УДК 616.89-085.214-036.8-035.1-053.2

Евсегнеева Екатерина Романовна

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Evsegneeva E.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Эффективность и безопасность антипсихотиков второго поколения в педиатрии: история, обзор рекомендаций

Efficacy and safety of second generation antipsychotic drugs in children and adolescents: history, review of recommendations

Резюме

В статье кратко рассматривается история педиатрической психофармакотерапии с фокусом на ее современных подходах. Кратко приводится информация по особенностям протекания ряда психических и поведенческих расстройств, требующих назначения нейролептиков второго поколения в педиатрической популяции. Приводится информация из образовательного бюллетеня по использованию нейролептиков второго поколения для работников здравоохранения, изданного американскими регулирующими и контролирующими инстанциями. Дана современная информация по мониторингу и совладанию с нежелательными побочными эффектами атипичных нейролептиков в педиатрии.

Abstract

The article briefly discusses the history of pediatric psychopharmacotherapy, focuses on its modern approaches. Briefly provides information on the characteristics of the course of a number of mental and behavioral disorders that require the appointment of second generation antipsychotics in the pediatric population. Information is cited from the educational bulletin on the use of second generation antipsychotics for healthcare professionals, published by US regulatory and supervisory authorities. Modern information is given on monitoring and coping with undesirable side effects of atypical antipsychotics in pediatrics.

Педиатрическая психофармакология – относительно молодая и интенсивно развивающаяся в настоящее время область клинической медицины. Начало ее относится к

случайному открытию английским неврологом Чарльзом Бредли влияния психостимулятора бензедрина на внимание и активность у детей, перенесших спиномозговую пункцию [1,2]. Область эта быстро развивалась, и в конце 1990-х - начале 2000-х годов уже проводились тщательно спланированные многоцентровые клинические исследования согласно стандартам доказательной медицины. Во многих странах психофармакотерапия в детском возрасте стала общепринятой практикой. Как ни парадоксально, но именно в странах, где плохо доступны и неразвиты альтернативные формы помощи, она практикуется особенно широко, однако не всегда в соответствии с качественными клиническими рекомендациями.

Область эта также является предметом дискуссий и противоречий - как среди общественности, так и среди экспертов здравоохранения. Например, вышеупомянутый класс лекарств «психостимуляторы» единственный из всех сначала был внедрен в педиатрическую практику и лишь потом начал использоваться во взрослой психофармакологии. Общепризнанный эффективный и безопасный для лечения расстройства с дефицитом внимания и гиперактивностью (РДВГ), занимающий первые строки в национальных клинических стандартах (США, Великобритания, Германия, Канада, Испания и т.д.) [3], это класс до сих пор не разрешен к использования в ряде стран постсоветского пространства (РФ, Беларусь), что вкупе с плохой доступностью исследованных эффективных альтернативных методов коррекции РДВГ создает существенные проблемы для детей и их семей. Другие классы психотропных препаратов создавались и внедрялись сначала во взрослую практику, и только затем стали применяться у детей. Это неизбежно привело к возникновению вопросов в отношении их безопасности и эффективности в этой группе, а так же в обоснованности распространения на детей выводов, полученных во взрослых исследованиях.

Интенсивно проводимые в последние два десятилетия педиатрические психфармакологические исследования высокого уровня доказательности дают все больше понимания пользы и рисков, но есть еще немало неясных мест. Имеются доказательства того, что медикаменты могут помочь не только справиться с симптомами, но также улучшить функционирование пациента и ускорить выздоровление.

Ключевыми моментами при выборе того или иного метода терапии являются сила доказательств эффективности и безопасности метода при конкретном состоянии и возраст ребенка [2]. Как и в любой другой медицинской области, в детской психиатрии также используются стандарты доказательной медицины. Таким образом, источником наиболее высокого уровня доказательств может быть как минимум один систематический обзор многоцентровых, хорошо спланированных, рандомизированных контролируемых

исследований (Тип I), после которого идут данные как минимум одного должным образом спланированного рандомизированного контролируемого исследования (Тип II).

