

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ РОЗЛАДІВ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРА: НАПРЯМКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Доц. Л. А. БОДНАР

Українська медична стоматологічна академія, Полтава, Україна

Подано огляд сучасної літератури про психофармакологічні засоби, що застосовуються при лікуванні розладів аутистичного спектра та коморбідних станів. Фармакологічне лікування включає атипичні антипсихотики, антидепресанти, психостимулятори та агоністи альфа-2 адренергічних рецепторів, які частково полегшують основні симптоми аутистичного розладу або усувають прояви супровідних захворювань.

Ключові слова: розлади аутистичного спектра, коморбідні стани, лікування.

Розлади аутистичного спектра (РАС) — це вади розвитку, що виникають у ранньому дитинстві й характеризуються стійким дефіцитом соціальної взаємодії, а також обмеженими, повторюваними моделями поведінки, інтересів чи діяльності. Ці основні симптоми РАС асоціюються з емоційними та поведінковими порушеннями, включаючи тривожність, дратівливість, лабільність настрою, неухильність, гіперактивність і проблеми зі сном [1].

Лікування РАС часто мультимодальне і може, окрім інших нефармакологічних втручань, включати ранню інтенсивну поведінкову терапію (прикладний поведінковий аналіз), логопедичну, ергодотерапію, навчання соціальних навичок, спеціальну освіту та професійну підготовку. Хоча медикаментозне лікування, яке дало б змогу повністювилікувати РАС, на сьогоднішній день ще не розроблене, однак рання поведінкова терапія та психофармакологічний підхід нерідко покращують функціонування дитини та наслідки розладу, а також можуть бути корисними при лікуванні супровідних симптомів, які істотно й негативно впливають на якість життя [1].

За останні два десятиліття кількість досліджень фармакотерапії аутистичних розладів неухильно зростала. Деякі психоактивні препарати продемонстрували ефективність при окремих симптомах аутистичного розладу і можуть застосовуватися для посилення вкрай важливих освітніх і поведінкових втручань, які є основою лікування.

В Україні для контролю за симптомами, пов'язаними з РАС, застосовується ряд препаратів, серед яких антипсихотичні засоби (рисперидон, арипіпразол), антидепресанти, стимулятори, α -агоністи та протиепілептичні засоби [2]. Слід також враховувати, що більшість батьків прагнуть, щоб їхні діти вживали природні ліки, натуральні добавки та хелатуючі агенти, оскільки вони не завжди мають інформацію про те, що такі засоби можуть спричинити небажані ефекти та несприятливо взаємодіяти з препаратами, призначеними лікарем [3]. Тому важливо цікавитися застосу-

ванням будь-яких додаткових та альтернативних методів терапії, надати таким сім'ям психологічну освіту та рекомендувати засновані на доказах підходи для контролю симптомів, пов'язаних із РАС. Отже, розглянемо психофармакологічні засоби, які призначаються при лікуванні РАС та коморбідних станів.

Першою групою препаратів, які найчастіше використовують при РАС, є антипсихотики.

Рисперидон застосовується для лікування дратівливості, пов'язаної з аутичним розладом, у дітей віком від 5 до 16 років. У пацієнтів із РАС, які отримували рисперидон, реєстрували зниження на 50% показника дратівливості за Анкетною оцінкою аномальної поведінки (Aberrant Behavior Checklist, ABC-I) [1, 4, 5]. Відповідь була більш вираженою при помірних або сильно виражених дратівливості та млявості, пов'язаних із РАС.

Після 4-місячного дослідження, в рамках якого проводилося відкрите лікування рисперидоном, ефективність останнього зберігалася ще тривалий час [6]. У ході подвійного сліпого дослідження, яке передбачало відміну препарату і заміну його на плацебо у частини пацієнтів, у понад 60% дітей, розвинувся рецидив при прийомі плацебо порівняно з 12,5% хворих, що отримували рисперидон. Однак поліпшення симптомів при застосуванні рисперидону супроводжувалося приростом ваги, який у середньому становив 5,1 кг. В іншому відкритому розширеному дослідженні було продемонстровано зниження дратівливості протягом 21 міс [7].

Адекватність дозування рисперидону було досліджено у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участі 96 дітей віком від 5 до 17 років. У цьому дослідженні більш високі дози рисперидону (1,75 мг/добу для дітей > 45 кг) сприяли більшій зміні ABC-I, ніж нижчі дози (0,175 мг/добу для пацієнтів із такою ж масою тіла) [4].

Арипіпразол призначається для лікування дратівливості, пов'язаної з аутистичним розладом, у дітей та підлітків віком від 6 до 17 років.

У двох масштабних рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях за участі дітей та підлітків, які приймали арипіпразол, було зафіксовано значно нижчі бали за шкалами АВС-I та загального клінічного враження про покращення стану (CGI-I) при отриманні активного лікування порівняно з плацебо. Ретроспективний аналіз зазначених досліджень виявив зв'язок арипіпразолу з покращенням якості життя у сферах емоційного, соціального та когнітивного функціонування [8].

