra gydomi ne tik taikant psichosocialines intervencijas, bet ir skiriant medikamentus, iš kurių pirmo pasirinkimo vaistai yra psichostimuliantai. Visgi psichostimuliantų monoterapija ne visada yra pakankamai veiksminga, tad pastaruosius kelis dešimtmečius yra stebima didėjanti polifarmakoterapijos tendencija prie stimuliantų pridedant neuroleptikus ir taip siekiant sustiprinti klinikinį vaistų poveikį (7,18,20). Deja, šiuo metu trūksta literatūros apžvalgų ar meta-analizių, kurios išsamiai nagrinėtų tokio vis dažniau taikomo medikamentinio gydymo ypatumus. Dažniausiai yra

pateikiami epidemiologiniai duomenys apie paplitimą, tačiau mažai susitelkiama į galimus tokios polifarmakoterapijos rizikos veiksnius, dažnai vartojamų tiek tipinių, tiek atipinių neuroleptikų ir psichostimuliantų sąveiką, saugumą bei efektyvumą gydant ADS ir komorbidines būkles (8). Lietuvoje publikacijų šia tematika nėra daug, visgi nagrinėti moksliniai straipsniai rodo, kad tai aktuali iki galo netyrinėta sritis. Ši atlikta literatūros apžvalga yra ypatinga tuo, kad medikamentinio ADS gydymo ypatumai skiriant psichostimuliantus ir neuroleptikus atskleidžiami per skirtingus aspektus. Iš literatūros apžvalgos matyti, kad tokio medikamentinio gydymo ypatumai iš dalies siejasi tarpusavyje – socialinė aplinka (kaip rizikos veiksnys) turi tiesioginį ryšį paciento ADS simptomų ir komorbidinių būklių vystymuisi, tad peršasi išvada, kad norint išvengti agresyvesnio gydymo, asocijuoto su ne iki galo iširta farmakologine sąveika ir didele bei nenuspėjama šalutinių reakcijų rizika, reikalinga taikyti prevencinius būdus, susietus su ADS turinčių vaikų ir paauglių psichosocialine aplinka. Literatūros apžvalgos pagrindinis trūkumas – dėl nedidelės mokslinių straipsnių bazės apimties apie kombinuotą psichostimuliantų ir neuroleptikų gydymą ADS atvejais į apžvalgą taip pat buvo įtraukti straipsniai, apskritai tiriantys neuroleptikų paplitimą bei gydymo neuroleptikais ypatumus tarp vaikų ir paauglių, turinčių ADS. Dauguma autorių pabrėžia, kad dėl tyrimų apie polifarmakoterapiją trūkumo yra sudėtinga daryti tvirtas mokslu pagrįstas išvadas, todėl dažniausiai, kaip ir šioje literatūros apžvalgoje, yra pateikiamos tendencijos ar apibendrintos rekomendacijos.

8. IŠVADOS

1. Multimodalinis aktyvumo ir dėmesio sutrikimo gydymas taikant psichostimuliantų monoterapiją dažnai yra neveiksmingas pasireiškus sunkesnei-kompleksinei šio sutrikimo formai.
2. Kombinuota psichostimuliantų ir neuroleptikų terapija yra dažniausiai skiriama *off-label* pasireiškus komorbidiniams elgesio sutrikimams ir agresijai. Šie sutrikimai gali pasireikšti aktyvumo ir dėmesio sutrikimo ir kitų komorbidinių būklių – autizmo spektro, emocijų reguliavimo sutrikimų – kontekste, tad polifarmakoterapija neretai stebima ir esant šioms būklėms.
3. Psichostimuliantų ir antipsichotikų polifarmakoterapija yra sietina su padidėjusiu ekstrapiramidiniu (stimuliantų-antipsichotikų sindromas), hormoniniu (hiperprolaktinemija) ir kardiometaboliniu (svorio augimas, nesunkūs kardiovaskuliniai reiškiniai) šalutiniu poveikiu dėl kompleksinės šių vaistų grupių farmakologinės sąveikos.
4. Psichostimuliantų ir antipsichotikų polifarmakoterapijos taikymas ryškiausias tarp vyresnių (10–14 metų amžiaus) berniukų paauglių iš globos namų ar disfunkcinių šeimų ir labiausiai

siejasi su komorbidiniais elgesio sutrikimais ir psichosocialinių intervencijų taikymo stoka šioje populiacijoje.

