

Сертралин в детской и подростковой психиатрической практике

Ю.В.Быков^{✉1}, Р.А.Беккер²

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310;

²Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве. 8410501, Израиль, Беер-Шева

✉yubykov@gmail.com

Сертралин – это современный антидепрессант (АД) из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). От ряда других представителей этого класса он выгодно отличается удобным периодом полувыведения (около или чуть более суток), что не только дает возможность принимать его 1 раз в сутки и снижает вероятность синдрома отмены при резком прекращении его приема по сравнению с СИОЗС с более коротким периодом полувыведения (флувоксамин, пароксетин), но и уменьшает вероятность отсроченных побочных эффектов или затяжной мании/гипомании по сравнению с СИОЗС с очень длительным периодом полувыведения – флуоксетином. К числу других важных преимуществ сертралина перед другими АД относятся также его очень хорошая переносимость (одна из лучших в своем классе), малое количество побочных эффектов, слабое взаимодействие с печеночными ферментами системы цитохрома P450, что снижает риск межлекарственных взаимодействий, универсальность его метаболизма через разные ферменты P450 и малая его зависимость от фармакогенетики конкретного больного. Особенным преимуществом сертралина перед другими АД является также его дофаминергическое действие и влияние на сигма-рецепторы, что повышает его общую эффективность и придает ему способность улучшать когнитивные функции больных.

Сертралин высокоэффективен и безопасен при применении в детской и подростковой психиатрии. Его эффективность в этой возрастной когорте доказана для депрессивных и разных тревожных расстройств (панического расстройства, социального тревожного расстройства, генерализованного тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства), расстройств обсессивно-компульсивного спектра («классическое» обсессивно-компульсивное расстройство, трихотилломания, клептомания, пиромания, игровая зависимость), расстройств пищевого поведения (нервная анорексия, нервная булимия), синдрома деперсонализации-дереализации и других, а также для коррекции агрессивного поведения. В данной статье мы подробно рассматриваем доказательную базу для применения сертралина при разных психопатологиях детского и подросткового возраста.

Ключевые слова: сертралин, Серената, дети, подростки, депрессивные расстройства, тревожные расстройства, расстройства обсессивно-компульсивного спектра.

Для цитирования: Быков Ю.В., Беккер Р.А. Сертралин в детской и подростковой психиатрической практике. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (5): 13–26.

Sertraline in child and adolescent psychiatry

Yu.V.Bykov^{✉1}, R.A.Bekker²

¹Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 355017, Russian Federation, Stavropol, ul. Mira, d. 310;

²David Ben-Gurion University in Negev. 8410501, Israel, Be'er Sheva

✉yubykov@gmail.com

Abstract

Sertraline is a modern antidepressant (AD) from the group of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). It has a convenient half-life (about a day or slightly more than a day). This allows to take sertraline once a day. This property also reduces the likelihood and severity of withdrawal syndrome after its discontinuation, compared to paroxetine and fluvoxamine. It also reduces the likelihood of delayed side effects or triggering prolonged mania/hypomania compared to a SSRI with a very long half-life – fluoxetine. Other important advantages of sertraline over other ADs are its very good tolerability (one of the best in its class), low side effect profile, weak interaction with hepatic enzymes, which reduces the risk of drug-drug interactions, the diversity of its metabolism through different P450 enzymes and its little dependence on the pharmacogenetics of a patient. At advantage of sertraline over other ADs is also its dopaminergic effect and its affinity to the sigma receptors, which increases its overall effectiveness and gives it the unique ability to improve the cognitive functions of patients, especially depressed ones.

Sertraline is highly effective and safe drug when used in child and adolescent psychiatry. Its effectiveness in this age cohort is proven for depressive disorders and for various anxiety disorders (panic disorder, social anxiety disorder, generalized anxiety disorder, posttraumatic stress disorder), obsessive-compulsive spectrum disorders («classical» obsessive-compulsive disorder, trichotillomania, kleptomania, pyromania, game addiction), eating disorders (anorexia nervosa, bulimia nervosa), depersonalization-derealization syndrome, etc. It can also be used to correct aggressive behavior in children and adolescents. In this article we thoroughly discuss the existing evidence base for the use of sertraline in various mental disorders in children and adolescents.

Key words: sertraline, Serenata, children, adolescents, depressive disorders, anxiety disorders, obsessive-compulsive spectrum disorders.

For citation: Bykov Yu.V., Bekker R.A. Sertraline in child and adolescent psychiatry. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2018; 20 (5): 13–26.

Введение

Сертралин – это антидепрессант (АД) из класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Он достаточно хорошо известен отечественным психиатрам как высокоэффективный АД широкого спектра действия (А.Б.Данилов, 2007; Е.А.Поздеева, П.В.Морозов, 2008).

Сертралин является высокоэффективным и широко используемым АД для лечения депрессий, как униполярных,

так и биполярных, в последнем случае – в комбинации с нормотимиками – НТ (R.Obach и соавт., 2005). За длительный период изучения этого АД проведено множество рандомизированных клинических исследований (РКИ), сравнивавших эффективность и безопасность применения сертралина с другими АД (Д.Ю.Вельгичев, 2013).

Превосходство сертралина над плацебо при лечении депрессивных и тревожных расстройств (ТР) убедительно

показано во множестве РКИ. Кроме того, сравнительные РКИ сертралина с другими СИОЗС показывают, что он имеет сопоставимую с другими СИОЗС эффективность при лечении депрессивных и ТР и при этом является одним из лучших среди СИОЗС по переносимости и безопасности, количеству побочных эффектов (ПЭ) и слабой выраженности синдрома отмены (СО). По параметрам переносимости и безопасности, количества ПЭ он статистически достоверно превосходит такие СИОЗС, как флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, и также превосходит последние два по параметру «слабая выраженность СО» (A.McRae, K.Brady, 2001; G.MacQueen и соавт., 2001; S.Stahl, 2013).

Кроме того, сертралин также имеет преимущество перед флуоксетином в том отношении, что благодаря менее длительному периоду полувыведения ($T_{1/2}$) он реже вызывает отсроченные или поздние ПЭ, проявляющиеся по мере накопления препарата в крови, а в случае провокации фармакогенного маниакального, гипоманиакального или смешанного состояния при применении сертралина оно обычно бывает менее затяжным и тяжелым, чем при применении флуоксетина, так как при отмене сертралина концентрация его в крови падает быстрее, чем у флуоксетина (S.Stahl, 2013).

Хотя большинство РКИ в целом демонстрируют эквивалентность разных СИОЗС по эффективности при депрессиях и ТР, некоторые из них указывают, что, возможно, «не все СИОЗС одинаковы по эффективности» и что сертралин, возможно, эффективнее других СИОЗС. Это может объясняться как меньшим количеством ПЭ, вследствие чего пациенты реже бросают терапию этим СИОЗС, так и наличием у него дополнительных нейрохимических механизмов действия, помимо влияния на обратный захват (ОЗ) серотонина, таких как умеренное влияние на ОЗ дофамина, а также взаимодействие с сигма-рецепторами (S.Stahl, 2013).

Как показывают РКИ, сертралин обладает широким спектром эффективности при самых разных ТР: генерализованном ТР (ГТР), паническом расстройстве (ПР), социальном ТР (СТР), посттравматическом стрессовом расстройстве – ПТСР (G.MacQueen и соавт., 2001).

Согласно данным РКИ сертралин также эффективен как при «классическом» обсессивно-компульсивном расстройстве (ОКР), так и при расстройствах обсессивно-компульсивного спектра (РОКС), таких, как трихотилломания, эксцентричное расстройство, компульсивный шопинг, игромания и др. (D.Doogan, V.Caillard, 1988; D.Doogan, 1991; P.Goodnik, B.Goldstein, 1998; H.Khouzam и соавт., 2003). Наличие у сертралина дофаминергической активности обуславливает его нередкую эффективность при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), а также при коморбидности СДВГ с синдромом Тюретта (D.Doogan, V.Caillard, 1988; D.Doogan, 1991; P.Goodnik, B.Goldstein, 1998; H.Khouzam и соавт., 2003).

Кроме того, терапевтическая эффективность сертралина показана в исследованиях также при расстройствах пищевого поведения (РПП), предменструальном дисфорическом расстройстве, синдроме деперсонализации-дереализации – ДП/ДР (A.McRae, K.Brady, 2001; M.Sierra, 2008). Некоторые данные также указывают на возможную эффективность сертралина в лечении последствий злоупотребления психоактивных веществ (в частности, постабстинентных депрессивных и тревожных состояний) и в уменьшении тяги к психоактивным веществам (A.McRae, K.Brady, 2001).

Как и другие СИОЗС, сертралин обладает рядом преимуществ перед более старыми классами АД, такими, как трициклические АД (ТЦАД), ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), в частности, эффективности, улучшенной переносимостью пациентами, низким риском летальности при передозировке,

малым количеством ПЭ, улучшенной комплаентностью больных к лечению им, отсутствием необходимости соблюдать специальную «ИМАО-диету», отсутствием потенциала зависимости и злоупотребления (A.McRae, K.Brady, 2001). Однако, как уже упоминалось нами, сертралин имеет преимущество в переносимости и комплаентности больных не только перед представителями более старых классов АД, но и перед рядом представителей своего же класса – класса СИОЗС (S.Stahl, 2013).

Механизм действия

Основным первичным механизмом действия сертралина, также как и других АД класса СИОЗС, принято считать избирательную блокаду ОЗ серотонина в нейронах (блокада белка-транспортера серотонина – так называемого белка SERT). Это приводит к повышению содержания серотонина в синаптической щели и усилению серотонинергической нейротрансмиссии (D.Murdoch, D.McTavish, 1992; E.B.Малинина, И.В.Забозлаева, 2010; S.Stahl, 2013).

Это, в свою очередь, запускает каскад вторичных изменений, таких как десенситизация серотонинергических и норадренергических рецепторов, чувствительность которых патологически повышена при депрессивных и тревожных состояниях, нормализация работы оси «гипоталамус–гипофиз–надпочечники», снижение секреции воспалительных цитокинов нейроглией, накопление фосфолипидов в мембранах нервных клеток и повышение их пластичности и устойчивости к вредным воздействиям, повышение секреции антиапоптотических белков и факторов роста нервных клеток, таких, как BDNF и NGF, снижение секреции проапоптотических белков, и в конечном счете стимуляция нейрогенеза и предотвращение апоптоза нейронов в таких областях мозга, как лимбика и гиппокамп, в которых при длительной депрессии начинаются атрофические процессы (S.Stahl, 2013). Предполагается, что именно эти вторичные изменения, приводящие в конечном итоге к стимуляции нейрогенеза, а не само по себе повышение уровня серотонина в синапсах, и лежит в основе антидепрессивного и противотревожного действия СИОЗС (S.Stahl, 2013).

Сертралин превосходит по способности ингибировать ОЗ серотонина (аффинности к белку SERT, измеряемой величиной K_i) ТЦАД амитриптилин в 100–200 раз (К.О.Чахава, 2007). Он также превосходит по этому показателю некоторые другие СИОЗС: флувоксамин – в 9, флуоксетин – в 5 раз (А.Б.Данилов, 2007). Сертралин обладает достаточно высокой селективностью по отношению к белку SERT: его действие на ОЗ серотонина в 60 раз сильнее его же действия на ОЗ норадреналина, и в 10–20 раз сильнее его действия на ОЗ дофамина (Д.Ю.Вельтищев, 2013; S.Stahl, 2013).

Отсутствие у сертралина выраженного влияния на ОЗ норадреналина приводит к тому, что в терапевтических дозах сертралин не вызывает норадренергических ПЭ, характерных для препаратов группы ТЦАД и для СИОЗС и норадреналина (СИОЗСиН), таких как возбуждение, тревога, потливость, тахикардия, тремор, спастические запоры, затруднение мочеиспускания, колебания артериального давления с склонностью к гипертензии (В.Кое и соавт., 1983; J.Неум, В.Кое, 1988; Н.А.Корнетов, 1998; E.B.Малинина, И.В.Забозлаева, 2010).

