

# Отдаленные последствия психофармакотерапии в подростковом возрасте: минимизация потенциальных рисков

М.Ю. Попов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## РЕЗЮМЕ

Имеющиеся нейробиологические и экспериментальные данные указывают на то, что применение психофармакологических средств в подростковом возрасте может изменять траектории нормального, генетически детерминированного развития мозговых структур. Цель работы — рассмотреть возможные фармакотерапевтические подходы, направленные на минимизацию риска негативного влияния психофармакотерапии в подростковом возрасте на нейроонтогенез. Критически важная роль моноаминовых систем в развитии центральной нервной системы определяет потенциальные риски, связанные с применением препаратов моноаминергического действия. Результаты клинических исследований свидетельствуют о различиях в эффективности, переносимости и безопасности этих препаратов при их применении у пациентов подросткового и взрослого возраста, что в наибольшей степени относится к антидепрессантам, которые у пациентов младше 18 лет могут повышать суицидальный риск, а по эффективности (особенно при терапии депрессии) лишь незначительно превосходят плацебо. В соответствии с этими данными в статье обоснованы общие принципы назначения психофармакологических средств в подростковом возрасте: ограниченное использование антидепрессантов в качестве терапии первой линии; при необходимости применения антидепрессантов — приоритетный выбор селективных ингибиторов обратного захвата серотонина; минимизация продолжительности применения антидепрессантов и антипсихотиков; допустимость длительного назначения нормотимиков (при клинической необходимости и хорошей переносимости); отказ от использования заведомо низких дозировок и необоснованно медленной титрации. Оценка соотношения риск/польза психофармакотерапии в подростковом возрасте представляет особую сложность. С одной стороны, появляются дополнительные риски (метаболические, эндокринные, репродуктивные, «нейроонтогенетические»), связанные с приемом препаратов в период интенсивного (нейро)физиологического развития, с другой — высокая нейропластичность развивающегося мозга позволяет рассматривать подростковый возраст как уникальное «окно возможностей» с позиций потенциальной результативности терапевтических вмешательств, включая предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания. Необходимы исследования долгосрочной эффективности и безопасности психофармакологических средств при лечении подростков с различными психическими расстройствами.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** подростковый возраст, психофармакотерапия, соотношение риск/польза, развитие центральной нервной системы, риски метаболических нарушений

**КОНТАКТ:** Попов Михаил Юрьевич, popovmikhail@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7905-4583

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** Попов М.Ю. Отдаленные последствия психофармакотерапии в подростковом возрасте: минимизация потенциальных рисков // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 3. — С. 58–69. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.65.78.006

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**ФИНАНСИРОВАНИЕ:** Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024–2026 гг. (XSOZ 2024 0012).

## Long-Term Consequences of Psychopharmacological Treatment in Adolescence: Minimizing Potential Risks

M.Yu. Popov

V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

## SUMMARY

Available neurobiological and experimental data suggest that psychopharmacological drugs administered during adolescence can change the trajectories of normal, genetically determined neurodevelopment. The aim of this paper is to review pharmacotherapeutic approaches aimed at minimizing the neurodevelopmental risks associated with psychopharmacological treatment of adolescents. The critical role of monoamine systems in neurodevelopment suggests potential risks associated with the use of monoaminergic drugs. Clinical studies demonstrate differences in the efficacy, tolerability and safety of those drugs between adolescents and adults. Most of these differences relate to antidepressants, which in young patients may increase suicidality while reducing depression symptoms only slightly comparing to placebo. Accordingly, the following general principles of psychopharmacological treatment of adolescents are justified: limited use of antidepressants as first-line treatment; the choice of selective serotonin reuptake inhibitors, if antidepressants are needed; reducing the duration of treatment with antidepressants and antipsychotics; permissibility of the long-term treatment with mood stabilizers (if clinically relevant and well-tolerated); avoiding underdosing and unreasonably slow up-titration. Assessment of the risk/benefit ratio of psychopharmacological treatment in adolescents is very complex. Exposure to medications during the period of vast (neuro) physiological changes introduces additional risks (metabolic, endocrine, reproductive, neurodevelopmental). Conversely, due to high neuroplasticity of the developing brain, adolescence can be considered as a unique “window of opportunity” for effective therapeutic interventions including prevention of further progression of the disorder. Studies evaluating long-term efficacy and safety of psychopharmacological drugs in the treatment of various psychiatric disorders in adolescents are needed.

**KEYWORDS:** adolescence, psychopharmacological treatment, risk/benefit ratio, neurodevelopment, metabolic risks

**CONTACT:** Popov Mikhail Yurievich, popovmikhail@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7905-4583

**CITATION:** Popov M.Yu. Long-Term Consequences of Psychopharmacological Treatment in Adolescence: Minimizing Potential Risks // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. — Pp. 58–69. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.65.78.006 [in Russian].

**CONFLICT OF INTEREST:** author declares no conflict of interest.

**FUNDING:** The study was performed within the framework of the state task of V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation 2024–2026 years (XSOZ 2024 0012).

## Введение

На протяжении последних десятилетий наблюдается значительный рост частоты назначения психофармакологических препаратов, в первую очередь антидепрессантов, пациентам подросткового возраста [1–3]. Недавняя пандемия коронавирусной инфекции, усугубив проблемы в области психического здоровья во всех возрастных группах [4, 5], привела к значимому увеличению объема психофармакотерапии (ПФТ) по сравнению с «доковидным» уровнем именно у подростков [6, 7]. Эти обстоятельства привлекают дополнительное внимание к вопросам безопасности психофармакологических средств в подростковом возрасте [8–10].

В последнее время в ряду побочных эффектов ПФТ в фокусе наиболее часто оказываются метаболические нарушения [11–13]. Помимо непосредственного влияния на растущий организм подростка, метаболические нарушения сопряжены с риском отдаленных последствий, включая формирование кардиологической и эндокринной патологии [14, 15], которая, в свою очередь, вносит существенный вклад в причины сокращения ожидаемой продолжительности жизни пациентов с психическими расстройствами по сравнению с общей популяцией [16, 17].

Побочные эффекты ПФТ в отношении центральной нервной системы (ЦНС) также могут иметь как непосредственный, так и отсроченный характер. При этом отдаленные последствия для ЦНС исследованы значительно меньше, особенно в возрастном аспекте. Даже для столь хорошо, казалось бы, изученного феномена, как поздняя дискинезия, отсутствует единое мнение о том, кто в большей степени подвержен риску ее развития — взрослые пациенты или подростки [18, 19]. Практически без внимания остаются вопросы, связанные с влиянием психофармакологических средств на нормальное развитие ЦНС, что вызывает удивление с учетом все более широкого применения этих средств в подростковом возрасте — на фоне активно протекающих процессов структурного и функционального развития головного мозга.

С позиций доказательной медицины оценить риски, связанные с применением определенных классов препаратов или отдельных соединений, на сегодняшний день не представляется возможным. Вместе с тем имеющиеся нейробиологические и экспериментальные данные указывают на то, что фармакогенное воздействие способно изменять траектории нормального, генетически детерминированного развития мозговых структур [20]. И пока неблагоприятное влияние психофармакологических препаратов на нормальное развитие ЦНС не будет исключено результатами доказательных исследований (что на практике представляется трудноосуществимым), актуальной задачей остается разработка подходов к снижению потенциальных рисков (без ущерба для эффективности лечения).

Цель настоящей работы — рассмотреть возможные фармакотерапевтические подходы, направленные на минимизацию риска негативного влияния ПФТ в подростковом возрасте на нейроонтогенез.

В соответствии с целью в статье проанализированы клинические данные об эффективности, переносимости и безопасности основных классов психофармакологических средств у подростков по сравнению со взрослыми, представлены и обоснованы возможные подходы к снижению риска отдаленных последствий ПФТ, сформулированы общие принципы применения психофармакологических препаратов в подростковом возрасте.

## Методы

Поиск релевантных литературных источников проводился в двух электронных базах данных: MEDLINE (доступ через PubMed) и eLibrary. Для формулировки поисковых запросов вначале был выделен ряд основных понятий: *подростковый возраст, ПФТ, эффективность и безопасность лечения, отдаленные последствия, развитие нервной системы*. Далее эти понятия были расширены за счет синонимов, что позволило сформировать перечень ключевых слов (поисковых терминов). Для объединения поисковых терминов при формулировке поисковых запросов были использованы логические операторы.

После скрининга идентифицированных литературных источников (просмотр названий и аннотаций) были отобраны публикации, содержащие данные об эффективности, переносимости и безопасности ПФТ в подростковом возрасте, при этом предпочтение отдавалось метаанализам, а при их отсутствии — рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ). Кроме того, при подготовке настоящей работы были использованы ссылки на результаты релевантных экспериментальных исследований, а также другие данные, связанные с темой настоящей работы. В общей сложности в работе использовано 83 литературных источника, из них 16 метаанализов, 16 клинических исследований, 10 экспериментальных исследований, 31 обзор и 10 прочих публикаций. Результаты анализа литературных данных представлены в формате нарративного обзора.

## Эффективность, переносимость и безопасность ПФТ у подростков

В связи с выраженностью физиологических (в том числе нейрофизиологических) различий между подростками и взрослыми возникает вопрос, насколько эти различия влияют на «чувствительность» к ПФТ. Иными словами, имеются ли различия между пациентами подросткового и взрослого возраста в эффективности, переносимости и безопасности психофармакологических средств? Исследований, в которых напрямую сравниваются эффекты препаратов у подростков и взрослых, практически не проводится, поэтому для ответа на этот вопрос приходится опираться на данные, полученные отдельно в каждой из возрастных групп. Ниже приведены данные метаанализов, обобщающих результаты клинических исследований основных классов психофармакологических средств у лиц младше 18 лет, в сопоставлении с данными, полученными у взрослых пациентов.