9. PASIŪLYMAI

Kadangi yra stebimas ne tik plačiai tyrinėto atipinio neuroleptiko risperidono taikymas tarp vaikų ir paauglių, turinčių ADS, reikalinga į gaires įtraukti rekomendacijas apie kitų dažniausiai skiriamų tiek tipinių, tiek atipinių neuroleptikų ir psichostimuliantų terapijos nepageidaujamą poveikį, efektyvumą, galimas indikacijas ir skyrimo trukmę. Norint parengti mokslu pagrįstas rekomendacijas yra reikalingi skirtingų neuroleptikų grupių, plačių imčių bei ilgesnės trukmės klinikiniai tyrimai, kurių iki šiol nėra atlikta pakankamai. Svarbu paminėti, kad tokiuose tyrimuose prieš skiriant adjuvantinę antipsichotikų terapiją svarbu užtikrinti, kad tyrimo dalyviai būtų išbandę pirmo pasirinkimo ADS gydymą ir/ar psichosocialines intervencijas. Stebint itin padidėjusį polifarmakoterapijos paplitimą tarp vaikų ir paauglių iš globos namų, ateityje būtų naudinga parengti programas, kaip gydymo įstaigos galėtų bendradarbiauti su socialinėmis įstaigomis siekdamos užtikrinti psichosocialinių intervencijų taikymą, darnios aplinkos sukūrimą ne namuose gyvenantiems vaikams ir paaugliams. Be to, skiriant psichostimuliantus ir neuroleptikus ambulatoriškai klinicianai turėtų edukuoti globėjus ir socialinius darbuotojus apie reguliarių pacientų būklės monitoravimą dėl galimų šalutinių reakcijų.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Caye A, Swanson JM, Coghill D, Rohde LA. Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. *Mol Psychiatry*. 2019 m. kovo;24(3):390–408.
2. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, ir kt. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primer*. 2015 m. rugpjūčio 6 d.;1(1):15020.
3. Sayal K, Prasad V, Daley D, Ford T, Coghill D. ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. *Lancet Psychiatry*. 2018 m. vasario;5(2):175–86.
4. Reale L, Bartoli B, Cartabia M, Zanetti M, Costantino MA, Canevini MP, ir kt. Comorbidity prevalence and treatment outcome in children and adolescents with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017 m. gruodžio 1 d.;26(12):1443–57.
5. Bussing R, Winterstein AG. Polypharmacy in Attention Deficit Hyperactivity Disorder Treatment: Current Status, Challenges and Next Steps. *Curr Psychiatry Rep*. 2012 m. spalio;14(5):447–9.
6. HIPERKINEZINIAI SUTRIKIMAI (AKTYVUMO IR DĖMESIO SUTRIKIMAS, HIPERKINEZINIS ELGESIO SUTRIKIMAS) VAIKŲ AMŽIUJE: DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS (TLK-10 KODAI F90.0; F90.1). Adresas: https://lvppd.lt/hiperaktyvumo_metodika.doc