Сертралин также не обладает клинически значимыми М-холиноблокирующими, H_1 -гистаминоблокирующими или α -адреноблокирующими свойствами. В силу этого он не вызывает ПЭ, характерных для препаратов, активно связывающихся с этими рецепторами. В частности, он не дает сонливости и седации, повышения аппетита и прибавки массы тела, метаболических нарушений, которые связывают с H_1 -гистаминовой блокадой, не вызывает сухости во

рту, пареза аккомодации, запоров, затруднения мочеиспускания или нарушений памяти и концентрации внимания, которые связывают с М-холиноблокадой, не вызывает ортостатической гипотензии и тахикардии, которые связывают с α -адреноблокадой (В.Кое и соавт., 1983; J.Неум, В.Кое, 1988; Н.А.Корнетов, 1998; Е.В.Малинина, И.В.Забозлаева, 2010; S.Stahl, 2013). Сертралин также не обладает сродством к глутаматергическим, опиоидным, ГАМК- или бензодиазепиновым рецепторам (Е.В.Малинина, И.В.Забозлаева, 2010). Он не ингибирует моноаминоксидазу ни А, ни В-подтипов (Н.А.Корнетов, 1998; А.Б.Данилов, 2007).

Вместе с тем активность сертралина в отношении блокады ОЗ дофамина (блокады белка-транспортера дофамина, так называемого белка DAT), которая всего в 10–20 раз меньше, чем его активность в отношении блокады ОЗ серотонина, имеет важное клиническое значение. Это свойство сертралина повышает его общую антидепрессивную активность и может объяснять обнаруживаемое в некоторых РКИ преимущество сертралина по эффективности при лечении депрессий перед другими СИОЗС (S.Stahl, 2013). Способность клинически значимо блокировать ОЗ дофамина и увеличивать содержание дофамина в ряде областей мозга, в частности, в стриатуме и в префронтальной коре, также придает сертралину определенные активизирующие свойства и уменьшает вероятность возникновения СИОЗС-апатии и сексуальных нарушений при терапии им (К.О.Чахава, 2007; S.Stahl, 2013). Кроме того, влияние сертралина на дофаминергическую нейротрансдукцию может давать ему особые терапевтические преимущества в лечении тех форм депрессий, при которых дофаминергическая передача наиболее сильно нарушена: психотических и меланхолических депрессий, депрессий, протекающих с выраженными когнитивными нарушениями, выраженной ангедонией, апатией, психомоторной заторможенностью, вялостью (Г.Э.Мазо, Н.Г.Незнанов, 2012; S.Stahl, 2013).

По своей способности влиять на дофаминергическую нейротрансдукцию сертралин превосходит не только все другие СИОЗС (пароксетин, флувоксамин и др.), но и ряд АД других классов (в частности, ТЦАД дезипрамин, СИОЗСин дулоксетин и др.). Это проявляется в особенностях его клинического действия при депрессивных состояниях: положительном воздействии на когнитивные функции, быстром устранении психомоторной заторможенности, вялости, апатии, ангедонии, дисфории (G.MacQueen и соавт., 2001; S.Stahl, 2013).

Механизм противотревожного действия СИОЗС и, в частности, сертралина может отличаться от механизма их антидепрессивного действия. Так, известно, что СИОЗС, активируя тормозные 5-НТ_{1A}-ауторецепторы на телах серотонинергических нейронов ядер шва и тормозные 5-НТ_{1B/D}-ауторецепторы на их дендритах, понижают возбудимость этих нейронов, патологически повышенную при тревожных состояниях. Это, в свою очередь, приводит к уменьшению возбуждающей серотонинергической иннервации от ядер шва к центру тревоги лимбической системы (миндалине, или амигдале) и к норадренергическим нейронам голубоватого пятна (locus coeruleus) [J.Pujol и соавт., 1978; S.Stahl, 2013]. Снижение возбудимости центра тревоги в лимбике приводит к уменьшению ощущения субъективной (психической) тревоги, а снижение возбудимости голубоватого пятна приводит к уменьшению потока симпатических импульсов, поступающих к периферическим органам, и к редукции объективных соматовегетативных признаков тревоги, таких как тахикардия, потливость, тремор, ощущение нехватки воздуха (S.Stahl, 2013).

Изменения, происходящие в норадренергической системе под влиянием терапии СИОЗС, приводят к десенсibilизации адренорецепторов, что доказано в экспери-

ментах на животных (В.Кое и соавт., 1987). Таким образом, даже в случае выброса катехоламинов под влиянием тревоги их воздействие на конечные эффекторные органы оказывается слабее, чем до начала терапии СИОЗС, поскольку адренорецепторы уже десенсibilизированы. Этот механизм может объяснять эффективность сертралина и других СИОЗС в терапии ПР, поскольку известно, что как серотонинергическая, так и норадренергическая системы вовлечены в механизмы развития тревоги и панических атак (D.Nutt, C.Lawson, 1992; S.Stahl, 2013).

Еще одним важным фармакологическим свойством сертралина, могущим вносить свой вклад в его антидепрессивную, противотревожную и прокогнитивную активность, является его высокая аффинность к сигма-1-рецепторам и умеренная – к сигма-2-рецепторам (Д.Ю.Вельтищев, 2013; S.Stahl, 2013). По степени связывания с сигма-рецепторами сертралин уступает только флувоксамину, в то время как у остальных СИОЗС и у АД других классов аффинность к сигма-рецепторам мал и клинически не значим (G.MacQueen и соавт., 2001; S.Stahl, 2013). Возможно, что именно связыванием с сигма-рецепторами, наряду с влиянием на ОЗ дофамина (белок DAT), объясняется обнаруживаемое в некоторых РКИ преимущество сертралина по эффективности перед другими СИОЗС в лечении депрессий (S.Stahl, 2013).

Ряд клинически наблюдаемых положительных эффектов сертралина, в частности, его положительное влияние на когнитивные функции, связывают не только с его дофаминергическими свойствами (влиянием на белок DAT), но и с его аффинностью к сигма-рецепторам и с модулирующим влиянием этих рецепторов на другие нейромедиаторные системы, в частности, на дофаминергическую и глутаматергическую (G.MacQueen и соавт., 2001; S.Stahl, 2013). Эти сигма-рецепторные свойства сертралина, наряду с уже упоминавшимися дофаминергическими свойствами, могут предопределять особую полезность его назначения у пациентов с психотической депрессией, а также с депрессией, протекающей с выраженными когнитивными нарушениями (Г.Э.Мазо, Н.Г.Незнанов, 2012; Д.Ю.Вельтищев, 2013; S.Stahl, 2013).

Фармакокинетика

После перорального приема сертралин медленно всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) – так называемое T_{max} – составляет в среднем 4–6 ч после перорального введения (C.DeVane и соавт., 2002). После всасывания в кровь сертралин широко распространяется в органах и тканях, легко преодолевает гематоэнцефалический барьер. Сертралин сильно (на 98%) связывается с белками плазмы крови (J.Demolis и соавт., 1996; Е.В.Малинина, И.В.Забозлаева, 2010). Он подвергается интенсивному окислительному метаболизму при первом прохождении через печень, в силу чего его общая биодоступность после перорального введения составляет около 50% (А.Б.Данилов, 2007; S.Stahl, 2013).

T_{1/2} исходного родительского соединения (сертралина) составляет приблизительно от 22 до 36 ч (в среднем 26 ч), что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки (G.MacQueen и соавт., 2001). T_{1/2} сертралина не зависит от возраста и пола.

Фармакокинетика сертралина в терапевтических дозах подчиняется линейному закону. Таким образом, в диапазоне 50–200 мг/сут измеренная концентрация сертралина в крови прямо пропорциональна дозе (S.Warrington, 1991). Равновесная концентрация сертралина в крови, при которой выведение сертралина уравнивается поступлением новой дозы, достигается через 5 T_{1/2}, т.е. через 5–7 дней (А.Б.Данилов, 2007; S.Stahl, 2013).

Сертралин подвергается окислительному метаболизму с участием разных ферментов системы цитохрома P450 (CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4). Такой широкий спектр ферментов этой системы, способных метаболизировать сертралин, приводит к тому, что блокада любого одного из этих изоферментов с малой вероятностью приведет к значимому повышению концентрации препарата в крови. Это обуславливает низкий, по сравнению с рядом других СИОЗС, риск межлекарственных взаимодействий при применении сертралина совместно с ингибиторами тех или иных изоферментов P450 (S.Stahl, 2013). Люди, имеющие генетически пониженную или повышенную активность CYP2D6, не отличаются по развиваемой в крови концентрации сертралина от людей с нормальной активностью этого изофермента. Однако люди с генетически пониженной активностью CYP2C19 развивают в 1,5 раза более высокие концентрации сертралина в крови, чем люди, имеющие нормальную активность этого изофермента. Это потенциально может привести к усилению у них ПЭ и плохой переносимости сертралина (S.Stahl, 2013).

В результате первого этапа метаболизма сертралина в печени образуется ряд метаболитов, основным из которых является N-дезметилсертралин (норсертралин), который приблизительно в 50 раз менее активен, чем родительское соединение, в отношении ОЗ серотонина. Поэтому маловероятно, чтобы данный метаболит вносил какой-либо клинически значимый вклад в общую антидепрессивную и прогнотворную активность сертралина или в его ПЭ (C.Niemke, S.Hartter, 2000; C.DeVane и соавт., 2002; R.Obach и соавт., 2005).

$T_{1/2}$ N-дезметилсертралина больше, чем у родительского соединения, и составляет от 64 до 104 ч (Н.А.Корнетов, 1998). На следующих этапах метаболизма как сертралин, так и его основной метаболит подвергаются окислительному дезаминированию с последующим восстановлением, гидроксигированием и конъюгацией с глюкуроновой кислотой (глюкуронизацией) [Н.А.Корнетов, 1998]. После прекращения лечения сертралин на 95% выводится из организма в течение 1 нед, в основном с мочой в виде неактивных метаболитов (А.Б.Данилов, 2007).

Важно, что, в отличие от ряда других СИОЗС, а именно – флуоксетина, флувоксамина и пароксетина, сертралин не является клинически значимым ингибитором ни одной из изоферментных систем цитохрома P450 (А.МсРае, К.Бради, 2001; S.Stahl, 2013). Это снижает риск межлекарственных взаимодействий при совместном применении сертралина с препаратами, метаболизируемыми системой цитохрома P450 (S.Stahl, 2013).

Вопросы фармакоэквивалентности генериков сертралина

В связи с истечением срока патентной монополии оригинального производителя сертралина в настоящее время на мировом фармацевтическом рынке присутствует большое количество его генериков. Это создает значительные трудности как для врачей, так и для пациентов при выборе, какую конкретно из присутствующих на рынке торговых марок сертралина лучше приобрести.

В то же время и пациентам, и врачам важно понимать, что далеко не все генерики сертралина одинаковы по качеству. В частности, далеко не все они имеют одинаковую биодоступность. Чтобы помочь как потребителям медицинских услуг (пациентам), так и их врачам ориентироваться на фармацевтическом рынке, американское Управление по контролю за качеством продуктов и лекарств (Food and Drug Administration – FDA) ввело специальную систему классификации генериков – так называемую «Оранжевую книгу» (Orange Book).

Согласно правилам FDA для того чтобы та или иная фармацевтическая компания вообще могла получить регистрацию своей новой лекарственной формы в качестве генерика того или иного ранее уже зарегистрированного FDA препарата, эта компания должна сначала продемонстрировать в строгих, проведенных по всем правилам доказательной медицины двойных слепых РКИ фармакокинетическую эквивалентность этой лекарственной формы оригинальному препарату (FDA Generic Equivalency Requirements, 2018).

При этом за доказательство фармакокинетической эквивалентности двух препаратов, т.е. пригодности данной лекарственной формы для регистрации в качестве генерика, принимается попадание всех фармакокинетических параметров (площадь под кривой концентрации, максимальная и средняя стабильная концентрация в крови, $T_{1/2}$) исследуемого генерика в диапазон от 80 до 125% таковых у оригинального препарата, при доверительном интервале (Confidence Interval) 95% (FDA Generic Equivalency Requirements, 2018).

