

# Фармакотерапия СДВГ (стимуляторы и нестимуляторы): нейрофармакологический разбор оси дофамина, реестр препаратов и теоретическое конструирование агентов с разведённым профилем польза/злоупотребление

Систематический синтез литературы, разбор транспортёрной экономики DAT/NET/VMAT2 и рецептора следовых аминов TAAR1, реестр одобренных и оставленных средств и адверсариально верифицированное теоретическое *de novo* конструирование

Июнь 2026

Дисклеймер. Образовательно-исследовательский материал, не медицинская рекомендация и не руководство по применению. Все молекулы *de novo* — теоретические гипотезы, не существующие соединения и не доступное лечение. Психостимуляторы в РФ отнесены к Спискам I/II и амбулаторно при СДВГ практически недоступны; они упомянуты исключительно в научно-справочном контексте. Решение о терапии принимает только врач.

Фармакотерапия синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) опирается на повышение катехоламинового тонуса в префронтальной коре (ПФК). Стимуляторы (амфетаминовый класс — субстратные релизеры дофамина и норадреналина через реверс DAT/NET, опустошение везикул VMAT2 и агонизм TAAR1; метилфенидатовый класс — блокаторы обратного захвата DAT/NET без релиза) дают наибольший размер эффекта ( $d \approx 0,8$ ), но несут потенциал злоупотребления, кардиоваскулярный риск и проблемы переносимости. Нестимуляторы — селективный ингибитор NET атомоксетин, NET-ингибитор с серотонинергическим компонентом виллоксазин и  $\alpha 2A$ -агонисты гуанфацин и клонидин — обеспечивают меньший эффект ( $d \approx 0,5-0,7$ ), но без потенциала злоупотребления. Настоящая работа представляет систематический синтез литературы по мишеням и классу, реестр одобренных, оставленных и разрабатываемых средств и адверсариально верифицированное теоретическое *de novo* конструирование агентов следующего поколения. Сквозной вывод: **у СДВГ рычаг разведения пользы и вреда — самый богатый из родственных классов** (бензодиазепины, габапентиноиды), поскольку польза (тонический дофамин/норадреналин в ПФК) и вред (фазный выброс дофамина в стриатуме и прилежащем ядре) разнесены и анатомически — корковый клиренс дофамина идёт преимущественно через NET, а не DAT, — и по мишеням. Реально работают два рычага: смена оси (уход с дофамин-наградной системы вовсе — атомоксетин, гуанфацин) и кинетика (срезание скорости нарастания концентрации  $dC/dt$  пролекарством, осмотическим высвобождением и трансдермальной формой). Тормоз наградной оси через агонизм TAAR1 привлекателен теоретически, но клинически не валидирован (ulotaront провалил фазу 3 при шизофрении). Методология — AI-ассистированный синтез с многоагентным фактчекингом и адверсариальным red-team каждой гипотезы; экспериментальной (wet-lab) валидации работа не содержит.

## 1. Введение

СДВГ — нейрооптогенетическое расстройство с дефицитом исполнительных функций (рабочая память, торможение, устойчивость внимания), в основе которого лежит гипофункция катехоламиновой (дофамин/норадреналин) сигнализации в префронтальной коре и связанных кортико-стриато-таламо-кортикальных контурах. Фармакотерапия исторически и доказательно строится на повышении катехоламинового тонуса, и здесь возникает центральная для этой работы коллизия: **тот же дофамин, который в префронтальной коре обеспечивает терапию, в вентральном стриатуме (прилежащем ядре) опосредует подкрепление и злоупотребление**. Различие — не в молекуле, а в анатомии и кинетике сигнала.

Класс стимуляторов даёт наибольший доказанный размер эффекта среди всех средств при СДВГ, но сопряжён с тремя осями вреда: (1) потенциал злоупотребления и зависимости (фазный, кальций-независимый выброс дофамина в стриатуме, способный превзойти любой естественный стимул); (2) сердечно-сосудистый риск (периферическая симпатомиметика, рост АД и ЧСС); (3) переносимость

(бессонница, снижение аппетита и влияние на рост у детей, тики). Нестимуляторы снимают первую ось ценой меньшего эффекта и отсроченного начала действия.