Менее сильными являются доказательства о длительной эффективности и безопасности методов лечения. Проводились несколько плацебо-контролируемых исследований прекращения лечения, которые показали, что длительное лечение может быть эффективным в поддержании состояния пациента и предотвращении рецидивирования симптомов. Кроме того, целый ряд катамнестических наблюдений предоставляют полезную информацию об отдаленных последствиях длительного лечения детей, хотя из-за отсутствия контролируемых условий терапевтический эффект определить сложно [2].

Таким образом, психофармакотерапия детей должна быть обоснованно безопасной и эффективной.

Безопасность. Фармакологическое лечение в период, когда организм быстро развивается, может вызвать токсичность, не встречающуюся у взрослых. Некоторые побочные эффекты возникают остро (дистония), другие развиваются постепенно (метаболический синдром, поздняя дискинезия). Одни побочные эффекты предсказуемы, исходя из знания механизмов действия лекарства, другие – нет, и были обнаружены после накопления опыта клинического применения - например, рост суицидальности у людей в возрасте до 25 лет на фоне приема любых антидепрессантов. Беспокойство вызывает и тот факт, что вещества, воздействующие на системы нейромедиаторов в период быстрого развития, могут вмешиваться в нормальные процессы, приводя к нежелательным долговременным последствиям. Безопасность – это баланс между рисками применения психотропных препаратов и возможными рисками нелеченной психопатологии.

Эффективность. Термин обычно используется в отношении методов лечения, которые продемонстрировали пользу в обычных клинических условиях у пациентов, широко представленных в популяции, которые вероятно нуждаются в таком методе лечения. Наиболее убедительными доказательствами эффективности метода лечения являются результаты контролируемых клинических исследований, демонстрирующих преимущества этого метода над контрольной группой в достижении клинически значимого результата. Двойные слепые исследования методологически более убедительны, чем открытые, поскольку в них предусмотрен контроль для ожидаемых отклонений. В области

педиатрической психофармакологии был проведен целый ряд хорошо спланированных плацебо контролируемых клинических испытаний. Результаты этих исследований служат основой для доказательной фармакотерапии в детской психиатрии, которая в настоящее время представлена в ряде практических руководств и алгоритмов лечения [2,3].

Говоря о безопасности и эффективности, уместно ориентироваться на такие эпидемиологические показатели как NNT и NNH. NNT (number needed to treat) - число пациентов, которых необходимо пролечить для того, чтобы добавить еще одного к количеству тех, у которых ожидается улучшение в контролируемых условиях. NNH (number needed to harm) – среди какого числа пациентов, подвергшихся вмешательству, появляется один, у кого наступило неблагоприятное последствие.

Таким образом, при правильном применении медикаменты могут играть важную роль в лечении детей и подростков, страдающих некоторыми психическими расстройствами. Имеются доказательства того, что медикаменты могут помочь не только справиться с симптомами, но также улучшить функционирование и ускорить выздоровление. Сегодня терапевтическая ценность ряда психотропных лекарственных средств хорошо документирована как в отношении кратковременного, так и среднего по времени их использования, при этом для понимания отдаленного влияния фармакотерапии необходимо больше исследований. На сегодня признание препарата безопасным и эффективным в определенной клинической ситуации одним из крупных контролирующих агентств (например, Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (Food and Drug Administration - FDA, США) является лучшей формой признания. Педиатрическая психофармакология развивается быстрыми темпами, и клиницистам необходимо постоянно следить за появлением новых данных в этой области.

Современная эра применения антипсихотиков началась с хлорпромазина в 1950-е годы. Так называемые типичные антипсихотики или антипсихотики первого поколения (FGA – first generation antypsychotics) относятся к разным классам химических соединений, но все они провоцируют острые и отдаленные побочные эффекты – дофаминергические, антихолинергические, антигистаминные и прочие. Особого внимания заслуживает поздняя дискинезия как отдаленный инвалидизирующий, часто неизлечимый побочный эффект. Кроме того, ряд пациентов не реагировали на прием FGA желаемым улучшением симптоматики. Тем не менее, они начали применяться и в педиатрической практике (галоперидол).