## Антидепрессанты

Результаты метаанализов указывают на меньшую эффективность антидепрессантов при эпизодах рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) у пациентов младше 18 — по сравнению по взрослыми. Так, в каждом из двух метаанализов, один из которых обобщал результаты 34 клинических исследований (5 260 пациентов, 14 антидепрессантов) [21], а второй — 71 исследования (9 510 участников, 16 антидепрессантов, 7 психотерапевтических интервенций, 5 комбинаций фармако- и психотерапии) [22], статистически значимое превосходство в эффективности над плацебо было выявлено только у одного из всех препаратов (флуоксетин) при отсутствии каких-либо преимуществ антидепрессантов по сравнению с психотерапией [22]. Трициклические соединения (амитриптилин, нортриптилин, кломипрамин) уступали по эффективности плацебо, хотя и статистически незначимо [22]. По результатам другого метаанализа (26 исследований, 5 750 пациентов с РДР младше 18 лет, 10 препаратов), антидепрессанты, по заключению авторов, вызывали лишь «небольшое и незначимое» уменьшение симптомов депрессии, при этом лишь флуоксетин, сертралин, эсциталопрам и дулоксетин превосходили плацебо [23]. Полученные данные контрастируют с результатами исследований во взрослом возрасте, метаанализ которых (522 исследования, 116 477 пациентов с РДР старше 18 лет, 21 препарат) подтверждает превосходство всех антидепрессантов над плацебо по эффективности [24].

По данным еще одного метаанализа (36 исследований, 6 778 пациентов младше 18 лет), различия в эффективности между антидепрессантами и плацебо были более выражены при тревожных расстройствах, чем при депрессивных — за счет большего плацебо-эффекта при депрессии [25]. Интересно, что у пациентов младше 18 лет, в отличие от взрослых, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) оказывали при тревожных расстройствах более быстрый и более выраженный эффект, чем ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) [26].

При сравнении переносимости и безопасности антидепрессантов у подростков и взрослых наибольшие опасения вызывает усиление суицидальных мыслей и суицидального поведения у лиц молодого возраста [27]. Результаты метаанализов подтверждают обоснованность этих опасений, причем вне зависимости от нейрохимической активности препаратов: усиление суицидальности показано и для ИОЗСН [21, 22], и для СИОЗС [23]. По данным крупного метаанализа (70 исследований, 18 526 пациентов, 5 антидепрессантов), если у взрослых пациентов не отмечалось значимого увеличения риска суицидов при приеме антидепрессантов по сравнению с плацебо, то у детей и подростков риск суицида (так же, как и риск гетероагрессии) удваивался [28]. Также имеются данные о более высоком риске развития антидепрессант-индуцированной мании у пациентов младше 18 — по сравнению со взрослыми [29, 30]. Кроме того, показано, что при длительном приеме антидепрессантов риск формирования метаболического синдрома у подростков и молодых взрослых выше, чем у взрослых [31].

## Антипсихотики

Эффективность применения антипсихотических препаратов при психических расстройствах у пациентов младше 18 лет, включая шизофрению и биполярное аффективное расстройство (БАР), подтверждена результатами нескольких метаанализов [32–35]. Данные о различиях между подростками и взрослыми пациентами в эффективности антипсихотиков отсутствуют [36]. Так, при шизофрении, по данным одного из метаанализов (537 исследований, 25 из которых включали лиц младше 18 лет, 76 382 пациента, 34 препарата), эффективность антипсихотических средств у пациентов младше 18 лет значимо не отличалась от таковой у взрослых [34]. Как и у взрослых, клозапин превосходил другие антипсихотики по эффективности, между остальными препаратами не было выявлено значимых различий [32]. При этом, как и в случае с антидепрессантами, число проведенных РКИ у пациентов младше 18 лет значительно меньше, чем у взрослых, для ряда антипсихотиков доказательства эффективности у подростков отсутствуют [35].

Переносимость антипсихотиков в подростковом возрасте в целом хуже, чем у взрослых: показано, что пациенты младше 18 лет подвержены большему риску развития побочных эффектов, в том числе экстрапирамидных, нейроэндокринных и метаболических [13, 37, 38].

## Нормотимики

К этому классу препаратов принято относить соли лития и некоторые антиконвульсанты. Нормотимики давно применяются в качестве средств базовой терапии при БАР [39, 40]. Эффективность лития при БАР у пациентов младше 18 лет подтверждена результатами РКИ [41]. Эффективность антиконвульсантов (вальпроевой кислоты, карбамазепина) у подростков с БАР продемонстрирована в основном в открытых клинических исследованиях [42, 43]. Недостаточное количество РКИ крайне затрудняет сравнение эффективности и переносимости нормотимиков у пациентов подросткового возраста и взрослых. Несмотря на известную способность ряда нормотимиков вызывать увеличение массы тела, результаты метаанализа (19 исследований, 684 пациента с БАР младше 18 лет, 24 препарата) показали, что применение нормотимиков в комбинации с антипсихотиками приводило к большей прибавке веса по сравнению с терапией одним или двумя нормотимиками, но не по сравнению с антипсихотической монотерапией [44].

В целом результаты клинических исследований основных классов психофармакологических средств (антидепрессанты, антипсихотики и нормотимики) подтверждают различия в эффективности, переносимости и безопасности их применения у пациентов подросткового и взрослого возраста. В наибольшей степени это относится к антидепрессантам, которые у пациентов младше 18 лет могут повышать суицидальный риск, а по эффективности (особенно при терапии депрессивных расстройств) ненамного превосходят плацебо.

## Фармакотерапевтические подходы к снижению потенциальных рисков

Адекватность любой фармакотерапии определяется прежде всего тремя критериями: выбором препарата, дозой препарата и продолжительностью лечения. В соответствии с этими критериями ниже представлены возможные подходы к назначению психофармакологических средств в подростковом возрасте, направленные на минимизацию потенциальных рисков для нейроонтогенеза и основанные на фармакодинамических эффектах трех основных классов препаратов (антидепрессанты, антипсихотики, нормотимики) с учетом нейробиологических, экспериментальных и клинических данных.

### Выбор препарата

Критически важное значение моноаминовых систем для нейроонтогенеза [45, 46] указывает на риски, сопряженные с фармакогенным воздействием на моноаминергическую передачу [47]. Результаты экспериментальных исследований говорят о том, что более высокие риски могут быть связаны с применением моноаминопозитивных средств по сравнению с моноаминонегативными [20]. Исходя из этого в числе наиболее «опасных» препаратов оказываются антидепрессанты. С учетом клинических данных (недостаточная эффективность, усиление суицидальных тенденций, метаболические побочные эффекты) соотношение риск/польза свидетельствует против широкого использования антидепрессантов у подростков, особенно при депрессивных расстройствах, при которых основной альтернативой являются психосоциальные интервенции [48].

Известно, что класс антидепрессантов гетерогенен по фармакодинамическим эффектам [49, 50]. Хотя все антидепрессанты повышают функциональную активность моноаминергической передачи, имеются различия между препаратами по степени избирательности нейрохимического действия и его направленности на определенные моноаминовые системы [51]. При этом, как показывают экспериментальные данные, воздействие одной и той же направленности в разные возрастные периоды может приводить к разным последствиям: самый ранний этап постнатального онтогенеза, по-видимому, более уязвим к усилению серотонинергической передачи, а условно подростковый период — к повышению катехоламинергической (особенно дофаминергической) нейротрансмиссии [52, 53]. Показано, что фармакогенное повышение функциональной активности дофаминергической передачи у лабораторных животных условно подросткового возраста вызывает у них долгосрочные поведенческие изменения в виде усиления агрессии [52]. Соответственно, при необходимости назначения антидепрессивной терапии в подростковом возрасте предпочтительным выглядит выбор препаратов с избирательной серотонинергической активностью, т. е. СИОЗС, что согласуется с имеющимися клиническими данными [54, 55].

Следует учитывать, что представители СИОЗС не идентичны по «спектру» нейрохимической актив-

ности. В частности, флуоксетин — единственный препарат из этой группы, значимо повышающий внеклеточную концентрацию дофамина в префронтальной коре [56], т. е. обладающий дофаминопозитивной активностью, что может повышать риски отдаленных последствий. Показано, что введение флуоксетина лабораторным животным на этапе постнатального онтогенеза, условно соответствующем подростковому возрасту, вызывает у них долгосрочные поведенческие нарушения [57].

Потенциальное влияние усиления катехоламинергической передачи на нейроонтогенез косвенно подтверждается последствиями применения психостимуляторов — препаратов, усиливающих дофамин- и норадренергическую нейротрансмиссию. Показана связь между приемом психостимуляторов подростками (как с терапевтической, так и рекреационной целью) и повышенной агрессивностью во взрослом возрасте [58, 59]. Психостимуляторы, широко назначаемые во многих странах для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), в Российской Федерации по этому показанию не используются. Вместе с тем данные о последствиях их приема в подростковом возрасте можно в определенной степени экстраполировать на атомоксетин, также применяемый для терапии СДВГ. Хотя, в отличие от психостимуляторов, атомоксетин селективно ингибирует обратный захват норадреналина [60], в префронтальной коре он повышает концентрацию не только норадреналина, но и дофамина [61], вероятно, за счет того, что пресинаптический захват дофамина осуществляется в этой области преимущественно транспортером норадреналина [62].

Антипсихотические препараты оказывают моноаминонегативный эффект, который, по-видимому, менее «опасен» для нейроонтогенеза. Вместе с тем имеются экспериментальные данные, указывающие на определенные риски. Так, введение антагонистов  $D_2$ -дофаминовых рецепторов лабораторным животным на этапе онтогенеза, условно соответствующем подростковому возрасту, приводило к формированию у взрослых особей нейробиологических изменений, сопровождавшихся «тревожным» поведением в лабораторных тестах [63]. Интересно, что у человека полиморфизмы гена  $D_2$ -дофаминового рецептора, определяющие более низкие уровни его экспрессии, также ассоциированы с тревогой [64].

Аналогично антидепрессантам, антипсихотики различаются между собой по фармакодинамическим эффектам, в первую очередь по «широте» связывания с различными типами нейрохимических рецепторов, а также по внутренней активности лиганд-рецепторного комплекса. Препараты, обладающие внутренней активностью (частичные агонисты), принято объединять в группу антипсихотиков третьего поколения (арипипразол, брекспипразол, карипразин).