Центральный тезис работы, проходящий через все разделы: **в отличие от бензодиазепинов (где анксиолизис и зависимость физически связаны единой мишенью GABA-A) и габапентиноидов (где польза и вред идут через единую субъединицу  $\alpha 2\delta$ -1), при СДВГ пользу и вред можно физически разорвать** — потому что они разнесены и анатомически, и по транспортёрной экономике, и по мишеням. Это делает рычаг разведения у СДВГ самым богатым из трёх классов и задаёт рамку для рационального дизайна next-gen агентов.

## 2. Материалы и методы

Работа представляет собой **AI-ассистированный систематический синтез литературы и теоретическое конструирование**. Она **не является экспериментальной (wet-lab) работой**: все приведённые параметры механизма, фармакокинетики, регуляторного статуса и клинических исходов извлечены из опубликованных первоисточников (FDA, DEA Federal Register, ClinicalTrials.gov, PubMed) и сверены; ни одно соединение не синтезировалось и не тестировалось.

### 2.1. Каталогизация и архивная раскопка

Препараты сгруппированы по подклассам (амфетаминовый, метилфенидатовый, NET-нестимуляторы,  $\alpha 2A$ -агонисты и промоторы бодрствования, в разработке/снятые/региональные) и статусу (одобрено / в разработке / снято / региональное). Для каждой записи фиксировались мишень, форма высвобождения, регуляторный статус (в т.ч. РФ) и класс контроля.

### 2.2. Многоагентный фактчекинг

Каждое утверждение о статусе, дате одобрения и механизме верифицировалось независимо. Подтверждены, в частности: одобрение FDA Mydayis (20.06.2017), Xelstrym как первого амфетаминового пластыря (03.2022), Vyvanse при компульсивном переедании (30.01.2015); провал ulotaront в фазе 3 при шизофрении (DIAMOND 1/2, топлайн 31.07.2023); приоритетное рассмотрение NDA центанафадина с PDUFA 24.07.2026; отзыв NDA дасотралина (Sunovion, май 2020). Помечены пункты, требующие сверки по ГРЛС РФ (статус сиднокарба/мезокарба; Список I vs II для метилфенидата).

### 2.3. Адверсариальный red-team

Каждый *de novo*-вектор подвергался независимой критике с вердиктом (жизнеспособно / учебный кейс / отклонить). Критик специально применял регуляторный фильтр (FDA назначает Schedule по фарм-классу и сигналу самовведения, а не по элегантности кинетики) и отделял «стоимость проверки гипотезы» от «соответствия задаче класса».

**Граница достоверности.** Разделы о механизме (§3) и реестры (§4–5) опираются на твёрдую нейрофармакологию и фактчекнутые регуляторные данные. Раздел *de novo* (§6) — теоретические гипотезы без синтеза. РФ-статусы, помеченные 🚩, требуют финальной сверки по grls.rosminzdrav.ru перед публикацией.

## 3. Молекулярный механизм

---

### 3.1. Две дофаминовые системы: ПФК (польза) и стриатум (вред)

Ключ к разведению пользы и вреда при СДВГ — раздельность двух дофаминовых систем. В **префронтальной коре** дофаминовая иннервация разрежена, а плотность транспортера дофамина (DAT) низка; внеклеточный дофамин здесь убирается преимущественно **норадреналиновым транспортером (NET)**. Терапевтический эффект — это **тоническое**, умеренное повышение катехоламинового тонуса в ПФК, оптимизирующее сигнал/шум пирамидных нейронов (перевёрнутая-U зависимость). В **вентральном стриатуме (прилежащем ядре, NAcc)** дофаминовая иннервация плотная, DAT — основной механизм клиренса, и именно **фазный**, быстрый выброс дофамина кодирует подкрепление. Таким образом, польза и вред опираются на разные анатомические узлы с разной транспортной экономикой.

