

И.А. Марценковский, д.м.н., А.В. Капильцева, Украинский НИИ социальной и судебной психиатрии, г. Киев

Особенности применения психотропных препаратов в педиатрической практике

В последнее десятилетие наблюдается устойчивая тенденция роста частоты назначения детям и подросткам психотропных препаратов. Специалисты все больше склоняются к целесообразности и эффективности психофармакотерапии в педиатрической практике. Основанием для применения препаратов являются доказанные в ходе международных контролируемых исследований их эффективность и безопасность у детей. Однако данные, полученные у взрослых пациентов, не должны экстраполироваться на детскую популяцию.

Наиболее частыми причинами назначения детям психотропных препаратов являются нарушения активности и внимания, депрессии, расстройства поведения, в том числе оппозиционно-вызывающее расстройство, расстройства адаптации, психотические расстройства.

В педиатрической практике широко используются нейролептики (атипичные антипсихотики), антидепрессанты, противоэпилептические средства (тимолептики).

Еще в 1937 году американский ученый-психиатр Брэдли впервые сумел доказать эффективность и безопасность применения психостимуляторов (метилфенидата и амфетамина) в лечении гиперактивности у детей и подростков, основываясь на проведенных им мультицентровых исследованиях. Несмотря на положительные терапевтические результаты применения психостимуляторов в течение более чем 70 лет остается открытым вопрос их безопасности и терапевтической эффективности при длительном применении. Ведь, как известно, большинство психических заболеваний требует непрерывного и длительного или курсового лечения.

Наряду с психостимуляторами атомоксетин и альфа-агонисты становятся все более популярными препаратами, применяемыми в педиатрической практике в США и в странах Европы. В настоящее время они используются для лечения широкого спектра расстройств в детской психиатрии. Food and Drug Administration (FDA) в США одобрены четыре препарата: клонидин, гуанфацин и их пролонгированные формы.

Клонидин и гуанфацин применяют для лечения синдрома отмены при зависимости от опиатов и алкоголя, посттравматического стрессового расстройства, раздражительности, гиперреактивности и генерализованной тревоги. У детей в возрасте от 3 до 8-9 лет препараты широко применяются при лечении бессонницы, импульсивности и гиперреактивности.

Психостимуляторы (метилфенидат и атомоксетин) рекомендованы при расстройствах активности и внимания и ассоциированных с ними нарушениях поведения у детей с 6 лет.

Существуют четыре показания для назначения нейролептиков детям: мания, галлюцинаторно-бредовая симптоматика, психомоторное возбуждение, синдром Туретта. Врачи общей практики должны иметь достаточные знания для диагностики этих расстройств. Они должны хорошо изучить побочные эффекты назначаемых ими антипсихотиков, научиться правильно их дозировать, титровать дозы начиная с минимально рекомендуемых в инструкциях по применению.

Психостимуляторы, атомоксетин и альфа-агонисты до настоящего времени не нашли широкого применения в Украине. Украинские детские психиатры, неврологи и врачи общей практики знают о возможности применения этих препаратов при лечении гиперкинетического расстройства, синдрома Туретта, посттравматического стрессового расстройства у детей, но избегают их широкого применения, опасаясь побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и формирования лекарственной зависимости при длительном применении.

Доказано, что применение указанных лекарственных средств не сопровождается наркотическим опьянением и снижает риск бытового употребления наркотических веществ в последующей жизни. Тем не менее, как и в случае с психостимуляторами, отсутствуют данные об эффективности и безопасности длительной терапии атомоксетином и альфа-агонистами.

Проведение проспективных контролируемых исследований, к сожалению, является методологически сложной задачей, поскольку, как правило, удается документировать лишь несколько первых месяцев приема психотропных препаратов, чего абсолютно недостаточно для выявления их фармакологического эффекта.

Клинические протоколы по психиатрической помощи для врачей общей практики, разработанные Программой психического здоровья Всемирной организации здравоохранения, рекомендуют этим специалистам использовать одобренные FDA препараты в педиатрической практике.