На первый взгляд, именно с этой группой препаратов связаны наибольшие риски негативного влияния на нейроонтогенез — в силу способности частичных агонистов повышать функциональную активность дофаминергической передачи. Действительно, назначение этих препаратов, как известно, может сопровождаться гиперактивацией вплоть до экзacerbации психоза. Однако подобный «сценарий», как правило,

ведет к быстрой отмене препарата, поэтому вероятность формирования длительного и выраженного «гипердофаминергического» состояния не столь велика. В целом действие частичных агонистов представляется более «физиологичным» по сравнению со всеми остальными антипсихотиками, оказывающими полный антагонистический эффект, «не предусмотренный» природой (не существует физиологических механизмов регуляции нейротрансмиссии посредством блокады рецепторов эндогенными лигандами). Считается, что частичные агонисты способны «стабилизировать» функциональную активность синаптической передачи, приближая ее к нормальному уровню [51]. Соответственно, их влияние на физиологические процессы развития головного мозга теоретически должно быть минимальным [65]. Кроме того, к преимуществам антипсихотиков третьего поколения относится относительно низкий риск развития экстрапирамидных нарушений, гиперпролактинемии, прибавки веса и метаболического синдрома [13, 38].

Антипсихотики, обладающие относительно селективным дофаминоблокирующим действием (сульпирид, флюанксол и пр.), также могут оказывать активирующий эффект, особенно в низких дозах. В основе этого эффекта, по-видимому, лежит «парадоксальное» усиление дофаминергической передачи, опосредуемое пресинаптическими механизмами (подробнее см. ниже — в разделе о дозировании препаратов). По сравнению с частичными агонистами, препараты данной группы обладают более выраженными неврологическими и нейроэндокринными побочными эффектами [33, 66], к которым, как отмечалось, подростки более чувствительны, чем взрослые [37].

Антипсихотики с широким спектром нейрхимической активности (в частности, клозапин и оланзапин) отличаются наиболее высоким риском увеличения веса и формирования метаболического синдрома [13], что ограничивает их применение в подростковом возрасте. К тому же указанные препараты повышают концентрацию дофамина в префронтальной коре [67], что может быть связано с дополнительными рисками для нейроонтогенеза.

Неоднородность класса антипсихотиков по потенциальному влиянию на нейроонтогенез подтверждается результатами экспериментальных исследований. Показаны существенные различия в нейробиологических и поведенческих последствиях введения лабораторным животным условно подросткового возраста одного из трех атипичных антипсихотиков (оланзапин, рисперидон или арипипразол) [68, 69]. Препараты оказывали разные эффекты на уровень экспрессии дофаминового транспортера, дофаминовых рецепторов и ферментов, участвующих в обмене дофамина [68], при этом наименьшие отдаленные поведенческие последствия (которые оценивали в различных лабораторных тестах) вызывал антипсихотик третьего поколения арипипразол [69].

Нормотимики, несмотря на известную тератогенность [70], не имеют доказательств негативного влияния на нейроонтогенез при постнатальной экспозиции. В отличие от эффектов предыдущих препаратов (антидепрессантов, психостимуляторов, антипсихотиков), терапевтические эффекты нормотимиков

не связаны с воздействием на моноаминовые системы. Механизм действия лития включает модуляцию системы вторичных внутриклеточных посредников, ингибирование киназы гликогенсинтазы-3 $\beta$ , влияние на нейротрофические факторы [71]. Антиконвульсанты воздействуют на ионные каналы на клеточной мембране, стабилизируя электрическую активность нейронов [51]. Отсутствие у лития и антиконвульсантов значимой синаптотропной активности исключает центральные и периферические нежелательные эффекты, связанные с непосредственным изменением тонуса тех или иных нейротрансмиттерных систем. Все это подтверждает обоснованность применения нормотимиков при различной психической патологии. Выбор конкретного нормотимика в подростковом возрасте определяется общими принципами их назначения и особенностями отдельных препаратов. В частности, использование лития ограничивается узостью «терапевтического окна», необходимостью регулярного контроля плазменной концентрации и ее лабильностью в зависимости от множества факторов, а назначение препаратов вальпроевой кислоты девушкам крайне нежелательно ввиду репродуктивной токсичности.

## Доза препарата

Консолидированное мнение, транслируемое клиническими рекомендациями и руководствами, сводится к использованию минимальных дозировок и медленной титрации у пациентов младше 18 лет — в соответствии с известным принципом *“start low, go slow”* (дословно «начинай низко, двигайся медленно») [48, 72, 73]. Возведение данного принципа в абсолют вызывает ряд опасений.

Во-первых, хотя основные специфические эффекты антидепрессантов и антипсихотиков не рассматриваются как дозозависимые [74, 75], индивидуальные различия в дозировках, вызывающих терапевтический ответ, могут быть значительными. Поэтому в ряде случаев использование низких доз не способно привести к развитию ожидаемого эффекта, что может увеличивать продолжительность терапии и приводить к необоснованным сменам препаратов.

Во-вторых, в отличие от антидепрессантов и антипсихотиков, основные терапевтические эффекты психофармакологических средств других классов напрямую зависят от применяемой дозы. К числу подобных препаратов относятся снотворные и анксиолитики бензодиазепиновой структуры (не используемые в качестве средств базовой терапии психических расстройств у лиц младше 18 лет), а также нормотимики. В этой связи рациональная тактика применения последних предполагает использование эффективных (при необходимости — высоких) дозировок, ограничиваемых «сверху» лишь переносимостью (как у взрослых, так и у подростков).

В-третьих, выше отмечалось, что ряд антипсихотиков (в первую очередь препараты с относительно избирательным антидофаминовым действием, такие как сульпирид, флюанксол и пр.) в низких дозах могут вызывать усиление дофаминергической нейротрансмиссии. Дело в том, что в соответствии с механизмами

регуляции синаптической передачи, пресинаптическое окончание можно рассматривать как приоритетную мишень действия активной молекулы, регулиующую мощность выброса синаптического пула медиаторов [74, 76]. При блокаде пресинаптического ауторецептора выброс передатчика увеличивается, и если те же рецепторы локализованы постсинаптически, то от числа молекул (т. е. дозы) антагониста может зависеть направленность результирующего эффекта. Тем самым низкие дозировки антипсихотика способны усилить активность дофаминергической передачи (за счет недостаточной блокады постсинаптических рецепторов), что в подростковом возрасте, как отмечалось выше, может повышать риски негативных последствий. Более высокие дозы обеспечивают стабильную блокаду постсинаптических рецепторов (несмотря на усиленный выброс дофамина из пресинаптических окончаний), не приводя к усилению дофаминергической нейротрансмиссии. Сказанное во многом справедливо и в отношении частичных агонистов дофаминовых рецепторов, с увеличением дозы которых вероятность развития дофаминопозитивного эффекта уменьшается.

В-четвертых, в соответствии с вышеизложенным тактика медленной титрации может сопровождаться изменением направленности нейрохимических и клинических эффектов препарата по мере наращивания дозировки. К тому же излишне медленное повышение дозы увеличивает продолжительность ПФТ и отдаляет развитие терапевтического ответа. Медленного титрования требуют очень немногие препараты — в подобных случаях это указано в официальной инструкции (например, ламотриджин). Для большинства современных психофармакологических средств более обоснованным представляется либо их назначение сразу в терапевтической дозе, либо быстрое наращивание дозировки (в течение нескольких дней — для оценки индивидуальной переносимости).

### Продолжительность терапии

Специфическое терапевтическое действие большинства психофармакологических препаратов развивается не сразу, а лишь через несколько недель после начала их приема [77, 78]. Латентный период в развитии терапевтического эффекта, по-видимому, определяется временем, необходимым для формирования «лекарственного гомеостаза» — устойчивого функционального состояния, являющегося следствием адаптивных нейропластических изменений в ответ на фармакогенное вмешательство [79].

Антидепрессанты и антипсихотики изменяют функциональную активность моноаминергической передачи, связываясь со своими молекулярными мишенями (рецепторами, транспортерами) [51, 74]. Однако воздействие препарата на первичную молекулярную мишень — лишь начальный этап в формировании его биологического эффекта, запускающий в постсинаптическом нейроне каскад нейрохимических реакций и инициирующий медленные клеточные ответы, вероятно, опосредуемые изменениями экспрессии генов [51]. В результате изменяется функционирование и взаимодействие нейронов в составе локальных

нейронных сетей, что приводит к функциональной реорганизации (диссоциации) межсетевых взаимодействий, которая, по-видимому, и служит основой формирования терапевтических эффектов [79]. Соответственно, для достижения и сохранения терапевтического ответа продолжительность терапии должна обеспечивать длительное поддержание «лекарственного гомеостаза». Но для минимизации рисков и предотвращения возможных отдаленных последствий необходимо, напротив, избегать устойчивых нейрхимических изменений, сопряженных с длительной ПФТ. Очевидно, что на практике ограничиться краткосрочным назначением антидепрессантов или антипсихотиков возможно далеко не всегда. Важно принимать меры, направленные на предотвращение «затягивания» терапии (избегать использования заведомо низких дозировок и неоправданно длительной титрации, регулярно оценивать необходимость продолжения лечения и т. п.).

Нормотимики требуют сопоставимого времени для развития тимостабилизирующего эффекта — от нескольких недель [80]. Вероятно, этот эффект также является результатом фармакогенно индуцированных нейропластических процессов [81]. Однако в отличие от антидепрессантов и антипсихотиков, нормотимики не изменяют функциональную активность моноаминергической передачи и, по-видимому, не оказывают диссоциативного влияния на «работу» нейронных сетей. Исходя из этого можно полагать, что степень риска отдаленных последствий для ЦНС скорее всего не связана напрямую с продолжительностью приема нормотимиков, и с этих позиций их длительное назначение в подростковом возрасте вполне допустимо (при отсутствии ограничений, связанных с другими аспектами безопасности).

## Общие принципы применения психофармакологических средств в подростковом возрасте

Обозначенные фармакотерапевтические подходы можно свести к нескольким общим принципам:

- ограниченное использование антидепрессантов в качестве терапии первой линии;
- при необходимости применения антидепрессантов — приоритетный выбор СИОЗС;
- минимизация продолжительности применения антидепрессантов и антипсихотиков с регулярной оценкой необходимости дальнейшего лечения;
- допустимость длительного назначения нормотимиков (при клинической необходимости и хорошей переносимости);
- отказ от использования заведомо низких дозировок и необоснованно медленной титрации.

## Обсуждение

Практика назначения психофармакологических средств подросткам во многом определяется регуляторными ограничениями: 1) значительная часть препаратов противопоказана до 18-летнего возраста; 2) инструкции по применению ряда лекарственных

средств содержат указания на особые диапазоны дозирования для пациентов младше 18 лет. При отсутствии подобных указаний «взрослые» дозировки все равно обычно корректируются в сторону снижения. В остальном принципы ПФТ экстраполируются из взрослой практики. Однако необходимо учитывать следующее:

- головной мозг подростка отличается «незрелостью» и неравномерностью развития анатомических структур и нейрохимических систем, являющихся мишенями ПФТ, что определяет различия в эффективности, переносимости и безопасности психофармакологических препаратов у пациентов подросткового и взрослого возраста;
- ПФТ в подростковом возрасте, в период интенсивного физиологического развития, сопряжена с дополнительными рисками, включая потенциальное влияние на нейроонтогенез.