Однако это еще не значит, что все зарегистрированные FDA генерики абсолютно одинаковы и полностью взаимозаменяемы, так как их фармакокинетические параметры, согласно указанным правилам регистрации, могут отличаться на величину до 25% от таковых у оригинального препарата в любую сторону. По степени близости фармакокинетических параметров того или иного генерика к оригиналу FDA разделила все генерики на несколько подклассов. Их взаимозаменяемость гарантируется только в пределах подкласса. Так, в частности, подкласс А – это генерики, для которых в РКИ было продемонстрировано отличие их фармакокинетических параметров от параметров оригинала не более чем на 5%, при 95% доверительном интервале. Это гарантирует не только фармакокинетическую, но и фармакодинамическую (лечебную) эквивалентность генерика класса А оригиналу, т.е. – соответствие данного генерика оригиналу по параметрам клинической эффективности и безопасности (FDA Generic Equivalency Requirements, 2018).

Лишь немногие генерики получают класс А (обозначающий наивысшее качество, наилучшее соответствие оригиналу, не только фармакокинетическое, но и фармакодинамическое, т.е. клиническое) по итогам клинических исследований. В этом свете для данной статьи представляет особый интерес то, что Серената фирмы «Торрент Фармасьютикалс Лтд.» – единственный из присутствующих на российском рынке генериков сертралина, получивший такое обозначение в «Оранжевой книге» FDA (FDA Orange Book, 2018).

Наш собственный опыт применения препарата Серената также подтверждает его высокое качество, надежность терапевтического действия и взаимозаменяемость с оригиналом.

Особенности дозирования сертралина в детском и подростковом возрасте

Терапию сертралином у детей в возрасте от 6 до 12 лет рекомендуется начинать с начальной дозы 12,5–25 мг 1 раз в сутки, утром или вечером, независимо от приема пищи. В дальнейшем в течение 1 нед доза должна быть увеличена до 50 мг/сут, также в один прием, утром или вечером, независимо от приема пищи (Е.В.Малинина, И.В.Забозлаева, 2010). Хотя всасывание сертралина не зависит от приема его с пищей или без, однако для уменьшения тошноты в начале терапии рекомендуется его прием сразу после еды (Е.В.Малинина, И.В.Забозлаева, 2010).

Антидепрессивный эффект сертралина обычно наступает быстрее, чем у некоторых других СИОЗС, например, флуоксетина. Это связывают как с более быстрым дости-

жением стабильной терапевтической концентрации сертралина в крови по сравнению с флуоксетином, так и с наличием у сертралина некоторых дополнительных фармакологических свойств, отличающих его от других СИОЗС, а именно – влияния на дофаминергическую нейротрансдукцию и сигма-рецепторы (S.Stahl, 2013). Начало антидепрессивного действия сертралина обычно отмечается уже к концу 2–3-й недели терапии, а полное развертывание эффекта с выходом на «плато эффекта» – к сроку 6–8 недель терапии (Е.В.Малинина, И.В.Забозлаева, 2010; S.Stahl, 2013).

При применении сертралина в дозе от 50 до 200 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней С_{max} достигается через 4,5–8,5 ч после каждого приема (А.Б.Данилов, 2007). Поскольку T_{1/2} сертралина в плазме крови составляет в среднем около 26 ч (т.е. чуть более суток), то обычно достаточно принимать его 1 раз в сутки (А.Б.Данилов, 2007).

Однако согласно одному из исследований при приеме низких доз сертралина (50 мг/сут) у подростков, у которых метаболизм ускорен по сравнению с взрослыми, T_{1/2} сертралина укорачивается со временем, по мере достижения стабильной равновесной концентрации в крови. При этом концентрация сертралина в плазме крови в течение части суток может оказаться ниже терапевтической, что приводит к снижению эффективности терапии. Поэтому подросткам, особенно получающим низкие дозы сертралина (50 мг/сут), может потребоваться прием препарата 2 раза в сутки. Стабильный T_{1/2} сертралина в плазме крови увеличивается с возрастанием суточной дозы, так как сертралин немного ингибирует свой собственный метаболизм в печени (D.A.Axelsson и соавт., 2002).

Важно также, что регуляция серотонинергической системы у подростков отличается от таковой у взрослых: подростки имеют более высокую степень экспрессии белка SERT, что отчасти связывают с влиянием высоких уровней половых стероидов, характерных для пубертатного возраста (S.Stahl, 2013). В силу этого эффекта для достижения того же уровня блокады SERT, что и у взрослых, и получения адекватного антидепрессивного эффекта, многим подросткам требуются даже более высокие дозы сертралина, чем взрослым (в противоположность традиционному для многих клиницистов убеждению в том, что подросткам нужны дозы меньше, чем взрослым) [S.Stahl, 2013].

Действительно, измерения показывают, что степень блокады ОЗ серотонина в тромбоцитах подростков, достаточно точно отражающая степень блокады ОЗ серотонина в центральной нервной системе, при дозе сертралина 50 мг/сут недостаточная (ниже, чем у взрослых при той же дозе). Это показывает, что большинству подростков может потребоваться доза сертралина более 50 мг/сут для достижения адекватного терапевтического ответа (D.A.Axelsson и соавт., 2002).

Переносимость и побочные эффекты

Сертралин относится к числу наиболее хорошо переносимых и безопасных АД. Он переносится лучше большинства других СИОЗС (пароксетина, флувоксамина, флуоксетина, циталопрама), и сопоставим по переносимости и профилю ПЭ с эсциталопрамом (A.McRae, K.Brady, 2001; S.Stahl, 2013). В частности, сертралин, в отличие от пароксетина, не обладает выраженными М-холинолитическими свойствами, поэтому не дает запоров, сухости во рту, сонливости и седации. Не обладая, в отличие от пароксетина, блокирующим влиянием на синтазу оксида азота (II) и имея дополнительные продофаминергические свойства, сертралин гораздо реже пароксетина вызывает сексуальные дисфункции (нарушения эрекции, эякуляции у мужчин, снижение либидо и яркости оргазма у обоих полов). В отличие от циталопрама, в высоких дозах он не влияет на интервал QT. Не обладая, в отличие от R-изомера цита-

СЕРЕНАТА®



СЕРТРАЛИН 50, 100 мг №30

Антидепрессант первого выбора для лечения широкого спектра депрессивных и тревожно-фобических расстройств

- Депрессии различной этиологии и степени тяжести
- Паническое расстройство
- Обсессивно-компульсивное расстройство с 6 лет
- Посттравматическое стрессовое расстройство
- Социальная фобия

WWW.SERENATA.SU



“Позволь душе и счастье, и полет!”

Б. ПАСТЕРНАК

Реклама

лопрама, H_1 -гистаминоблокирующими свойствами, сертралин не склонен повышать аппетит и давать прибавку массы тела. В отличие от флуоксетина, сертралин не связывается с $5-HT_{2C}$ -рецепторами, не оказывает сильного начального стимулирующего, активизирующего действия и не вызывает свойственной флуоксетину выраженной анорексии, гораздо реже флуоксетина вызывает начальное обострение тревоги, бессонницы, возбуждение или акатизию (S.Stahl, 2013).

Об удобном $T_{1/2}$ сертралина, который, с одной стороны, достаточно большой, чтобы снизить вероятность возникновения выраженного СО, по сравнению с пароксетином и флувоксамином, а, с другой стороны, не такой большой, как у флуоксетина, что уменьшает вероятность проявления поздних и отсроченных ПЭ по мере накопления препарата в крови или вероятность развития тяжелой протрагированной мании или гипомании, мы уже упоминали выше (S.Stahl, 2013).

Кроме того, сертралин, так же, как и другие СИОЗС, обладает преимуществами в переносимости, безопасности и профиле ПЭ перед препаратами из групп ТЦАД, СИОЗСиН и необратимых ИМАО. Высокая селективность сертралина в отношении влияния на ОЗ серотонина и его весьма низкая, клинически незначимая аффинность к адренергическим, холинергическим, ГАМКергическим, дофаминергическим, глутаматергическим, серотонинергическим, бензодиазепиновым или опиоидным рецепторам обуславливает весьма низкую, по сравнению с ТЦАД, вероятность возникновения сердечно-сосудистых, антихолинергических, антиадренергических и седативных (антигистаминных) ПЭ, таких, как сухость во рту, туман перед глазами, парез accommodation глаз, задержка мочеиспускания, мидриаз, повышение аппетита и увеличение массы тела, ортостатическая гипотензия и тахикардия, седация (А.Б.Данилов, 2007; S.Stahl, 2013). Отсутствие у сертралина клинически значимого влияния на ОЗ норадреналина приводит к практическому отсутствию вероятности возникновения при терапии им норадренергических ПЭ, характерных для терапии СИОЗСиН и ТЦАД, в частности, таких как тремор, потливость, тахикардия, колебания давления с склонностью к гипертензии, спастические запоры, задержка мочеиспускания (S.Stahl, 2013). Отсутствие у сертралина влияния на активность моноаминоксидазы делает ненужным соблюдение при терапии им специальной ИМАО-диеты (S.Stahl, 2013).

Вместе с тем сертралин, как и любой другой препарат, разумеется, не полностью лишен ПЭ. Как и у других СИОЗС, прием сертралина ассоциируется прежде всего с ПЭ со стороны ЖКТ (тошнота, иногда рвота, снижение аппетита, понос), а также с возникновением сексуальных дисфункций (прежде всего замедлением эякуляции у мужчин, но также возможно снижение либидо и яркости оргазма у обоих полов, нарушение эректильной функции у мужчин). Однако эти ПЭ возникают достаточно редко (реже, чем при терапии большинством других СИОЗС, и сопоставимо с частотой их возникновения при терапии эсциталопрамом). Кроме того, эти ПЭ при терапии сертралином обычно достаточно мягки, ограничены по времени, наблюдаются только в начале терапии и проходят по мере адаптации к препарату, и их частота и выраженность обычно снижаются по мере продолжения лечения (D.Murdoch, D.McTavish, 1992; S.Stahl, 2013).

Иногда при терапии сертралином, как и любым другим АД, встречается начальное обострение тревоги, бессонницы, возбуждение или беспокойство. Особенно часто это бывает при терапии сертралином ПР, реже – других ТР или депрессий с исходно высоким уровнем тревожности и бессонницей. В связи с этим у подобных больных рекомендуется начинать терапию сертралином с меньших начальных доз, наращивать дозу медленнее обычного и при-

крывать начало терапии бензодиазепиновыми транквилизаторами или другими анксиолитиками (S.Stahl, 2013).

Сертралин малотоксичен и очень безопасен при передозировке, и его передозировка, даже грубая, редко приводит к летальному исходу (G.MacQueen и соавт., 2001). Это имеет особенно важное значение именно в детской и подростковой психиатрии, в связи с нередкой суицидальностью и импульсивностью именно при детских и подростковых депрессиях (S.Stahl, 2013).

Проблема суицидальности при терапии антидепрессантами у детей и подростков

Особого внимания и отдельного обсуждения в контексте применения сертралина, как и любых других АД, именно в детской и подростковой психиатрии, заслуживает проблема возможной провокации сертралином (как и любым другим АД) суицидальных мыслей и тенденций, особенно выраженная именно у детей и подростков, а также у молодых людей до 24 лет с депрессиями (S.Stahl, 2013).

Исследования показывают, что, хотя этот эффект действительно имеет место быть (по поводу чего FDA даже настояла на включении в официальные инструкции сертралина и других АД предупреждения, выделенного черной рамкой), он возникает достаточно редко, и что положительный антисуицидальный эффект сертралина, как и других АД, при успешном лечении ими депрессий значительно перевешивает по частоте редко возникающее обострение суицидальных намерений и тенденций при терапии им у детей, подростков и молодых людей. Поэтому опасения по поводу возможной провокации сертралином или другим АД суицидальных намерений и тенденций не должны служить причиной для отказа от его назначения детям, подросткам и молодым людям до 24 лет, в тех случаях, когда он явно показан (S.Stahl, 2013).