Арипіпразол також вивчали у рандомізованому дослідженні за участі 85 дітей, в якому оцінювали довготривалі ефекти лікування, а саме — профілактику рецидивів [9]. У I фазі цього випробування пацієнти отримували гнучкі дози арипіпразолу (від 2 до 15 мг/добу) від 13 до 26 тиж. Тих пацієнтів, які досягли зниження бала за АВС-I понад 25% і мали стабільний стан протягом 12 тиж, було рандомізовано для продовження активного лікування протягом додаткових 16 тиж або переведено на плацебо. Хоча статистично значущої різниці між двома групами не було, ретроспективний аналіз виявив кількість пацієнтів, яку необхідно було пролікувати ($n = 6$), щоб запобігти розвитку додаткового рецидиву. Тому арипіпразол може бути корисним при довготривалому лікуванні деяких дітей.

У відкритому дослідженні гнучкої дози за участі 330 дітей та підлітків віком від 6 до 17 років, в якому прийом арипіпразолу продовжувався протягом 52 тиж після двох 8-тижневих рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, лікування арипіпразолом значно знизило бал за АВС-I у нових суб'єктів та у тих, хто раніше отримував плацебо [10]. Поліпшення зберігалось у тих дітей та підлітків, які отримували арипіпразол протягом перших 8 тиж лікування. Цей засіб зазвичай добре переносився, при цьому розповсюдженими побічними ефектами були: збільшення ваги, блювання, безсоння та дисліпідемія. Найчастішим серйозним небажаним явищем зафіксовано агресію. Молодші діти з більшою вихідною масою тіла мали більше шансів набрати додаткову вагу під час прийому арипіпразолу [11].

Препарат безпосередньо порівнювали з рисперидоном у 2-місячному подвійному сліпому рандомізованому дослідженні [12]. Обидва вони знижували бал за АВС-I. Хоча арипіпразол зменшував симптоми дратівливості швидше, ніж рисперидон, загальний вплив на бал АВС-I був однаковим для обох груп.

Факт збільшення ваги часто викликав занепокоєння у пацієнтів та їхніх батьків при виборі антипсихотичного препарату. Хоча арипіпразол зазвичай не був пов'язаний зі значним збільшенням ваги у дітей, організм яких фізіологічно росте, збільшення індексу маси тіла при його прийомі, як і рисперидону, у дітей із РАС було подібним [13].

Кілька невеликих досліджень з оцінкою оланзапіну свідчать про потенційні його переваги в лікуванні дітей із РАС. Оланзапін послаблював

симптоми дратівливості у 3-місячному відкритому дослідженні за участі 25 дітей у віці від 6 до 16 років [14]. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участі 11 дітей віком від 6 до 14 років спостерігали поліпшення загального функціонального стану, але зі збільшенням ваги [15]. Ефективність оланзапіну порівнювали з ефективністю галоперидолу у відкритому обстеженні 12 дітей із РАС [16]. В обидвох групах спостерігали покращення бала за шкалами психіатричної оцінки у дітей (фактор аутизму CPRS) та CGI-I. Побічні ефекти включали сонливість та збільшення ваги при прийомі обох препаратів.

Ефективність паліперидону при дратівливості у дітей із РАС оцінювали у 8-тижневому відкритому дослідженні за участі 25 осіб у віці від 12 до 21 року [17]. Значне зменшення проявів дратівливості спостерігали у 84% пацієнтів. Побічні ефекти включали середнє збільшення ваги на 2,2 кг та підвищення рівня пролактину.

У двох невеликих відкритих дослідженнях *кветіапін* виявився неефективним і погано переносився при лікуванні дітей із РАС [18, 19]. Однак у відкритому дослідженні за участі 11 підлітків у віці від 13 до 17 років *кветіапін* переносився добре, було відзначено покращення агресивної поведінки та порушення сну [20].

Зипразидон — це антипсихотичний засіб із ймовірно зниженою здатністю спричинити збільшення ваги; покращення загального функціонального стану, яке встановлено для цього агента у двох дослідженнях, дає змогу припустити, що препарат може бути перспективним для лікування дітей із РАС [21, 22].

Луразидон, який схвалений для застосування в США, країнах Європи та Росії, не виявився корисним для зниження дратівливості, пов'язаної з РАС, у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні 150 дітей та підлітків [23]. Проте спостерігали поліпшення загального функціонального стану при лікуванні луразидоном в дозі 20 мг/добу, але не в дозі 60 мг/добу. Причини відсутності відповіді на вищу дозу луразидону, що застосовували в цьому дослідженні, поки не з'ясовано.