7. Kamble P, Chen H, Johnson ML, Bhatara V, Aparasu RR. Concurrent Use of Stimulants and Second-Generation Antipsychotics Among Children With ADHD Enrolled in Medicaid. *Psychiatr Serv.* 2015 m. balandžio;66(4):404–10.
8. Baker M, Huefner JC, Bellonci C, Hilt R, Carlson GA. Polypharmacy in the Management of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: A Review and Update. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2021 m. balandžio 1 d.;31(3):148–63.
9. Sikirica V, Fridman M, Bruno A, Hodgkins P, Erder MH. Concomitant Pharmacotherapy of Psychotropic Medications in EU Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Drugs RD.* 2013 m. gruodžio;13(4):271–80.
10. Girand HL, Litkowiec S, Sohn M. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Psychotropic Polypharmacy Prescribing Trends. *Pediatrics.* 2020 m. liepos 1 d.;146(1):e20192832.
11. Scholle O, Banaschewski T, Enders D, Garbe E, Riedel O. Use and Characteristics of Antipsychotic/Methylphenidate Combination Therapy in Children and Adolescents with a Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2018 m. rugpjūčio;28(6):415–22.
12. Chaplin S. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. *Prog Neurol Psychiatry.* 2018 m. liepos;22(3):27–9.
13. Drechsler R, Brem S, Brandeis D, Grünblatt E, Berger G, Walitza S. ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents. *Neuropediatrics.* 2020 m. spalio;51(5):315–35.
14. Weissenberger S, Ptacek R, Klicperova-Baker M, Erman A, Schonova K, Raboch J, ir kt. ADHD, Lifestyles and Comorbidities: A Call for an Holistic Perspective – from Medical to Societal Intervening Factors. *Front Psychol.* 2017 m. balandžio 6 d.;8.
15. Mechler K, Banaschewski T, Hohmann S, Häge A. Evidence-based pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents. *Pharmacol Ther.* 2022 m. vasario;230:107940.
16. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, ir kt. 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 m. rugsėjo;5(9):727–38.
17. Childress AC, Sallee FR. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder with Inadequate Response to Stimulants: Approaches to Management. *CNS Drugs.* 2014 m. vasario;28(2):121–9.
18. Loy JH, Merry SN, Hetrick SE, Stasiak K. Atypical antipsychotics for disruptive behaviour disorders in children and youths. *Cochrane Developmental, Psychosocial and Learning Problems Group, sudarytojas. Cochrane Database Syst Rev.* 2017 m. rugpjūčio 9 d.;2017(8).
19. Bachmann CJ, Lempp T, Glaeske G, Hoffmann F. Antipsychotic Prescription in Children and Adolescents. *Dtsch Ärztebl Int.* 2014 m. sausio 17 d.

20. Linton D, Barr AM, Honer WG, Procyshyn RM. Antipsychotic and Psychostimulant Drug Combination Therapy in Attention Deficit/Hyperactivity and Disruptive Behavior Disorders: A Systematic Review of Efficacy and Tolerability. *Curr Psychiatry Rep.* 2013 m. gegužēs;15(5):355.
21. Sultan RS, Wang S, Crystal S, Olfson M. Antipsychotic Treatment Among Youths With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Netw Open.* 2019 m. liepos 26 d.;2(7):e197850.
22. Taurines R, Schmitt J, Renner T, Conner AC, Warnke A, Romanos M. Developmental comorbidity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord.* 2010 m. gruodžio 1 d.;2(4):267–89.
23. Pringsheim T, Hirsch L, Gardner D, Gorman DA. The Pharmacological Management of Oppositional Behaviour, Conduct Problems, and Aggression in Children and Adolescents with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, Oppositional Defiant Disorder, and Conduct Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. Part 1: Psychostimulants, Alpha-2 Agonists, and Atomoxetine. *Can J Psychiatry.* 2015 m. vasario;60(2):42–51.
24. Shafiq S, Pringsheim T. Using antipsychotics for behavioral problems in children. *Expert Opin Pharmacother.* 2018 m. rugsėjo 2 d.;19(13):1475–88. A
25. Rose RA, Lanier P, dosReis S, Tamrat WK. Antipsychotic use among youth in foster care with comorbid ADHD and disruptive behavior disorder. *J Child Fam Stud.* 2022 m. liepos 29 d.
26. Huang Y, Xu H, Au W, Xu C, Wu K. Involvement of family environmental, behavioral, and social functional factors in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychol Res Behav Manag.* 2018 m. spalio;Volume 11:447–57.
27. Kronenberger WG, Giauque AL, Lafata DE, Bohnstedt BN, Maxey LE, Dunn DW. Quetiapine Addition in Methylphenidate Treatment-Resistant Adolescents with Comorbid ADHD, Conduct/Oppositional-Defiant Disorder, and Aggression: A Prospective, Open-Label Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007 m. birželio;17(3):334–47.
28. Pan PY, Fu AT, Yeh CB. Aripiprazole/Methylphenidate Combination in Children and Adolescents with Disruptive Mood Dysregulation Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: An Open-Label Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2018 m. gruodžio;28(10):682–9.
29. Aman MG, Bukstein OG, Gadow KD, Arnold LE, Molina BSG, McNamara NK, ir kt. What Does Risperidone Add to Parent Training and Stimulant for Severe Aggression in Child Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014 m. sausio;53(1):47–60.e1.
30. Naguy A, Hashem MS, AlKhadhar S. Atypical antipsychotics for Attention-Deficit/Hyperactivity disorder- science, art, or fad? *Eur Psychiatry.* 2019 m. spalio;62:58–9.