Исследования также показывают, что большая часть случаев провокации сертралином или другим АД суицидальных или саморазрушительных намерений и тенденций у детей, подростков и молодых людей связана с их повышенной импульсивностью или с невыявленным (латентным) расстройством биполярного спектра (РБС), которое особенно трудно выявить у детей, подростков и молодых людей до 24 лет в связи с атипичностью проявлений РБС у них и нередким началом болезни именно с депрессивной фазы, при которой бывает трудно решить, относится ли она к биполярным или униполярным депрессиям. В подобных случаях рекомендуется назначение одновременно с АД того или иного НТ, предпочтительно лития, имеющего особенно выраженные антисуицидальные свойства. В связи с этим рекомендуется перед назначением любого АД, в том числе сертралина, детям, подросткам и молодым людям особенно тщательно собирать именно в их случае личный и семейный анамнез, обращая особое внимание на так называемые малые признаки биполярности, такие как наличие в анамнезе коротких гипоманиакальноподобных или смешанных, дисфорических состояний, наличие в семье родственников с РБС, выраженная импульсивность, агрессивность или раздражительность в картине депрессии, атипичные (инвертированные) вегетативные знаки (повышение аппетита, прибавка массы тела вместо их снижения, сонливость и гиперсомния вместо бессонницы и т.п.), значительная тяжесть и выраженность депрессии, ее психотический или меланхолический характер, наличие выраженной психомоторной заторможенности, и при малейших сомнениях в униполярном характере депрессии у ребенка, подростка или молодого человека – обязательно назначать НТ вместе с АД. В подобных случаях принято считать, что лучше перебдеть (увидеть РБС и назначить НТ в дополнение к АД там, где на самом деле депрессия носит униполярный характер и НТ не был на самом деле необходим), чем недобдеть и допустить

суицид при невыявленном РБС и назначении НТ в пару к АД (S.Stahl, 2013).

Нередкой причиной обострения суицидальных тенденций у детей, подростков и молодых людей в начале терапии АД является также возможное при этом начальное обострение тревоги, бессонницы или возбуждения, беспокойства или развитие акатизии, а также то, что психомоторная заторможенность, вялость и апатия при лечении депрессивных состояний АД чаще всего исчезают раньше, чем нормализуется настроение, уходят тоска, подавленность и суицидальные мысли. В связи с этим очень важно обеспечение адекватной седации, подавление тревоги, беспокойства, возбуждения и бессонницы с первых дней терапии АД (с помощью адьювантного применения бензодиазепинов или других подходящих препаратов). Важно также обеспечение социальной и психологической поддержки ребенка или подростка в процессе лечения, прежде всего со стороны родителей, опекунов или других близких и значимых для него людей, а также тщательный надзор и контроль за его состоянием и за тем эффектом, который оказывает на него АД, особенно в первые недели терапии. В частности, большое значение имеет регулярный контроль за суицидальными тенденциями, импульсивностью, за проявлениями тревоги, возбуждения, беспокойства или бессонницы («реакции активации»), за возможным возникновением акатизии или начальными признаками переключения в манию, гипоманию либо в смешанное состояние (S.Stahl, 2013).

В некоторых более редких случаях причиной обострения суицидальности у детей, подростков или молодых людей при лечении депрессивных состояний АД является невыявленный (например, из-за скрытности и диссимуляции) психотический или субпсихотический характер депрессии, или же то, что наблюдаемый у данного ребенка, подростка или молодого человека депрессивный синдром оказывается на самом деле продромом шизофрении (который также нередко бывает трудно своевременно «уловить» именно в этом возрасте ввиду нередкой «стертости» и неспецифичности продромальной симптоматики шизофрении). В подобных случаях монотерапия АД без добавления антипсихотика (АП) бывает не только неэффективной, но и может привести к обострению психотической симптоматики и в конечном итоге – к суициду (S.Stahl, 2013).

В связи с этим именно в детской и подростковой практике имеют особое значение тщательный сбор личного и семейного анамнеза (в частности, на предмет наличия родственников с заболеваниями шизофренического спектра), тщательное исключение возможной диссимуляции наличия психотической симптоматики (бреда, галлюцинаций, формальных нарушений мышления и логики и т.п.), своевременное выявление в этой возрастной группе пациентов, находящихся по особенностям своего преморбидного функционирования в группе высокого риска развития шизофрении (ultra-high risk for psychosis or schizophrenia) и т.п. При серьезных сомнениях в непсихотическом характере депрессии у ребенка или подростка дополнительное назначение атипичного антипсихотика (ААП) в пару к АД, как правило, несет с собой меньший риск в том случае, если это на самом деле не было необходимо, чем риск допущения суицида в случае невыявленного депрессивного психоза или невыявленного продрома шизофрении и последующего обострения психоза при монотерапии АД (S.Stahl, 2013).

Доказательная база для применения сертралина в детской и подростковой психиатрии **Депрессивные расстройства разного генеза**

Как и для любого другого АД, наибольшая по объему и качеству доказательная база для применения сертралина в детской и подростковой психиатрии, так же как и для его

применения у взрослых, имеется для его «первичного», основного показания, а именно для лечения депрессивных расстройств разного генеза и для устранения депрессивного синдрома, возникающего в рамках других психических расстройств (S.Stahl, 2013).

В связи с тем, что и всасывание, метаболизм и выведение лекарств, и регуляция эндокринной системы, а также серотонинергической и других нейромедиаторных систем мозга, и распространенность разных форм депрессий в детской и подростковой популяции значительно отличаются от таковых у взрослых пациентов, из эффективности и безопасности того или иного АД для лечения депрессий у взрослых вовсе не вытекает автоматически эффективность и безопасность его для лечения депрессий у детей и подростков – факт наличия таковой эффективности и безопасности именно в этой возрастной категории для каждого АД необходимо доказывать отдельно (S.Stahl, 2013).

Между тем сертралин является одним из первых СИОЗС, для которых такие данные появились (до сих пор FDA утверждены для применения у детей и подростков с депрессиями не все из них) [S.Stahl, 2013]. Рассмотрим доказательную базу, имеющуюся для его применения при депрессиях у данной возрастной категории, в хронологическом порядке.

Так, еще в 1996 г. было проведено небольшое пилотное открытое исследование эффективности и безопасности применения сертралина в лечении большого депрессивного расстройства (БДР) у подростков. В этом исследовании приняли участие 13 подростков в возрасте от 12 до 18 лет. Средняя доза сертралина, использованная в этом исследовании, составила 110 мг/сут. Авторы сумели показать, что сертралин в данной возрастной категории эффективен и приводит к быстрому и значительному уменьшению депрессивной симптоматики. Что немаловажно в контексте уже обсуждавшегося нами повышенного риска обострения суицидальной активности при лечении АД именно у подростков, авторами данного исследования было зафиксировано также выраженное снижение суицидальной активности у подвергшихся лечению подростков. Сертралин в этой возрастной категории был безопасен, хорошо переносился и вызывал мало ПЭ (V.J.McConville и соавт., 1996).

В открытом ретроспективном многоцентровом амбулаторном исследовании, проведенном в 1999 г., также изучали эффективность и безопасность применения сертралина в терапии БДР у детей и подростков (P.Ambrosini и соавт., 1999). В это исследование ретроспективно вошли 53 ребенка и подростка обоего пола в возрасте от 8 до 18 лет с БДР, которые получали сертралин в дозах от 25 до 200 мг/сут на протяжении не менее чем 10 нед. Авторы сумели показать, что сертралин у детей и подростков в целом хорошо переносится, безопасен и, по-видимому, редко вызывает развитие маниакальных, гипоманиакальных или смешанных состояний (в ходе исследования не было зафиксировано ни одного такого случая). Авторы также показали, что терапевтический эффект сертралина, достигающий плато в течение первых 6–8 нед терапии, в дальнейшем сохраняется в течение еще как минимум 22 нед наблюдения и поддерживающего лечения. Из пациентов, подвергшихся лечению, 21 человек достигли значительного клинического улучшения – снижения суммарного балла по шкале общего клинического впечатления (Clinical global impression scale – CGI) с 5,8 до 3,4. Те или иные ПЭ были отмечены у 16 пациентов, но только 8 пациентов прекратили терапию из-за них. Авторы сделали вывод, что сертралин эффективен и безопасен в терапии БДР у детей и подростков, но при терапии им в данной возрастной группе следует учитывать вероятность развития ПЭ и предпринимать усилия для их упреждения или минимизации (P.J.Ambrosini и соавт., 1999).

Очень важным аспектом терапии депрессивных состояний как заболеваний, имеющих по определению нередко длительное, многомесячное, а порой и многолетнее течение, и нуждающихся в силу этого в длительной поддерживающей терапии АД после завершения острого периода лечения (достижения ремиссии или клинического улучшения) является долгосрочное сохранение эффективности АД при такой терапии. Другим важным аспектом здесь является долгосрочное сохранение безопасности АД при длительной терапии им, в частности, отсутствие или малая выраженность у исследуемого АД неприемлемых поздних, отсроченных или кумулятивных ПЭ, проявляющихся именно при длительной терапии им (например, таких как прибавка массы тела или органная токсичность). Это также необходимо для каждого АД доказывать отдельно после того, как доказана его краткосрочная эффективность и безопасность в той или иной возрастной категории (S.Stahl, 2013).

Так, одно 6-месячное открытое исследование было посвящено изучению эффективности, безопасности и переносимости сертралина при длительной поддерживающей терапии у детей и подростков с диагнозами БДР или дистимическое расстройство (ДТР). В этом исследовании принял участие 21 подросток в возрасте от 12 до 18 лет с диагнозами БДР (n=13) и ДТР (n=8). В обеих группах при терапии сертралином на протяжении 6 мес были достигнуты клинически значимые улучшения как в отношении симптоматики депрессии, измеренной по шкале депрессии Гамильтона (HAM-D), так и в отношении симптоматики сопутствующей тревоги, измеренной по шкале тревоги Гамильтона (HAM-A), и в отношении глобального (социального, академического, бытового) функционирования по шкале GAF (Global Assessment of Functioning) и общего клинического впечатления по шкале CGI-s. Особое внимание авторы обращают на хорошую эффективность сертралина в лечении не только БДР, но и ДТР, состояния, как известно, более хронического и хуже поддающегося терапии, несмотря на формально меньшую выраженность депрессивной симптоматики. Полученные ими результаты демонстрируют, что сертралин эффективен, безопасен и хорошо переносится подростками не только при острой (купирующей), но и при длительной поддерживающей терапии БДР и ДТР в течение как минимум 6 мес (M.Nixon и соавт., 2001).

Как известно, наиболее высоким уровнем доказательности обладают крупные многоцентровые двойные слепые плацебо-контролируемые РКИ, проведенные на больших выборках пациентов и использующие строгие критерии отбора пациентов в исследование, корректно определенные конечные точки исследования (primary and secondary endpoints) и методологически корректную статистическую обработку полученных результатов. Имеются данные такого уровня доказательности и для применения сертралина в терапии депрессивных состояний у детей и подростков. Так, в период с декабря 1999 по май 2001 г. в 53 больницах общей практики и академических научных центрах (университетских клиниках) США, Индии, Канады, Коста-Рики и Мексики было проведено два крупных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, посвященных изучению эффективности и безопасности краткосрочного (10 нед) амбулаторного применения сертралина в лечении БДР у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет. В эти два РКИ вошли в общей сложности 376 детей и подростков обоего пола (177 детей в возрасте 6–11 и 199 подростков в возрасте 12–17 лет) с БДР, диагностированным согласно критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), и текущим депрессивным эпизодом, как минимум, средней тяжести (K.Wagner и соавт., 2003; C.Donnely и соавт., 2006).