Развитие методов нейровизуализации в конце 1980-х -начале 1990-х гг. привело к пониманию по крайней мере части механизмов действия и побочных эффектов FGA, связанных с избыточной блокадой стриальных D_2-рецепторов. Педиатрические пациенты переносили FGA хуже взрослых, и эффективность их у детей была ниже.

В 1970-х гг. в практику пришел появился первый атипичный антипсихотик клозапин, лишенный ряда побочных эффектов FGA [4]. Затем в течение относительно короткого времени класс лекарств антипсихотики второго поколения - SGA (second generation antypsychotics) стал пополняться все новыми представителями. И в переломный момент конца 1990-х - начала 2000-х гг. в развитых странах произошел практически полный переход на назначение SGA в педиатрии. Так в Великобритании назначение атипичных антипсихотиков возросло в 60 раз с 1994 до 2005 гг.[5]. В США уже к 2002 г. 93% всех назначаемых в педиатрии антипсихотиков были атипичными, а к 2004 г. - уже 99 % [6]. Далее ситуация развивалась таким образом, что антипсихотики стали назначать все чаще и продолжительность их приема возросла. Несомненно, это стало возможным благодаря клинической эффективности и относительно хорошей переносимости данного класса лекарств, а так же интенсификации качественных клинических испытаний SGA в возрастной группе подростков. Сыграло свою роль и то, антипсихотики в целом – как новые (атипичные), так и старые (типичные) в детском и подростковом возрасте во многих странах стали использоваться значительно чаще, чем ранее [7].

Вместе с тем начало уделяться особое внимание переносимости атипичных антипсихотиков детьми и подростками. Полученные данные были не так оптимистичны. Клинические ситуации, при которых в педиатрии назначаются нейролептики, обычно следующие: психотические расстройства (в том числе психозы шизофренического спектра), маниакальные состояния (чаще всего в контексте биполярного аффективного расстройства - БАР), а так же агрессия и раздражительность (чаще всего в контексте расстройств аутистического спектра (РАС)). Более редкими показаниями являются тяжелые формы тиков, расстройство с дефицитом внимания и гиперактивностью. Для лучшего понимания целей и перспектив лечения необходимо обозначить особенности протекания некоторых из этих расстройств в педиатрической популяции.

Шизофрения с ранним началом – является тяжелым хроническим инвалидизирующим вариантом заболевания. Встречается она на порядок реже, чем шизофрения взрослых. До 18 лет распространенность составляет 1-2 на 1000, крайне редко до пубертата. 1 из 100 больных заболевает до 13 лет, в 15-18 лет – 20%. Часты доклинические проявления – задержка развития, нейрокогнитивные нарушения, плохое

социальное функционирование. Диагностические критерии современных классификаций не так чувствительны к симптомам шизофрении с ранним началом. Естественные процессы дозревания допаминовой и других систем нейротрансмиссии в пубертате объясняют клинику дебюта, эффективность и переносимость психофармакотерапии. Сниженная плотность допаминовых клеток, повышенные плазменные концентрации допамина, изменение концентрации допаминовых рецепторов в стриатуме обуславливают атипичность клиники и ухудшают клинический ответ и переносимость всех классов нейролептиков [8].