31. Gadow KD, Brown NV, Arnold LE, Buchan-Page KA, Bukstein OG, Butter E, ir kt. Severely Aggressive Children Receiving Stimulant Medication Versus Stimulant and Risperidone: 12-Month Follow-Up of the TOSCA Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016 m. birželio;55(6):469–78.
32. Bali V, Kamble PS, Aparasu RR. Predictors of Concomitant Use of Antipsychotics and Stimulants and Its Impact on Stimulant Persistence in Pediatric Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015 m. birželio;21(6):486–98.
33. Bali V, Kamble PS, Aparasu RR. Cardiovascular Safety of Concomitant Use of Atypical Antipsychotics and Long-Acting Stimulants in Children and Adolescents With ADHD. *J Atten Disord*. 2019 m. sausio;23(2):163–72.
34. Jobski K, Höfer J, Hoffmann F, Bachmann C. Use of psychotropic drugs in patients with autism spectrum disorders: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 m. sausio;135(1):8–28.
35. Canadian ADHD Practice Guidelines Fourth Edition. Adresas: https://www.caddra.ca/wp-content/uploads/CADDRA-Guidelines-4th-Edition_-Feb2018.pdf
36. Dinmissen M, Dietrich A, van der Molen JH, Verhallen AM, Buiteveld Y, Jongejan S, ir kt. Prescribing antipsychotics in child and adolescent psychiatry: guideline adherence. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020 m. gruodžio 1 d.;29(12):1717–27.
37. Girard R, Joober R. Treatment of ADHD in patients with bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 2017 m. lapkričio;42(6):E11–2.
38. Sadek J. *Clinician's Guide to ADHD Comorbidities in Children and Adolescents: Case Studies*. Cham: Springer International Publishing; 2019.
39. Viktorin A, Rydén E, Thase ME, Chang Z, Lundholm C, D'Onofrio BM, ir kt. The Risk of Treatment-Emergent Mania With Methylphenidate in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*. 2017 m. balandžio;174(4):341–8.
40. Findling RL, Short EJ, McNAMARA NK, Demeter CA, Stansbrey RJ, Gracious BL, ir kt. Methylphenidate in the Treatment of Children and Adolescents With Bipolar Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007 m. lapkričio;46(11):1445–53.
41. Mulraney M, Schilpzand EJ, Hazell P, Nicholson JM, Anderson V, Efron D, ir kt. Comorbidity and correlates of disruptive mood dysregulation disorder in 6–8-year-old children with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2016 m. kovo;25(3):321–30.
42. Hauck TS, Lau C, Wing LLF, Kurdyak P, Tu K. ADHD Treatment in Primary Care: Demographic Factors, Medication Trends, and Treatment Predictors. *Can J Psychiatry*. 2017 m. birželio;62(6):393–402.
43. Yanofski J. *The Dopamine Dilemma*. Psychiatry Edgmont. 2010 m. birželio;7(6):18–23.