В упомянутых двух исследованиях все пациенты были рандомизированы к получению либо сертралина, начиная с 25 мг/сут и до индивидуально подобранной дозы в диапазоне от 50 до 200 мг/сут (189 человек), либо плацебо (187 человек). Результаты объединенного анализа данных обоих РКИ убедительно свидетельствуют, что сертралин статистически достоверно эффективнее плацебо в лечении БДР у детей и подростков. Сертралин начинал достоверно ($p<0,05$) отличаться от плацебо по показателям шкалы CDRS-R (Children's Depression Scale-Revised), начиная уже с 3-й недели терапии. Авторы сделали вывод, что сертралин является эффективным, безопасным и хорошо переносимым АД при краткосрочном лечении БДР у детей и подростков. Авторы также показали, что у детей при лечении сертралином терапевтический эффект наступает быстрее, чем у подростков, но к концу 4-й недели лечения результаты в обеих группах достоверно не различаются (K.Wagner и соавт., 2003; C.Donnely и соавт., 2006). Зарегистрированные в этом исследовании ПЭ сертралина были не частыми и не тяжелыми. Среди них наиболее часто отмечались понос, снижение аппетита и тошнота, беспокойство или возбуждение (ажитация), головная боль (K.Wagner и соавт., 2003; C.Donnely и соавт., 2006).

В другом, более позднем (опубликованном в 2006 г.) открытом исследовании изучали эффективность и безопасность применения сертралина в дозах от 50 до 200 мг/сут в долгосрочной (24 нед) поддерживающей терапии БДР у детей 6–11 и у подростков 12–18 лет, принявших участие в любом из двух упомянутых 10-недельных двойных слепых РКИ «острой фазы лечения БДР». В исследовании принял участие 221 пациент – 107 детей и 114 подростков обоего пола (M.Rynn и соавт., 2006). Большинство участников (62,4%) дошли до конца 24-недельного исследования. Средняя доза сертралина к концу исследования составляла 109,9 мг/сут. Среднее уменьшение показателей шкалы CDRS-R к концу исследования составило 34,8 балла – «значительный эффект» ($p<0,001$), причем терапевтический эффект сертралина продолжал развиваться, а средний балл по CDRS-R – снижаться в течение всех 24 нед поддерживающей терапии, независимо от того, в какую группу был рандомизирован данный ребенок или подросток в течение 10-недельной двойной слепой фазы исследования – в группу сертралина или в группу плацебо, и был ли он респондером по отношению к сертралину в острой фазе терапии. Это ассоциировалось с улучшением общего клинического впечатления по шкале CGI и с восстановлением социального и академического функционирования детей и подростков. К концу 24-недельного исследования 86% участников достигли показателя, оцениваемого как «положительный ответ на лечение» по шкале CDRS-R, и 58% достигли ремиссии по этой шкале. Авторы сделали вывод, что сертралин эффективен, безопасен и хорошо переносится при длительной поддерживающей терапии БДР у детей и подростков и что его эффект продолжает развиваться и в этот период, что приводит в конечном итоге к восстановлению социального и академического функционирования больных – а именно это и является главной целью терапии депрессий (M.Rynn и соавт., 2006).

В еще одном открытом исследовании изучали эффективность и безопасность применения сертралина у детей и подростков (в общей сложности 36 человек) с БДР, коморбидным с эпилепсией (M.ThomO-Souza и соавт., 2007). Важно отметить, что подавляющее большинство АД в той или иной степени снижают судорожный порог при эпилепсии и повышают риск возникновения судорог при ней. Наиболее печально известны в этом отношении бупропион и ТЦАД. Более безопасны, но не полностью лишены судорожного риска СИОЗСиН, и еще более безопасными в этом контексте считаются СИОЗС (S.Stahl, 2013).

В контексте упомянутого исследования также важно, что больные с эпилепсией и коморбидной депрессией часто имеют особый паттерн ответа на АД, а именно – нередкую резистентность ко многим из них, или возникновение при терапии ими эпилептической дисфории и тревоги, возбуждения вместо ожидаемого антидепрессивного эффекта. Показано, что повышение судорожной готовности под влиянием многих АД, регистрируемое на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), не является безобидным феноменом даже в том случае, если оно не приводит к повышению частоты судорожных припадков в случае данного конкретного больного – потому что именно оно ассоциируется с возникновением резистентности депрессии к данному АД у больного с коморбидной эпилепсией или с развитием эпилептической дисфории, возбуждения и тревоги при терапии им (S.Stahl, 2013).

Лишь немногие АД, такие, как тианептин, ныне недоступны в Российской Федерации, обладают не просудорожным, а, наоборот, противосудорожным действием. Это делает их особенно пригодными для лечения депрессий, коморбидных с эпилепсией (S.Stahl, 2013). Поэтому особенно интересно то, что авторы упомянутого исследования сумели показать: сертралин, в отличие от многих других СИОЗС, не только эффективно и безопасно купирует депрессивную симптоматику у детей и подростков с эпилепсией и коморбидной депрессией и не ассоциируется при этом с возникновением эпилептической дисфории, возбуждения или тревоги, но и снижает частоту судорожных припадков и способствует улучшению картины ЭЭГ (M.Thomé-Souza и соавт., 2007). Возможно, что это связано с сигма-рецепторными свойствами сертралина. Эти свойства ассоциируются, среди прочего, с нейропротекцией и противосудорожным эффектом (M.Thomé-Souza и соавт., 2007). Эти данные позволили авторам упомянутого исследования рекомендовать предпочтительное назначение среди всех СИОЗС именно сертралина при депрессиях, коморбидных с эпилепсией, у детей и подростков (M.Thomé-Souza и соавт., 2007).

Разумеется, не могли пройти мимо изучения эффективности и безопасности применения сертралина при лечении депрессий у детей и подростков и российские авторы. Так, в одном краткосрочном (4 нед) небольшом открытом российском исследовании, проведенном в 2005 г., изучали эффективность и безопасность применения сертралина при лечении неписхотических депрессивных состояний, возникавших на фоне разных заболеваний, у подростков 15–18 лет. В этом исследовании приняли участие в общей сложности 23 подростка обоего пола указанной возрастной категории, из них 19 юношей и 4 девушки. К концу 4-й недели исследования у большинства участников было зафиксировано статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение выраженности депрессивной симптоматики, измеренной по шкале депрессии Монтгомери–Асберга (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale – MADRS). Сертралин хорошо переносился подростками, уровень ПЭ при лечении им был низким (Н.Е.Кравченко, 2005).

В другом, более позднем (от 2010 г.) краткосрочном (также 4 нед) открытом российском исследовании изучали эффективность и безопасность применения сертралина в лечении детей в возрасте от 7 до 12 лет с коморбидностью БДР и ОКР. В этом исследовании приняли участие 37 детей указанной возрастной категории. Сертралин назначался в дозе 25–50 мг 1 раз в сутки на протяжении всех 4 нед исследования. К концу этого срока, по данным авторов, полное исчезновение как депрессивной симптоматики, так и симптоматики ОКР наблюдалось у 37,5% детей, значительное клиническое улучшение – у 51,9%. Сертралин хорошо переносился и был безопасен в данной возрастной группе. Нежелательных реакций и ПЭ при его

применении отмечено не было. В связи с высокой эффективностью, хорошей переносимостью и безопасностью авторы рекомендуют данный АД для применения в терапии БДР, в том числе коморбидного с ОКР, у детей (Е.В.Малинина, И.В.Забозлаева, 2010).

Тревожные расстройства

Во множестве двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ показано, что сертралин статистически достоверно эффективнее плацебо в устранении как субъективных психических, так и объективных соматовегетативных симптомов тревожности у детей и подростков с разными формами ТР (M.Rynn и соавт., 2001; J.Walkup и соавт., 2008; A.Robb и соавт., 2010; F.Stoddard и соавт., 2011). Сертралин также оказался статистически достоверно эффективнее плацебо в улучшении когнитивного функционирования и общего качества жизни детей и подростков с разными формами ТР (T.Günther и соавт., 2005; N.Bakin Memik и соавт., 2014).

Так, в одном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ от 2001 г. изучали эффективность и безопасность краткосрочного (9 нед) применения сертралина в фиксированной дозе 50 мг/сут в лечении ГТР у детей и подростков в возрасте от 5 до 17 лет (M.Rynn и соавт., 2001). В это РКИ вошли 22 ребенка и подростка указанной возрастной категории, обоего пола. Все они были рандомизированы к получению либо сертралина, либо плацебо. Авторы сделали вывод, что сертралин является эффективным и безопасным средством лечения ГТР у детей и подростков (M.Rynn и соавт., 2001).

Одно небольшое открытое исследование, также от 2001 г., в которое вошли 14 детей и подростков, было посвящено изучению эффективности и безопасности применения сертралина в краткосрочном (8 нед) лечении СТР у данной возрастной категории (S.Compton и соавт., 2001). Средняя доза сертралина в этом исследовании составила $123,21 \pm 37,29$ мг/сут. Авторы показали, что назначение сертралина у детей и подростков с СТР эффективно и безопасно и приводит к значительному уменьшению выраженности симптоматики СТР (S.Compton и соавт., 2001).

В РКИ от 2005 г. изучали влияние сертралина в дозах от 25 до 100 мг/сут на детей и подростков в возрасте от 8 до 17 лет с разными ТР (СТР и ГТР) при краткосрочной (6 нед) терапии им на нередко сопутствующие этим ТР когнитивные нарушения (такие, как нарушения концентрации внимания, рассеянность, отвлекаемость, нарушения памяти из-за повышенной тревожности). Оценивалась также вероятность возникновения когнитивных ПЭ при терапии сертралином (вероятность ухудшения когнитивного функционирования ниже исходного уровня до лечения). Авторы показали, что терапия ТР сертралином у детей и подростков не только не ассоциируется с возникновением когнитивных ПЭ или ухудшением концентрации внимания, но, напротив, приводит к улучшению когнитивного функционирования ($p < 0,05$). Данный результат оставался стабильным и по завершении 6-недельного периода исследования, в течение еще по крайней мере 12 нед (T.Günther и соавт., 2005). Учитывая уже неоднократно упомянутые нами профоаминергические и прокогнитивные свойства сертралина, зафиксированное упомянутыми авторами положительное влияние его на когнитивное функционирование детей и подростков с ТР не вызывает удивления (S.Stahl, 2013).

В одном большом (488 детей и подростков обоего пола в возрасте от 7 до 17 лет) двойном слепом сравнительном РКИ от 2008 г. изучали сравнительную эффективность и безопасность монотерапии сертралином в дозах от 50 до 200 мг/сут в сочетании с неспецифической «плацебо-психотерапией» (психологически поддерживающие беседы),

изолированного применения специфической для конкретного ТР когнитивно-поведенческой психотерапии (КПТ) в сочетании с плацебо и комбинированного применения обоих методов лечения при разных ТР (ПР, ГТР и СТР). Авторы сумели убедительно показать, что как сертралин, так и специфическая КПТ статистически достоверно эффективнее плацебо в устранении симптоматики ТР у детей и подростков и имеют сопоставимую эффективность, а комбинация обоих активных методов лечения (т.е. комбинация сертралина и КПТ) дает достоверно лучший результат, чем монотерапия любым одним из этих методов (J.Walkup и соавт., 2008).

В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ от 2010 г. изучали эффективность и безопасность применения сертралина в дозах от 50 до 200 мг/сут у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет с уже развившимся ПТСР (A.Robb и соавт., 2010). Авторы этого исследования показали, что сертралин при лечении ПТСР в этой возрастной группе безопасен и хорошо переносится. Однако они не смогли показать статистически достоверное отличие сертралина от плацебо по эффективности в лечении ПТСР (хотя был зарегистрирован числовой тренд в пользу большей эффективности сертралина по сравнению с плацебо). Возможно, это связано с недостаточной статистической мощностью данного РКИ (малым размером выборки) [A.Robb и соавт., 2010].

В еще одном, более позднем двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ от 2011 г. изучали эффективность сертралина в отношении профилактики развития ПТСР у детей, подростков и молодых людей, перенесших ожоговую травму (F.Stoddard и соавт., 2011). В это исследование вошли 26 детей, подростков и молодых людей обоего пола, в возрасте от 6 до 20 лет. Сертралин назначался в дозе от 25 до 150 мг/сут. Контрольная группа получала плацебо. Авторы сделали вывод, что сертралин является эффективным и безопасным средством профилактики развития ПТСР у детей, подростков и молодых людей, перенесших ожоговую травму, и что он статистически достоверно эффективнее плацебо в отношении профилактики развития ПТСР в этой категории больных (F.Stoddard и соавт., 2011).