Ювенильный БАР – иногда БАР начинается достаточно рано, изредка даже до пубертата. Чем раньше начало, тем атипичнее выглядит расстройство. В силу процессов созревания ЦНС маниакальные периоды выглядят тем атипичнее, чем моложе пациент. Вместо типичной для взрослых эйфории и приподнятости отмечается лабильность, раздражительность и агрессивность. Фазы могут быть очень короткими, быстро сменять друг друга. Поэтому часто уместен диагноз БАР 2 типа, или БАР остаточные категории, или циклотимия. Депрессивный компонент выражен отчетливее, но все равно атипичен в сравнении с биполярной депрессией взрослых. Почти всякий тяжелый депрессивный эпизод до 12 лет выльется в течение следующих годов в БАР. Эутимии короткие, легко возникает индуцированная антидепрессантами мания, психофармакотерапия хуже переносится и не так эффективна, как у взрослых. Больше всего информации имеется о лечении острой мании и возбуждения, меньше – о поддерживающем лечении, еще меньше – о лечении биполярной депрессии. Функциональное выздоровление наблюдается реже клинического [9].

Расстройства аутистического спектра - Диагноз чаще всего устанавливается в первые 3-5 лет жизни, но для высокофункциональных форм расстройства возможна и более поздняя диагностика. С возрастом нередко происходит улучшение, но не выздоровление. Согласно свежим диагностическим рекомендациям, диагноз уместен и для взрослых; соответственно существуют разные клинические руководства. В США и Европе на 2015 г. только около 30% людей с РАС получают психофармакотерапию (SGA – 8%, психостимуляторы - 8%, гипнотики - 9%). 60% тех, кому назначили препараты, прием их прекращают из-за побочных эффектов и неэффективности. Важно подчеркнуть, что любые формы психофармакотерапии не действуют на ключевые симптомы РАС, но улучшают некоторые сопутствующие проявления. Доказана эффективность и безопасность лишь двух SGA в отношении раздражительность и агрессии и аутоагрессии. Обязателен мультидисциплинарный мультимодальный подход [10].

В общих чертах ряд проведенных клинических испытаний высокого уровня доказательности применения SGA в педиатрии при данных группах расстройств позволяет сделать следующие выводы:

* SGA достаточно эффективны в педиатрии, но их эффективность несколько ниже, чем при тех же расстройствах у взрослых.

- Побочные эффекты SGA встречаются чаще, чем у взрослых, они более тяжелые. Чаще возникают редкие для взрослых побочные эффекты.
- Клиническая эффективность не так сильно варьирует от препарата к препарату, но выраженность тех или иных побочных эффектов варьирует значительно.
- Взвешенная оценка рисков нелеченного расстройства и наступления побочного эффекта позволяет рекомендовать психофармакотерапию данных расстройств, иногда как средство первого выбора.

Рекомендации регулирующих и контролирующих инстанций. Центры государственной медицинской помощи по программам "Медикэр" и "Медикэйд" (The Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS)* (подразделение Министерства здравоохранения и социальных услуг США, занимающееся реализацией программ оказания бесплатных или льготных медицинских услуг гражданам, доходы которых не достигают среднего уровня)* и интегрированная группа «Медикэйд» (Medicaid Integrity Group (MIG) установили способы применения класса лекарств «атипичные антипсихотики». Американское FDA утверждает показания для выписывания рецептурных лекарств. MIG установил, что некоторые оказывающие помощь могут назначать атипичные антипсихотические средства за пределами ситуаций, одобренных FDA для определенного возраста, дозировки или продолжительности терапии.

В августе 2013 г. образовательный контрагент MIG выпустил бюллетень для CMS Medicaid Integrity Program (MIP), целью которой было улучшение качество медицинской помощи и повышение безопасности пациентов, посредством обучения медицинских работников правильному использованию атипичных антипсихотических препаратов у детей. В их брошюре для врачей [11] суммируется одобренное FDA использование атипичных антипсихотиков у педиатрических пациентов. После ознакомления с этой информацией врачи смогут описать одобренный FDA подход к применению атипичных антипсихотиков у детей, сформулировать план лечения в соответствии с рекомендациями

FDA, представлять риски и потенциальные побочные эффекты, связанные с антипсихотической терапией у педиатрических пациентов.