### 3.2. Кинетика подкрепления: $dDA/dt$ , а не оккупация

Принципиальный для всей работы факт (PET-исследования Volkow и соавт.): субъективный «приход» и подкрепляющий эффект пропорциональны **скорости нарастания** внеклеточного дофамина ( $dDA/dt$ ), а не степени оккупации DAT. Одна и та же доза метилфенидата вызывает «кайф» при внутривенном введении (быстрый фронт) и не вызывает при пероральном (медленный фронт) — при сопоставимой итоговой оккупации транспортера. Отсюда вытекает кинетический рычаг: замедление скорости доставки (пролекарство, осмотическое высвобождение, трансдермальная форма) срезает подкрепление, сохраняя терапевтический тонус.

### 3.3. Амфетаминовый класс — субстратные релизеры

Амфетамин и его конгенеры — не блокаторы, а **субстратные релизеры**. Каскад: вход в терминаль через DAT/NET (амфетамин — субстрат-«троянец») и диффузией → опустошение синаптических везикул через ощелачивание VMAT2 (выход дофамина в цитозоль) → выброс наружу через **обращённый** транспортер (реверс DAT/NET, в т.ч. через TAAR1-зависимое фосфорилирование) → дополнительный агонизм внутриклеточного TAAR1. Итог — мощный фазный, неэкзоцитозный, кальций-независимый выброс дофамина: это и основа эффективности, и корень максимального потенциала злоупотребления класса. Рычаг разведения у релизеров работает почти исключительно через кинетику.

### 3.4. Метилфенидатовый класс — блокаторы обратного захвата

Метилфенидат и дексметилфенидат блокируют DAT и NET, не вызывая релиза и не затрагивая VMAT2. Прирост дофамина у них импульс-зависим (зависит от собственной активности нейрона) — отсюда более «потолочный» профиль, чем у амфетамина. Потенциал злоупотребления ниже, чем у релизеров, но сохраняется (тот же DAT-механизм с быстрым фронтом при немедленном высвобождении).

### 3.5. TAAR1 — рецептор следовых аминов как тормоз фазного дофамина

TAAR1 — внутриклеточный G-белок-сопряжённый рецептор следовых аминов; тонически он **тормозит** дофаминовый нейрон (отрицательная обратная связь). Это делает TAAR1 концептуально привлекательной мишенью «тормоза наградной оси»: агонист TAAR1 теоретически снижает фазный

выброс дофамина без блокады мишени. Однако (см. §6, §8) клинической валидации у класса нет, а эффект конкретного лиганда непредсказуем: RO5166017 (полный агонист TAAR1) *увеличивает* амфетамин-индуцированный эфлюкс дофамина, тогда как ulotaront/RO5256390 — нет; то есть неудачно выбранный лиганд превращает «встроенный тормоз» в усилитель.

### 3.6. Норадренергический и $\alpha 2A$ -узлы — уход с дофаминовой оси

Селективный ингибитор NET (атомоксетин) поднимает и норадреналин, и — опосредованно — дофамин **именно в ПФК** (где дофамин убирается NET), почти не затрагивая дофамин в стриатуме. Это даёт корковую пользу **вне** наградной дофаминовой кинетики — отсюда отсутствие эйфории и потенциала злоупотребления. Постсинаптический  $\alpha 2A$ -агонизм (гуанфацин, клонидин) усиливает префронтальные микроконтурь напрямую, вообще не действуя на дофаминовый синапс. Оба механизма — это уход с главной оси вреда, недоступный для бензодиазепинов и габапентиноидов.