И наконец, в самом свежем РКИ от 2014 г., посвященном изучению влияния длительной терапии сертралином на общее качество жизни детей и подростков с разными ТР, приняли участие 30 детей и подростков с разными формами ТР. Авторы сумели показать, что длительная (6-месячная) терапия сертралином статистически достоверно улучшает качество жизни детей и подростков с ТР по сравнению с применением плацебо (N.Bakin Memik и соавт., 2014).

Изучали эффективность и безопасность применения сертралина при разных ТР также и российские авторы. Так, в одном открытом проспективном российском исследовании от 2001 г. принимала участие смешанная группа детей и подростков обоего пола с разными психическими расстройствами, являющимися мишенью терапевтического действия сертралина, а именно с депрессиями, разными ТР и с ОКР, в том числе с коморбидностью нескольких диагнозов. Общая выборка составила 72 ребенка и подростка в возрасте от 6 до 18 лет (59 мальчиков и 13 девочек). Терапия сертралином проводилась в течение 8 нед с постепенным повышением (титрованием) дозы сертралина и индивидуальным подбором целевой дозы в диапазоне от 12,5 до 100 мг/сут сообразно возрасту и массе тела пациента, индивидуальной переносимости препарата и исходной тяжести расстройства. Авторы сделали вывод, что данный АД у детей и подростков обладает высокой эффективностью и безопасностью в лечении как депрессивных расстройств, так и ТР, а также ОКР. Особый акцент авторы исследования сделали на том, что сертралин положительно влияет на когнитивные функции больных с этими рас-

стройствами (что весьма важно именно в этом возрасте ввиду важности восстановления когнитивных функций и академической успеваемости в период наибольшей пластичности мозга для дальнейшего жизненного и профессионального успеха детей). Также авторы обращают особое внимание на то, что сертралин, в отличие от бензодиазепинов, не обладает поведенческой токсичностью, миорелаксирующим и седативным действием (В.М.Волошин и соавт., 2001). В данном исследовании также показано, что сертралин отличается быстротой наступления как тимоаналептического (антидепрессивного), так и анксиолитического действия (В.М.Волошин и соавт., 2001).

Расстройства обсессивно-компульсивного спектра

В свое время сертралин одним из первых среди СИОЗС получил официальное одобрение FDA для лечения ОКР у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет (П.В.Морозов, 2003). Эффективность, безопасность и хорошая переносимость сертралина при лечении ОКР у детей и подростков и его статистически достоверное превосходство над плацебо при лечении этой патологии именно в данной возрастной группе строго доказаны целым рядом методологически корректных РКИ (J.March и соавт., 1998; P.Rodríguez-Ramos, M.Mardomingo Sanz, 1998; E.Cook и соавт., 2001; K.Wagner и соавт., 2003). В связи с этим данный препарат входит в официальные рекомендации APA (American Psychological Association) от 2004 г. по лечению ОКР у детей и подростков (Pediatric OCD Treatment Study, 2004).

Так, в одном 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ, проведенном в 1998 г., изучали эффективность и безопасность сертралина в «остром» (купирующем) лечении ОКР у детей и подростков. В это исследование вошли в общей сложности 187 пациентов, в том числе 107 детей в возрасте от 6 до 12 и 80 подростков в возрасте от 13 до 18 лет (J.March и соавт., 1998). Все пациенты были случайным образом распределены в две группы: одна (группа активного лечения) получала сертралин, другая (контрольная) – плацебо. В течение первых 4 нед лечения сертралин в группе активного лечения постепенно титровали до индивидуальной максимально переносимой дозы либо до 200 мг/сут (максимально разрешенной по инструкции дозы). После этого пациенты продолжали получать подобранную дозу в течение еще 8 нед терапии. Авторы данного исследования сделали вывод, что сертралин является эффективным и безопасным препаратом при краткосрочном купирующем лечении ОКР у детей и подростков (J.March и соавт., 1998).

В другом исследовании, также от 1998 г., принимали участие только подростки с ОКР в возрасте от 12 до 18 лет. Все они получали в острой фазе лечения сертралин в дозах от 50 до 200 мг/сут. Затем в течение еще 6 мес лечения они получали поддерживающие дозы сертралина (от 50 до 150 мг/сут). По завершении 6-месячного исследования клиническое улучшение по шкалам OC-NIMH и Leyton-20 было достигнуто примерно у 50% испытуемых (P.Rodríguez-Ramos, M.Mardomingo Sanz, 1998).

В еще одном открытом исследовании от 2001 г. изучали эффективность и безопасность длительного применения сертралина в дозах от 50 до 200 мг/сут и качестве ремиссии при лечении им детей и подростков с ОКР на протяжении 12 мес (E.Cook и соавт., 2001; K.Wagner и соавт., 2003). В этом исследовании приняли участие 72 ребенка в возрасте от 6 до 12 и 65 подростков в возрасте от 13 до 18 лет, имеющих диагноз ОКР согласно критериям DSM-III-R и завершивших 12-недельную фазу двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ, посвященного изучению эффективности сертралина в «остром» лечении ОКР. Всем им независимо от того, получали ли они в фазе РКИ сертралин или плацебо и были ли они в острой фазе

исследования респондерами по отношению к сертралину или нет, был назначен в открытом режиме сертралин в дозе от 50 до 200 мг/сут на протяжении еще 52 нед. Полная ремиссия определялась как достижение показателя по детской версии шкалы ОКР Йеля-Брауна (Yele-Braun obsessive-compulsive scale – CY-BOCS) менее 8 баллов, а частичная ремиссия – как достижение показателя CY-BOCS менее 15 баллов (E.Cook и соавт., 2001; K.Wagner и соавт., 2003).

В упомянутом исследовании было показано, что в результате длительного лечения ОКР сертралином 47% принявших участие в исследовании детей и подростков достигли полной ремиссии по линии симптоматики ОКР, а еще у 25% была достигнута частичная ремиссия. Из числа дошедших до конца 52-недельного исследования (т.е. не прекративших лечение по любой причине) достигли полной ремиссии 55% пациентов, а частичной ремиссии – 31%. Важно отметить, что сертралин был высокоэффективен при тяжелых формах ОКР – 2/3 (66,6%) пациентов с исходным баллом по CY-BOCS выше 26 достигли полной или частичной ремиссии. Не менее важно то, что, по данным авторов, клиническая ремиссия ОКР на фоне длительного приема сертралина постепенно конвертировалась в улучшение функционального статуса детей и подростков, улучшение их социализации, нормализацию академической успеваемости или восстановление трудоспособности (E.H.Cook и соавт., 2001; K.Wagner и соавт., 2003). Сертралин хорошо переносился в этой возрастной группе, уровень отказов от лечения по любой причине был низким. Авторы сделали вывод, что сертралин высокоэффективен и безопасен при длительном лечении ОКР у детей и подростков и что продолжительное лечение им ассоциируется не только с редукцией симптоматики ОКР, но и с постепенным восстановлением социального, академического или трудового функционирования больных, пропорциональным продолжительности пребывания в ремиссии (E.Cook и соавт., 2001; K.Wagner и соавт., 2003).

Менее изучена и менее строго доказана эффективность сертралина при других РОКС у детей и подростков. Однако здесь ситуация с доказательной базой такая же, как и с изучением эффективности любых СИОЗС, не только сертралина, при других РОКС и у детей и подростков, и у взрослых. Таким образом, сертралин здесь вовсе не является каким-то исключением из правила или «слабо доказанным препаратом». Это всего лишь следствие того, что изучению РОКС, отличных от «классического ОКР», традиционно уделяется меньше внимания. В основном имеющиеся по этому поводу данные сводятся к описанию клинических случаев, открытым исследованиям или небольшим РКИ. Тем не менее, рассуждая по аналогии, можно предположить, что сертралин должен быть эффективен и при других РОКС у детей и подростков.

Так, в 2007 г. описан случай 10-летнего мальчика с тяжелой трихотилломанией, коморбидной депрессией и СДВГ, у которого именно применение сертралина привело к ремиссии по линии трихотилломании и депрессии (L.Kotcher и соавт., 2007). А в небольшом РКИ, проведенном в 2006 г., было показано, что комбинация сертралина и КПТ (n=13) при трихотилломании у детей и подростков статистически достоверно эффективнее только сертралина (n=11) или только КПТ (n=11) [D.Dougherty и соавт., 2006].

Эффективность сертралина при разных РОКС у подростков распространяется и на такие РОКС, как клептомания и пиромания (в том числе у подростков, привлекавшихся к административной или уголовной ответственности на почве клептомании и пиромании, что считается признаком тяжести расстройства) [D.Feeney, W.Klyuko, 1997], игровая зависимость (патологический гэмблинг) [M.Meroni и соавт., 2004], навязчивое расцарапывание кожи (эксориативное расстройство – skin picking disorder) [S.Ko, 1999].

Сертралин также эффективен при дисморфофобии (body dysmorphic disorder), которая тоже относится к РОКС. Так, в 1995 г. опубликовано небольшое РКИ, показавшее эффективность сертралина (n=24) по сравнению с плацебо (n=21) при дисморфофобии у детей и подростков [H.El-Khatib, T.Dickey, 1995]. А в 2001 г. опубликован интересный случай полирезистентной дисморфофобии с выраженной дисморфофобическими переживаниями и убеждений, достигавшей практически бредевого уровня, у 14-летней девочки-подростка. Эта пациентка безуспешно лечилась флуоксетином, эсциталопрамом, кломипрамином в сочетании с разными ААП (рисперидоном, оланзапином), но вышла в ремиссию на комбинации сертралина с буспироном. Авторы приписывают этот эффект известному свойству сертралина оказывать особенно положительное действие на психотические формы депрессий, что, возможно, распространяется и на бредовые формы дисморфофобии (H.Duggal и соавт., 2001).

Синдром деперсонализации-дереализации

Как известно, синдром ДП/ДР, несмотря на то что и в МКБ-10, и в Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-5 он отнесен к группе диссоциативных расстройств, проявляет значительное феноменологическое сходство с ОКР. В частности, для синдрома ДП/ДР весьма характерна своеобразная «зацикленность» на своем состоянии, на наличии или отсутствии симптомов этого синдрома, постоянная «перепроверка» больным реальности своих ощущений и т.п. (M.Sierra, 2012).

Другим важным сходством, сближающим синдром ДП/ДР с ОКР, является специфичность ответа обоих этих заболеваний на психофармакологическое лечение, а именно – и при том, и при другом расстройстве из всех классов АД эффективны лишь те, которые наиболее сильно влияют на серотонинергическую нейротрансдукцию, т.е. АД классов СИОЗС, СИОЗСиН либо кломипрамин (M.Sierra, 2012).

Манифест синдрома ДП/ДР обычно наблюдается в подростковом возрасте (пики заболеваемости в разных странах очень близки и сходятся около возраста 15–16 лет). Описаны случаи возникновения этого синдрома в школьном и даже старшем дошкольном возрасте (M.Sierra, 2012). Поэтому умение правильно лечить эту психическую патологию очень важно именно в контексте детской и подростковой психиатрии, особенно учитывая то, что пациенты с этим синдромом нередко проявляют суицидальную активность (M.Sierra, 2012).

Интересно, что, в отличие от ситуации с ОКР, монотерапия любым серотонинергическим АД (будь то СИОЗС, СИОЗСиН или кломипрамин) при синдроме ДП/ДР дает положительный эффект лишь в 30% случаев. В то же время комбинация серотонинергического АД с ламотриджином приводит к повышению процента положительного ответа на лечение (response rate) при синдроме ДП/ДР до примерно 70% (M.Sierra, 2012). Именно такая комбинация является основой фармакологического лечения синдрома ДП/ДР непсихотического генеза в странах Запада (M.Sierra, 2012).

Однако часть больных с синдромом ДП/ДР не отвечает на терапию 1-й линии («любой» СИОЗС или СИОЗСиН с ламотриджином). Показано, что в подобных случаях имеется заинтересованность, наряду с серотонинергической, также дофаминергической системы, и что в таких случаях преодолению резистентности синдрома ДП/ДР к лечению может способствовать добавление дофаминергических агентов – психостимуляторов (ПС), таких, как метилфенидат (Q.Foguet и соавт., 2011), амфетамин (T.Scarella, J.Franzen, 2017), или, напротив, некоторых ААП, косвенным механизмом повышающих дофаминергическую активность в префронтальной коре, таких как арипипразол (F.Uguz, M.Sahingoz, 2014), кветиапин (A.Mancini-Marie и соавт., 2006).