44. Jahangard L, Akbarian S, Haghghi M, Ahmadpanah M, Keshavarzi A, Bajoghli H, ir kt. Children with ADHD and symptoms of oppositional defiant disorder improved in behavior when treated with methylphenidate and adjuvant risperidone, though weight gain was also observed – Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Psychiatry Res.* 2017 m. gegužės 1 d.;251:182–91.
45. Schweren LJS, Hartman CA, Zwiers MP, Heslenfeld DJ, van der Meer D, Franke B, ir kt. Combined stimulant and antipsychotic treatment in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a cross-sectional observational structural MRI study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2015 m. rugpjūčio;24(8):959–68.
46. Sikström S, Söderlund G. Stimulus-dependent dopamine release in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychol Rev.* 2007 m.;114(4):1047–75.
47. Sharp BW. CMAP ADHD AND COMORBID AGGRESSION ALGORITHM. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007 m. sausio;46(1):1.
48. Levine JB, Deneys ML, Benjamin S. DYSTONIA WITH COMBINED ANTIPSYCHOTIC AND STIMULANT TREATMENT. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007 m. birželio;46(6):665–6.
49. Javelot H, Michel B. Benefits and Limits of Risperidone-Methylphenidate Combination in Child Psychiatry: 3 Cases. *Arch Med.* 2016 m. sausio 1 d.;8.
50. Stämpfli D, Weiler S, Burden AM. Movement disorders and use of risperidone and methylphenidate: a review of case reports and an analysis of the WHO database in pharmacovigilance. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2021 m. liepos 1 d.;30(7):1047–58.
51. Penzner JB, Dudas M, Saito E, Olshanskiy V, Parikh UH, Kapoor S, ir kt. Lack of Effect of Stimulant Combination with Second-Generation Antipsychotics on Weight Gain, Metabolic Changes, Prolactin Levels, and Sedation in Youth with Clinically Relevant Aggression or Oppositionality. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009 m. spalio;19(5):563–73.
52. Radojčić MR, Pierce M, Hope H, Senior M, Taxiarchi VP, Trefan L, ir kt. Trends in antipsychotic prescribing to children and adolescents in England: cohort study using 2000–19 primary care data. *Lancet Psychiatry.* 2023 m. vasario;10(2):119–28.
53. Zhang C, Spence O, Reeves G, DosReis S. Cardiovascular Risk of Concomitant Use of Atypical Antipsychotics and Stimulants Among Commercially Insured Youth in the United States. *Front Psychiatry.* 2021 m. balandžio 29 d.;12:640244.
54. Linares LO, Martinez-Martin N, Castellanos FX. Stimulant and Atypical Antipsychotic Medications For Children Placed in Foster Homes. Scott JG, sudarytojas. *PLoS ONE.* 2013 m. sausio 9 d.;8(1):e54152.

55. Kreider AR, Matone M, Bellonci C, dosReis S, Feudtner C, Huang YS, ir kt. Growth in the Concurrent Use of Antipsychotics With Other Psychotropic Medications in Medicaid-Enrolled Children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014 m. rugsėjis;53(9):960-970.e2.
56. Crystal S, Mackie T, Fenton MC, Amin S, Neese-Todd S, Olfson M, ir kt. Rapid Growth Of Antipsychotic Prescriptions For Children Who Are Publicly Insured Has Ceased, But Concerns Remain. *Health Aff (Millwood)*. 2016 m. birželis;35(6):974–82.
57. Song J, Fogarty K, Suk R, Gillen M. Behavioral and mental health problems in adolescents with ADHD: Exploring the role of family resilience. *J Affect Disord*. 2021 m. lapkričio;294:450–8.
58. Kamimura-Nishimura KI, Brinkman WB, Froehlich TE. Strategies for improving ADHD medication adherence. 2021 m.
59. Spencer AE, Oblath R, Sheldrick RC, Ng LC, Silverstein M, Garg A. Social Determinants of Health and ADHD Symptoms in Preschool-Age Children. *J Atten Disord*. 2022 m. vasaris;26(3):447–55.
60. Barbaresi WJ, Campbell L, Diekroger EA, Froehlich TE, Liu YH, O'Malley E, ir kt. Society for Developmental and Behavioral Pediatrics Clinical Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents with Complex Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Dev Behav Pediatr*. 2020 m. vasaris;41(2S):S35–57.