В соответствии с этими положениями в настоящей работе обобщены возможные подходы к снижению рисков негативных последствий ПФТ для нейроонтогенеза. Обобщая предложенные подходы, можно выделить две стратегии, направленные на минимизацию потенциальных рисков и повышение долгосрочной безопасности ПФТ в подростковом возрасте.

Одна из этих стратегий заключается в снижении общей экспозиции ПФТ. Как отмечалось выше, стандартной рекомендацией при лечении пациентов младше 18 лет является использование минимальных дозировок и медленной титрации — с целью улучшения переносимости и приверженности [48, 72, 73]. Казалось бы, снижение дозировки должно оказывать положительное влияние и на степень риска отдаленных последствий ПФТ благодаря уменьшению общей экспозиции (которая зависит от продолжительности лечения и от дозы). Однако для минимизации риска негативных последствий намного более важным представляется уменьшение продолжительности ПФТ, а не снижение дозы. Устойчивый «лекарственный гомеостаз», формирующийся в результате длительного приема препаратов, с одной стороны, является необходимым условием для развития терапевтических эффектов, с другой — повышает риски для нейроонтогенеза. Использование минимальных дозировок может снижать эффективность ПФТ и увеличивать ее продолжительность, повышая тем самым риск неблагоприятных последствий. Тактика необоснованно медленной титрации ведет к еще большему росту продолжительности лечения, увеличивая общую экспозицию.

Вторая стратегия состоит в дифференцированном выборе психофармакологических средств с учетом потенциального риска отдаленных последствий. Как отмечалось выше, в подростковом возрасте, критически важном периоде развития головного мозга, наибольшие риски для нейроонтогенеза, вероятно, связаны с препаратами, повышающими функциональную активность катехоламинергической нейротрансмиссии [52]. К числу подобных препаратов относится прежде всего ряд антидепрессантов: ИОЗСН, трициклические соединения (кроме кломипрамина) и с долей условности — флуоксетин.

В Российской Федерации все они противопоказаны пациентам младше 18 лет (трициклические антидепрессанты используются при детском энурезе в дозах, обеспечивающих периферическое холинолитическое действие). Тем не менее распространенная практика назначения препаратов *off-label* заставляет еще раз подчеркнуть нецелесообразность применения перечисленных антидепрессантов у подростков в качестве средств базовой терапии.

Меньшие риски для развития и дальнейшего функционирования ЦНС, вероятно, связаны с СИОЗС, не повышающими (за исключением флуоксетина) концентрацию катехоламинов в префронтальной коре. По сравнению с антидепрессантами антипсихотики, по-видимому, «безопаснее» для нейроонтогенеза, хотя теоретически характер и выраженность отдаленных последствий при применении разных препаратов и даже разных доз одного и того же препарата могут существенно различаться. Наименьшие риски в ряду основных классов психофармакологических средств, вероятно, связаны с нормотимиками ввиду отсутствия у них значимого влияния на моноаминовые системы. Подобный рейтинг «нейроонтогенетической безопасности», безусловно, должен быть подтвержден данными доказательных исследований. Ранжирование препаратов внутри каждого класса позволило бы учитывать риски негативного влияния на нейроонтогенез в числе прочих рисков (метаболических, нейроэндокринных, экстрапирамидных, репродуктивных) для более полной оценки «индивидуального» профиля безопасности препарата и выбора адекватного лекарственного пособия в конкретной клинической ситуации.

## Ограничения

Во-первых, сформулированные в настоящей работе положения во многом основаны на результатах экспериментальных исследований. Очевидно, что данные, полученные на лабораторных животных, не могут быть в полной мере экстраполированы на пациентов. Особенно это касается возрастных аспектов — в силу отсутствия четкого параллелизма в постнатальном онтогенетическом развитии у лабораторных животных и человека. Следует также учитывать, что регистрируемые в эксперименте нейробиологические и поведенческие изменения отражают последствия введения препаратов «психически здоровым» животным, тогда как назначение фармакотерапии пациентам проводится в условиях сформированной психической патологии, где ПФТ может компенсировать имеющиеся дисфункции, в том числе значимые для нейроонтогенеза.

Во-вторых, при отсутствии доказательных данных о последствиях влияния ПФТ на нейроонтогенез и об их связи с определенными препаратами, классами препаратов или терапевтическими схемами, фармакотерапевтические подходы к минимизации потенциальных рисков могут быть представлены лишь в самом общем виде.

В-третьих, указанные подходы обоснованы с позиции фармакодинамических эффектов препаратов. Между тем принципы рациональной лекарственной

терапии предполагают обязательный учет не только фармакодинамических, но и фармакокинетических параметров, имеющих сопоставимую клиническую значимость. Например, длительный период полувыведения лекарственного средства или его активных метаболитов может существенно увеличивать общую экспозицию (несмотря на отмену препарата). Подробное рассмотрение параметров фармакокинетики не входило в задачи работы.

Наконец, в-четвертых, настоящая работа сфокусирована исключительно на моноаминергических механизмах потенциального влияния ПФТ на нейроонтогенез. Вместе с тем это влияние может быть опосредовано и другими механизмами (гормоны, нейротрофические факторы, нейропептиды и пр.). Показано, что половые гормоны (тестостерон и эстроген) играют важную роль в структурном и функциональном «созревании» дофаминергических проекций в подростковом возрасте [82]. Установлены «нейропротективные» свойства эстрогена, способного «смягчать» препарат-индуцированные нейробиологические и поведенческие нарушения [83], что может определять гендерные различия в эффектах ПФТ, включая ее отдаленные последствия. Вопросы, касающиеся влияния психофармакологических средств на гормональные и прочие биологические звенья (за исключением моноаминовых), значимые для нейроонтогенеза, оставлены за рамками настоящей работы.

## Заключение

Отдаленные последствия фармакогенного воздействия на развивающийся мозг подростка и взрослый мозг могут существенно различаться. Несмотря на недоказанность (возможно, и недоказуемость) негативного влияния ПФТ на нейроонтогенез, име-

ющиеся нейробиологические и экспериментальные данные указывают на необходимость минимизации потенциальных рисков. Предложенные фармакотерапевтические подходы не противоречат общепринятой практике назначения психофармакологических средств подросткам, а скорее уточняют ее, акцентируя внимание на дополнительных сложностях, возникающих при оценке соотношения риск/польза ПФТ в подростковом возрасте. С одной стороны, добавляются риски (метаболические, эндокринные, репродуктивные, «нейроонтогенетические»), связанные с приемом препаратов в период интенсивного (нейро)физиологического развития. С другой стороны, в подростковом возрасте манифестируют многие тяжелые, хронические психические расстройства, и при отсутствии или недостаточной эффективности терапевтического пособия высок риск их прогрессирования. Гипотетически на ранних этапах заболевания ПФТ может выполнять «защитную» функцию, компенсируя нейробиологические/нейрофизиологические «сдвиги», определяющие прогрессирование психического расстройства. Более того, высокая нейропластичность развивающегося мозга дает основания предполагать потенциальную обратимость формирующейся патологии в ответ на своевременное и адекватное терапевтическое вмешательство, что позволяет рассматривать подростковый возраст как уникальное «окно возможностей». Очевидно, что принципы психофармакологического лечения подростков не могут быть механически заимствованы из взрослой психиатрии — их разработка требует проведения специальных исследований, направленных в том числе на оценку долгосрочной эффективности и безопасности психофармакологических средств при лечении подростков с различными психическими расстройствами.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Zito J.M., Pennap D., Safer D.J. Antidepressant use in Medicaid-insured youth: Trends, covariates, and future research needs // *Front Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 113. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00113>
2. Klau J., Bernardo C.O., Gonzalez-Chica D.A., Raven M., Jureidini J. Trends in prescription of psychotropic medications to children and adolescents in Australian primary care from 2011 to 2018 // *Aust N Z J Psychiatry*. – 2022. – Vol. 56 (11). – Pp. 1477–1490. – <https://doi.org/10.1177/00048674211067720>
3. Radojčić M.R., Pierce M., Hope H. et al. Trends in antipsychotic prescribing to children and adolescents in England: cohort study using 2000–19 primary care data // *Lancet Psychiatry*. – 2023. – Vol. 10 (2). – Pp. 119–128. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(22\)00404-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00404-7)
4. Мосолов С.Н. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19 // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2020. – № 120 (5). – С. 7–15. – <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200517>
5. Wu T., Jia X., Shi H. et al. Prevalence of mental health problems during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis // *J Affect Disord*. – 2021. – Vol. 281. – Pp. 91–98. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.117>
6. Amill-Rosario A., Lee H., Zhang C., dosReis S. Psychotropic prescriptions during the COVID-19 pandemic among U.S. children and adolescents receiving mental health services // *J Child Adolesc Psychopharmacol*. – 2022. – Vol. 32 (7). – Pp. 408–414. – <https://doi.org/10.1089/cap.2022.0037>
7. Otter M., Kothgassner O.D., Lepuschütz L., Drahos S., Plener P.L. The impact of the COVID-19 pandemic on rates of adolescents receiving psychopharmacological medication in Austria // *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. – 2024. – Vol. 18 (1). – Art. 10. – <https://doi.org/10.1186/s13034-023-00684-x>
8. Caccia S. Safety and pharmacokinetics of atypical antipsychotics in children and adolescents // *Paediatr Drugs*. – 2013. – Vol. 15 (3). – Pp. 217–233. – <https://doi.org/10.1007/s40272-013-0024-6>
1. Zito J.M., Pennap D., Safer D.J. Antidepressant use in Medicaid-insured youth: Trends, covariates, and future research needs // *Front Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 113. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00113>
2. Klau J., Bernardo C.O., Gonzalez-Chica D.A., Raven M., Jureidini J. Trends in prescription of psychotropic medications to children and adolescents in Australian primary care from 2011 to 2018 // *Aust N Z J Psychiatry*. – 2022. – Vol. 56 (11). – Pp. 1477–1490. – <https://doi.org/10.1177/00048674211067720>
3. Radojčić M.R., Pierce M., Hope H. et al. Trends in antipsychotic prescribing to children and adolescents in England: cohort study using 2000–19 primary care data // *Lancet Psychiatry*. – 2023. – Vol. 10 (2). – Pp. 119–128. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(22\)00404-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00404-7)
4. Mosolov S.N. Problemy psicheskogo zdorov'ja v uslovijah pandemii COVID-19 // *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2020. – № 120 (5). – С. 7–15. – <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200517>
5. Wu T., Jia X., Shi H. et al. Prevalence of mental health problems during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis // *J Affect Disord*. – 2021. – Vol. 281. – Pp. 91–98. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.117>
6. Amill-Rosario A., Lee H., Zhang C., dosReis S. Psychotropic prescriptions during the COVID-19 pandemic among U.S. children and adolescents receiving mental health services // *J Child Adolesc Psychopharmacol*. – 2022. – Vol. 32 (7). – Pp. 408–414. – <https://doi.org/10.1089/cap.2022.0037>
7. Otter M., Kothgassner O.D., Lepuschütz L., Drahos S., Plener P.L. The impact of the COVID-19 pandemic on rates of adolescents receiving psychopharmacological medication in Austria // *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. – 2024. – Vol. 18 (1). – Art. 10. – <https://doi.org/10.1186/s13034-023-00684-x>
8. Caccia S. Safety and pharmacokinetics of atypical antipsychotics in children and adolescents // *Paediatr Drugs*. – 2013. – Vol. 15 (3). – Pp. 217–233. – <https://doi.org/10.1007/s40272-013-0024-6>