При принятии решения о назначении психотропных препаратов детям следует руководствоваться результатами комплексного обследования ребенка, подтверждающего наличие у него психического расстройства в соответствии с диагностическими критериями современных диагностических систем (ICD-10 и DSM-V), рекомендациями, опирающимися на принципы доказательной медицины. На протяжении десяти последних лет FDA существенно расширила список рекомендуемых для применения у детей психотропных препаратов, ввела новые показания, одобрила применение ряда препаратов с пятилетнего возраста. Аналогичные изменения, либерализующие применение антипсихотиков в педиатрии, были одобрены и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA).

В Украине психотропные средства часто назначаются вне принципов доказательной медицины. Необоснованные диагнозы, такие как «органическое поражение мозга», «минимальная мозговая дисфункция», гипердиагностика и неправильная этиопатогенетическая

концептуализация расстройств поведения и настроения за рамками диагностических категорий ICD-10 и DSM-V лежат в основе необоснованных врачебных назначений.

Если при достижении целевого диапазона доз терапевтический ответ на лечение не достигнут и состояние ребенка не улучшается, его необходимо проконсультировать у детского психиатра. Принятие дальнейших терапевтических решений является исключительной компетенцией этого специалиста.

Важнейшей клинической задачей, которую детскому психиатру предстоит решить на первом этапе терапии, является подтверждение наличия либо определение отсутствия ответа на терапию назначенным антипсихотиком. Такое клиническое заключение не всегда является очевидным.

Во многих случаях специфических расстройств развития речи, двигательных функций и школьных навыков, первичных нарушений развития назначение психотропных средств не является безальтернативным терапевтическим выбором. Психокоррекция или поведенческой терапии может быть вполне достаточно.

Решение о назначении психотропных средств должно быть обсуждено и согласовано с родственниками больного, если это возможно с учетом мнения самого ребенка. Наиболее целесообразным вариантом лечения в большинстве случаев является комбинированное лечение — сочетание психотерапии и медикаментозного лечения.

Особенности фармакокинетики

Педиатрическая фармакокинетика рассматривает особенности распределения, метаболизма и выведения лекарственных средств в организме ребенка, которые имеют существенные отличия от таковых процессов у взрослых пациентов. Следует учитывать, что простой арифметический расчет назначаемой дозы препарата, исходя из определения разницы между весом тела ребенка и весом тела взрослого, может быть недостаточен для достижения ожидаемого терапевтического эффекта. Это объясняется тем, что для детского организма характерны более быстрый метаболизм и выведение и значительное снижение биодоступности лекарственного средства при выведении его через печень.

После абсорбции большинство препаратов подвергаются биотрансформации (метаболизму), суть которого заключается в расщеплении более сложных его частиц на простые, что способствует облегчению выведения побочных продуктов. Лекарственное вещество проходит первую фазу ферментативного окислительного либо гидролитического преобразования, в процессе которого с помощью глюкуроновой кислоты,



И.А. Марценковский



А.В. Капильцева

сульфатов, глутатиона или ацетата продукты метаболизма выводятся из организма с желчью или через почки. Первая фаза окислительного процесса управляется цитохромом 450 (CYP), основное количество которого сосредоточено в печени. В детском организме метаболизм происходит более активно, чем у взрослых, поскольку печень у детей имеет сравнительно большую массу.

В метаболизме психотропных средств участвуют изоферменты системы цитохрома CYP3A4 и CYP2D6. Посредством CYP3A4 метаболизируются сертралин, циталопрам, эсциталопрам, бупропион, мirtазапин, кветиапин, zipразидон, алпразолам и золпидем. CYP2D6 метаболизирует флуоксетин, атомоксетин, рисперидон, оланзапин и галоперидол. Некоторые психотропные препараты могут ингибировать эти ферменты, например флуоксетин или флувоксамин ингибируют CYP3A4. Одновременное применение флувоксамин (ингибитора CYP3A4) и пимозиды (метаболизируется CYP3A4) может спровоцировать повышение в сыворотке крови уровня пимозиды и привести к удлинению интервала QT. Также известно, что изоферменты цитохрома в организме сексуально активных девочек-подростков при использовании ими оральных контрацептивов ускоряют метаболизм и выведение большинства применяемых психотропных средств.