PRIEDAI

Nr.	Tyrimo autoriai	Publikavimo metai	Tiriamųjų amžius	Tyrimo tipas	Tiriamųjų vartojami medikamentai
1.	T. S. Hauck ir kiti	2017 m.	1-24 m.	Skerspjūvio tyrimas	*Psichotropinių vaistų polifarmakoterapija
2.	P. Kamble ir kiti	2015 m.	6-17 m.	Retrospektyvinis tęstinis (longitudinis) tyrimas	Psichostimuliantai ir antros kartos antipsichotikai
3.	H. L. Girand ir kiti	2022 m.	2-24 m.	Skerspjūvio tyrimas	*Psichotropinių vaistų polifarmakoterapija
4.	R. S. Sultan ir kiti	2019 m.	3-24 m.	Kohortinis tyrimas	Pirmos ir antros kartos antipsichotikai
5.	T. Pringsheim ir kiti	2015 m.	Iki 18 m.	Sisteminė apžvalga ir meta-analizė	Psichostimuliantai
6.	M. G. Aman ir kiti	2014 m.	6-12 m.	Atsitiktinių imčių tyrimas	Metilfenidatas ir risperidonas
7.	M. R. Radojčić ir kiti	2023 m.	3-18 m.	Kohortinis tyrimas	Pirmos ir antros kartos antipsichotikai
8.	M. Baker ir kiti	2021 m.	Iki 18 m.	Literatūros apžvalga	*Psichotropinių vaistų polifarmakoterapija
9.	O. Scholle ir kiti	2018 m.	Iki 17 m.	Kohortinis tyrimas	Metilfenidatas ir pirmos bei antros kartos antipsichotikai
10.	L. O. Linares ir kiti	2012 m.	3-14 m.	Kohortinis tyrimas	Psichostimuliantai ir antros kartos antipsichotikai
11.	D. Linton ir kiti	2013 m.	Vidurkis iki 18 m.	Sisteminė apžvalga	Psichostimuliantai ir pirmos ir antros kartos antipsichotikai
12.	A. R. Kreider ir kiti	2014 m.	6-18 m.	Skerspjūvio tyrimas	*Psichotropinių vaistų polifarmakoterapija
13.	J. H. Loy ir kiti	2017 m.	Iki 18 m.	Sisteminė apžvalga	Antros kartos antipsichotikai

14.	D. K. Gadow ir kiti	2016 m.	6-12 m.	Atsitiktinių imčių tyrimas	Psichostimuliantai ir risperidonas
15.	P. Pan ir kiti	2018 m.	7-17 m.	Atsitiktinių imčių tyrimas	Metilfenidatas ir aripiprazolas
16.	L. Jahangard ir kiti	2017 m.	Vidurkis 9 m.	Atsitiktinių imčių tyrimas	Metilfenidatas ir risperidonas
17.	J. B. Penzner ir kiti	2009 m.	4-19 m.	Kohortinis tyrimas	Psichostimuliantai ir antros kartos antipsichotikai
18.	W. G. Kronenberger ir kiti	2007 m.	12-16 m.	Kohortinis tyrimas	Metilfenidatas ir kvetiapienas
19.	C. J. Bachmann ir kiti	2014 m.	Iki 19 m.	Kohortinis tyrimas	Pirmos ir antros kartos antipsichotikai
20.	H. Bush ir kiti	2021 m.	5-19 m.	Apžvalginis tyrimas	Psichostimuliantai ir pirmos ir antros kartos antipsichotikai
21.	C. Zhang ir kiti	2021 m.	5-17 m.	Kohortinis tyrimas	Psichostimuliantai ir antros kartos antipsichotikai
22.	V. Bali ir kiti	2019 m.	6-16 m.	Kohortinis tyrimas	Psichostimuliantai ir antros kartos antipsichotikai
23.	V. Bali ir kiti	2015 m.	6-16 m.	Kohortinis tyrimas	Psichostimuliantai ir antros kartos antipsichotikai
24.	L. J. S. Schveren ir kiti	2014 m.	Vidutinis amžius 16,7 m.	Skerspjuvio tyrimas	Metilfenidatas ir antros kartos antipsichotikai

**Be antipsichotinių vaistų nagrinėtos ir kitos vaistų grupės (selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai, α -2 agonistai, selektyvūs noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai)*

1 priedas: charakteristikos lentelės papildymas – tiriamųjų vartojami medikamentai.