### 3.7. Структурные шаблоны транспортёров

Структурная биология мишеней опирается на структуры дрозофильного DAT (dDAT) и человеческого DAT (hDAT, ряд cryo-EM-структур 2024 г.), а также LeuT-фолд бактериального гомолога — они задают сайт связывания S1 в центральной полости и объясняют различие «блокатор vs субстрат»: субстраты (амфетамин) проводятся транспортным циклом и реверсируют его, ингибиторы (метилфенидат, кокаин, атипичные лиганды) фиксируют конформацию и блокируют цикл. «Атипичные» ингибиторы DAT (модафинил, серия Newman/NIDA) стабилизируют преимущественно наружу-закрытую конформацию с медленной кинетикой связывания — это коррелирует с низким потенциалом злоупотребления.

## 4. Реестр одобренных препаратов

---

### 4.1. Стимуляторы — амфетаминовый класс

| МНН / форма                   | Торговые                             | Изомер/состав                    | Высвобождение                                         | За рубежом                                           | РФ          |
|-------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------|
| d-амфетамин                   | Dexedrine,<br>Zenzedi                | чистый d                         | IR; Spansule SR                                       | одобрен (СДВГ,<br>нарколепсия)                       | Список<br>I |
| Смешанные соли                | Adderall,<br>Adderall XR;<br>Mydayis | 3:1 d:l                          | IR; XR двухфазные;<br>Mydayis 3 типа бусин<br>(~16 ч) | одобрен; Mydayis —<br>FDA 20.06.2017, ≥13<br>лет     | Список<br>I |
| Лиздексамфетамин              | Vyvanse;<br>Elvanse                  | пролекарство (L-<br>лизин+d-амф) | ферментативная<br>конверсия лимитирует<br>фронт       | одобрен; при BED —<br>FDA 30.01.2015                 | Список<br>I |
| Рацемат амфетамина            | Evekeo;<br>Evekeo ODT                | 1:1 d:l                          | IR; ODT                                               | одобрен (СДВГ,<br>нарколепсия)                       | Список<br>I |
| Метамфетамин                  | Desoxyn                              | d-метамфетамин                   | IR                                                    | одобрен (СДВГ ≥6<br>лет; кратко —<br>ожирение)       | Список<br>I |
| d-амфетамин<br>трансдермально | Xelstrym                             | d                                | пластырь (≤9 ч)                                       | FDA 03.2022 —<br>первый<br>амфетаминовый<br>пластырь | Список<br>I |

l-изомер несёт относительно больший периферический (сердечно-сосудистый) вклад; пролекарство и многофазные/трансдермальные формы — реализация кинетического рычага (срезают  $dC/dt$  при сохранении эффекта).

#### 4.2. Стимуляторы — метилфенидатовый класс

| МНН                            | Торговые                           | Механизм              | Высвобождение                                                                      | РФ                                                                     |
|--------------------------------|------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Метилфенидат<br>(рацемат)      | Ritalin,<br>Concerta,<br>Medikinet | блокатор<br>DAT/NET   | IR; OROS-Concerta<br>(осмотика, восходящий<br>профиль)                             | контролируемый,<br>амбулаторно недоступен<br>⚠ (Список I/II — сверить) |
| Дексметилфенидат               | Focalin,<br>Focalin XR             | d-энантиомер<br>MPH   | IR; XR                                                                             | недоступен                                                             |
| Сердексметилфенидат            | Azstarys (+d-<br>MPH)              | пролекарство<br>d-MPH | кинетический «замок»                                                               | недоступен                                                             |
| Метилфенидат<br>трансдермально | Daytrana                           | блокатор<br>DAT/NET   | пластырь ⚠ (снят Noven<br>~2026; пластыри<br>Mylan/Padagis доступны за<br>рубежом) | недоступен                                                             |