Таким чином, повідомлень про ефективне застосування рисперидону та арипіпразолу для лікування дратівливості, пов'язаної з РАС, більше, ніж спостережень з іншими антипсихотиками другого покоління. Однак перспективними ліками для цієї категорії пацієнтів можуть бути також паліперидон і оланзапін. Повідомлень про *кветіапін* небагато, і вони демонструють суперечливі результати, тоді як *луразидон* взагалі не показав ефективності при лікуванні дратівливості у дітей із РАС.

При коморбідних станах, крім атипичних антипсихотиків, рекомендують протисудомні засоби та літій.

Дивальпроекс виявився ефективним для зниження дратівливості у невеликому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні за

участі дітей із РАС [24]. Однак проведене раніше подвійне сліпе рандомізоване дослідження не продемонструвало відмінностей між плацебо за балом шкали ABC-I [25]. У відкритому дослідженні з *леветирацетамом* спостерігали поліпшення симптоматики емоційної лабільності та агресивної поведінки [26]; проте у рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні не виявили ефективності щодо повторюваних поведінкових дій, імпульсивності та гіперактивності [27].

Монотерапія *топірамамом* не продемонструвала користі у лікуванні дітей із РАС [28], хоча цей препарат сприяв зниженню бала за шкалою ABC-I при додаванні його до рисперидону [29]. За даними подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, в якому взяли участь 27 хлопчиків у віці від 3 до 11 років, *ламотриджин* не був ефективним у зниженні дратівливості [30].

Хоча не існує рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, в яких оцінювали б *літій* у пацієнтів із РАС, ретроспективний аналіз даних 30 дітей та підлітків із РАС виявив покращення функціонального стану осіб із підвищеним настроєм та ейфорією [31].

Таким чином, існуючі дані щодо ефективності дивальпроексу при дратівливості у суб'єктів, які страждають на РАС, суперечливі. Крім того, немає доказів, які б обґрунтовували застосування леветирацетаму або ламотриджину в лікуванні РАС. Повідомляється, що топірамама може бути корисним як додатковий препарат до рисперидону, а призначення літію може бути доречним при наявності симптомів підвищеного настрою.

Існує досвід, коли антидепресанти зазвичай призначають для лікування дітей із РАС із надією отримати ефект на повторювані моделі поведінки та симптоми тривоги. Однак даних для обґрунтування застосування антидепресантів для цієї категорії пацієнтів недостатньо. За результатами рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження з *циталопрамом* у дітей та підлітків у віці від 5 до 17 років не виявили позитивного впливу на бал за шкалою CGI-I або за дитячою обсессивно-компульсивною шкалою Єля – Брауна (CY-BOCS) [32]. Крім того, у суб'єктів спостерігалися посилені небажані явища, а саме – підвищений рівень енергії, імпульсивність, гіперактивність, стереотипія та безсоння. Для цієї категорії пацієнтів було проведено дослідження також *флуоксетину*: хоча саме дослідження не було опубліковане, прес-реліз Autism Speaks про його результати показав, що цей засіб не був ефективним для зменшення частоти повторюваних поведінкових дій [33]. У відкритому 10-тижневому дослідженні *флувоксаміну* у 18 дітей та підлітків спостерігали часткову відповідь у деяких осіб, але не у групі в цілому [34]. За результатами Кокранівського огляду не знайдено достатніх доказів для обґрунтування застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) у дітей із РАС [35]. Крім того, існує підвищений ризик ви-

никнення побічних ефектів при лікуванні СІЗЗС у таких пацієнтів.

Наступними групами препаратів, що застосовуються при РАС, зокрема при розладах активності й уваги у дітей, є психостимулюючі засоби та α_2 -агоністи.

За даними літературних джерел, у 50–60% випадків ефективні *метилфенідат* і *атомоксетин*, менш ефективними, але такими, що мають достатню доказову базу для застосування як препарати третьої лінії, є α -агоністи (гуанфацин, клонідин) [2]. Продемонстровано, що метилфенідат знижує симптоми гіперактивності та неухважності у дітей із РАС. Однак ефективність його була нижчою, а частота небажаних явищ вищою, ніж у дітей без РАС [36,37]. У нещодавно опублікованому дослідженні, де суб'єктів було рандомізовано на отримання низьких (10 мг/добу) або середніх (30 мг/добу) доз рідкого препарату з метилфенідатом із пролонгованим вивільненням, повідомлялося про значне зниження бала за субшкалами ABC дратівливості та гіперактивності [38]. Становить інтерес той факт, що частота побічних ефектів, які виявлялися відновленням гіперактивності та агресії наприкінці дня, зменшилася лише у групі, яка отримувала середню дозу.