Аналогичным образом показано, что в подобных случаях больному может помочь замена исходного серотонинергического АД на такой, который, наряду с серотонинергическими свойствами, обладает также и дофаминергической активностью. Так, описан случай терапевтически резистентного синдрома ДП/ДР, при котором долгожданный успех принесла именно замена АД, применявшегося «в паре» с ламотриджином, на сертралин (H.Belli и соавт., 2014). Аналогичные случаи описаны и для также обладающего клинически значимой дофаминергической активностью СИОЗСиН венлафаксина (M.Preve и соавт., 2011). Однако венлафаксин переносится хуже СИОЗС и имеет больше ПЭ.

Учитывая дофаминергические свойства сертралина, выделяющие его из других СИОЗС и могущие потенциально обеспечить его более высокую по сравнению с другими СИОЗС эффективность при синдроме ДП/ДР, а также его лучшую по сравнению с большинством других СИОЗС, и тем более по сравнению с СИОЗСиН и кломипрамином, переносимость и малое количество ПЭ, такой видный эксперт по синдрому ДП/ДР, как М.Сиерра, рекомендует в качестве препарата 1-й линии для сочетания с ламотриджином при лечении ДП/ДР рассматривать именно сертралин (M.Sierra, 2012).

Расстройства пищевого поведения

Сертралин эффективен также при разных РПП у детей и подростков. Так, в 2001 г. проведено открытое контролируемое исследование эффективности сертралина при нервной анорексии у амбулаторных подростков. В этом исследовании приняли участие 11 подростков с диагнозом «нервная анорексия», получавшие сертралин и КПТ, и контрольная группа из 11 подростков с таким же диагнозом и сходными демографическими характеристиками, которая получала КПТ в сочетании с плацебо (P.Santonastaso и соавт., 2011).

К сроку 14 нед лечения в 1-й группе значительно ($p < 0,001$) уменьшились не только депрессивная и тревожная симптоматика, но и озабоченность своим телом и весом, навязчивый контроль и подсчет количества съедаемых калорий, перфекционизм в отношении своего внешнего вида, чувство неуверенности в себе, убежденность в наличии лишнего веса по сравнению с аналогичным прогрессом у 2-й группы, получавшей только КПТ (P.Santonastaso и соавт., 2011). К сроку 64 нед лечения только 1 подросток (девочка) из группы активного лечения (сертралин + КПТ) продолжал соответствовать полным синдромальным критериям диагноза «нервная анорексия» по сравнению с 5 подростками обоих полов из группы, получавшей только КПТ, которые продолжали соответствовать этому диагнозу к данному сроку (P.Santonastaso и соавт., 2011). Средняя прибавка массы тела за время лечения также была больше в группе активного лечения, получавшей наряду с КПТ сертралин (P.Santonastaso и соавт., 2011).

Сертралин также эффективен и безопасен в лечении булимии, компульсивного переедания и синдрома ночного обжорства в разных возрастных категориях, включая подростков (D.Sloan и соавт., 2004).

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью или без

Как известно, в основе патогенеза синдрома дефицита внимания с гиперактивностью или без, согласно современным воззрениям, лежит дефицит дофаминергической и норадренергической иннервации префронтальной коры. Это приводит к дефицитарности коркового контроля моторики, развитию гиперактивности и неопеделенности, нарушениям концентрации внимания и рабочей памяти. В соответствии с этим для лечения СДВГ традиционно

применяют препараты, усиливающие дофаминергическую и/или норадренергическую нейротрансдукцию в этой области мозга, такие как ПС – амфетамин, лиздексамфетамин, метилфенидат, а также ингибиторы ОЗ норадреналина и/или дофамина, такие, как атомоксетин, некоторые ТЦАД с преимущественно норадренергическими свойствами (имипрамин, дезипрамин, нортриптилин), и бупропион (S.Stahl, 2013).

Однако часть детей и подростков с СДВГ не реагируют или в недостаточной степени реагируют на применение препаратов 1-й линии терапии. Кроме того, ПС доступны для лечения СДВГ не во всех странах (в частности, они недоступны в РФ). Применение ТЦАД ассоциируется с выраженными антихолинергическими, седативными, сердечно-сосудистыми ПЭ, чрезмерной прибавкой массы тела, а также со специфическим для применения этой группы препаратов именно при СДВГ феноменом быстрой потери эффективности у некоторых больных, при котором дальнейшее увеличение дозы ТЦАД помочь не может. Применение бупропиона ассоциируется с риском возникновения судорог (S.Stahl, 2013). Атомоксетин чрезмерно дорог и не всем семьям доступен из-за ценового фактора (S.Stahl, 2013).

Все это вынуждает врачей-практиков, занимающихся лечением СДВГ у детей и подростков, искать другие, альтернативные методы лечения этого состояния. Одним из таких методов является off-label применение АД, отличных от бупропиона и ТЦАД, но также обладающих выраженной норадренергической и/или дофаминергической активностью, а именно – СИОЗСиН. Наибольшую известность и наибольшую доказательную базу в отношении лечения СДВГ у детей и подростков среди всех СИОЗСиН получил венлафаксин, так как именно он обладает наибольшим среди всех СИОЗСиН влиянием на ОЗ дофамина (белок DAT) [P.Park и соавт., 2014].

Однако применение СИОЗСиН, и в особенности венлафаксина, при лечении СДВГ у детей и подростков часто ассоциируется с возникновением нежелательных норадренергических ПЭ, таких, как потливость, тремор, тахикардия, колебания артериального давления с склонностью к гипертензии, обострение тревоги, бессонница, спастические запоры, дизурические явления (задержка мочи) [P.Park и соавт., 2014].

В свете этого внимание врачей-практиков, занимающихся лечением СДВГ у детей и подростков, давно привлечено сертралином как препаратом, тоже обладающим выраженными дофаминергическими свойствами (сродством к белку DAT), но при этом переносящийся в этой возрастной группе гораздо лучше венлафаксина и других СИОЗСиН и не имеющий норадренергических ПЭ. Так, в частности, еще в 1994 г. описан интересный клинический случай резистентного к применению ПС СДВГ, коморбидного с синдромом Туретта, у 10-летнего мальчика, при котором терапевтический успех принесло именно назначение сертралина (F.Frankenburg, J.Kando, 1994).

Неспецифическое купирование агрессивности, импульсивности и раздражительности

Известно, что серотонинергическая система, среди прочего, принимает участие также в регуляции степени агрессивности, импульсивности и раздражительности. Также известно, что сопутствующая неспецифическая агрессивность, раздражительность и импульсивность представляют собой частую проблему при самых разных психических патологиях и что применение препаратов, эффективных в отношении основного заболевания (например, применение АП при лечении шизофрении, НТ при лечении РБС или ПС при лечении СДВГ) часто не полностью решает проблему наличия сопутствующей агрессивности,

раздражительности и импульсивности, даже если дает нужный эффект по основному заболеванию. В связи с этим врачи нередко вынуждены прибегать, в дополнение к лечению основного заболевания, к off-label применению с целью неспецифической редукции агрессивности, раздражительности и импульсивности препаратов, официально для этого не утвержденных FDA (в диапазоне от СИОЗС до АП, НТ и даже иногда эстрогенов). В частности, показано, что применение СИОЗС способствует неспецифической редукции агрессивности и импульсивности при самых разных психических патологиях, например, при пограничном расстройстве личности, расстройствах аутистического спектра, умственной отсталости, СДВГ и других, в том числе и у детей и подростков (S.Stahl, 2013).

Применяется в таком качестве, наряду с прочими СИОЗС, также и сертралин. Так, в одном открытом проспективном российском исследовании изучалась эффективность сертралина в неспецифическом устранении агрессивности, импульсивности и раздражительности разного генеза у подростков. В исследование вошли 28 подростков в возрасте от 12 до 18 лет (22 юноши и 6 девушек). Всем им был назначен сертралин. Средний возраст вошедших в исследование подростков составлял 16,7 года. Длительность проявлений агрессивного, раздражительного или импульсивного поведения у подростков, принявших участие в исследовании, составляла от нескольких недель до 4 лет (в среднем – 11,5 мес). По данным авторов, уже на 1-й неделе лечения сертралином, наряду с отчетливым уменьшением психических и соматовегетативных проявлений депрессии и тревоги, улучшением общего фона настроения, уменьшением частоты и интенсивности депрессивных мыслей, у всех принявших участие в исследовании подростков наблюдалась выраженная редукция проявлений агрессивности, раздражительности и импульсивности, независимо от их генеза (Ю.Можгинский, 2005).

Заключение

Как видно из приведенных нами данных литературы, сертралин обладает широким спектром эффективности в детской и подростковой практике. Его эффективность в этой возрастной категории распространяется как на депрессивные, так и на разные ТР (ПР, ГТР, СТР, ПТСР), на ОКР и разные РОКС (трихотилломания, клептомания, пиромания, патологический гэмблинг и др.), РПП (нервная анорексия, нервная булимия, компульсивное переедание, синдром ночного обжорства), синдром ДП/ДР, неспецифическую агрессивность, раздражительность и импульсивность. Описан также случай эффективности сертралина при СДВГ. Интересно также отметить, что сертралин, благодаря своим нейропротективным и сигма-рецепторным свойствам, особенно показан при депрессиях, коморбидных с эпилепсией, у детей и подростков.

Сертралин безопасен для применения в детской и подростковой практике. Он хорошо переносится детьми и подростками, имеет мало ПЭ (вообще среди всех СИОЗС он является одним из лучших по переносимости и профилю ПЭ). Он обладает низким риском межлекарственных взаимодействий. Его метаболизм не зависит от возраста и пола. Кроме того, сертралин весьма малотоксичен и обычно не летален при передозировке, даже весьма грубой, что немаловажно в контексте повышенной суицидальности именно при детских и подростковых депрессиях.

Важным преимуществом применения сертралина перед многими другими АД именно в детской и подростковой практике является также его специфическое положительное действие на когнитивные функции больных, особенно больших депрессиями, обусловленное как его продофаминергическими свойствами, так и воздействием на сигма-рецепторы. Между тем именно в детском и подростко-

вом возрасте, в период наибольшей пластичности мозга, максимальная сохранность когнитивных функций очень важна для академической успеваемости и последующего профессионального и жизненного успеха.

Мы также хотели бы отдельно отметить высокое качество и полную биоэквивалентность оригиналу препарата Серената фирмы «Торрент Фармасьютикалс Лтд», являющегося единственным генериком сертралина класса А из присутствующих на российском рынке.