Для системы ферментов CYP2D6 характерен генетический полиморфизм, проявляющийся феноменом замедленного метаболизма лекарственных препаратов, что сопровождается повышением их концентрации в сыворотке крови и тканей организма. Если для метаболизма амоксетина этот фактор не имеет большого значения, то токсичность антипсихотиков или антидепрессантов в таких случаях может привести к летальному исходу. При длительном применении психотропных препаратов активность цитохрома CYP2D6 может возрастать, что сопровождается снижением терапевтической эффективности и требует значительного увеличения доз. В современной клинической психиатрии скрининг на генетический полиморфизм CYP2D6 не проводится, однако в случае неадекватной реакции на терапию, он может иметь решающее диагностическое значение.

Элиминация препаратов происходит в организме в основном через почки. Их общий клиренс у детей ниже, чем у взрослых, и зависит от веса. Таким образом, поскольку период полувыведения препарата из организма ребенка может быть короче, для поддержания

терапевтического эффекта и предотвращения синдрома отмены необходимо более частое его введение.

Доза препаратов и длительность лечения влияют на общую фармакокинетику. Так, для серталиина при первичном его приеме период полувыведения составляет 27 ч, а при повторном применении — снижается до 15 ч. Период полураспределения этого препарата в высоких дозах (100-50 мг) составляет около 20 ч. Основываясь на этих данных, серталиин рекомендовано вводить в более низкой дозе (50 мг/сут) 2 раза в день, а дозировку 100-150 мг — 1 раз в день.

Такие психотропные препараты, как метилфенидат и амфетамин, характеризуются коротким периодом действия, поэтому необходим многократный прием на протяжении дня. Для удобства использования этих препаратов были разработаны их пролонгированные формы второго поколения, пик концентрации которых составляет 1,5 ч после приема, а терапевтический эффект длится около 8-10 ч.

Особенности фармакодинамики

Действие большинства психотропных препаратов реализуется через систему нейротрансмиттеров, рецепторы которых в процессе развития значительно изменяются, поэтому для детей и взрослых они имеют разную степень эффективности и безопасности. Например, трициклические антидепрессанты, несмотря на доказанную их эффективность в лечении депрессии у взрослых, не имеют доказанной тимоаналептической активности в педиатрической практике. Амфетаминовые стимуляторы чаще вызывают эйфорию у взрослых, чем у детей. Нейролептики вызывают больше метаболических изменений в детском возрасте, а серотонинергические антидепрессанты увеличивают риск суицидальных мыслей и попыток у детей, подростков и молодых людей, в отличие от людей среднего и старшего возраста. Связанные с возрастом особенности фармакодинамики можно объяснить тем, что у детей 3-5 лет с СДВГ переносимость и эффективность психотропных препаратов выше, чем у подростков. При аутистических расстройствах эффект от медикаментозного лечения коморбидных психических нарушений может быть снижен, как например селективных ингибиторов обратного захвата серотонина при лечении обсессивной и компульсивной симптоматики.

Эффективность психофармакотерапии

Для подтверждения эффективности применения психотропных препаратов при лечении психических расстройств необходимо проведение контролируемых клинических исследований. Методологически наиболее убедительными являются двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, поскольку они позволяют исключить влияние предубеждений и ожиданий, влияющих на оценку результатов при открытых исследованиях.

Лечение должно рассматриваться как эффективное при уменьшении выраженности симптомов заболевания (улучшении), временном устранении проявлений расстройства (ремиссии), снижении риска рецидива (достижении стабильной ремиссии), восстановлении доболезненного уровня социального функционирования (восстановлении).