Гуанфацин є ефективним препаратом для зниження гіперактивності у дітей із РАС. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні препарату пролонгованого вивільнення гуанфацину у 50% дітей, що отримували активне лікування, покращилися бали за шкалою CGI-I порівняно з 9,4% дітей, що отримували плацебо [39]. Протягом перших 4 тиж лікування спостерігали зниження артеріального тиску, але його показники повернулися до початкового рівня на восьмому тижні. Варіант гена в білку множинної медикаментозної резистентності (MDR1) може впливати на відповідь на лікування гуанфацином у дітей із РАС [40]. Дослідження з *клонідином* свідчать про його ефективність у зменшенні симптомів гіперактивності та поліпшенні сну у дітей із РАС [41]. Загалом α -агоністи демонструють перспективність у лікуванні гіперактивності у дітей із РАС, однак необхідні більш масштабні дослідження із застосуванням клонідину, щоб установити його ефективність для цієї категорії пацієнтів.

Атомоксетин (інгібітор зворотного захоплення норепінефрину) є альтернативою стимуляторам та α -агоністам при лікуванні пацієнтів із РАС та супровідною гіперактивністю. У 10-тижневому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні, в якому лікування атомоксетином порівнювали з навчанням батьків, плацебо та комбінацією атомоксетину з навчанням батьків, у групі комбінованого лікування показники відповіді були вищими [42]. Відповідь зберігалася у 60% суб'єктів у 24-тижневому розширеному дослідженні [43].

Крім наведених основних груп препаратів, для лікування симптомів РАС активно досліджуються інші речовини, наприклад окситоцин, агенти, що

модулюють глутаматергічні рецептори та рецептори γ -аміномасляної кислоти, секретин тощо. Протягом останнього десятиліття *окситоцин* вивчався як потенційний агент, що модулює соціальну чутливість та спілкування у пацієнтів із РАС. Хоча ранні дослідження, в яких вводили одноразову дозу, були багатообіцяючими, новітні дані свідчать про неоднозначні результати. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні двох доз окситоцину (12 або 24 міжнародні одиниці [МО] протягом 5 дн щодня, залежно від маси дитини) не виявлено відмінностей від плацебо в контексті розпізнавання емоцій або соціальної взаємодії [44]. Аналогічно більш високі дози — 18 або 24 МО двічі на день протягом 8 тиж не приводили до покращення показників за шкалами соціальної чутливості (SRS) та CGI-I [45]. Крім того, у дослідженні із малими дітьми у віці від 3 до 8 років спостерігалось значне поліпшення соціальної поведінки, на думку батьків, після прийому окситоцину протягом 5 тиж [46]. Можливо, що варіабельна ефективність окситоцину в цих випробуваннях була обумовлена значними методологічними відмінностями або неоднаковою дією окситоцину впродовж життєвого циклу людини. Оскільки окситоцин може бути перспективним агентом, необхідні великомасштабні дослідження із застосуванням аналогічних доз і критеріїв оцінки результатів.

Арбаклофен — селективний агоніст рецептора γ -аміномасляної кислоти В (GABAB), покращував бали за субшкалами АВС дратівливості і апатичності/соціального відчуження, а також бали за шкалою SRS у 8-тижневому відкритому дослідженні за участі 32 дітей із РАС [47]. *N-ацетилцистеїн* (NAC) (глутаматергічний модулятор і антиоксидант) зменшував дратівливість, пов'язану з РАС, як додатковий засіб до рisperидону [48], тоді як монотерапія NAC мала неоднозначні результати [49, 50]. Крім того, NAC не покращував показники соціальної дезадаптації. D-циклосерин вважався перспективним агентом після того, як продемонстрував зменшення соціального відчуження. Хоча ці результати не були підтвержені в подальших дослідженнях, циклосерин все ще може виявитися дієвим для підтримання ефектів, отриманих від навчання соціальних навичок [51].

При застосуванні разом із рisperидоном приносили користь і ряд інших ліків. *Мемантин*, *рилузол* та *амантадин* у комбінації з рisperидоном можуть сприяти зниженню дратівливості та інших поведінкових порушень [1]. Значне зниження бала за шкалою АВС-I спостерігали в невеликому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні 44 дітей віком від 4 до 12 років, які отримували *ніоглітазон* як доповнення до рisperидону протягом 10 тиж [52].

У 8-тижневому рандомізованому дослідженні за участі дітей у віці від 4 до 17 років мемантин безпосередньо порівнювали з рisperидоном [53]. Обидва препарати значно знижували дратівливість, соціальне відчуження, неналежне мовлен-

ня і гіперактивність, однак між двома групами не було статистично значущої різниці. У більшій частині пацієнтів, що отримували рisperидон, відзначалося «значне поліпшення», яке підтверджувалося результатами анкетування за шкалою загального клінічного враження про покращення стану (CGI-I). У 12-тижневому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні з 48-тижневим відкритим продовженням мемантин не продемонстрував покращення результату у пацієнтів за шкалою SRS [54].