9. Coates M., Spanos M., Parmar P., Chandrasekhar T., Sikich L. A review of methods for monitoring adverse events in pediatric psychopharmacology clinical trials // *Drug Saf.* – 2018. – Vol. 41 (5). – Pp. 465–471. – <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0633-z>
10. Masi G. Controversies in the pharmacotherapy of adolescent depression // *Curr Pharm Des.* – 2022. – Vol. 28 (24). – Pp.1975–1984. – <https://doi.org/10.2174/1381612828666220526150153>
11. de la Torre Villalobos M., Martín-López L.M., Fernández Sanmartín M.I. et al. Cardiovascular and metabolic monitoring of children and adolescents on antipsychotic treatment: A cross-sectional descriptive study // *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl. ed.)*. – 2018. – Vol. 11 (1). – Pp. 19–26. English, Spanish. – <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.05.001>
12. Bılaç Ö., Tahılloğlu A., Çakır B. et al. Is there any risk for metabolic syndrome in children and adolescents with psychiatric disorders? // *Dubai Med. J.* – 2023. – Vol. 6 (4). – Pp. 261–273. – <https://doi.org/10.1159/000533470>
13. Carnovale C., Battini V., Santoro C. et al. Umbrella review: Association between antipsychotic drugs and metabolic syndrome hallmarks in children and adolescents // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2024. – Vol. 63 (3). – Pp. 313–335. – <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.04.018>
14. Chung Y.S., Shao S.C., Chi M.H. et al. Comparative cardiometabolic risk of antipsychotics in children, adolescents and young adults // *Eur Child Adolesc Psychiatry.* – 2021. – Vol. 30(5). – Pp. 769–783. – <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01560-1>
15. Man K.K.C., Shao S.C., Chang Y.C. et al. Cardiovascular and metabolic risk of antipsychotics in children and young adults: a multinational self-controlled case series study // *Epidemiol Psychiatr Sci.* – 2021. – Vol. 30. – Art. e65. – <https://doi.org/10.1017/S2045796021000494>
16. Schneider F., Erhart M., Hewer W., Loeffler L.A., Jacobi F. Mortality and medical comorbidity in the severely mentally ill // *Dtsch Arztebl Int.* – 2019. – Vol. 116 (23–24). – Pp. 405–411. – <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0405>
17. Momen N.C., Plana-Ripoll O., Agerbo E. et al. Mortality associated with mental disorders and comorbid general medical conditions // *JAMA Psychiatry.* – 2022. – Vol. 79 (5). – Pp. 444–453. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0347>
18. McDermid S.A., Hood J., Bockus S., D'Alessandro E. Adolescents on neuroleptic medication: is this population at risk for tardive dyskinesia? // *Can J Psychiatry.* – 1998. – Vol. 43 (6). – Pp. 629–631. – <https://doi.org/10.1177/070674379804300613>
19. Solmi M., Pigato G., Kane J.M., Correll C.U. Clinical risk factors for the development of tardive dyskinesia // *J Neurol Sci.* – 2018. – Vol. 389. – Pp. 21–27. – <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.02.012>
20. Попов М.Ю. Психофармакотерапия в подростковом возрасте: нейробиологические предпосылки отдаленных последствий // *Современная терапия психических расстройств.* – 2024. – № 1. – С. 44–53. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.70.82.005>
21. 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. – Vol. 388 (10047). – Pp. 881–890. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30385-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30385-3)
22. Zhou X., Teng T., Zhang Y. et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis // *Lancet Psychiatry.* – 2020. – Vol. 7 (7). – Pp. 581–601. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30137-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30137-1)
23. Hetrick S.E., McKenzie J.E., Bailey A.P. et al. New generation antidepressants for depression in children and adolescents: A network meta-analysis // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2021. – Vol. 5 (5). – Art. CD013674. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013674.pub2>
24. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391 (10128). – Pp. 1357–1366. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
25. Locher C., Koechlin H., Zion S.R. et al. Efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, and placebo for common psychiatric disorders among children and adolescents: A systematic review and meta-analysis // *JAMA Psychiatry.* – 2017. – Vol. 74 (10). – Pp. 1011–1020. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2432>
26. Strawn J.R., Mills J.A., Sauley B.A., Welge J.A. The impact of antidepressant dose and class on treatment response in pediatric anxiety disorders: A meta-analysis // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2018. – Vol. 57 (4). – Pp. 235–244.e2. – <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.01.015>
27. Dudley M., Hadzi-Pavlovic D., Andrews D., Perich T. New-generation antidepressants, suicide and depressed adolescents: how should clinicians respond to changing evidence? // *Aust N Z J Psychiatry.* – 2008. – Vol. 42 (6). – Pp. 456–466. – <https://doi.org/10.1080/00048670802050538>
28. Sharma T., Guski L.S., Freund N., Getzsche P.C. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports // *BMJ.* – 2016. – Vol. 352. – Art. i65. – <https://doi.org/10.1136/bmj.i65>
29. Allain N., Leven C., Falissard B. et al. Manic switches induced by antidepressants: an umbrella review comparing randomized controlled trials and observational studies // *Acta Psychiatr Scand.* – 2017. – Vol. 135 (2). – Pp. 106–116. – <https://doi.org/10.1111/acps.12672>
30. Dwyer J.B., Bloch M.H. Antidepressants for pediatric patients // *Curr Psychiatr.* – 2019. – Vol. 18 (9). – Pp. 26–42F.
9. Coates M., Spanos M., Parmar P., Chandrasekhar T., Sikich L. A review of methods for monitoring adverse events in pediatric psychopharmacology clinical trials // *Drug Saf.* – 2018. – Vol. 41 (5). – Pp. 465–471. – <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0633-z>
10. Masi G. Controversies in the pharmacotherapy of adolescent depression // *Curr Pharm Des.* – 2022. – Vol. 28 (24). – Pp.1975–1984. – <https://doi.org/10.2174/1381612828666220526150153>
11. de la Torre Villalobos M., Martín-López L.M., Fernández Sanmartín M.I. et al. Cardiovascular and metabolic monitoring of children and adolescents on antipsychotic treatment: A cross-sectional descriptive study // *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl. ed.)*. – 2018. – Vol. 11 (1). – Pp. 19–26. English, Spanish. – <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.05.001>
12. Bılaç Ö., Tahılloğlu A., Çakır B. et al. Is there any risk for metabolic syndrome in children and adolescents with psychiatric disorders? // *Dubai Med. J.* – 2023. – Vol. 6 (4). – Pp. 261–273. – <https://doi.org/10.1159/000533470>
13. Carnovale C., Battini V., Santoro C. et al. Umbrella review: Association between antipsychotic drugs and metabolic syndrome hallmarks in children and adolescents // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2024. – Vol. 63 (3). – Pp. 313–335. – <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.04.018>
14. Chung Y.S., Shao S.C., Chi M.H. et al. Comparative cardiometabolic risk of antipsychotics in children, adolescents and young adults // *Eur Child Adolesc Psychiatry.* – 2021. – Vol. 30(5). – Pp. 769–783. – <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01560-1>
15. Man K.K.C., Shao S.C., Chang Y.C. et al. Cardiovascular and metabolic risk of antipsychotics in children and young adults: a multinational self-controlled case series study // *Epidemiol Psychiatr Sci.* – 2021. – Vol. 30. – Art. e65. – <https://doi.org/10.1017/S2045796021000494>
16. Schneider F., Erhart M., Hewer W., Loeffler L.A., Jacobi F. Mortality and medical comorbidity in the severely mentally ill // *Dtsch Arztebl Int.* – 2019. – Vol. 116 (23–24). – Pp. 405–411. – <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0405>
17. Momen N.C., Plana-Ripoll O., Agerbo E. et al. Mortality associated with mental disorders and comorbid general medical conditions // *JAMA Psychiatry.* – 2022. – Vol. 79 (5). – Pp. 444–453. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0347>
18. McDermid S.A., Hood J., Bockus S., D'Alessandro E. Adolescents on neuroleptic medication: is this population at risk for tardive dyskinesia? // *Can J Psychiatry.* – 1998. – Vol. 43 (6). – Pp. 629–631. – <https://doi.org/10.1177/070674379804300613>
19. Solmi M., Pigato G., Kane J.M., Correll C.U. Clinical risk factors for the development of tardive dyskinesia // *J Neurol Sci.* – 2018. – Vol. 389. – Pp. 21–27. – <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.02.012>
20. Попов М.Ю. Психофармакотерапия в подростковом возрасте: нейробиологические предпосылки отдаленных последствий // *Современная терапия психических расстройств.* – 2024. – № 1. – С. 44–53. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.70.82.005>
21. 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. – Vol. 388 (10047). – Pp. 881–890. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30385-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30385-3)
22. Zhou X., Teng T., Zhang Y. et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis // *Lancet Psychiatry.* – 2020. – Vol. 7 (7). – Pp. 581–601. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30137-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30137-1)
23. Hetrick S.E., McKenzie J.E., Bailey A.P. et al. New generation antidepressants for depression in children and adolescents: A network meta-analysis // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2021. – Vol. 5 (5). – Art. CD013674. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013674.pub2>
24. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391 (10128). – Pp. 1357–1366. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
25. Locher C., Koechlin H., Zion S.R. et al. Efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, and placebo for common psychiatric disorders among children and adolescents: A systematic review and meta-analysis // *JAMA Psychiatry.* – 2017. – Vol. 74 (10). – Pp. 1011–1020. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2432>
26. Strawn J.R., Mills J.A., Sauley B.A., Welge J.A. The impact of antidepressant dose and class on treatment response in pediatric anxiety disorders: A meta-analysis // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2018. – Vol. 57 (4). – Pp. 235–244.e2. – <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.01.015>
27. Dudley M., Hadzi-Pavlovic D., Andrews D., Perich T. New-generation antidepressants, suicide and depressed adolescents: how should clinicians respond to changing evidence? // *Aust N Z J Psychiatry.* – 2008. – Vol. 42 (6). – Pp. 456–466. – <https://doi.org/10.1080/00048670802050538>
28. Sharma T., Guski L.S., Freund N., Getzsche P.C. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports // *BMJ.* – 2016. – Vol. 352. – Art. i65. – <https://doi.org/10.1136/bmj.i65>
29. Allain N., Leven C., Falissard B. et al. Manic switches induced by antidepressants: an umbrella review comparing randomized controlled trials and observational studies // *Acta Psychiatr Scand.* – 2017. – Vol. 135 (2). – Pp. 106–116. – <https://doi.org/10.1111/acps.12672>
30. Dwyer J.B., Bloch M.H. Antidepressants for pediatric patients // *Curr Psychiatr.* – 2019. – Vol. 18 (9). – Pp. 26–42F.