Большинство одобренных для клинического применения препаратов

уменьшают выраженность симптоматики, но не гарантируют достижения ремиссии. Однако ряд исследований свидетельствуют об эффективности применения в стадии ремиссии и достижении восстановления при применении таких препаратов, как психостимуляторы при лечении расстройства с дефицитом внимания и гиперактивностью (РДВГ) и серотонинергических антидепрессантов при депрессии у подростков.

Для документирования уменьшения симптомов и качества ремиссии необходимо проводить измерения поведенческих, эмоциональных и функциональных проявлений психической дисфункции. При отсутствии биологических маркеров заболевания и эффективности лечения при оценке терапевтического ответа клиницисты должны полагаться на ранжированную оценку симптомов.

Терапевтическое преимущество медикаментов определяется так называемым «количеством нуждающихся в лечении», то есть числом пациентов, у которых отмечается улучшение состояния в контролируемых исследованиях. Согласно американским контролируемым исследованиям при лечении депрессии у подростков, 61% пациентов, получавших флуоксетин, и 35% больных, получавших плацебо, показали улучшение на 12-й неделе лечения. «Количество нуждающихся в лечении» (NNT) в таком случае в пользу флуоксетина составляет 4, что свидетельствует о наступлении улучшения в среднем у одного из четырех пациентов.

Безопасность терапии

Беспокойство, связанное с нарастающей тенденцией лечения психических расстройств психотропными препаратами, связано с тем, что многие из веществ, входящих в состав таких лекарственных средств, могут негативно влиять на развитие ребенка.

Исследования флуоксетина на лабораторных мышах продемонстрировали снижение уровня поискового и адаптивного поведения животных.

Необходимо с большой осторожностью назначать психотропные препараты детям в раннем (до 6 лет) возрасте, а также использовать их для длительной терапии. Развитие побочных эффектов возможно как через короткий промежуток времени после начала лечения, например, снижение аппетита, так и вследствие длительного применения, например, поздняя дискинезия и метаболический синдром.

Некоторые побочные эффекты могут зависеть от дозировки или концентрации препарата в плазме, например, литий-индуцированный тремор, иные можно предположить, учитывая механизм действия лекарства, а иные вовсе непредсказуемы, например, повышенный риск суицидального поведения после приема антидепрессантов. Принято выделять различать дозозависимые, идиосинкразические и связанные с лекарственными взаимодействиями побочные эффекты.

Результаты клинических исследований продемонстрировали, что у дошкольников более низкая толерантность к метилфенидату, чем у детей старшего возраста. Кроме того, у детей с расстройством аутистического спектра и симптомами РДВГ побочные эффекты при приеме психостимуляторов наблюдаются чаще, 18% таких больных прекращают

лечение из-за появления сильной раздражительности и плаксивости.

Суицидальный риск при приеме антидепрессантов зависит от возраста пациентов. Наблюдалось увеличение такого риска у молодежи до 25 лет, снижение у пожилых, старше 64 лет пациентов. Возможно, что некоторые молодые люди из-за своей импульсивности, частых тревожных состояний страдают бессонницей и для снятия этих симптомов употребляют антидепрессанты, чем и может объясняться механизм возникновения более высокого суицидального риска. Однако во всех конкретных случаях необходимо проведение системного анализа для получения доказательств и подтверждения существующих теорий.

Безопасность фармакотерапии является относительно понятным и возможные риски должны быть сбалансированы с учетом последствий нелеченных психических нарушений. Решение о назначении психотропной терапии должно также учитывать наличие эффективных немедикаментозных методов лечения.

Этические аспекты фармакологических исследований

К обязанностям лечащего врача относится информирование родителей больного о преимуществах и рисках медикаментозного лечения. Родители должны выполнять назначения врача строго в соответствии с его предписаниями, а также обязательно информировать врача о всех нежелательных эффектах.