Одобренные FDA назначения. Несмотря на широко практикуемый подход, FDA не рекомендует назначение любых антипсихотиков детям до 5 лет. Всего 5 антиспихотиков рекомендованы к использованию у детей и подростков и все они атипичные (арипипразол, оланзапин, палиперидон, кветиапин, рисперидон). На рис.1 представлены эти рекомендации FDA.

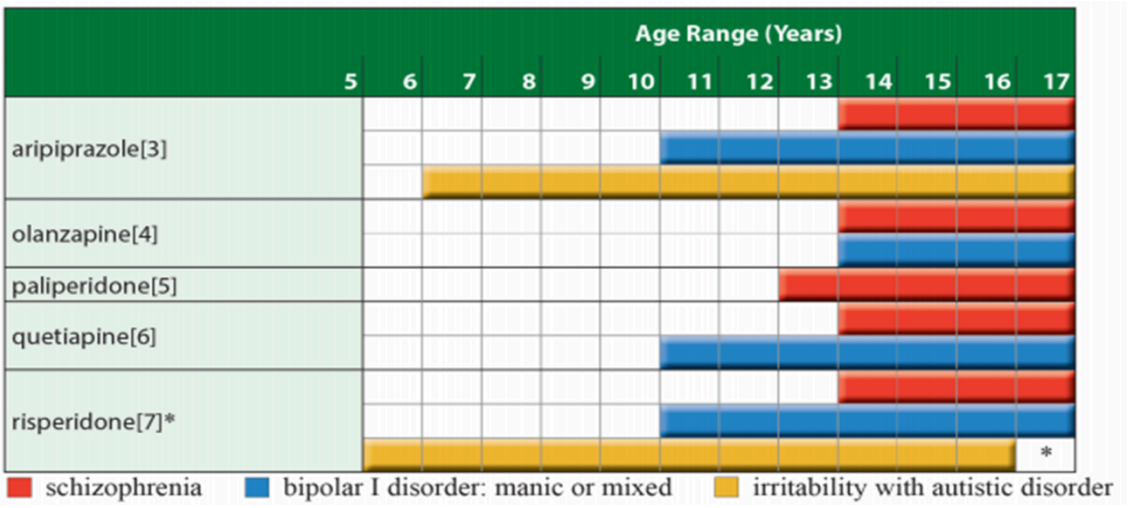


Рис. 1. Рекомендации FDA по возрасту и показаниям для назначений атипичных антипсихотиков

*рисперидон не следует использовать при раздражительности и агрессии у пациентов старше 16 лет

Побочные эффекты и риски применения атипичных антипсихотиков у педиатрических пациентов. Пациенты, их родители и лица, оказывающие помощь, должны опасаться рисков, влекущих за собой назначение атипичных антипсихотиков еще до начала терапии. Поскольку прием любого атипичного нейролептика провоцирует набор веса, изменение пропорций тела и метаболические изменения, оценка веса и телосложения должна проводиться до начала терапии и затем периодически повторяться. Другие нередкие побочные реакции - это гиперпролактинемия, седация, ортостатическая гипотония, нарушение зрения, повышение уровня триглицеридов и глюкозы, снижение липопротеидов высокой плотности, инсулинорезистентность, кожные высыпания, сенсибилизация к солнечному свету [12]).

Метаболическим синдромом называется наличие 3 и более из 5 признаков списка:

1. Ожирение – вес ≥ 95th перцентиля
2. АД > 90th перцентиля
3. Триглицериды >110 mg/dL [1.7 ммоль/л]
4. ЛПВП < 40 mg/dL [1.05 ммоль/л]
5. Глюкоза > 100 mg/dL [более 5.6 ммоль/л].

Арипипразол – Основная проблема состоит в более частом возникновении экстрапирамидного синдрома (ЭПС) в популяции подростков, его принимающих, в сравнении со взрослыми. У принимающих в монотерапии арипипразол подростков распространенность ЭПС была почти в 2 раза выше (25% против 13%). Другой проблемой является появление ажитации на ранних стадиях лечения, которая может прекратиться сама по себе. В отношении увеличения веса, изменения пропорций тела и метаболических показателей арипипразол обладает самым незначительным вредоносным потенциалом. Гиперпролактинемию арпипразол не только не стимулирует, но и может снижать уровень пролактина [13]. При симптомах большого депрессивного расстройства арипипразол не показан в качестве монотерапии, так как может повышать суицидальность у молодых людей (18-24года).

Оланзапин - подростки, принимающие оланзапин, сильно рискуют в отношении набора веса и гиперлипидемии в сравнении с взрослыми. Для оланзапина NNH (набор веса более 7% за 3- 4 недели приема) составил 3.7 [14]. Следует тщательно взвесить риски перед первичным назначением оланзапина подростку и весьма вероятно надо остановить выбор на чем-то другом [11].

Палиперидон – при приеме у подростков нередко вызывает метаболические изменения и набор веса. До начала терапии показана проверка гемоглобина (субчастицы HgA1c), уровня глюкозы и липидной панели. Далее мониторируется вес [11] .

Кветиапин – для педиатрических пациентов опасен гипертензией, необходим мониторинг артериального давления [11].

Рисперидон – набор веса является частым побочным эффектом при применении у подростков. В открытом исследовании 14% подростков набрали в среднем 9 кг веса в течение 8 месяцев приема рисперидона, самый значительный набор веса пришелся на первые полгода терапии. Показан мониторинг веса и сопутствующих метаболических параметров [11].

В таблице 1 представлен общий алгоритм мониторинга побочных эффектов у детей и подростков, принимающих атипичные антипсихотики [15].

Таблица 1. Мониторинг побочных эффектов в педиатрии при приеме антипсихотиков

Оценка	**Первично**	**Частота повторов**
Личный и семейный анамнез	+	Ежегодно
Жизненный стиль	+	Каждый визит
Седация	+	Каждый визит
Рост, вес, ИМТ в перцентилях	+	Каждый визит
Сексуальная дисфункция	+	Во время подбора дозы, затем каждые 3 мес.
АД и ЧСС	+	Через 3 мес., затем каждые 6 мес.
Глюкоза и липиды крови	+	Через 3 мес. затем каждые 6 мес.
Функциональные тесты печени	+	Через 3 мес. затем каждые 6 мес.
Паркинсонизм, акатизия	+	Во время подбора дозы, через 3 мес. каждый год
Поздняя дискинезия	+	Через 3 мес. каждый год
Электролиты, ОАК	+	Ежегодно, чаще – кровь при приеме клозапина
Пролактин	+	Симптоматически
ЭКГ	Только при приеме клозапина и зипрасидона	

Таким образом, нейролептики второго поколения являются эффективным и относительно безопасным выбором для назначения детям и подросткам в рамках определенных показаний. Достижение баланса между клинической эффективностью, удовлетворительной переносимостью и безопасностью крайне важно при назначении антипсихотического лечения для улучшения прогноза заболевания. Лечение должно быть одновременно эффективным и хорошо переноситься – только тогда будет достигнут контроль за симптомами, клиническая ремиссия и функциональное восстановление. Минимизация побочных эффектов в отношении когнитивной сферы, мотивации, сексуального/репродуктивного здоровья и физического здоровья повышает комплайенность пациентов.

Предсказуемые побочные эффекты должны учитываться до начала лечения, при их дальнейшем отслеживании тактика должна быть активной и агрессивной. Психообразование и вмешательство по оздоровлению стиля жизни (вопросы физической активности и питания, времени за гаджетами, семейные привычки, организация школьного дня и т.п.) должны проводиться обязательно и даже до начала

терапии, ибо проще не допустить развития побочного эффекта, чем потом бороться с последствиями. Вполне может потребоваться междисциплинарное вмешательство (эндокринолог, кардиолог и др.) [16].

ЛИТЕРАТУРА

1. Stubbe D. Child and adolescent psychiatry: A practical guide. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2007 -283 p. ISBN-13: 978-0781778312. ISBN-10: 078177831.
2. IACAPAP Textbook of Child and Adolescent Mental Health. 2015 International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, IACAPAP, Geneva. ISBN: 978-0-646-57440-0https://iacapap.org/Russian.
3. ADHD Guidlines: a summary recomendations for pharmacological treatment from selected guidelines/Copyright © 2019 Takeda Pharmaceutical Company Limited.
4. Martin A., Schaill L., Charney D., Leckman J. Pediatric psychopharmacology : principles and practice. Oxford University Press. 2003.ISBN 0-19-514173-3. RJ504.7 .P397 2003.615'.78—dc21 2002022460.
5. Rani F, Murray M., Byrne P., Wong I. Epidemiologic features of antipsychotic prescribing to children and adolescents in primary care in the United Kingdom. *Pediatrics*. 2008 May, vol.121(5), pp 1002-1009. doi: 10.1542/peds.2007-2008.
6. Olfson M., Blanco C., Liu L., Moreno C., Laje G. National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2006 Jun., vol. 63(6), pp 679-85. PMID:16754841, doi:10.1001/archpsyc.63.6.679.
7. Antipsychotic Prescription in Children and Adolescents. An Analysis of Data From a German Statutory Health Insurance Company From 2005 to 2012. *DTSch. Arztebl. Int.*, 2014;vol.111(3), pp25-34.
8. Kumra S., Oberstar J., Sikich L, Findling R., McClellan J., Vinogradov S, Schulz C. Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 2008 Jan, vol.34(1), pp 60-71. Epub 2007 Oct 8., doi: 10.1093/schbul/sbm109.
9. Kowatch R., Fristad M., Findling R., Post R., M. Clinical Manual for Management of Bipolar Disorder in Children and Adolescents American Psychiatric Publishing, Inc. 2009 Includes bibliographical references and index.ISBN 978-1-58562-291-7.
10. Howes O., Rogdaki M., Findon J., Wichers R., Charman T., King B., Loth E., McAlonan G., McCracken J., Parr J., Povey C., Santosh P., Wallace S., Simonoff E.,

Murphy D. Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *Psychopharmacol.* 2018 Jan;32(1):3-29. doi: 10.1177/0269881117741766. Epub 2017 Dec 14.

11. Atypical Antipsychotic Medications: Use in Pediatric Patients . https://www.cms.gov/Medicare-Medicaid-Coordination/Fraud-Prevention/Medicaid-Integrity-Education/Pharmacy-Education-Materials/Downloads/atyp-antipsych-pediatric-factsheet.pdf.
12. U.S. Department of Health and Human Services. National Institute of Mental Health. National Institutes of Health. (2008). Bipolar Disorder in Children and Teens: A Parent's Guide (NIH Publication No. 08–6380). Retrieved August 8, 2011, from http://www.nimh.nih.gov/health/publications/bipolar-disorder-in-children-and-teens-a-parents-guide/nimh_bipolar_children_parents_guide.pdf.
13. Greenaway M., Elbe D. Focus on Aripiprazole: A Review of its use in Child and Adolescent Psychiatry, *J. Can. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. 2009 Aug; vol. 18(3), pp 250–260. PMCID: PMC2732733, PMID: 19718428.
14. Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G., Delbello M., Wozniak J., Kowatch R., Wagner K., Findling R., Lin D., Robertson-Plouch C., Xu W, Dittmann R., Biederman J. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am. J. Psychiatry*, 2007 Oct; vol. 164(10), pp 1547-56. PMID 17898346, doi:10.1176/appi.ajp.2007.06111932.
15. Correll C. Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. 2008 Jan; vol.47(1), pp 9-20. doi: 10.1097/chi.0b013e31815b5cb1.
16. Correll CU. Balancing efficacy and safety in treatment with antipsychotics.*CNS Spectr.,* 2007 Oct, vol. 12(10 Suppl 17), pp 12-20, 35. Review. PMID 17934385, doi:10.1017/s1092852900026298.

Контакты/ Contacts: kat-kat@tut.by