Секретин детально оцінювали при лікуванні основних симптомів РАС; проте за даними Кокранівського огляду дійшли висновку, що немає доказів його ефективності і препарат не слід рекомендувати для лікування РАС [55]. Ефективність монотерапії *буспіроном* досліджували у невеликому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні дітей із РАС у віці від 2 до 6 років [56]. Незважаючи на те що сумарний бал за шкалою спостереження для діагностики аутизму (ADOS) не змінювався між групами, було помічено значне покращення бала ADOS щодо обмежених та повторюваних поведінкових дій при прийомі 2,5 мг буспірону двічі на день. Комбінація буспірону та рisperидону виявилася більш ефективною для зниження бала за шкалою АВС-I, ніж комбінація рisperидону та плацебо протягом 8 тиж лікування [57].

Останніми роками зростає інтерес до канабіноїдів, особливо до *канабідіолу* (CBD), як монотерапії або додаткового лікування основних чи супровідних симптомів РАС. В одному ретроспективному дослідженні оцінювали переносимість та ефективність канабісу, багатого канабідіолом, у 60 дітей із РАС та тяжкими поведінковими розладами. У 61 % пацієнтів виявили зменшення поведінкових розладів та обґрунтували доцільність призначення канабісу на основі канабідіолу у дітей із РАС [58]. В іншому дослідженні за участі 188 пацієнтів із РАС, які отримували канабіс із лікувальною метою, також було продемонстровано належний профіль ефективності, переносимості та безпеки при лікуванні симптомів РАС [59]. Ймовірно, канабідіол є перспективною речовиною для лікування РАС. Однак на сьогоднішній день немає достатніх переконливих доклінічних або клінічних даних, які демонстрували б ефективність і безпеку лікування пацієнтів із РАС канабіноїдами. Це зумовлює нагальну необхідність у проведенні додаткових широкомасштабних контрольованих досліджень для розуміння ризику й користі від призначення канабіноїдів.

Отже, незважаючи на останні досягнення в галузі фармакотерапії РАС, сучасні науково обґрунтовані варіанти лікування залишаються обмеженими. Немає жодних доказів того, що будь-який із розглянутих препаратів має суттєвий вплив на соціальне відчуження, що є одним із характерних симптомів цього порушення. Однак можливістю впливу на інші прояви більше. Лікування дратівливості привернуло найбільшу увагу. Два антипси-

хотичні засоби другого покоління — рisperидон та арипіпразол мають найвищий рівень доказовості для лікування дратівливості, пов'язаної з РАС, і схвалені FDA за цим показанням. Можуть бути корисними оланзапін та паліперидон, але для встановлення їх профілів безпеки й ефективності необхідні додаткові дослідження. Луразидон не виявляв ефективності, а кветіапін продемонстрував суперечливі результати; тому ці препарати не рекомендуються для лікування дратівливості при РАС. Дослідження, що стосуються стабілізаторів настрою та препаратів літїю, як правило, недостатньо методологічно потужні. Недостатньо доказів ефективності монотерапії також дивалпроексом. Літїю виявляв ефективність у дітей, у яких РАС супроводжується маніакальними симптомами.

Ряд препаратів можуть бути ефективними при застосуванні в комбінації з антипсихотичним засобом (рисперидон). Так, мемантин, рилузол, амантадин та буспірон знижували дратівливість у дітей із РАС при призначенні їх у комбінації з рисперидоном.

Симптоми дефіциту уваги/гіперактивності (СДУГ) також є поширеними у дітей із РАС і призводять до значного порушення їхнього функціонального стану. Повідомлялося, що метилфенідат ефективний у боротьбі з гіперактивністю; однак

його ефект у дітей із РАС зазвичай нижчий, а частота небажаних явищ вища, ніж у дітей, що розвиваються фізіологічно. Як не дивно, але даних щодо застосування амфетамінів у дітей із РАС зовсім мало. Продемонстровано, що препарати гуанфацину з пролонгованим вивільненням ефективні при лікуванні коморбідного СДУГ. Дослідження, в яких оцінюється дія клонідину, зазвичай невеликі, але в цілому демонструють певну ефективність цього препарату.

Стереотипні та повторювані форми поведінки є складними для контролю психофармакологічними препаратами. Антидепресанти не виявили значної ефективності у дітей із такими порушеннями. Більше того, діти з РАС схильні до розвитку більш виражених побічних ефектів від прийому антидепресантів, і їх застосування для лікування стереотипії не рекомендується.

Незважаючи на жвавий інтерес та значний прогрес у вивченні аутизму, існує потреба у більшій кількості досліджень для встановлення профілю ефективності та безпеки фармакологічних і поведінкових впливів при лікуванні РАС і коморбідних станів. Глибше розуміння генетичних і патофізіологічних механізмів РАС сприятиме розробці нових варіантів лікування, які можуть безпосередньо впливати на основні симптоми аутизму.