Клинические исследования в детской психофармакологии подчинены определенным правилам, предполагающим использование только научных подходов и лицензированных методик. Педиатрические исследования в этой области можно условно разделить на две группы. Первая — это исследования, в которых участники получают прямую пользу, то есть улучшается их состояние при приеме исследуемых медикаментов. Даже прием плацебо в рандомизированных исследованиях может быть результативным при тревожных, депрессивных расстройствах. Вторая группа — это исследования без получения пациентами прямой пользы (фармакокинетические, фармакодинамические). В таких исследованиях важно, чтобы уровень риска вреда не превышал минимальный.

Информирование родителей и детей о целях, особенностях,

потенциальных рисках и преимуществах участия в психофармакологических исследованиях, существовании альтернативных методов лечения, а также правах участников исследования имеет решающее значение для получения их согласия на участие.

Педиатрическая психофармакология в клинической практике

В таких областях клинических исследований, как патопсихология, фармакология, биоэтика, необходимы, прежде всего, знания и опыт для интеграции результатов, полученных экспериментальным путем. Интерпретации результатов для правильного применения препаратов недостаточно, при назначении терапии каждому конкретному ребенку необходим индивидуальный подход.

Важным является титрование начальной дозы, коррекция ее при получении терапевтического эффекта или развитии дозозависимых побочных эффектов.

Клинический ответ может появиться в течение нескольких дней или недель после начала приема лекарственного средства. Даже наиболее эффективные в педиатрической практике психостимуляторы, которые демонстрируют 70% улучшения в клинических исследованиях, могут не дать результатов у трети пациентов с РДВГ. В таком случае целесообразно принять отсутствие ответа и рассмотреть терапевтические альтернативы.

Если же отмечается улучшение состояния больного, то лечение продолжают с целью достижения восстановления, далее медикаментозная терапия имеет целью поддержание ремиссии, то есть предупреждение рецидивов. Оценка эффективности долгосрочной терапии, к примеру при РДВГ, должна проводиться как минимум ежегодно. В случае депрессии рекомендуется наблюдение в течение 6-12 месяцев после достижения ремиссии, последующие 2-3 месяца — постепенное снижение дозы препарата. Для повторяющихся эпизодов депрессии рекомендовано более длительное лечение.

Основные этапы фармакотерапии ребенка и подростка

1. Провести комплексную диагностическую оценку состояния, подтвердить наличие расстройства, при котором лекарственное средство показано.

2. Информировать родителей и ребенка (в зависимости от уровня когнитивного функционирования и ментального возраста) о потенциальных преимуществах и рисках применения лекарственного средства в сравнении с альтернативными вариантами лечения.

3. Если нет прямого показания к использованию лекарственного средства именно при данном расстройстве, то сообщить родителям, что препарат используется «не по прямому назначению».

4. Идентифицировать и измерить симптомы, редуцицию которых должно вызвать лекарственное средство.

5. При назначении лекарственного средства руководствоваться исходными клиническими или лабораторными параметрами (например, вес, рост, артериальное давление, частота пульса, уровень холестерина, функции почек).

6. Начать терапию с минимальной дозы лекарственного средства, титруя ее до получения терапевтического ответа, достижения рекомендуемого диапазона или появления побочных эффектов.

7. Мониторировать эффективность, побочные эффекты в течение первых нескольких недель лечения и по мере необходимости корректировать дозу.

8. Если наблюдается улучшение, оптимизировать дозу с целью максимальной редуциации симптомов и улучшения функционирования.

9. Определить поддерживающую дозу в зависимости от состояния и типа лекарственного средства, установить предварительную продолжительность лечения.

10. В случае необходимости рассмотреть вопрос о назначении непрерывного лечения.

11. При прекращении лечения, постепенно снижать дозу лекарственного средства для предотвращения нежелательных последствий.

Список литературы находится в редакции.

3