#### 4.3. Нестимуляторы — норадренергические (NET) и атипичные

| МНН                   | Торговые   | Механизм                                                                   | Abuse                             | РФ                                      |
|-----------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------|
| Атомоксетин           | Strattera  | селективный ингибитор NET (↑DA в ПФК, не в стриатуме)                      | нет; не контролируемое            | зарегистрирован — практический ответ РФ |
| Вилоксазин ER         | Qelbree    | NET-ингибитор + 5-HT <sub>2C</sub> -агонизм/5-HT <sub>2B</sub> -антагонизм | нет; не контролируемое (FDA 2021) | не зарегистрирован                      |
| Бупропион (off-label) | Wellbutrin | NDRI (DA/NE, без SERT)                                                     | низкий                            | зарегистрирован (как антидепрессант) ⚠  |

NET-механизм почти лишён потенциала злоупотребления, поскольку поднимает дофамин только в корковом узле и не создаёт фазного стриарного сигнала. Цена — отсроченное начало эффекта (недели; задержка отражает нейроадаптацию, а не фармакокинетику) и боксовое предупреждение FDA о суицидальных мыслях у детей/подростков.

#### 4.4. Нестимуляторы — α2A-агонисты и промоторы бодрствования

| МНН                               | Торговые         | Механизм                                               | Профиль                                                                                            |
|-----------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Гуанфацин ER                      | Intuniv          | селективный постсинаптический α2A-агонист (вне DA-оси) | при гиперактивности/тиках/коморбидной тревоге; седация, гипотензия, риск rebound при резкой отмене |
| Клонидин ER                       | Kapvay           | α2A/2B/2C-агонист (менее селективен)                   | сильнее седирует; выраженная гипотензия и rebound-гипертензия                                      |
| Модафинил/армодафинил (off-label) | Provigil/Nuvigil | атипичный ингибитор DAT (медленная кинетика)           | смешанные данные при СДВГ; низкий abuse                                                            |

## 5. Забытые, невыпущенные и в разработке

### 5.1. Снятые и исторические

- **Пемолин** — стимулятор, снят из-за идиосинкразической гепатотоксичности (печёночная недостаточность).
- **Дасотралин** (DNRI без SERT, Sunovion) — отзыв NDA в мае 2020 после CRL FDA по СДВГ (требовались данные эффективности/переносимости). **Ключевая негативная калибровка:** профиль «медленный DAT/NET без SERT» уже фактически провалился.
- **Фенкамфамин, пипрадрол, пролонтан, фенметразин, аминорекс** — исторические стимуляторы, вышедшие из применения по соображениям злоупотребления/безопасности.

### 5.2. Атипичные ингибиторы DAT (академический фронт)

Серия Newman/NIDA (JJC8-016, JJC8-091 и родственные), аналоги модафинила (СТ-005404), бензотропин-аналоги — стабилизируют наружу-закрытую конформацию DAT с медленной кинетикой; в доклинике дают низкий потенциал самовведения. За 25+ лет ни одна программа атипичных DAT-ингибиторов (преимущественно как анти-кокаиновая терапия) не дошла до регистрации ни по одному показанию — отчасти потому, что чистая DAT-блокада без NET-компонента недобирает по префронтальным исполнительным функциям.

### 5.3. Региональные / СНГ

**Сиднокарб (мезокарб)** — отечественный психостимулятор «мобилизующего типа» (М.Д. Машковский, 1971), сиднонимин, преимущественно норадренергический; по описаниям действует медленнее и без эйфории/расторможенности, характерных для амфетамина. ⚠️ Актуальный регистрационный статус в ГРЛС и стабильность производства поиском не подтверждены — обязательная сверка перед использованием как «практического ответа РФ». Также **бромантан** (актопротектор), **фенилпирацетам (фенотропил)**.

### 5.4. В разработке

| Препарат                                            | Механизм                                                          | Статус                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Центанафадин                                        | тройной ингибитор обратного захвата NDSRI (NE-DA-SERT по дизайну) | Otsuka; NDA принята к приоритетному рассмотрению, PDUFA 24.07.2026; 4 фазы 3 со значимым эффектом                               |
| Солриамфетол (Sunosi)                               | DNRI низкой потенции, без релизерного эффекта                     | при дневной сонливости одобрен (Schedule IV); при СДВГ — фаза 3 FOCUS позитивна (Axsome, 03.2025), показание ⚠️ investigational |
| TAAR1-агонисты (ulotaront, ralmitaront, selutaront) | агонизм TAAR1 (тормоз фазного DA)                                 | при СДВГ клинически не валидированы; ulotaront провалил фазу 3 при шизофрении (DIAMOND 1/2, 2023)                               |

## 6. Теоретическое de novo конструирование (ГИПОТЕЗЫ)

Ниже — теоретические векторы «идеального анти-abuse СДВГ-агента» с вердиктами независимого red-team. Все конструкции — гипотезы, не существующие соединения.

| #  | Вектор                                              | Вердикт                               | Главный изъян                                                                   |
|----|-----------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 4  | Анти-abuse пролекарство (новые маски MPH/dexAMP)    | жизнеспособно (лучший по сути задачи) | зрелый прецедент (лиздексамфетамин, Azstarys), но пероральный abuse не обнуляет |
| 7  | Фикс-комбинация микродоза стимулятора + $\alpha 2A$ | жизнеспособно (дешево проверить)      | не решает abuse-домен, бьёт по CV/переносимости                                 |
| 9  | Циркадный депо/пластырь                             | жизнеспособно (инкрементально)        | контактная сенсibilизация; пластырь — объект экстракции                         |
| 1  | TAAR1-biased частичный агонист                      | учебный кейс                          | у класса нет ни одного клинического успеха (ulotaront); видовой разрыв TAAR1    |
| 2  | Атипичный медленносвязывающийся DAT                 | учебный кейс                          | 25+ лет без регистрации; чистый DAT недобирает по ПФК                           |
| 6  | Периферически-ограниченный (срезать CV)             | учебный кейс                          | риск срезать эффективность вместе с CV-риском                                   |
| 10 | Конформационно-биазированный DAT-лиганд             | учебный кейс                          | причинность «конформация $\leftrightarrow$ abuse» не доказана                   |
| 3  | NET-селективный быстрого онсета                     | отклонить                             | задержка ответа — нейроадаптация, не РК; решает несуществующую проблему         |
| 5  | DAT/NET без SERT (оптимизация центанафадина)        | отклонить                             | центанафадин — тройной NDSRI by design; профиль уже провалился (дасотралин)     |
| 8  | TAAR1-агонист + микродоза амфетамина                | отклонить                             | RO5166017 увеличивает амфетамин-эфлюкс — механизм может инвертироваться         |

**Сквозной регуляторный фильтр.** FDA назначает Schedule по фармакологическому классу и сигналу самовведения, а не по элегантности кинетики. Любой DAT/NET-активный вектор с положительным abuse-сигналом получит расписание и в РФ будет амбулаторно труднодоступен. Это отсекает чисто «механистические» DAT-векторы из РФ-релевантности ещё до начала разработки и оставляет реально применимыми лишь нестимуляторные ветви.

## 7. Соотношение польза : злоупотребление/риск

Ось оценки: эффективность при СДВГ : (потенциал злоупотребления + сердечно-сосудистый риск + переносимость). Чем дальше агент от наградной стриарной оси при сохранении коркового эффекта — тем выше место. Эффективность не монотонна: стимуляторы как класс сильнее нестимуляторов, поэтому «лучший по соотношению»  $\neq$  «сильнейший по эффекту».

| Ранг      | Агенты                                                                                                 | Обоснование                                                                                        |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BEST      | Атомоксетин, виллоксазин (NET); гуанфацин ER ( $\alpha 2A$ )                                           | корковая польза вне дофамин-наградной оси → abuse нет в принципе; атомоксетин — центр арсенала РФ  |
| GOOD      | Лиздексамфетамин, OROS-метилфенидат, дексмет-/сердексметилфенидат, Mydayis/XR/пластырь; солриамфетол ⚠ | сильнейший эффект, но на дофаминовой оси; безопасность куплена кинетикой, базовый abuse не обнулён |
| MIXED     | Клонидин; IR-метилфенидат/IR-амфетамин; смешанные соли                                                 | работают, но быстрая кинетика/I-изомер возвращают «приход» и периферический риск                   |
| POOR/АНТИ | Метамфетамин (Desoxyn); чистый d/l-амфетамин IR; TAAR1-агонисты при СДВГ                               | максимальный вред / недоказанный фронт                                                             |

## 7.1. Сравнение трёх классов по рычагу разведения

| Рычаг                       | Бензодиазепины                             | Габапентиноиды                              | СДВГ                                                     |
|-----------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Кинетика (срезать $dC/dt$ ) | частично                                   | частично (энакарбил)                        | <b>сильно и доказанно</b> (пролекарство, OROS, пластырь) |
| Смена субтипа мишени        | ограниченно ( $\alpha 1$ vs $\alpha 2/3$ ) | нет (единая $\alpha 2\delta$ )              | <b>богато</b> (релизер→блокатор→NET→ $\alpha 2A$ )       |
| Уход с главной оси вреда    | <b>нельзя</b> (всё через GABA-A)           | <b>нельзя</b> (всё через $\alpha 2\delta$ ) | <b>можно</b> (атомоксетин/гуанфацин вне DA-награды)      |
| Анатомическое разделение    | слабое                                     | слабое                                      | <b>сильное</b> (ПФК/NET ≠ стриатум/DAT)                  |
| Итог: разводимость          | слабо                                      | очень слабо                                 | <b>сильно — самый богатый рычаг</b>                      |

## 8. Обсуждение

Главный результат: **арка СДВГ имеет принципиально более богатый рычаг разведения пользы и вреда, чем бензодиазепины и габапентиноиды, потому что у неё есть то, чего нет у тех двух — возможность уйти с главной оси вреда.** У бензо анксиолизис и зависимость связаны единой мишенью; у габапентиноидов — единой субъединицей; разорвать их нельзя, можно лишь смягчить кинетикой. При СДВГ польза и вред разнесены анатомически (корковый клиренс дофамина через NET, а не DAT) и по мишеням.

Из этого следуют три практических вывода. **Первый: смена оси работает железно** — атомоксетин, виллоксазин (через NET, поднимающий дофамин только в коре) и гуанфацин/клонидин (через  $\alpha 2A$ , вообще вне дофамина) теряют эйфорию вместе с abuse-риском; это структурный, а не дозовый выигрыш, и «скудность by design» здесь — синоним безопасности. **Второй: кинетика работает и доказана** — подкрепление пропорционально  $dDA/dt$ , поэтому пролекарство, осмотика и пластырь реально срезают «приход» при сохранении эффекта. **Третий: тормоз наградной оси (TAAR1) — недоказанный фронт:** привлекателен, но клинической валидации нет, а исход зависит от конкретного лиганда вплоть до инверсии эффекта. Позитивная фаза 3 солриамфетола при СДВГ относится не к TAAR1, а к ветви низкопотентных DNRI с низким abuse.

Цена ухода с оси — меньший размер эффекта и отсроченное начало; цена пребывания на оси — необнуляемый базовый потенциал злоупотребления, лишь прикрытый кинетикой. Итоговая иерархия безопасности при сопоставимой задаче: уход с оси (нестимуляторы) > кинетический тормоз релизера/блокатора > IR-стимуляторы > чистый релизер без тормоза (метамфетамин).

**РФ-реальность** — редкий случай совпадения регуляторики и нейрофармакологии: психостимуляторы (амфетамин, метамфетамин, лиздексамфетамин — Список I; метилфенидат — контролируемый ⚠️) амбулаторно при СДВГ практически недоступны, а «лучший по соотношению» агент арки — атомоксетин — и есть фактический центр доступного арсенала. Сиднокарб требует досверки статуса по ГРЛС.