31. Li C., Birmaher B., Rooks B. et al. High prevalence of metabolic syndrome among adolescents and young adults with bipolar disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2019. – Vol. 80 (4). – Art. 18m12422. – <https://doi.org/10.4088/JCP.18m12422>
32. Sarkar S., Grover S. Antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *Indian J Pharmacol*. – 2013. – Vol. 45 (5). – Pp. 439–446. – <https://doi.org/10.4103/0253-7613.117720>
33. Krause M., Zhu Y., Huhn M. et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A network meta-analysis // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2018. – Vol. 28 (6). – Pp. 659–674. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.03.008>
34. Leucht S., Crippa A., Sifakis S. et al. Dose-response meta-analysis of antipsychotic drugs for acute schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2020. – Vol. 177 (4). – Pp. 342–353. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010034>
35. Garcia-Rodriguez L., Burton D.J., Leonards C.A., Davey C.G. Effectiveness of atypical antipsychotics for unipolar and bipolar depression in adolescents and young adults: A systematic review and meta-analysis // *J Affect Disord*. – 2023. – Vol. 339. – Pp. 633–639. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.07.082>
36. Onishi Y., Mikami K., Kimoto K. et al. Second-generation antipsychotic drugs for children and adolescents // *J Nippon Med Sch*. – 2021. – Vol. 88 (1). – Pp. 10–16. – [https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2021\\_88-108](https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2021_88-108)
37. Vitiello B., Correll C., van Zwieten-Boot B. et al. Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2009. – Vol. 19 (9). – Pp. 629–635. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2009.04.008>
38. Coustals N., Ménard M.L., Cohen D. Aripiprazole in children and adolescents // *J Child Adolesc Psychopharmacol*. – 2021. – Vol. 31 (1). – Pp. 4–32. – <https://doi.org/10.1089/cap.2020.0014>
39. Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность профилактического применения карбоната лития, карбамазепина, вальпроата натрия при аффективных и шизоаффективных психозах // *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 1991. – № 91 (4). – С. 78–83.
40. Rybakowski J.K. Mood stabilizers of first and second generation // *Brain Sci*. – 2023. – Vol. 13 (5). – Art. 741. – <https://doi.org/10.3390/brainsci13050741>
41. Findling R.L., Robb A., McNamara N.K. et al. Lithium in the acute treatment of bipolar I disorder: A double-blind, placebo-controlled study // *Pediatrics*. – 2015. – Vol. 136 (5). – Pp. 885–894. – <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0743>
42. Stepanova E., Findling R.L. Psychopharmacology of bipolar disorders in children and adolescents // *Pediatr. Clin. North Am*. – 2017. – Vol. 64 (6). – Pp. 1209–1222. – <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.08.002>
43. Cichoń L., Janas-Kozik M., Siwiec A., Rybakowski J.K. Clinical picture and treatment of bipolar affective disorder in children and adolescents // *Psychiatr Pol*. – 2020. – Vol. 54 (1). – Pp. 35–50. English, Polish. – <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/92740>
44. Correll C.U. Weight gain and metabolic effects of mood stabilizers and antipsychotics in pediatric bipolar disorder: A systematic review and pooled analysis of short-term trials // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. – 2007. – Vol. 46 (6). – Pp. 687–700. – <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e318040b25f>
45. Money K.M., Stanwood G.D. Developmental origins of brain disorders: roles for dopamine // *Front Cell Neurosci*. – 2013. – Vol. 7. – Art. 260. – <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00260>
46. Kraus C., Castrén E., Kasper S., Lanzenberger R. Serotonin and neuroplasticity – Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2017. – Vol. 77. – Pp. 317–326. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.03.007>
47. Suri D., Teixeira C.M., Cagliostro M.K., Mahadevia D., Ansorge M.S. Monoamine-sensitive developmental periods impacting adult emotional and cognitive behaviors // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 40 (1). – Pp. 88–112. – <https://doi.org/10.1038/npp.2014.231>
48. Hopkins K., Crosland P., Elliott N., Bewley S., Clinical Guidelines Update Committee B. Diagnosis and management of depression in children and young people: Summary of updated NICE guidance // *Br J Sports Med*. – 2016. – Vol. 50 (3). – Pp. 184–186. – <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-h824rep>
49. Козловский В.Л., Попов М.Ю., Костерин Д.Н., Лепик О.В. Гетерогенность механизма действия антидепрессантов // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. – 2021. – № 55 (1). – С. 11–17. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-1-11-17>
50. Мосолов С.Н., Парфенов В.А., Амелин А.В. и др. Депрессивные расстройства и их фармакотерапия в рутинной клинической практике // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2023. – № 15 (5). – С. 54–64. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-5-54-64>
51. Stahl S.M. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Application, 5th ed. – Cambridge: Cambridge University Press, 2021.
52. Yu Q., Teixeira C.M., Mahadevia D. et al. Dopamine and serotonin signaling during two sensitive developmental periods differentially impact adult aggressive and affective behaviors in mice // *Mol Psychiatry*. – 2014. – Vol. 19 (6). – Pp. 688–698. – <https://doi.org/10.1038/mp.2014.10>
53. Peters K.Z., Naneix F. The role of dopamine and endocannabinoid systems in prefrontal cortex development: Adolescence as a critical period // *Frontiers in Neural Circuits*. – 2022. – Vol. 16. – Art. 939235. – <https://doi.org/10.3389/fncir.2022.939235>
31. Li C., Birmaher B., Rooks B. et al. High prevalence of metabolic syndrome among adolescents and young adults with bipolar disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2019. – Vol. 80 (4). – Art. 18m12422. – <https://doi.org/10.4088/JCP.18m12422>
32. Sarkar S., Grover S. Antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *Indian J Pharmacol*. – 2013. – Vol. 45 (5). – Pp. 439–446. – <https://doi.org/10.4103/0253-7613.117720>
33. Krause M., Zhu Y., Huhn M. et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A network meta-analysis // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2018. – Vol. 28 (6). – Pp. 659–674. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.03.008>
34. Leucht S., Crippa A., Sifakis S. et al. Dose-response meta-analysis of antipsychotic drugs for acute schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2020. – Vol. 177 (4). – Pp. 342–353. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010034>
35. Garcia-Rodriguez L., Burton D.J., Leonards C.A., Davey C.G. Effectiveness of atypical antipsychotics for unipolar and bipolar depression in adolescents and young adults: A systematic review and meta-analysis // *J Affect Disord*. – 2023. – Vol. 339. – Pp. 633–639. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.07.082>
36. Onishi Y., Mikami K., Kimoto K. et al. Second-generation antipsychotic drugs for children and adolescents // *J Nippon Med Sch*. – 2021. – Vol. 88 (1). – Pp. 10–16. – [https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2021\\_88-108](https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2021_88-108)
37. Vitiello B., Correll C., van Zwieten-Boot B. et al. Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2009. – Vol. 19 (9). – Pp. 629–635. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2009.04.008>
38. Coustals N., Ménard M.L., Cohen D. Aripiprazole in children and adolescents // *J Child Adolesc Psychopharmacol*. – 2021. – Vol. 31 (1). – Pp. 4–32. – <https://doi.org/10.1089/cap.2020.0014>
39. Mosolov S.N. Sravnitel'naja jeffektivnost' profilakticheskogo primeneniya karbonata litija, karbamazepina, val'proata natrija pri affektivnyh i shizoaffektivnyh psihozah // *Zhurnal nevropatologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 1991. – № 91 (4). – S. 78–83.
40. Rybakowski J.K. Mood stabilizers of first and second generation // *Brain Sci*. – 2023. – Vol. 13 (5). – Art. 741. – <https://doi.org/10.3390/brainsci13050741>
41. Findling R.L., Robb A., McNamara N.K. et al. Lithium in the acute treatment of bipolar I disorder: A double-blind, placebo-controlled study // *Pediatrics*. – 2015. – Vol. 136 (5). – Pp. 885–894. – <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0743>
42. Stepanova E., Findling R.L. Psychopharmacology of bipolar disorders in children and adolescents // *Pediatr. Clin. North Am*. – 2017. – Vol. 64 (6). – Pp. 1209–1222. – <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.08.002>
43. Cichoń L., Janas-Kozik M., Siwiec A., Rybakowski J.K. Clinical picture and treatment of bipolar affective disorder in children and adolescents // *Psychiatr Pol*. – 2020. – Vol. 54 (1). – Pp. 35–50. English, Polish. – <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/92740>
44. Correll C.U. Weight gain and metabolic effects of mood stabilizers and antipsychotics in pediatric bipolar disorder: A systematic review and pooled analysis of short-term trials // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. – 2007. – Vol. 46 (6). – Pp. 687–700. – <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e318040b25f>
45. Money K.M., Stanwood G.D. Developmental origins of brain disorders: roles for dopamine // *Front Cell Neurosci*. – 2013. – Vol. 7. – Art. 260. – <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00260>
46. Kraus C., Castrén E., Kasper S., Lanzenberger R. Serotonin and neuroplasticity – Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2017. – Vol. 77. – Pp. 317–326. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.03.007>
47. Suri D., Teixeira C.M., Cagliostro M.K., Mahadevia D., Ansorge M.S. Monoamine-sensitive developmental periods impacting adult emotional and cognitive behaviors // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 40 (1). – Pp. 88–112. – <https://doi.org/10.1038/npp.2014.231>
48. Hopkins K., Crosland P., Elliott N., Bewley S., Clinical Guidelines Update Committee B. Diagnosis and management of depression in children and young people: Summary of updated NICE guidance // *Br J Sports Med*. – 2016. – Vol. 50 (3). – Pp. 184–186. – <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-h824rep>
49. Kozlovskij V.L., Popov M.Ju., Kosterin D.N., Lepik O.V. Geterogennost' mehanizma dejstviya antidepressantov // *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva*. – 2021. – № 55 (1). – S. 11–17. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-1-11-17>
50. Mosolov S.N., Parfenov V.A., Amelin A.V. i dr. Depressivnye rasstrojstva i ih farmakoterapija v rutinnoj klinicheskoj praktike // *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika*. – 2023. – № 15 (5). – S. 54–64. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-5-54-64>
51. Stahl S.M. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Application, 5th ed. – Cambridge: Cambridge University Press, 2021.
52. Yu Q., Teixeira C.M., Mahadevia D. et al. Dopamine and serotonin signaling during two sensitive developmental periods differentially impact adult aggressive and affective behaviors in mice // *Mol Psychiatry*. – 2014. – Vol. 19 (6). – Pp. 688–698. – <https://doi.org/10.1038/mp.2014.10>
53. Peters K.Z., Naneix F. The role of dopamine and endocannabinoid systems in prefrontal cortex development: Adolescence as a critical period // *Frontiers in Neural Circuits*. – 2022. – Vol. 16. – Art. 939235. – <https://doi.org/10.3389/fncir.2022.939235>

54. Rao Y., Yang R., Zhao J., Cao Q. Efficacy and tolerability of antidepressant drugs in treatment of depression in children and adolescents: a network meta-analysis // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2022. – Vol. 51 (4). – Pp. 480–490. English. – <https://doi.org/10.3724/zdxbyxb-2022-0145>
55. Walter H.J., Abright A.R., Bukstein O.G. et al. Clinical practice guideline for the assessment and treatment of children and adolescents with major and persistent depressive disorders // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2023. – Vol. 62 (5). – Pp. 479–502. – <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2022.10.001>
56. Bymaster F.P., Zhang W., Carter P.A. et al. Fluoxetine, but not other selective serotonin uptake inhibitors, increases norepinephrine and dopamine extracellular levels in prefrontal cortex // *Psychopharmacology (Berl).* – 2002. – Vol. 160 (4). – Pp. 353–361. – <https://doi.org/10.1007/s00213-001-0986-x>
57. Iñiguez S.D., Warren B.L., Bolaños-Guzmán C.A. Short- and long-term functional consequences of fluoxetine exposure during adolescence in male rats // *Biol Psychiatry.* – 2010. – Vol. 67 (11). – Pp. 1057–1066. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.033>
58. Dawe S., Davis P., Lapworth K., McKetin R. Mechanisms underlying aggressive and hostile behavior in amphetamine users // *Curr Opin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 22 (3). – Pp. 269–273. – <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32832a1dd4>
59. Salmanzadeh H., Ahmadi-Soleimani S.M., Pachenari N. et al. Adolescent drug exposure: A review of evidence for the development of persistent changes in brain function // *Brain Res Bull.* – 2020. – Vol. 156. – Pp. 105–117. – <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.01.007>
60. Lynch T. Atomoxetine for ADHD // *Am Fam Physician.* – 2003. – Vol. 68 (9). – Pp. 1827–1828.
61. Bymaster F.P., Katner J.S., Nelson D.L. et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: A potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder // *Neuropsychopharmacology.* – 2002. – Vol. 27 (5). – Pp. 699–711. – [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(02\)00346-9](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00346-9)
62. Swanson C.J., Perry K.W., Koch-Krueger S. et al. Effect of the attention deficit/hyperactivity disorder drug atomoxetine on extracellular concentrations of norepinephrine and dopamine in several brain regions of the rat // *Neuropharmacology.* – 2006. – Vol. 50 (6). – Pp. 755–760. – <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2005.11.022>
63. Zhang Y.Q., Lin W.P., Huang L.P. et al. Dopamine D2 receptor regulates cortical synaptic pruning in rodents // *Nat Commun.* – 2021. – Vol. 12 (1). – Art. 6444. – <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26769-9>
64. Hayden E.P., Klein D.N., Dougherty L.R. et al. The dopamine D2 receptor gene and depressive and anxious symptoms in childhood: Associations and evidence for gene-environment correlation and gene-environment interaction // *Psychiatr Genet.* – 2010. – Vol. 20 (6). – Pp. 304–310. – <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e328323adccb>
65. Crump C.J., Good M.E., Abuelazm H., El-Mallakh R.S. Narrative review of the advances in the pharmacotherapeutic management of juvenile-onset schizophrenia // *Expert Opin Pharmacother.* – 2023. – Vol. 24 (9). – Pp. 1039–1052. – <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2208269>
66. Krøigaard S.M., Clemmensen L., Tarp S., Pagsberg A.K. A Meta-analysis of antipsychotic-induced hypo- and hyperprolactinemia in children and adolescents // *J Child Adolesc Psychopharmacol.* – 2022. – Vol. 32 (7). – Pp. 374–389. – <https://doi.org/10.1089/cap.2021.0140>
67. Gessa G.L., Devoto P., Diana M. et al. Dissociation of haloperidol, clozapine, and olanzapine effects on electrical activity of mesocortical dopamine neurons and dopamine release in the prefrontal cortex // *Neuropsychopharmacology.* – 2000. – Vol. 22 (6). – Pp. 642–649. – [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00087-7](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00087-7)
68. De Santis M., Lian J., Huang X.F., Deng C. Early antipsychotic treatment in juvenile rats elicits long-term alterations to the dopamine neurotransmitter system // *Int J Mol Sci.* – 2016. – Vol. 17 (11). – Art. 1944. – <https://doi.org/10.3390/ijms17111944>
69. De Santis M., Lian J., Huang X.F., Deng C. Early antipsychotic treatment in childhood/adolescent period has long-term effects on depressive-like, anxiety-like and locomotor behaviours in adult rats // *J Psychopharmacol.* – 2016. – Vol. 30 (2). – Pp. 204–214. – <https://doi.org/10.1177/0269881115616383>
70. Galbally M., Roberts M., Buist A., Perinatal Psychotropic Review Group. Mood stabilizers in pregnancy: A systematic review // *Aust N Z J Psychiatry.* – 2010. – Vol. 44 (11). – Pp. 967–977. – <https://doi.org/10.3109/00048674.2010.506637>
71. Won E., Kim Y.K. An oldie but goodie: Lithium in the treatment of bipolar disorder through neuroprotective and neurotrophic mechanisms // *Int J Mol Sci.* – 2017. – Vol. 18 (12). – Art. 2679. – <https://doi.org/10.3390/ijms18122679>
72. Abidi S., Mian I., Garcia-Ortega I. et al. Canadian guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia spectrum and other psychotic disorders in children and youth // *Can J Psychiatry.* – 2017. – Vol. 62 (9). – Pp. 635–647. – <https://doi.org/10.1177/0706743717720197>
73. McVoy M., Findling R.L. *Clinical Manual of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 3rd ed. – Arlington, Virginia: American Psychiatric Association Pub., 2017.
74. Leonard B.E. *Fundamentals of Psychopharmacology*. – Chichester, England: John Wiley & Sons, 1992.
75. Leucht S., Chaimani A., Krause M. et al. The response of subgroups of patients with schizophrenia to different antipsychotic drugs: A systematic review and meta-analysis // *Lancet Psychiatry.* – 2022. – Vol. 9 (11). – Pp. 884–893. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(22\)00304-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00304-2)
54. Rao Y., Yang R., Zhao J., Cao Q. Efficacy and tolerability of antidepressant drugs in treatment of depression in children and adolescents: a network meta-analysis // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2022. – Vol. 51 (4). – Pp. 480–490. English. – <https://doi.org/10.3724/zdxbyxb-2022-0145>
55. Walter H.J., Abright A.R., Bukstein O.G. et al. Clinical practice guideline for the assessment and treatment of children and adolescents with major and persistent depressive disorders // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2023. – Vol. 62 (5). – Pp. 479–502. – <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2022.10.001>
56. Bymaster F.P., Zhang W., Carter P.A. et al. Fluoxetine, but not other selective serotonin uptake inhibitors, increases norepinephrine and dopamine extracellular levels in prefrontal cortex // *Psychopharmacology (Berl).* – 2002. – Vol. 160 (4). – Pp. 353–361. – <https://doi.org/10.1007/s00213-001-0986-x>
57. Iñiguez S.D., Warren B.L., Bolaños-Guzmán C.A. Short- and long-term functional consequences of fluoxetine exposure during adolescence in male rats // *Biol Psychiatry.* – 2010. – Vol. 67 (11). – Pp. 1057–1066. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.033>
58. Dawe S., Davis P., Lapworth K., McKetin R. Mechanisms underlying aggressive and hostile behavior in amphetamine users // *Curr Opin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 22 (3). – Pp. 269–273. – <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32832a1dd4>
59. Salmanzadeh H., Ahmadi-Soleimani S.M., Pachenari N. et al. Adolescent drug exposure: A review of evidence for the development of persistent changes in brain function // *Brain Res Bull.* – 2020. – Vol. 156. – Pp. 105–117. – <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.01.007>
60. Lynch T. Atomoxetine for ADHD // *Am Fam Physician.* – 2003. – Vol. 68 (9). – Pp. 1827–1828.
61. Bymaster F.P., Katner J.S., Nelson D.L. et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: A potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder // *Neuropsychopharmacology.* – 2002. – Vol. 27 (5). – Pp. 699–711. – [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(02\)00346-9](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00346-9)
62. Swanson C.J., Perry K.W., Koch-Krueger S. et al. Effect of the attention deficit/hyperactivity disorder drug atomoxetine on extracellular concentrations of norepinephrine and dopamine in several brain regions of the rat // *Neuropharmacology.* – 2006. – Vol. 50 (6). – Pp. 755–760. – <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2005.11.022>
63. Zhang Y.Q., Lin W.P., Huang L.P. et al. Dopamine D2 receptor regulates cortical synaptic pruning in rodents // *Nat Commun.* – 2021. – Vol. 12 (1). – Art. 6444. – <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26769-9>
64. Hayden E.P., Klein D.N., Dougherty L.R. et al. The dopamine D2 receptor gene and depressive and anxious symptoms in childhood: Associations and evidence for gene-environment correlation and gene-environment interaction // *Psychiatr Genet.* – 2010. – Vol. 20 (6). – Pp. 304–310. – <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e328323adccb>
65. Crump C.J., Good M.E., Abuelazm H., El-Mallakh R.S. Narrative review of the advances in the pharmacotherapeutic management of juvenile-onset schizophrenia // *Expert Opin Pharmacother.* – 2023. – Vol. 24 (9). – Pp. 1039–1052. – <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2208269>
66. Krøigaard S.M., Clemmensen L., Tarp S., Pagsberg A.K. A Meta-analysis of antipsychotic-induced hypo- and hyperprolactinemia in children and adolescents // *J Child Adolesc Psychopharmacol.* – 2022. – Vol. 32 (7). – Pp. 374–389. – <https://doi.org/10.1089/cap.2021.0140>
67. Gessa G.L., Devoto P., Diana M. et al. Dissociation of haloperidol, clozapine, and olanzapine effects on electrical activity of mesocortical dopamine neurons and dopamine release in the prefrontal cortex // *Neuropsychopharmacology.* – 2000. – Vol. 22 (6). – Pp. 642–649. – [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00087-7](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00087-7)
68. De Santis M., Lian J., Huang X.F., Deng C. Early antipsychotic treatment in juvenile rats elicits long-term alterations to the dopamine neurotransmitter system // *Int J Mol Sci.* – 2016. – Vol. 17 (11). – Art. 1944. – <https://doi.org/10.3390/ijms17111944>
69. De Santis M., Lian J., Huang X.F., Deng C. Early antipsychotic treatment in childhood/adolescent period has long-term effects on depressive-like, anxiety-like and locomotor behaviours in adult rats // *J Psychopharmacol.* – 2016. – Vol. 30 (2). – Pp. 204–214. – <https://doi.org/10.1177/0269881115616383>
70. Galbally M., Roberts M., Buist A., Perinatal Psychotropic Review Group. Mood stabilizers in pregnancy: A systematic review // *Aust N Z J Psychiatry.* – 2010. – Vol. 44 (11). – Pp. 967–977. – <https://doi.org/10.3109/00048674.2010.506637>
71. Won E., Kim Y.K. An oldie but goodie: Lithium in the treatment of bipolar disorder through neuroprotective and neurotrophic mechanisms // *Int J Mol Sci.* – 2017. – Vol. 18 (12). – Art. 2679. – <https://doi.org/10.3390/ijms18122679>
72. Abidi S., Mian I., Garcia-Ortega I. et al. Canadian guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia spectrum and other psychotic disorders in children and youth // *Can J Psychiatry.* – 2017. – Vol. 62 (9). – Pp. 635–647. – <https://doi.org/10.1177/0706743717720197>
73. McVoy M., Findling R.L. *Clinical Manual of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 3rd ed. – Arlington, Virginia: American Psychiatric Association Pub., 2017.
74. Leonard B.E. *Fundamentals of Psychopharmacology*. – Chichester, England: John Wiley & Sons, 1992.
75. Leucht S., Chaimani A., Krause M. et al. The response of subgroups of patients with schizophrenia to different antipsychotic drugs: A systematic review and meta-analysis // *Lancet Psychiatry.* – 2022. – Vol. 9 (11). – Pp. 884–893. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(22\)00304-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00304-2)