Список літератури

1. *Stepanova E., Dowling S., Phelps M., Findling R. L.* Pharmacotherapy of emotional and behavioral symptoms associated with autism spectrum disorder in children and adolescents // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2017. Vol. 19 (4). P. 395–402.
2. *Марценковський І. А., Марценковська І. І.* Розлади аутистичного спектра: фактори ризику, особливості діагностики й терапії // *Міжнародний неврологічний журн.* 2018. № 4 (98). doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0713.4.98.2018.139429>
3. *Levy S. E., Hyman S. L.* Complementary and alternative medicine treatments for children with autism spectrum disorders // *Child. Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* 2015. № 24 (1). P. 117–143.
4. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study / J. M. Kent et al. // *J. Autism Dev. Disord.* 2013. № 43 (8). P. 1773–1783. doi: <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1723-5>
5. Initial severity and efficacy of risperidone in autism: results from the RUPP trial / S. Z. Levine et al. // *Eur. Psychiatry.* 2016. № 32. P. 16–20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.11.004>
6. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone treatment of autistic disorder: longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months // *Am. J. Psychiatry.* 2005. № 162 (7). P. 1361–1369. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.7.1361>
7. Tolerability, safety, and benefits of risperidone in children and adolescents with autism: 21-month follow-up after 8-week placebo-controlled trial / M. Aman et al. // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2015. № 25 (6). P. 482–493. doi: <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0005>
8. Effect of aripiprazole 2 to 15 mg/d on health-related quality of life in the treatment of irritability associated with autistic disorder in children: a post hoc analysis of two controlled trials / J. W. Varni et al. // *Clin. Ther.* 2012. № 34 (4). P. 980–992. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.02.023>
9. A randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of aripiprazole in the long-term maintenance treatment of pediatric patients with irritability associated with autistic disorder / R. L. Findling et al. // *J. Clin. Psychiatry.* 2014. № 75 (1). P. 22–30. doi: <https://doi.org/10.4088/jcp.13m08500>
10. Aripiprazole in the treatment of irritability in pediatric patients (aged 6–17 years) with autistic disorder: results from a 52-week, open-label study / R. N. Marcus et al. // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2011. № 21 (3). P. 229–236. doi: <https://doi.org/10.1089/cap.2009.0121>
11. Aripiprazole treatment of irritability associated with autistic disorder and the relationship between prior antipsychotic exposure, adverse events, and weight change / R. Mankoski et al. // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2013. № 23 (8). P. 572–576. doi: <https://doi.org/10.1089/cap.2012.0075>
12. *Ghanizadeh A., Sahraeizadeh A., Berk M.* A head-to-head comparison of aripiprazole and risperidone for safety and treating autistic disorders, a randomized

- double blind clinical trial // *Child. Psychiatry Hum. Dev.* 2014. № 45 (2). P. 185–192. doi: <https://doi.org/10.1007/s10578-013-0390-x>
13. Body mass index change in autism spectrum disorders: comparison of treatment with risperidone and aripiprazole / L. K. Wink et al. // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2014. № 24 (2). P. 78–82. doi: <https://doi.org/10.1089/cap.2013.0099>
 14. Open-label study of olanzapine in children with pervasive developmental disorder / C. Kernner et al. // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2002. Vol. 22 (5). P. 455–460.
 15. A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder / E. Hollander et al. // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2006. Vol. 16 (5). P. 541–548. doi: <https://doi.org/10.1089/cap.2006.16.541>
 16. Olanzapine versus haloperidol in children with autistic disorder: an open pilot study / R. P. Malone et al. // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* 2001. Vol. 40 (8). P. 887–894. doi: <https://doi.org/10.1097/00004583-200108000-00009>
 17. Paliperidone for irritability in adolescents and young adults with autistic disorder / K. A. Stigler et al. // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2012. Vol. 223 (2). P. 237–245. doi: <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2711-3>
 18. Open-label quetiapine in the treatment of children and adolescents with autistic disorder / A. Martin, K. Koenig, L. Scahill, J. Bregman // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 1999. Vol. 9 (2). P. 99–107. doi: <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2711-3>
 19. Quetiapine in nine youths with autistic disorder / R. L. Findling et al. // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2004. Vol. 14 (2). P. 287–294.
 20. Golubchik P., Sever J., Weizman A. Low-dose quetiapine for adolescents with autistic spectrum disorder and aggressive behavior: open-label trial // *Clin. Neuropharmacol.* 2011. Vol. 34 (6). P. 216–219. doi: <https://doi.org/10.1097/wnf.0b013e31823349ac>
 21. A Retrospective naturalistic study of ziprasidone for irritability in youth with autism spectrum disorder / K. Dominick, L. K. Wink, C. J. McDougle, C. A. Erickson // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2015. Vol. 25 (5). P. 397–401. doi: <https://doi.org/10.1089/cap.2014.0111>
 22. Ziprasidone in adolescents with autism: an open-label pilot study / R. P. Malone, M. A. Delaney, S. B. Hyman, J. R. Cater // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2007. Vol. 17 (6). P. 779–790. doi: <https://doi.org/10.1089/cap.2006.0126>
 23. Lurasidone for the treatment of irritability associated with autistic disorder / A. Loebel et al. // *J. Autism Dev. Disord.* 2016. Vol. 46 (4). P. 1153–1163. doi: <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2628-x>
 24. Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders / E. Hollander et al. // *Neuropsychopharmacology.* 2010. Vol. 35 (4). P. 990–998. doi: <https://doi.org/10.1038/npp.2009.202>
 25. A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders / J. A. Hellings et al. // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2005. Vol. 15 (4). P. 682–692.
 26. Rugino T. A., Samscock T. C. Levetiracetam in autistic children: an open-label study // *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2002. Vol. 23 (4). P. 225–230. doi: <https://doi.org/10.1097/00004703-200208000-00006>
 27. Levetiracetam versus placebo in childhood and adolescent autism: a double-blind placebo-controlled study / S. Wasserman et al. // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2006. Vol. 21 (6). P. 363–367. doi: <https://doi.org/10.1097/01.yic.0000224787.13782.0f>
 28. Mazzone L., Ruta L. Topiramate in children with autistic spectrum disorders // *Brain Dev.* 2006. Vol. 28 (10). P. 668. doi: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2006.05.004>
 29. Double-blind, placebo-controlled trial of risperidone plus topiramate in children with autistic disorder / V. Rezaei et al. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2010. Vol. 34 (7). P. 1269–1272. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.07.005>
 30. Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / K. M. Belsito et al. // *J. Autism Dev. Disord.* 2001. Vol. 31 (2). P. 175–181.
 31. Preliminary investigation of lithium for mood disorder symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder / M. Siegel et al. // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2014. Vol. 24 (7). P. 399–402. doi: <https://doi.org/10.1089/cap.2014.0019>
 32. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism / B. H. King et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2009. Vol. 66 (6). P. 583–590. doi: <https://doi.org/10.3410/f.1162045.622501>
 33. Autism Speaks announces results reported for the study of fluoxetine in autism (SOFIA) [Autism Speaks press release]. URL: <http://www.autismspeaks.org/about-us/press-releases/autism-speaks-announces-results-reportedstudy-fluoxetine-autism-sofia>. Published Feb 18, 2009. Accessed October 2017. doi: <https://doi.org/10.1002/aur.10>
 34. Low-dose fluvoxamine treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: a prospective, open-label study / A. Martin, K. Koenig, G. M. Anderson, L. Scahill // *J. Autism Dev. Disord.* 2003. Vol. 33 (1). P. 77–85.
 35. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD) / K. Williams et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 8. CD004677. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004677.pub2>
 36. Effects of extended release methylphenidate treatment on ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and associated behavior in children with autism spectrum disorders and ADHD symptoms / D. A. Pearson et al. // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2013. Vol. 23 (5). P. 337–351. doi: <https://doi.org/10.1089/cap.2012.0096>
 37. Positive effects of methylphenidate on social communication and self-regulation in children with pervasive developmental disorders and hyperactivity / L. B. Jahromi

- et al. // *J. Autism Dev. Disord.* 2009. Vol. 39 (3). P. 395–404. doi: <https://doi.org/10.1007/s10803-008-0636-9>
38. Dose-response effects of long-acting liquid methylphenidate in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorder (ASD): a pilot study / S. J. Kim et al. // *J. Autism Dev. Disord.* 2017. Vol. 47 (8). P. 2307–2313. doi: <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3125-1>
 39. Extended-release guanfacine for hyperactivity in children with autism spectrum disorder / L. Scahill et al. // *Am. J. Psychiatry.* 2015. Vol. 172 (12). P. 1197–1206.
 40. Possible influence of variant of the P-glycoprotein gene (MDR1/ABCB1) on clinical response to guanfacine in children with pervasive developmental disorders and hyperactivity / J. T. McCracken et al. // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2010. Vol. 20 (1). P. 1–5. doi: <https://doi.org/10.1089/cap.2009.0059>
 41. Use of clonidine in children with autism spectrum disorders / X. Ming, E. Gordon, N. Kang, G. C. Wagner // *Brain Dev.* 2008. Vol. 30 (7). P. 454–460. doi: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2007.12.007>
 42. Atomoxetine, parent training, and their combination in children with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder / B. L. Handen et al. // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* 2015. Vol. 54 (11). P. 905–915. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.08.013>
 43. Atomoxetine and parent training for children with autism and attention-deficit/hyperactivity disorder: a 24-week extension study / T. Smith et al. // *Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* 2016. Vol. 55 (10). P. 868–876.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.06.015>
 44. Nasal oxytocin for social deficits in childhood autism: a randomized controlled trial / M. R. Dadds et al. // *J. Autism Dev. Disord.* 2014. Vol. 44 (3). P. 521–531. doi: <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1899-3>
 45. The effects of a course of intranasal oxytocin on social behaviors in youth diagnosed with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial / A. J. Guastella et al. // *J. Child. Psychol. Psychiatry.* 2015. Vol. 56 (4). P. 444–452. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpp.12305>
 46. The effect of oxytocin nasal spray on social interaction deficits observed in young children with autism: a randomized clinical crossover trial / C. J. Yatawara et al. // *Mol. Psychiatry.* 2016. Vol. 21 (9). P. 1225–1231. doi: <https://doi.org/10.1038/mp.2015.162>
 47. STX209 (arbaclofen) for autism spectrum disorders: an 8-week open-label study / C. A. Erickson et al. // *J. Autism Dev. Disord.* 2014. Vol. 44 (4). P. 958–964. doi: <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1963-z>
 48. N-acetylcysteine as an adjunctive therapy to risperidone for treatment of irritability in autism: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety / M. Nikoo et al. // *Clin. Neuropharmacol.* 2015. Vol. 38 (1). P. 11–17. doi: <https://doi.org/10.1097/wnf.0000000000000063>
 49. A randomized placebo-controlled pilot study of N-acetylcysteine in youth with autism spectrum disorder / L. K. Wink et al. // *Mol. Autism.* 2016. Vol. 7. P. 26.
 50. A randomised, double blind, placebo-controlled trial of a fixed dose of N-acetyl cysteine in children with autistic disorder / O. M. Dean et al. // *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 2017. Vol. 51 (3). P. 241–249. doi: <https://doi.org/10.1177/0004867416652735>
 51. D-Cycloserine enhances durability of social skills training in autism spectrum disorder / L. K. Wink et al. // *Mol. Autism.* 2017. Vol. 8. P. 2.
 52. A pilot double-blind placebo-controlled trial of pioglitazone as adjunctive treatment to risperidone: effects on aberrant behavior in children with autism / A. Ghaleiha et al. // *Psychiatry Res.* 2015. Vol. 229 (1–2). P. 181–187. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.07.043>
 53. Comparing efficacy and side effects of memantine vs. risperidone in the treatment of autistic disorder / N. Nikvarz et al. // *Pharmacopsychiatry.* 2017. Vol. 50 (1). P. 19–25. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0042-108449>
 54. Safety and efficacy of memantine in children with autism: randomized, placebo-controlled study and open-label extension / M. G. Aman et al. // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2017. Vol. 27 (5). P. 403–412.
 55. Williams K., Wray J. A., Wheeler D. M. Intravenous secretin for autism spectrum disorders (ASD) // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 4. CD003495. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003495.pub3>
 56. Efficacy of low-dose buspirone for restricted and repetitive behavior in young children with autism spectrum disorder: a randomized trial / D. C. Chugani et al. // *J. Pediatr.* 2016. Vol. 170. P. 45–53. e41-e44.
 57. Ghanizadeh A., Ayoobzadehshirazi A. A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial of adjunctive buspirone for irritability in autism // *Pediatr. Neurol.* 2015. Vol. 52 (1). P. 77–81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.09.017>
 58. Brief Report: Cannabidiol-Rich Cannabis in Children With Autism Spectrum Disorder and Severe Behavioral Problems-A Retrospective Feasibility Study / A. Aran et al. // *J. Autism Dev. Disord.* 2019. Vol. 49 (3). P. 1284–1288. doi: [10.1007/s10803-018-3808-2](https://doi.org/10.1007/s10803-018-3808-2)
 59. Real Life Experience of Medical Cannabis Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy / Bar-Lev. Schleider Lihi et al. // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 17, № 9 (1). P. 200. doi: [10.1038/s41598-018-37570-y](https://doi.org/10.1038/s41598-018-37570-y)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА: НАПРАВЛЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Л. А. БОДНАР

Представлен обзор современной литературы о психофармакологических средствах, применяемых при лечении расстройств аутистического спектра и коморбидных состояний. Фармакологическое

лечение включает атипичные антипсихотики, антидепрессанты, психостимуляторы и агонисты альфа-2 адренергических рецепторов, которые частично облегчают основные симптомы аутистического расстройства или устраняют проявления сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, коморбидные состояния, лечение.

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS: DIRECTIONS AND PROSPECTS

L. A. BODNAR

A review of the modern published reports on psychopharmacological drugs used in the treatment of autism spectrum disorders and comorbid conditions has been presented. Pharmacological treatment includes atypical antipsychotics, antidepressants, psychostimulants and alpha-2 adrenergic receptor agonists, which partially alleviate the main symptoms of autism or eliminate the manifestations of concomitant diseases.

Key words: autism spectrum disorders, comorbid conditions, treatment.

Надійшла 10.08.2020