## 9. Ограничения

---

Работа — теоретический синтез без экспериментальной валидации; все *de novo*-векторы — гипотезы. Размеры эффекта (d) приведены как ориентиры из мета-анализов и зависят от популяции и методологии. РФ-статусы (сиднокарб; Список I vs II метилфенидата; даты снятия Daytrana) основаны на вторичных источниках и требуют сверки по первоисточникам (ГРЛС, Перечень ПКУ). Видовой разрыв TAAR1 человек/грызун ограничивает перенос доклинических данных. Сравнение трёх классов носит концептуальный характер (рычаг разведения), а не является прямым клиническим сопоставлением исходов.

## 10. Заключение

---

СДВГ — единственный из трёх рассмотренных классов, где пользу и вред можно физически разорвать, а не только смягчить. Реально работают два рычага: смена оси (нестимуляторы — атомоксетин, вилоксазин, гуанфацин, «скучны by design — и в этом их безопасность») и кинетика (пролекарство, осмотика, пластырь, доказанно срезающие abuse у стимуляторов). Тормоз наградной оси через TAAR1 остаётся недоказанным фронтом. Для РФ практический и одновременно наиболее безопасный по abuse ответ — атомоксетин; остальной стимуляторный арсенал амбулаторно недоступен. Эти выводы задают рамку как для рационального выбора терапии (за врачом), так и для приоритизации направлений next-gen разработки.

## Источники

---

1. Volkow ND, et al. Mechanism of action of methylphenidate: relationship to dopamine transporter occupancy and rate of DA increase. *J Neurosci / PNAS* (серия PET-работ).
2. Amphetamine pharmacology — reverse transport, VMAT2, TAAR1. StatPearls/NCBI; *J Biol Chem* (reverse transport).
3. FDA. Mydayis (mixed amphetamine salts), одобрение 20.06.2017 (≥13 лет). Takeda/Shire press release.
4. FDA. Xelstrym (dextroamphetamine transdermal), 03.2022 — первый амфетаминовый пластырь. Noven press release.
5. FDA. Vyvanse (lisdexamfetamine) при компульсивном переедании, 30.01.2015. Takeda press release.
6. FDA label. Desoxyn (methamphetamine HCl) — СДВГ, ожирение.
7. Sumitomo/Otsuka. Ulotaront DIAMOND 1/2 (schizophrenia) topline, 31.07.2023 (провал).
8. Otsuka. Centanafadine NDA, приоритетное рассмотрение FDA, PDUFA 24.07.2026.
9. Sunovion. Отзыв NDA дасотралина, май 2020 (CRL FDA по СДВГ). BioSpace/Fierce Biotech.

10. Axsome. Solriamfetol фаза 3 FOCUS при СДВГ, 03.2025 (позитивно); Schedule IV — Federal Register 2019.
11. Revel MD, et al. RO5166017 (TAAR1 full agonist) увеличивает амфетамин-индуцированный DA-эфлюкс vs RO5256390. *Mol Pharmacol* / PMC.
12. Newman AH, et al. Атипичные ингибиторы DAT (JJCS-091 и др.): кинетика связывания и низкий abuse. NIDA/ обзоры.
13. hDAT cryo-EM структуры (2024). *Nature*.
14. Машковский М.Д. Сиднокарб (мезокарб) — фармакология. РЛС; ⚠ статус ГРЛС — сверить.
15. AAAP; Psychiatric News — atomoxetine/viloxazine: не контролируемые, отсутствие abuse.

---

**Дисклеймер.** Материал носит исключительно образовательно-научный характер, не заменяет консультации врача и не является рекламой, инструкцией по применению или рекомендацией контролируемых препаратов. Психостимуляторы в РФ отнесены к Спискам I/II и амбулаторно при СДВГ практически недоступны. Все *de novo*-конструкции — теоретические гипотезы, не существующие соединения. Незарегистрированные в РФ препараты упомянуты в научно-справочном контексте. Решение о диагнозе и терапии принимает только лечащий врач.