76. Boehm S., Kubista H. Fine tuning of sympathetic transmitter release via ionotropic and metabotropic presynaptic receptors // Pharmacol Rev. – 2002. – Vol. 54 (1). – Pp. 43–99. – <https://doi.org/10.1124/pr.54.1.43>
77. Machado-Vieira R., Baumann J., Wheeler-Castillo C. et al. The timing of antidepressant effects: A comparison of diverse pharmacological and somatic treatments // Pharmaceuticals (Basel). – 2010. – Vol. 3 (1). – Vol. 19–41. – <https://doi.org/10.3390/ph3010019>
78. Sabe M., Zhao N., Crippa A., Kaiser S. Antipsychotics for negative and positive symptoms of schizophrenia: Dose-response meta-analysis of randomized controlled acute phase trials // NPJ Schizophr. – 2021. – Vol. 7 (1). – Art. 43. – <https://doi.org/10.1038/s41537-021-00171-2>
79. Козловский В.Л., Попов М.Ю. Биологические предпосылки формирования лекарственной резистентности в психиатрии и фармакодинамические подходы к ее преодолению // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2020. – № 120 (10). – С. 137–142. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120101137>
80. Manji H.K., Chen G., Hsiao J.K. et al. Regulation of signal transduction pathways by mood-stabilizing agents: implications for the delayed onset of therapeutic efficacy // J Clin Psychiatry. – 1996. – Vol. 57, suppl. 13. – Pp. 34–46.
81. Bachmann R.F., Schloesser R.J., Gould T.D., Manji H.K. Mood stabilizers target cellular plasticity and resilience cascades: implications for the development of novel therapeutics // Mol Neurobiol. – 2005. – Vol. 32 (2). – Pp. 173–202. – <https://doi.org/10.1385/MN:32:2:173>
82. Sinclair D., Purves-Tyson T.D., Allen K.M., Weickert C.S. Impacts of stress and sex hormones on dopamine neurotransmission in the adolescent brain // Psychopharmacology (Berl.). – 2014. – Vol. 231 (8). – Pp. 1581–1599. – <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3415-z>
83. Gogos A., Kwek P., van den Buuse M. The role of estrogen and testosterone in female rats in behavioral models of relevance to schizophrenia // Psychopharmacology (Berl.). – 2012. – Vol. 219 (1). – Pp. 213–224. – <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2389-y>
76. Boehm S., Kubista H. Fine tuning of sympathetic transmitter release via ionotropic and metabotropic presynaptic receptors // Pharmacol Rev. – 2002. – Vol. 54 (1). – Pp. 43–99. – <https://doi.org/10.1124/pr.54.1.43>
77. Machado-Vieira R., Baumann J., Wheeler-Castillo C. et al. The timing of antidepressant effects: A comparison of diverse pharmacological and somatic treatments // Pharmaceuticals (Basel). – 2010. – Vol. 3 (1). – Vol. 19–41. – <https://doi.org/10.3390/ph3010019>
78. Sabe M., Zhao N., Crippa A., Kaiser S. Antipsychotics for negative and positive symptoms of schizophrenia: Dose-response meta-analysis of randomized controlled acute phase trials // NPJ Schizophr. – 2021. – Vol. 7 (1). – Art. 43. – <https://doi.org/10.1038/s41537-021-00171-2>
79. Kozlovskij V.L., Popov M.Ju. Biologicheskie predposylki formirovaniya lekarstvennoj rezistentnosti v psixiatrii i farmakodinamicheskie podhody k ee preodoleniju // Zhurnal neurologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2020. – № 120 (10). – S. 137–142. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120101137>
80. Manji H.K., Chen G., Hsiao J.K. et al. Regulation of signal transduction pathways by mood-stabilizing agents: implications for the delayed onset of therapeutic efficacy // J Clin Psychiatry. – 1996. – Vol. 57, suppl. 13. – Pp. 34–46.
81. Bachmann R.F., Schloesser R.J., Gould T.D., Manji H.K. Mood stabilizers target cellular plasticity and resilience cascades: implications for the development of novel therapeutics // Mol Neurobiol. – 2005. – Vol. 32 (2). – Pp. 173–202. – <https://doi.org/10.1385/MN:32:2:173>
82. Sinclair D., Purves-Tyson T.D., Allen K.M., Weickert C.S. Impacts of stress and sex hormones on dopamine neurotransmission in the adolescent brain // Psychopharmacology (Berl.). – 2014. – Vol. 231 (8). – Pp. 1581–1599. – <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3415-z>
83. Gogos A., Kwek P., van den Buuse M. The role of estrogen and testosterone in female rats in behavioral models of relevance to schizophrenia // Psychopharmacology (Berl.). – 2012. – Vol. 219 (1). – Pp. 213–224. – <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2389-y>

|                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                           |       |       |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------|-------|-------|--|
| Бланк бесплатной подписки на журнал<br><b>«Современная терапия психических расстройств»</b>                                                                                                                                                                                      |  |                           |       |       |  |
| Ф.И.О.                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |                           |       |       |  |
| Место работы                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                           |       |       |  |
| Специальность                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |                           |       |       |  |
| <b>Почтовый адрес</b>                                                                                                                                                                                                                                                            |  |                           |       |       |  |
| индекс                                                                                                                                                                                                                                                                           |  | республика, край, область |       |       |  |
| город                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |                           | улица |       |  |
| дом №                                                                                                                                                                                                                                                                            |  | корп.                     |       | кв. № |  |
| <b>Адрес электронной почты</b>                                                                                                                                                                                                                                                   |  |                           |       |       |  |
| Согласен на персональную обработку данных в соответствии с законом РФ №152-ФЗ «О защите персональных данных» от 27 июля 2006 г.<br><br>Дата _____ Подпись _____<br><br>Подтвержаю, что я являюсь медицинским работником <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет |  |                           |       |       |  |
| Заполненные бланки высылайте по адресу:<br>107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ психиатрии, проф. Мосолову С.Н.<br>или по e-mail: <a href="mailto:www.psypharma@yandex.ru">www.psypharma@yandex.ru</a>                                                             |  |                           |       |       |  |