Литература/References

1. Вельтищев Д.Ю. Некоторые психотропные и соматотропные эффекты сертралина (Золофта) при лечении депрессий у больных общей медицинской практики. Психические расстройства в общей медицине. 2013; 3: 53–7. /Vel'titshev D.Yu. Nekotorye psikhotropnye i somatotropnye efekty sertralina (Zolofita) pri lechenii depressii u bol'nykh obschnei meditsinskoj praktiki. *Mental Disorders in General Medicine*. 2013; 3: 53–7. [in Russian]
2. Волошин В.М. и др. Применение сертралина в детско-подростковой психиатрической практике. Конгресс по детской психиатрии. 2001; с. 240–1. /Voloshin V.M. i dr. Primenenie sertralina v detско-podrostkovoј psikiatrichekoј praktike. *Kongress po detskoј psikiatrii*. 2001; s. 240–1. [in Russian]
3. Данилов А.В. Золофт. Возможности клинического применения. Рус. мед. журн. 2007; 24: 1828–33. /Danilov A.V. Zolofit. Vozmozhnosti klinicheskogo primeneniia. *Rus. med. zhurn.* 2007; 24: 1828–33. [in Russian]
4. Корнетов Н.А. Сертралин (золофт): новый в России селективный антидепрессант и его значение в терапии типичных депрессивных расстройств. Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 1998; 3: 65–79. /Kornetov N.A. Sertralin (zolofit): novyi v Rossii selektivnyi anti-depressant i ego znachenie v terapii tipichnykh depressivnykh rasstroistv. *Sib. vestn. psikiatrii i narkologii*. 1998; 3: 65–79. [in Russian]
5. Кравченко Н.Е. Клиническая эффективность стимулотона при лечении неспихотических депрессивных расстройств у подростков. Психиатрия. 2005; 1 (13): 50–4. /Krauchenko N.E. Klinicheskaia effektivnost' stimulatona pri lechenii nepsikhoticheskikh depressivnykh rasstroistv u podrostkov. *Psikiatriia*. 2005; 1 (13): 50–4. [in Russian]
6. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтические резистентные депрессии. СПб.: Бепеста, 2012. /Mazo G.E., Neznanov N.G. *Terapevticheski rezistentnyye depressii*. SPB.: Bepesta, 2012. [in Russian]
7. Малинина Е.В., Забозлаева И.В. Применение торина (сертралина) в лечении депрессивных и обсессивно-компульсивных расстройств в детском возрасте. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2010; 110 (8): 22–4. /Malinina E.V., Zabozlaeva I.V. Primenenie torina (sertralina) v lechenii depressivnykh i obsessivno-kompul'sivnykh rasstroistv v detskom vozraste. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2010; 110 (8): 22–4. [in Russian]
8. Можгинский Ю. Золофт в терапии патологической агрессивности в детском возрасте. Врач. 2005; 2: 58–61. /Mozhginskii Yu. Zolofit v terapii patologicheskoi agressivnosti v detskom vozraste. *Vrach*. 2005; 2: 58–61. [in Russian]
9. Морозов П.В. Золофт (сертралин) в психиатрии и общей медицинской практике: данные последних лет. Психиатрия и психофармакотерапия. 2003; 5 (3): 1304. /Morozov P.V. Zolofit (sertralin) v psikiatrii i obschnei meditsinskoj praktike: dannye poslednykh let. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2003; 5 (3): 1304. [in Russian]
10. Поздеева Е.А., Морозов П.В. Золофт (сертралин) в клинической практике (обзор). Психиатрия и психофармакотерапия. 2008; 10 (5): 34–9. /Pozdeeva E.A., Morozov P.V. Zolofit (sertralin) v klinicheskoi praktike (obzor). *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2008; 10 (5): 34–9. [in Russian]
11. Чахвава К.О. Депрефолт (Сертралин) – обзор терапевтического профиля. Психиатрия и психофармакотерапия. 2007; 9 (3): 37–43. /Chakhava K.O. Deprefolt (Sertralin) – obzor terapevticheskogo profilia. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2007; 9 (3): 37–43. [in Russian]
12. Ambrosini P, Wagner KD, Biederman J et al. Multicenter open-label sertraline study in adolescent outpatients with major depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38 (5): 566–72.
13. Axelson DA, Perel JM, Birmaher B et al. Sertraline pharmacokinetics and dynamics in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41 (9): 1037–44.
14. Belli H, Akbudak M, Ural C, Aslaner D. A Case of Depersonalization with Treatment-resistant Depression Successfully Treated with Sertraline-lamotrigine Combination. *West Indian Med J* 2014; 63 (1): 115.
15. Bakin Memik N, Karakaya I, Yildiz E et al. The Effect of Sertraline on the Quality of Life for Children and Adolescents with Anxiety Disorder. *Noro Psikiyatrisi Ars* 2014; 51 (1): 30–9.

16. Compton SN, Grant PJ, Chrisman AK et al. Sertraline in children and adolescents with social anxiety disorder: an open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40 (5): 564–71.
17. Cook EH, Wagner KD, March JS et al. Long-term sertraline treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40 (10): 1175–181.
18. Demolis JL, Angebaud P, Grange JD et al. Influence of liver cirrhosis on sertraline pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 394–7.
19. DeVane CL, Liston HL, Markowitz JS. Clinical pharmacokinetics of sertraline. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 1247–66.
20. Donnelly CL, Winoker A, Woblberg CJ. Efficacy and safety of sertraline in the treatment of pediatric major depressive disorder (poster). Presented at American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) Annual Meeting; December 9–13, 2001; Waikoloa, Hawaii.
21. Donnelly CL, Wagner KD, Rynn M et al. Sertraline in children and adolescents with major depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45 (10): 1162–70.
22. Doogan DP, Caillard V. Sertraline: a new antidepressant. *J Clin Psychiatry* 1988; 49 (Suppl.): 46–51.
23. Doogan DP. Tolerability and safety of sertraline: experience worldwide. *Int Clin Psychopharmacol* 1991; 6 (Suppl.): 2: 47–56.
24. Dougherty DD, Lob R, Jenike MA, Keuthen NJ. Single modality versus dual modality treatment for trichotillomania: sertraline, behavioral therapy, or both? *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (7): 1086–92.
25. Duggal HS, Basu S, Dutta S, Sinha VK. Sertraline and buspirone in adolescent delusional body dysmorphic disorder. *Indian J Psychiatry* 2001; 43 (4): 370–1.
26. El-Khatib HE, Dickey TO 3rd. Sertraline for body dysmorphic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34 (11): 1404–5.
27. FDA Generic Equivalency Requirements, 2018. Available online at FDA.
28. FDA Orange Book, 2018. Available online at FDA.
29. Feeney DJ, Klykylo WM. Treatment for kleptomania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36 (6): 723–4.
30. Foguet Q, Alvárez MJ, Castells E, Arrufat F. Methylphenidate in depersonalization disorder: a case report. *Actas Esp Psiquiatr* 2011; 39 (1): 75–8.
31. Frankenburg FR, Kando JC. Sertraline treatment of attention deficit hyperactivity disorder and Tourette's syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14 (5): 359–60.
32. Goodnik PJ, Goldstein BJ. Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders. *J Basic Pharmacol* 1998; 12: 5–20.
33. Güntber T, Holtkamp K, Jolles J et al. The influence of sertraline on attention and verbal memory in children and adolescents with anxiety disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15 (4): 608–18.
34. Heym J, Koe BK. Pharmacology of sertraline: A review. *J Clin Psychiatry* 1988; 49 (Suppl.): 40–5.
35. Hiemke C, Hartter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther* 2000; 85: 11–28.
36. Johnston HF. The efficacy of sertraline and behavior therapy in adolescents with treatment resistant OCD (abstract). Presented at the 14th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 23–26, 1993; San Francisco, CA.
37. Khouzam HR, Emes R, Gill T, Raroque R. The antidepressant sertraline: a review of its uses in a range of psychiatric and medical conditions. *Compr Ther* 2003; 29 (1): 47–53.
38. Ko SM. Under-diagnosed psychiatric syndrome. II: Pathologic skin picking. *Ann Acad Med Singapore* 1999; 28 (4): 557–9.
39. Koe BK, Koch SW, Lebel LA et al. Sertraline, a selective inhibitor of serotonin uptake, induces subsensitivity of beta-adrenoceptor system of rat brain. *Eur J Pharmacol* 1987; 141: 187–94.
40. Koe BK, Weissman A, Welch WM, Broune RG. Sertraline, a new uptake inhibitor with selectivity for serotonin. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 226: 686–700.
41. Kotcher L, Wieland N, Coffey B. Trichotillomania and co-morbid psychiatric disorders in a 10-year-old boy. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17 (1): 137–41.
42. MacQueen G, Born L, Steiner M. The selective serotonin reuptake inhibitor sertraline: its profile and use in psychiatric disorders. *CNS Drug Rev* 2001; 7 (1): 1–24.
43. Mancini-Marie A, Fabian C, Potvin S et al. Quetiapine: focus on emotional numbing in depersonalization disorder: an fMRI case report. *Eur Psychiatry* 2006; 21 (8): 574–7.
44. March JS, Biederman J, Wolkow R et al. Sertraline in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1752–6.
45. McConville BJ, Mimery KL, Sorter MT et al. An open study of the effects of sertraline on adolescent major depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996; 6 (1): 41–51.
46. McRae AL, Brady KT. Review of sertraline and its clinical applications in psychiatric disorders. *Exp Opin Pharmacother* 2001; 2 (5): 883–92.
47. Meroni MC, Lo Giudice A, Kotzalidis GD, Biondi M. Improvement of pathological gambling symptoms after administration of sertraline: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24 (3): 350–1.
48. Murdoch D, McTavish D. Sertraline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depression and obsessive-compulsive disorder. *Drugs* 1992; 44(4): 604–24.
49. Nixon MK, Milin R, Simeon JG et al. Sertraline effects in adolescent major depression and dysthymia: a six-month open trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11 (2): 131–42.
50. Nutt D, Lawson C. Panic attacks: A neurochemical overview of models and mechanisms. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 165–78.
51. Obach RS, Cox LM, Tremaine LM. Sertraline is metabolized by multiple cytochrome P450 enzymes, monoamine oxidases, and glucuronyl transferases in human: an in vitro study. *Drug Metab Dispos* 2005; 33 (2): 262–70.
52. Park P, Caballero J, Omidian H. Use of serotonin norepinephrine reuptake inhibitors in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in pediatrics. *Ann Pharmacother* 2014; 48 (1): 86–92.
53. Pediatric OCD Treatment Study (POTS) Team. Cognitive behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 1969–76.
54. Preve M, Mula M, Cassano GB, Pini S. Venlafaxine in somatopsychic and autopsychic depersonalization. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35 (8): 1808–9.
55. Pujol JF, Keane T, McCrae A et al. Biochemical evidence for serotonergic control of the locus coeruleus. In: Garatini S, Pujol JF, Samanin R, eds. *Interactions putative neurotransmitters in the brain*. New York: Raven Press; 1978: p. 401–10.
56. Robb AS, Cuevas JE, Sporn J et al. Sertraline treatment of children and adolescents with posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010; 20 (6): 463–71.
57. Rodríguez-Ramos P, Mardomingo Sanz MJ. Response to sertraline in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1998; 26 (1): 17–21.
58. Rynn M, Wagner KD, Donnelly C et al. Long-term sertraline treatment of children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16 (1–2): 103–16.
59. Rynn MA, Siqueland L, Rickels K. Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of children with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 2008–14.
60. Santonastaso P, Friederici S, Favaro A. Sertraline in the treatment of restricting anorexia nervosa: an open controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11 (2): 143–50.
61. Scarella TM, Franzen JR. Case report: Improvement in dissociative symptoms with mixed amphetamine salts. *J Trauma Dissociation* 2017; 18 (5): 649–62.
62. Sierra M. Depersonalization: A New Look at a Neglected Syndrome. Cambridge University Press. 1st Ed. 2012. 186 p. ISBN 978-0521874984.
63. Sloan DM, Mizes JS, Helbok C, Muck R. Efficacy of sertraline for bulimia nervosa. *Int J Eat Disord* 2004; 36 (1): 48–54.
64. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press. 4th Ed. 2013. ISBN 978-1107686465.
65. Stoddard FJ Jr, Lutbra R, Sorrentino EA et al. A randomized controlled trial of sertraline to prevent posttraumatic stress disorder in burned children. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011; 21 (5): 469–77.
66. Thomé-Souza MS, Kuczyński E, Valente KD. Sertraline and fluoxetine: safe treatments for children and adolescents with epilepsy and depression. *Epilepsy Behav* 2007; 10 (3): 417–25.
67. Tierney E, Joshi PT, Llinas JF et al. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1995; 5: 13–27.
68. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M et al. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *JAMA* 2003; 290 (8): 1033–41.
69. Wagner KD, Cook EH, Chung H, Messig M. Remission status after long-term sertraline treatment of pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2003; 13 Suppl 1: S53-60.
70. Walkup JT, Albano AM, Piacentini J et al. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med* 2008; 359 (26): 2753–66.
71. Warrington SJ. Clinical implications of the pharmacology of sertraline. *Int Clin Psychopharmacol* 1991; 6 (Suppl. 2): 11–21.

Сведения об авторах

Быков Юрий Витальевич – ФГБОУ ВО СтГМУ. E-mail: yubkykov@gmail.com

Беккер Роман Александрович – исследователь в области психофармакотерапии, Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве