



Stahl's Essential Psychopharmacology

**Prescriber's Guide –
Children and Adolescents**

Stephen M. Stahl

University of California at San Diego
San Diego, California

Editorial assistant
Meghan M. Grady

With illustrations by
Nancy Muntner

Consultant child psychiatry reviewers
DeeAnn Wong, MD
Desiree Shapiro, MD



CAMBRIDGE
UNIVERSITY PRESS



Основы психофармакологии Шталя

**Руководство
для практикующих врачей:
дети и подростки**

Стефан М. Шталь

Перевод с английского

Под общей редакцией А.В.Горюнова

УДК 616.89-085.214-053.2/.5(035.3)

ББК 14я2

Ш87

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Книга предназначена для медицинских работников.

Перевод с английского: Е.А.Музыченко

Шталь, Стефан М.

Ш87 Основы психофармакологии Шталя. Руководство для практикующих врачей: дети и подростки / Стефан М. Шталь ; пер. с англ. ; под общ. ред. А.В.Горюнова. – Москва : МЕДпресс-информ, 2022. – 744 с. : ил.
ISBN 978-5-907504-40-0.

В книге успешно объединены плоды клинической практики и научные данные по психофармакологии и изложены наиболее актуальные рекомендации по назначению некоторых основных психотропных препаратов, применимых в детской психиатрии. Собранная и изложенная по единому стандарту информация позволит быстро и удобно сравнить препараты по широкому кругу признаков.

Издание предназначено для психиатров, а также будет крайне полезно практикующим врачам, применяющим психофармакологию.

УДК 616.89-085.214-053.2/.5(035.3)

ББК 14я2

This translation of 'Stahl's essential psychopharmacology: prescriber's guide. Children and adolescents' is published by arrangement with Cambridge University Press.

ISBN 978-1-108-44656-3

© Stephen Stahl 2019

This publication is in copyright. Subject to statutory exception and to the provisions of relevant collective licensing agreements, no reproduction of any part may take place without the written permission of Cambridge University Press.

ISBN 978-5-907504-40-0

© Издание на русском языке, перевод на русский язык, оформление, оригинал-макет. Издательство «МЕДпресс-информ», 2022

Содержание

Предисловие к русскоязычному изданию	7
Введение	9
Сокращения	13
Список обозначений	15
Азенапин	18
<i>D</i> -амфетамин	39
<i>D, L</i> -амфетамин	66
Арипипразол	94
Атомоксетин	118
Бупропион	137
Вальпроат	158
Венлафаксин	178
Галоперидол	200
Гуанфацин	220
Дулоксетин	238
Кветиапин	260
Клозапин	282
Кломипрамин	307
Клонидин	330
Лиздексамфетамин	350
Литий	375
Луразидон	395
<i>D</i> -метилфенидат	417
<i>D, L</i> -метилфенидат	443
Оланзапин	472
Палиперидон	494
Пароксетин	514

Пимозид	537
Рisperидон	555
Сертралин	577
Тразодон	599
Флувоксамин	618
Флуоксетин	639
Флуфеназин	662
Хлорпромазин	681
Циталопрам	702
Эсциталопрам	722

Предисловие к русскоязычному изданию

Уважаемые коллеги!

«Основы психофармакологии Шталя. Руководство для практикующих врачей: дети и подростки» – одна из серии книг известного американского психиатра Стефана Шталя для практических врачей. Во введении автор подробно говорит о задачах, структуре и содержании книги, поэтому мне хотелось бы в первую очередь остановиться на вопросе «Чем может быть интересна эта книга для детского психиатра в России?».

Несмотря на фантастический рост объема информации, скорости и доступности ее получения в интернете, качественных работ по психиатрии детского возраста, не ограничивающихся данными официальной инструкции, не так много. Особенно это касается применения психотропных препаратов в детской популяции, так как руководства по психофармакотерапии взрослых – недостаточный ориентир для применения этих препаратов у детей и подростков. Наблюдающийся в последние десятилетия рост психической патологии в этой возрастной группе, опережающий общие тенденции, требует разработки рекомендаций по использованию в детской практике новых психотропных препаратов. Основное место в схемах рекомендованной в настоящее время психофармакотерапии у детей занимают далеко не самые современные препараты. Прежде чем новый, эффективный на популяции взрослых препарат попадает в детскую психиатрию, проходят многие годы. А ведь именно в этот возрастной период сохранение высокого функционирования является залогом дальнейшего благоприятного прогноза. Доктор Стефан Шталь успешно объединил плоды клинической практики и научные данные по психофармакологии и изложил наиболее актуальные рекомендации по назначению нескольких основных психотропных препаратов, применимых в детской психиатрии. Собранная и изложенная по единому стандарту информация позволяет быстро и удобно сравнивать препараты по широкому кругу признаков.

Помимо анализа наиболее применяемых психотропных препаратов у детей и подростков, в книге подробно освещаются вопросы назначения препаратов «off-label», т. е. вне зарегистрированных показаний. Это очень важная тема, так как в ряде случаев врач приходит к необходимости такого назначения и должен знать особенности воздействия таких препаратов на детей. При этом важно подчеркнуть, что назначение препаратов «off-label» в России возможно только консилиумом врачей, после подписания информированного согласия пациентом и его родителями, а также строгой процедуры согласования с этическим комитетом.

Необходимо также отметить, что книга *«Основы психофармакологии Шталя. Руководство для практикующих врачей: дети и подростки»* написана в первую очередь для психиатров США, а ряд препаратов, применяемых в этой стране, запрещены к использованию в Российской Федерации.

Поэтому, для сохранения концепции книги, информация об этих препаратах приведена в русскоязычном издании, но сопровождается примечаниями редактора о недопустимости их использования на территории РФ.

Учитывая, что в России применяются собственные стандарты лечения, у многих описываемых препаратов иные возрастные ограничения, отличающиеся от указанных в книге, и это также отражено в примечаниях редактора.

Еще один чрезвычайно важный аспект детской психофармакологии, редко затрагиваемый в отечественных изданиях, касается взаимодействия врача с родителями и самим пациентом. В российской психиатрии на протяжении десятилетий главенствующей являлась патерналистская модель. В настоящее время эта модель постепенно отходит на второй план, поэтому конкретные советы по общению врача с пациентом и с его родителями, подробно изложенные автором относительно каждого препарата, весьма актуальны и будут востребованы многими, особенно молодыми, психиатрами.

Желаю читателю, чтобы знакомство с этой книгой было не только приятным, но главным образом полезным!

Александр Владимирович Горюнов,
канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела детской психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», ответственный секретарь по психиатрии «Журнала неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова»

Введение

«*Основы психофармакологии Штала. Руководство для практикующих врачей: дети и подростки*» – дополнение к руководствам *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Application* и *Stahl's Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide*. *Stahl's Essential Psychopharmacology* представляет собой учебник, рассматривающий механизм действия психотропных препаратов и их влияние на рецепторы и ферменты головного мозга, в то время как *The Prescriber's Guide* содержит данные о практическом применении более 140 психотропных препаратов.

Использование психотропных препаратов для лечения детей и подростков становится все более распространенной практикой, но информацию о том, в чем отличия психофармакотерапии детей и подростков от психофармакотерапии взрослых, найти нелегко. Примечательно, что большинство психотропных препаратов, назначаемых детям, не получили отдельного одобрения Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) или других регулирующих органов для использования у этой группы пациентов. Поэтому обычно эти препараты назначают вне зарегистрированных показаний, опираясь на результаты контролируемых исследований у взрослых и практический опыт, а не на существующую литературу по педиатрии. Доказательных данных, касающихся применения психотропных препаратов у детей и подростков, на удивление мало, и их не так просто анализировать. Поэтому мы надеемся, что наши данные по психофармакотерапии будут полезны практикующим врачам, консультирующим детей и подростков. Нашей целью было собрать в одном руководстве все доступные и одобренные лекарственные средства, применимые в детской психиатрии, опираясь не только на решения регулирующих органов и опыт их назначения взрослым, но и на доказательную базу, в том числе и до сих пор не опубликованные данные.

В первом издании *Руководства* мы постарались собрать наиболее актуальные данные по назначению нескольких десятков самых основных психотропных препаратов, применимых в детской психиатрии. Наша основная цель – обобщить существующие литературные данные, сведения из доказательной базы, а также практический опыт двух детских психиатров – Dr. Desiree Shapiro и Dr. DeeAnn Wong, активно ведущих клиническую практику и выступивших в роли консультантов при создании этой книги. Включить все доступные данные по всем препаратам в одно руководство невозможно, и оно не претендует на статус всеобъемлющего. Задача *Руководства* – объединить искусство клинической практики с научными данными по психофармакологии, а это значит, что оно может содержать только основные, достаточно краткие факты. К сожалению, выбранный формат не позволил нам включить в издание менее проверенные или

дополнительные данные: они тоже могли бы быть полезны читателю, но при этом значительно увеличили бы объем текста и «разбавили» бы наиболее важную информацию. Принимая решение о том, какие данные включить в книгу, авторы и рецензенты руководствовались здравым смыслом и многолетним клиническим опытом. Мы официально и неофициально консультировались со многими опытными детскими психиатрами, а также анализировали данные контролируемых клинических исследований и отчетности по регистрации препаратов из государственных учреждений.

Мы приветствуем обратную связь от читателей *Руководства*. Ваше мнение поможет нам лучше понять потребности практикующих специалистов и ускорить публикацию предстоящих обновлений. Нам особенно важны любые пропущенные нами материалы, сообщения об ошибках, предложения и запросы на включение в руководство других препаратов. Отличительная особенность *Руководства* – разделы «Советы по выбору доз» и «Клинические тонкости». Мы готовы рассмотреть новые советы для следующего издания. Для обратной связи вы можете писать на электронную почту customerservice@neiglobal.com.

Все выбранные препараты приведены в наиболее удобном для быстрого анализа информации формате. Так как он был разработан специально для руководства по лечению детей и подростков, не все его разделы соответствуют таковым в аналогичном руководстве для взрослых пациентов (на случай, если вы уже знакомы и с этим изданием). Описание каждого препарата состоит из шести разделов, каждый из которых отмечен отдельным цветом.

- Лекарственный препарат
- Безопасность и переносимость
- Дозы и способ применения
- Чего ожидать
- Особые группы пациентов
- Основы психофармакотерапии и список рекомендованной литературы

Лекарственный препарат. В этом разделе указаны зарегистрированные в большинстве стран торговые названия, класс и механизм действия каждого из лекарственных средств, зарегистрированные FDA показания к применению у детей и подростков, не одобренное FDA применение у детей и подростков по показаниям, зарегистрированным у взрослых, другие варианты применения вне зарегистрированных показаний, обследование. В настоящем издании появились новые подразделы о том, что можно сказать родителям, детям и учителям об эффективности препарата.

Безопасность и переносимость. Раздел содержит информацию о значимых, опасных побочных эффектах, среди которых отдельно выделено влияние на рост и развитие, прибавка массы тела и седативное действие. Даны советы о том, что можно сказать родителям и детям о побочных эффектах. Также раздел включает особые указания и меры предосторожности, противопоказания, сведения о долгосрочном применении, формировании зависимости и передозировке.

Дозы и способ применения. Раздел содержит сведения о диапазоне доз, формах выпуска, способах применения, фармакокинетики, лекарственном взаимодействии, советы по выбору доз, информацию о том, как перевести на препарат и как его отменить, а также о противопоказаниях. Для лекарственных средств, перевод на которые может вызывать сложности, например антипсихотиков, добавлен отдельный подраздел «Способы смены терапии», описывающий клинические тонкости и содержащий иллюстрации с вариантами перевода с одного препарата на другой.

Чего ожидать. В разделе описаны начало и продолжительность действия, основные целевые симптомы и что следует считать положительным результатом, длительность лечения, что делать, если препарат перестал действовать или неэффективен.

Особые группы пациентов. Здесь описаны пациенты с сопутствующими психическими заболеваниями и способы их ведения, пациенты с сопутствующими нарушениями интеллектуального или общего развития/травмами головного мозга, ведение высокоуязвимых групп пациентов и приемных детей, пациентов с сопутствующими соматическими заболеваниями, нарушениями функции почек, печени или сердца.

Основы психофармакотерапии. Этот раздел иллюстрирует взгляд автора на преимущества и недостатки конкретного препарата, а также содержит клинический опыт, позволяющий применять препарат наилучшим образом. Сюда же включено несколько подразделов, касающихся отличий ведения детей и подростков: «Они не маленькие взрослые: возрастные особенности лечения», «Держитесь крепче: чем лечение детей и подростков отличается от лечения взрослых?», «Практические заметки», «Возможные этические проблемы и информированное согласие», «Взаимодействие психиатра и медицинских работников первичного звена».

В *Руководстве* используются условные обозначения, перечень которых приведен после введения. В конце *Руководства* содержатся несколько указателей. Первый указатель – название препарата: международное непатентованное (со строчной буквы) и торговые (с прописной буквы, приведены в скобках после международного непатентованного). Второй указатель – основные показания к применению включенных в *Руководство* дженериков, упорядоченные по расстройствам/симптомам. Средства, зарегистрированные FDA для применения у детей и подростков, выделены жирным шрифтом. Третий указатель – список всех лекарственных средств, разделенных на классы.

Для более глубокого знакомства с информацией читатели могут обратиться к стандартным справочникам* и подробным учебникам по психиатрии и фармакологии. Также напоминаем, что «Основы психофармакотерапии» – раздел, описывающий взгляд автора на применение препарата. Мы настоятельно рекомендуем читателю сперва ознакомиться со стандартными методами применения лекарственных препаратов и не пытаться

* *Physician's Desk Reference* и *Martindale: The Complete Drug Reference*.

сразу назначать необычные сочетания или дозы препаратов. Перед тем как назначить второй препарат для усиления эффектов первого, необходимо прочитать всю информацию по каждому из них. В наши дни детский психофармаколог также должен регулярно измерять артериальное давление (АД), массу тела и индекс массы тела (ИМТ) пациента. Целесообразно изучить вопросы взаимодействия между препаратами, влияющими или не влияющими на центральную нервную систему (ЦНС), включая те, что уже назначили другие лечащие врачи. Некоторые препараты (например, клозапин, пимозид) может назначать только специалист экспертного уровня. Применение вне зарегистрированных показаний, как и назначение неизученных доз или сочетаний препаратов, возможно только с участием специалистов, способных оценить риски и пользу на основании неточных или, иногда, противоречивых данных. Детей и подростков с двумя психическими заболеваниями и более, химической зависимостью и/или сопутствующими соматическими заболеваниями может вести только эксперт. Необходимо здраво оценивать собственный опыт и понимать, что мы постоянно продолжаем учиться этой быстро развивающейся дисциплине. Очень часто практическая медицина не столько наука, сколько искусство. С одной стороны, важно придерживаться стандартов оказания медицинской помощи (оставаясь в собственной зоне комфорта), с другой – помогать серьезно больным и сложным пациентам, жизнь которых медикаментозная терапия иногда может изменить и облегчить.

В заключение хочется сказать, что эта книга должна быть крайне полезна практикующим врачам, применяющим психофармакологию. Она представляет вниманию выбранные автором факты и мнения. Тем не менее выбор препарата для психофармакотерапии – это ответственность читателя. Мы приложили все усилия, чтобы изложить как можно более точную и актуальную информацию, соответствующую принятым на момент публикации стандартам и клинической практике. Психофармакология стремительно развивается, так что автор и издатель не могут гарантировать, что содержащаяся в руководстве информация совершенно не содержит ошибок, как минимум из-за того, что стандарты практической медицины постоянно меняются по мере появления новых исследований и предписаний. Автор и издатель не несут ответственность за последующее распространение информации и любой прямой или косвенный ущерб, возникший по причине использования приведенной в книге информации. Врачам, назначающим перечисленные препараты, а также получающим их пациентам настоятельно рекомендуется тщательно изучить информацию, предоставленную их производителем.

Список обозначений



Класс и механизм действия



Показания к применению, зарегистрированные FDA у детей и подростков



Что говорить родителям об эффективности



Что говорить детям и подросткам об эффективности



Что говорить учителям о медикаментозной терапии



Значимые побочные эффекты



Опасные побочные эффекты



Что делать в случае побочных эффектов



Что говорить родителям о побочных эффектах



Что говорить детям и подросткам о побочных эффектах



Особые указания и меры предосторожности



Противопоказания



Дозы



Лекарственные взаимодействия

	Советы по выбору доз (основанные на клиническом опыте автора)
	Как перевести на препарат
	Как отменить препарат
	Когда назначать нельзя
	Начало действия
	Основные целевые симптомы
	Что считать положительным результатом?
	Что если препарат не действует?
	Сопутствующие психические заболевания
	Сопутствующие нарушения интеллектуального или общего развития/травмы головного мозга
	Группы повышенной уязвимости/приемные дети
	Нарушение функции почек
	Нарушение функции печени
	Нарушение функции сердца
	Беременность и кормление грудью
	Преимущества препарата

АЗЕНАПИН

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Торговые названия

- Сафрис

Дженерики

- Нет



Класс и механизм действия

- Нейробиологическая номенклатура: антагонист дофаминовых, серотониновых и норадреналиновых рецепторов
- Атипичный антипсихотик (антагонист серотонина и дофамина, антипсихотик второго поколения, а также стабилизатор настроения)
- Блокирует дофаминовые D₂-рецепторы, купируя позитивную симптоматику при психозе и стабилизируя настроение при аффективных расстройствах
- В терапевтических дозах блокирует серотониновые 5-HT_{2A}-рецепторы – это усиливает выброс дофамина в определенных зонах головного мозга и теоретически снижает риск двигательных расстройств
- Антидепрессивное действие обусловлено антагонизмом к серотониновым 5-HT_{2C}-, 5-HT₇-рецепторам и α₂-адренорецепторам

Показания к применению, зарегистрированные FDA у детей и подростков



- Острый/смешанный маниакальный эпизод (возраст от 10 лет, монотерапия)*

Применение в педиатрии вне зарегистрированных показаний (т.е. имеется сложившаяся практика клинического использования, но исследований для регистрации в FDA не проводилось)

- По показаниям, зарегистрированным у взрослых:
 - Шизофрения
 - Поддерживающая терапия биполярного расстройства
 - Острый/смешанный маниакальный эпизод (как вспомогательный препарат)
- Другие варианты применения вне зарегистрированных показаний:
 - Другие психотические эпизоды
 - Лечение фармакорезистентной депрессии
 - Нарушение поведения у детей и подростков
 - Расстройства с импульсивным поведением

Обследование

- Перед назначением азенапина:

* В РФ разрешен к применению с 18 лет. –
Примеч. ред.

- За массой тела и показателями метаболизма у детей и подростков надо следить тщательнее, чем у взрослых, из-за большей склонности к отклонениям этих параметров
- Всех пациентов взвешивают, прибавку массы тела сравнивают с ожидаемой для нормального роста, используя педиатрические номограммы для роста/массы тела
- Перед назначением препарата собирают семейный анамнез сахарного диабета, ожирения, дислипидемии, гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний
- Измеряют окружность талии (на уровне пупка), АД, уровень глюкозы в крови натощак, липидный профиль натощак
- После начала применения азенапина:
 - ИМТ измеряют каждые 3 месяца, затем ежеквартально
 - Пациентам с повышенным риском метаболических осложнений измеряют уровень триглицеридов натощак (ежемесячно в течение нескольких месяцев)
 - АД, уровень глюкозы и липидов натощак проверяют 1 раз в 3 мес., позже – ежегодно
 - При избыточной массе тела, ожирении, нарушении толерантности к глюкозе, сахарном диабете, артериальной гипертензии или дислипидемии пациента направляют на лечение; может потребоваться перевод на другой атипичный антипсихотик

- Даже при отсутствии диагноза сахарного диабета необходимо помнить о риске диабетического кетоацидоза – редкого, но угрожающего жизни осложнения, требующего немедленного вмешательства. Оно проявляется быстро развивающейся полиурией, полидипсией, потерей массы тела, тошнотой, рвотой, обезвоживанием, учащением дыхания, слабостью, угнетением сознания и даже комой
- Пациентам с низким числом лейкоцитов или указаниями в анамнезе на лекарственную лейкопению/нейтропению в первые месяцы после назначения азенапина следует регулярно делать развернутый общий анализ крови. При первых же признаках снижения числа лейкоцитов, не имеющих иного объяснения, препарат следует отменить



Что говорить родителям об эффективности

- При острой психотической симптоматике препарат начинает действовать немедленно
- Обычно азенапин принимают ежедневно
- Иногда при временном ухудшении симптоматики родители дают дополнительную дозу (по потребности)
- Важно рассказать, почему был выбран азенапин, на какие симптомы он влияет, и объяснить механизм его действия
- Если ребенок/подросток начинает вести себя спокойнее (после

однократного введения препарата, через несколько дней или после продолжительного применения), необходимо оценить целесообразность продолжения терапии

- Препарат позволяет облегчить симптоматику и улучшить функции, но не излечивает основное заболевание. Таким образом, для поддержания лечебного действия препарат нужно принимать постоянно
- Так как решение о назначении препарата зависит от соотношения пользы и риска, родители должны в полной мере понимать кратко- и долгосрочные риски, а также благоприятные эффекты медикаментозной терапии
- Важно рассказать родителям, что выбранный препарат одобрен для лечения именно этого заболевания. Или, в случае назначения вне зарегистрированных показаний, нужно объяснить, что выбор основан на надлежащей клинической практике, согласованном мнении специалистов и/или экстраполяции данных контролируемых исследований с участием взрослых больных



Что говорить детям и подросткам об эффективности

- Уточните, на какие именно симптомы вы собираетесь воздействовать: «Мы стараемся помочь тебе с...»
- «Мы проведем пробное лечение этим препаратом. Если он не будет работать как надо, мы его отменим и попробуем что-то другое»

- «Иногда пробное лечение занимает несколько месяцев»
- «Если тебе станет лучше, прекращать лечение нельзя, так как очень велик риск, что состояние снова станет хуже»
- «Лекарства не меняют тебя как личность. Они просто усиливают твои положительные качества»



Что говорить учителям о медикаментозной терапии (с разрешения родителей пациента)

- Азенапин может вызывать у детей и подростков двигательное беспокойство
- Азенапин может оказывать на детей и подростков седативное действие
- Он не вызывает злоупотребления
- Налаживайте диалог с родителями или опекунами, чтобы они охотнее делились наблюдениями о любых изменениях в поведении или настроении ребенка

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ



Значимые побочные эффекты

- У детей:
 - Седация, головокружение, утомляемость
 - Гипестезия полости рта, расстройство вкуса
 - Тошнота, повышение аппетита, повышение массы тела
 - Акатизия, ЭПР (также известные как лекарственный паркинсонизм)

D-АМФЕТАМИН*

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Торговые названия

- Декседрин в спансулах
- Зензеди
- ПроЦентра

Дженерики?

- Есть



Класс и механизм действия

- Нейробиологическая номенклатура: ингибитор обратного захвата и стимулятор высвобождения дофамина и норадреналина
- Стимулятор
- Повышение активности норадреналина и в особенности дофамина за счет блокады их обратного захвата, а также усиленного высвобождения
- Повышение активности дофамина и норадреналина в определенных участках головного мозга (например, в дорсолатеральной префронтальной коре) может усиливать внимание, концентрацию, способность к целенаправленной деятельности, уровень бодрствования и ингибирующее влияние коры на полосатое тело. Теоретически тем самым регулируется неэффективная обработка информации в кортико-стриар-

ных проводящих путях и улучшается нисходящая регуляция побуждений, поступающих от полосатого тела и других подкорковых структур

- Повышение активности дофамина в других зонах головного мозга (например, в базальных ганглиях) может снижать гиперактивность
- Повышение активности дофамина и норадреналина в остальных зонах головного мозга (например, в медиальной префронтальной коре, гипоталамусе) способно облегчать депрессивную симптоматику, а также не связанные с депрессией утомляемость и сонливость
- Гипотетически амфетамин восстанавливает баланс соотношения «сигнал–шум» в нейронах коры головного мозга. Улучшается фокусировка на важных задачах (сигналах), предположительно за счет действия норадреналина; снижается внимание к фоновой активности (шуму), предположительно за счет дофамина



Показания к применению, зарегистрированные FDA у детей и подростков

- СДВГ (Зензеди, в возрасте 3–16 лет)

* Согласно Постановлению Правительства РФ от 30 июня 1998 г. №681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ (с изменениями согласно Постановлению Правительства РФ от 13 марта 2020 г. №275)», амфетамин и его изомеры были включены в список наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, оборот которых в РФ запрещен (Список I). Левовращающий изомер амфетамина, левамфетамин, входит в Список III. – *Примеч. ред.*

- СДВГ (ПроЦентра, в возрасте 3–16 лет)
- СДВГ (Декседрин в спансулах, в возрасте 6–16 лет)*
- Нарколепсия (Зензеди, в возрасте от 6 лет)
- Нарколепсия (ПроЦентра, в возрасте от 6 лет)
- Нарколепсия (Декседрин в спансулах, в возрасте от 6 лет)

Применение в педиатрии вне зарегистрированных показаний

- Зарегистрирован для применения у взрослых
 - Нет
- Другие варианты применения вне зарегистрированных показаний:
 - Лечение фармакорезистентной депрессии (изредка назначают детям)
 - Иногда стимуляторы назначают для потенцирования действия антидепрессантов
 - Также стимуляторы назначают пожилым больным, страдающим деменцией, для лечения сонливости или отсутствия мотивации, и гораздо реже – детям с подобными состояниями

Обследование

- Перед началом лечения необходимо исключить сердечно-сосудистые заболевания (на основании анамнеза, семейного анамнеза, физикального исследования). При необходимости пациента направляют на ЭКГ
- Следует регулярно измерять АД в положении сидя и стоя
- Также наблюдают за массой тела и ростом
- Согласно текущим рекомендациям Американской кардиологической ассоциации (АНА), контроль ЭКГ перед назначением стимуляторов детям обоснован, но необязателен. Американская ассоциация педиатров (ААР) не рекомендует ЭКГ большинству детей перед началом лечения стимуляторами
- Перед назначением стимулятора в медицинской документации также фиксируют привычный режим сна
- При необходимости исключают апноэ во сне, снохождение, дневную сонливость, которые после назначения стимулятора сложно отличить от побочных эффектов. При необходимости (изредка) проводят исследование сна или полисомнографию (например, у подростков с ожирением)

* В российской психоневрологической практике препарат Церебролизин, который выпускается австрийской компанией «ЭВЕР Нейро Фарма», применяется при широком спектре заболеваний у детей.

Церебролизин обладает такими важными свойствами, как антиастеническое, антидепрессивное и психостимулирующее. Очень важным является мозг-специфическое адаптогенное действие препарата, связанное с повышением устойчивости нервных клеток к повреждающим воздействиям различной природы. Церебролизин широко применяется для терапии деменции, а в детской психиатрии – для лечения когнитивных расстройств и коррекции нарушений психического развития, в том числе аутизма и СДВГ. – *Примеч. ред.*

злоупотреблять дети без СДВГ. Некоторые школы отчисляют учащихся, у которых при себе или в рюкзаке обнаружены лекарственные препараты. Большинство школ информированы о неправильном применении и аддиктивном потенциале стимуляторов

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ



Значимые побочные эффекты

- Бессонница, головная боль, усиление нервных тиков, нервозность, раздражительность, гиперстимуляция, тремор, дурнота
- Снижение аппетита, тошнота, сухость во рту, запор, диарея, снижение массы тела
- Половая дисфункция при длительном применении (импотенция, изменение либидо), но при кратковременном применении возможно и улучшение половой функции



Опасные побочные эффекты

- Психотические эпизоды, особенно при парентеральном злоупотреблении
- Судороги
- Сердцебиение, тахикардия, повышение АД
- Гипомания, мания, суицидальные мысли возникают редко (известно, что стимуляторы успешно применялись для лечения маниакальных эпизодов)
- Нежелательные сердечно-сосудистые явления, внезапная смерть

при наличии аномалий строения сердца (в таких случаях зачастую есть семейный анамнез заболеваний сердца)

Рост и развитие

- Нормальный рост может временно замедляться (данные противоречивы). Исследование Multimodal Treatment Study of ADHD показало, что рост у детей/подростков замедлялся, но в конце концов они достигали ожидаемого у взрослых роста
- Противоречия обусловлены тем, что стимуляторы способны подавлять аппетит и снижать количество потребляемых калорий, что может влиять на рост. Кроме того, за счет дофаминергического действия стимуляторов может подавляться секреция гормона роста. Тем не менее, если прием стимуляторов продолжается, пациенты с некоторой задержкой достигают ожидаемого у взрослых роста; после отмены препарата скорость роста восстанавливается



Повышение массы тела

- У пациентов может наблюдаться снижение массы тела
- Описаны случаи неожиданного повышения массы тела – это наблюдается редко, сведения противоречивы



Седативное действие

- Чаще наблюдается активирующее, а не седативное действие

- Случаи седативного действия описаны, но они наблюдались редко, сведения противоречивы



Что делать в случае побочных эффектов

- Ждать, ждать и еще раз ждать. Легкие побочные эффекты довольно распространены. Они появляются рано, чаще всего проходят со временем, но при этом положительное воздействие лечения может наступать позже ожидаемого. Зачастую оно начинается вскоре после прекращения побочных эффектов
- Скорректировать дозу
- Перейти на лекарственную форму длительного действия
- Перейти на другой препарат
- При бессоннице: избегать приема в середине дня, в послеобеденные часы или вечером
- Бессонница не всегда вызывается препаратом, она может быть признаком рецидива, рикошетного усиления симптомов или синдрома отмены вследствие пропуска ежедневной дозы. В таких случаях бессонницу удается облегчить за счет приема дополнительной дозы стимулятора короткого действия в поздние дневные часы
- При побочных эффектах со стороны периферических отделов вегетативной нервной системы назначают β -адреноблокаторы
- Перед назначением второго препарата для потенцирования действия стимулятора лучше попробовать монотерапию другим лекарственным средством. Исключением служит назначение

дополнительной дозы стимулятора короткого действия в ранние вечерние часы

- Необходимо отслеживать возникновение побочных эффектов, особенно в начале терапии
- При сохраняющейся бессоннице надо решить вопрос о назначении мелатонина, мirtазапина или агониста α_2 -адренорецепторов, но только при отсутствии эффекта от дополнительной дозы стимулятора короткого действия, принимаемой в ранние вечерние часы
- При потере аппетита или снижении массы тела
 1. Принимать препарат после завтрака
 2. Перейти на препарат другой группы
 3. Употреблять на завтрак высокобелковые, высококалорийные блюда перед приемом препарата или в течение 10–15 мин после него. Высокобелковое и высококалорийное питание на переменах и после школы. Ужин, затем второй ужин или плотный прием пищи перед сном
 4. Добавить в рацион «жидкие калории» (смузи с цельным молоком или с мороженым, фруктами, белковым порошком, коктейли «Boost» или «Ensure»).
 5. Назначить ципрогептадин или мirtазапин



Что говорить родителям о побочных эффектах

- Необходимо объяснить, что в начале лечения побочные эффекты наблюдаются очень часто

- Нужно постараться отменить первый препарат до назначения арипипразола, чтобы побочные эффекты арипипразола можно было отличить от эффектов отмены первого препарата
- При срочном изменении терапии проводят перекрестное титрование: начинают прием арипипразола в дозе 2–10 мг/сут.; одновременно в течение нескольких дней снижают дозу первого антипсихотика, после чего его можно отменить и повысить дозу арипипразола, исходя из потребности и переносимости
- С арипипразола на другой антипсихотик:
 - При резкой отмене арипипразола концентрация родительского вещества и активного метаболита в плазме снижается постепенно, в течение 2–6 нед. В этот период дозу нового антипсихотика постепенно наращивают
 - Арипипразол обладает более высокой аффинностью к D₂-рецепторам, чем многие другие антипсихотики, поэтому до полного выведения арипипразола антипсихотик с более низкой аффинностью к D₂-рецепторам не будет действовать в полной мере



Как отменить препарат

- Быстрая отмена любого антипсихотика теоретически может привести к обострению психоза и усилению симптоматики, но с арипипразолом это менее вероятно из-за длительного периода полувыведения
- Постепенное снижение дозы арипипразола чаще всего не требуется, достаточно отмены препарата, после которой препарат и его активные метаболиты некоторое время сохраняются в плазме



Когда назначать нельзя

- При применении несовместимых препаратов
- При аллергии на арипипразол
- Если семейная терапия, КПТ или другие методы психотерапии достаточно эффективны

- При отсутствии обоснованного психиатрического диагноза или целевой симптоматики

ЧЕГО ОЖИДАТЬ



Начало действия

- При психозе или мании симптоматика купируется при приеме пероральной формы в течение 1 нед., но для достижения полноценного действия, стабилизации когнитивных и аффективных функций может потребоваться несколько недель
- При отсутствии ответа в течение 6–8 нед. надо решить вопрос о повышении дозы препарата либо его отмене из-за неэффективности
- После внутримышечной инъекции с целью купирования агитации действие наступает в интервале от нескольких минут до часа,

но это показание к применению у детей и подростков недостаточно изучено и не зарегистрировано

Продолжительность действия

- Действие пероральной формы продолжается в течение суток
- Лекарственный препарат для перорального применения может сохранять эффективность многие годы, предотвращая рецидив



Основные целевые симптомы

- Позитивная симптоматика при психозе
- Негативная симптоматика при психозе
- Симптомы мании
- Нестабильное настроение и депрессия
- Обсессивное и/или компульсивное поведение
- Агрессия
- Ажитация
- Раздражительность или нарушение поведения (при аутизме)
- Двигательные и фонические тики (синдром Туретта)
- Перед началом лечения важно составить список целевых симптомов соответствующего расстройства для контроля и лучшей оценки ответа на лечение



Что считать положительным результатом?

- При шизофрении:
 - Позитивная симптоматика чаще всего становится менее выраженной, но полностью не исчезает

- Могут смягчаться негативные симптомы, а также агрессия, когнитивные и аффективные нарушения, но в меньшей степени, чем позитивные симптомы
- Может уменьшиться острая ажитация
- У взрослых, страдающих шизофренией, в большинстве случаев полной ремиссии не наступает, но симптомы удается облегчить примерно на треть. У детей/подростков с первым эпизодом психоза первоначальный ответ нередко более выражен, чем у взрослых с повторными эпизодами
- При биполярном расстройстве:
 - У многих пациентов симптомы мании ослабевают вдвое и более
 - Иногда удается купировать ажитацию при мании в рамках биполярного расстройства
 - Иногда удается облегчить и/или полностью купировать депрессивную симптоматику
- При депрессии:
 - Полное купирование депрессивной симптоматики, тревоги и других симптомов депрессивного спектра
- При ОКР:
 - Снижение обсессивной и/или компульсивной симптоматики
- При аутизме:
 - Уменьшение раздражительности, социального отчуждения, стереотипий и неадекватной речи
- При синдроме Туретта:
 - Возможно снижение выраженности двигательных и фонических тиков

Длительность лечения

- При шизофрении и биполярном расстройстве:
 - Лечение продолжают до достижения плато в улучшении состояния
 - В случае первого эпизода психоза или мании лечение после достижения плато продолжают еще как минимум 1 год
 - При втором и последующих эпизодах психоза или мании лечение может продолжаться неопределенно долго
 - Даже при первом эпизоде психоза или мании желательно продолжать лечение как можно дольше, чтобы избежать возможного повторения эпизода
- При депрессии:
 - При первом эпизоде лечение после наступления ремиссии продолжают 6–12 мес.
 - При втором эпизоде лечение после наступления ремиссии продолжают 12–24 мес.
 - При третьем и последующих эпизодах лечение продолжают неопределенно долго
- При ОКР:
 - Лечение после достижения ремиссии продолжают 6–12 мес.
 - Через год можно провести пробную отмену препарата, чтобы узнать, нужна ли та же доза
 - Лечение может продолжаться неопределенно долго
- При аутизме:
 - Лечение продолжают до тех пор, пока арипипразол снижает раздражительность. Иногда при хорошем контроле симптоматики можно с осторожностью временно отменить препарат,

чтобы проверить, требуется ли продолжать его применение. По мере неврологического развития ребенка с аутизмом выраженность раздражительности может меняться, и иногда медикаментозная терапия становится ненужной

- При синдроме Туретта:
 - Лечение продолжают длительно, иногда неопределенно долго, поскольку арипипразол снижает выраженность двигательных и фонических тиков, но не излечивает само заболевание
 - Через год можно на время прервать терапию, чтобы узнать, нужно ли продолжать прием той же дозы

Что если препарат перестал действовать?

- Стоит проверить приверженность лечению, например проверив концентрацию препарата в плазме. Рассмотреть вариант перевода пациента на другой антипсихотик, с менее выраженными побочными эффектами
- У некоторых пациентов, которые изначально отвечали на терапию, со временем может наступить обострение даже на фоне лечения (это означает развитие толерантности к препарату)
- В основе кажущейся утраты эффективности могут лежать процессы роста и развития. Они же могут приводить к новым побочным эффектам за счет замедления метаболизма в подростковом возрасте и соответствующего повышения концентрации препарата в плазме. Необходимо скор-

алиста лично, а не через пациента. Это облегчит обмен информацией, снизит вероятность неправиль-

ного понимания и укрепит сотрудничество

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Alaghband-Rad J, Hakimshoostary M. A randomized controlled clinical trial of citalopram versus fluoxetine in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder (OCD). *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009;18(3):131–35.

Bridge JA, Iyengar S, Salary CB et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2007;297(15):1683–96.

Carandang C, Jabbal R, Macbride A, Elbe D. A review of escitalopram and citalopram in child and adolescent depression. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;20(4):315–24.

Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet* 2016;388:881–90.

Czaja AS, Valuck RJ, Anderson HD. Comparative safety of selective serotonin reuptake inhibitors among pediatric users with respect to adverse cardiac events. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22(6):607–14.

Giles LL, Martini R. Challenges and promises of pediatric psychopharmacology. *Acad Pediatr* 2016;16(6):208–18.

ЭСЦИТАЛОПРАМ

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Торговые названия

- Лексапро
- Циприлেকс
- Хеммарт

Дженерики?

- Есть



Класс и механизм действия

- Нейробиологическая номенклатура: ингибитор обратного захвата серотонина
- СИОЗС часто относят к средствам для лечения депрессии, но эсциталопрам не только антидепрессант
- По всей видимости, эсциталопрам усиливает серотонинергическую передачу за счет блокады белка-переносчика, осуществляющего обратный захват серотонина, в результате чего происходит десенсибилизация серотониновых рецепторов, особенно 5-HT_{1A}

Показания к применению, зарегистрированные FDA у детей и подростков

- Большое депрессивное расстройство (12 лет и старше)*



* В РФ разрешен к применению с 18 лет. –
Примеч. ред.

Применение в педиатрии вне зарегистрированных показаний

- По показаниям, зарегистрированным у взрослых:
 - ГТР
- Другие варианты применения вне зарегистрированных показаний:
 - Тревожное расстройство у детей, вызванное разлукой
 - ОКР
 - Социальное тревожное расстройство в детском возрасте (социальная фобия)
 - ПР
 - ПМДР
 - ПТСР

Обследование

- Соматически здоровым пациентам не требуется



Что говорить родителям об эффективности

- Препарат начнет действовать не сразу. Полный терапевтический эффект развивается через 2–8 нед., при этом родители и учителя могут отмечать положительные изменения раньше, чем сам пациент
- Препарат позволяет облегчить симптоматику и улучшить функции, но не излечивает основное заболевание. Таким образом, для сохранения лечебного действия препарат нужно принимать постоянно



Беременность и кормление грудью

- См. руководство по применению у взрослых пациентов (*Stahl's Essential Psychopharmacology, The Prescriber's Guide*, 6th edition, 2017)

ОСНОВЫ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ



Преимущества препарата

- У детей:
 - Может лучше переноситься, чем другие СИОЗС
- У подростков:
 - Один из двух лекарственных препаратов, специально зарегистрированных для лечения депрессии у подростков (второй – флуоксетин)
 - Может лучше переноситься, чем другие СИОЗС
- У пациентов любого возраста:
 - Подходит для пациентов, принимающих другие препараты (лекарственные взаимодействия у эсциталопрама реже, чем у циталопрама)
 - Дает более быстрый ответ на лечение
 - В целом эсциталопрам переносится легче, чем некоторые другие СИОЗС. В отличие от циталопрама, он реже вступает в лекарственные взаимодействия и для него не характерно удлинение интервала QTc, даже при использовании в высоких дозах



Возможные препятствия для применения

- У детей и подростков:
 - Психомоторное возбуждение, агрессивность или раздражительность без точного психиатрического диагноза
 - Предположительный диагноз аффективного расстройства с биполярными или смешанными эпизодами, особенно в сочетании с биполярным расстройством в семейном анамнезе
 - Эсциталопрам зарегистрирован для лечения депрессии у подростков на основании единственного рандомизированного контролируемого исследования



Клинические тонкости

- В ходе контролируемых клинических исследований СИОЗС ослабляли тревожность у детей и подростков слабо или умеренно, но на практике их эффект может быть более выраженным
- Хотя в клинической практике СИОЗС демонстрируют стабильную эффективность, в контролируемых клинических исследованиях с участием детей и подростков влияние многих из них на депрессию было менее выраженным или отсутствовало
- В целом подростки отвечают на лечение СИОЗС лучше, чем дети
- Один из наиболее хорошо переносимых антидепрессантов
- Реже вызывает половую дисфункцию, чем другие СИОЗС

- Может вызывать когнитивные нарушения и эмоциональное уплощение
- *R*-циталопрам может мешать связыванию *S*-циталопрама с белком-переносчиком серотонина
- Поэтому *S*-циталопрам действует более чем в 2 раза сильнее, чем *R,S*-циталопрам (т.е. циталопрам)
- Следовательно, эсциталопрам в начальной дозе 10 мг обладает той же эффективностью, что и 20–40 мг *R,S*-циталопрама
- По сравнению с *R,S*-циталопрамом эсциталопрам быстрее начинает действовать, более эффективен, реже вызывает побочные эффекты
- Некоторые данные позволяют предположить, что частота ремиссии при лечении эсциталопрамом эквивалентна таковой у СИОЗСН, но это не доказано
- Эсциталопрам часто назначают для усиления действия других препаратов, так как он меньше других СИОЗС взаимодействует с СYP450 2D6 или 3A4 и реже вызывает лекарственные взаимодействия



Они не маленькие взрослые: возрастные особенности лечения

- У детей и подростков депрессия может проявляться иначе, чем у взрослых, а именно: раздражительностью, агрессивным поведением и отказом посещать школы
- Для детей и подростков характерны отличные от взрослых нарушения, симптомы, побочные эффекты и дозы. Они могут меняться с течением времени
- и по мере развития гораздо чаще, чем у взрослых пациентов
- Подбор доз у детей и подростков может быть крайне затруднительным
- Дети младшего возраста более чувствительны к побочным эффектам СИОЗС
- У детей младшего возраста быстрее протекает печеночный и почечный метаболизм, а также почечная экскреция, что приводит к необходимости назначения детям почти таких же доз, как взрослым
- У детей при назначении СИОЗС в 2–3 раза чаще, чем у подростков, наблюдают возбуждение и рвоту. У подростков их частота выше, чем у взрослых
- Активность печеночных ферментов в раннем возрасте повышена. Кроме того, скорость метаболизма лекарственных средств пропорциональна размерам печени, которые у детей относительно больше, чем у взрослых
- Так как паренхима печени у детей занимает больше места относительно размеров тела, чем у взрослых, детям обычно нужна повышенная доза лекарственных средств, преимущественно метаболизируемых печенью, на килограмм массы тела
- У детей младшего возраста всасывание некоторых веществ происходит быстрее, чем у взрослых, что повышает пиковую концентрацию и вызывает побочные эффекты пиковой дозы
- По той же причине препараты, которые взрослым назначают

1 раз в сутки, детям зачастую приходится давать 2–3 раза

- Прямой пересчет взрослой дозы пропорционально массе тела ребенка приведет к назначению слишком низкой дозы из-за ускоренной элиминации лекарственного средства
- У детей в препубертате воды в теле больше, а жировой ткани (в которой накапливаются жирорастворимые препараты) – меньше, чем у взрослых
- У детей лекарственные средства хуже связываются с белками плазмы, чем у взрослых, за счет чего большая часть препарата в плазме остается биологически активной
- Важно обращать внимание на усиление побочных эффектов или, напротив, на необъяснимое снижение эффективности несмотря на неизменную дозу препарата и сохраняющуюся приверженность лечению. Необходимо корректировать дозу по мере роста ребенка, а также при достижении подросткового возраста, так как метаболизм и экскреция могут меняться, в том числе в сторону замедления

**Держитесь крепче:
чем лечение детей
и подростков
отличается от лечения
взрослых?**



- Диагнозы у детей менее постоянны, чем у взрослых. Во время каждого последующего визита необходимо проверять, не изменился ли диагноз и не появились ли сопутствующие заболевания

- Фактически в каждом случае имеется как минимум два пациента: сам ребенок/подросток и человек, который о нем заботится. Каждый по-своему участвует в процессах диагностики и лечения, каждому необходимо по-разному преподнести и разъяснить информацию
- Необходимость трехстороннего взгляда на ситуацию при лечении детей и подростков даже сильнее, чем при лечении взрослых. Особенно это касается оценки улучшения или ухудшения симптоматики: важны точки зрения не только самого пациента и его врача, но и третьего наблюдателя, который может подтвердить ваши наблюдения или слова ребенка. В роли третьего наблюдателя главным образом выступает лицо, осуществляющее основной уход за ребенком, но им может быть и другой родственник, и учитель
- На поведение ребенка и имеющиеся у него симптомы влияют динамика семейных отношений, окружение в школе и социальные взаимодействия со сверстниками. Важно выяснить, что именно определяет имеющиеся симптомы: окружение, заболевание или и то и другое
- У детей приверженность медикаментозной терапии еще хуже, чем у взрослых
- У детей и подростков все кажется чрезмерным: побочные эффекты в начале применения препарата, суицидальность, вероятность развития мании, повышенная возбудимость после начала лечения (см. описание побочных эффектов выше), синдром отмены