

Охрана психического здоровья детей и подростков: мировые тенденции глазами украинского специалиста

Продолжение. Начало на стр. 67.

мнении, что для повышения уровня диагностики расстройств спектра аутизма и общего развития с определением риска развития психозов в рутинную практику необходимо активнее внедрять психометрию. В то же время, существующие психометрические шкалы во многих странах (в том числе и в Украине) не адаптированы к местным условиям и не доступны к широкому применению, а психиатрические службы не предусматривают тех стандартов времени, которые необходимы для тщательного обследования одного пациента.

Синдром Аспергера и множественное комплексное нарушение развития привлекли пристальное внимание участников конференции. Было высказано мнение о том, что синдром Аспергера недостаточно диагностируется, его критерии являются не совсем четкими и он часто сочетается с другими расстройствами — СДВГ, тиками.

Множественному комплексному нарушению развития было посвящено несколько отдельных сообщений. Если критерии аутизма ограничиваются нарушением коммуникации, социализации и стереотипиями, то это расстройство более сложного характера, включающее манерность, странности, нелепости, нарушение различения реального и нереального мира, выраженное фантазирование. Это состояние часто ошибочно классифицируют и как пограничное расстройство личности детского возраста, и как детскую шизофрению (Н. Van Engeland). Трудности в диагностике влекут за собой ошибки в лечении.

Широко была представлена тема тикозного расстройства и синдрома Туретта.

Интересно прозвучала тема доклада I.F. Leckman (США): «Синдром Туретта — непрерывный барабанный бой», что отражало ригидность нейрофизиологической подоплеки расстройства. В других сообщениях были представлены наблюдения синдрома Туретта и тикозного расстройства как балансирующих гиперактивность и дефицит внимания у детей с СДВГ. Также специалисты делились опытом когнитивно-поведенческой и медикаментозной терапии тикозных расстройств.

В аспекте лечения синдрома Туретта были представлены данные о положительном эффекте арипипразола (R. Rizzo, Великобритания) наряду с поведенческими и нейробиологическими методиками; сравнивались эффекты метилфенидата и атомоксетина при коморбидности тикозного расстройства с СДВГ. У взрослых положительный результат лечения синдрома Туретта был получен при применении препаратов каннабиса, которые, несмотря на их эффективность, нельзя применять у детей и подростков (K. Mueller-Vahl, Германия).

Аффективные расстройства у детей, депрессии, суицидальные риски — важная тема, которая была представлена учеными из Израиля, США, Швеции, Италии. Украшением этого направления стал доклад М. Kovach (США) — одного из известнейших специалистов в области исследования феномена нарушения эмоциональной регуляции у детей как предиктора ранней злокачественной депрессии, которая часто задевает ядро личности и практически не поддается лечению антидепрессантами. В настоящее время внимание психотерапевтов приковано к идее разработки «коротких» методик поведенческой психотерапии, которые обеспечивали бы быстрый выход из депрессивного состояния за небольшое число (до 20) сеансов.

Тема нервной анорексии была представлена в нескольких сообщениях. Одно из наиболее интересных — G. Hebebrandt (Германия). Он предложил изменить критерии постановки диагноза и взять за основу индекс массы тела, который рассчитывается по формуле: вес/м² поверхности тела, а также выдвинул теорию гипопептинемии при анорексии, как ведущую в грубом нарушении метаболизма, с последующим выводом о целесообразности применения лептина.

Соматоформные расстройства также не были обделены вниманием. Доклад S. Sandberg (Англия) был посвящен «стресс-астме» у детей. Показана связь между иммунными изменениями у детей при стрессах и механизмом последующего развития астмы.

Самой оригинальной из рассмотренных на конференции тем (Reier, США) стал синдром Мюнхаузена — достаточно распространенная проблема, когда родители (чаще всего мать) настойчиво стремятся лечить своих детей от мнимых болезней. За рубежом выделяют два варианта синдрома, связанного с наличием у матери специфического расстройства видения состояния здоровья ребенка (как правило, это женщины, которые сами получили в детстве психотравму) и с получением родителями социальных выгод от нахождения ребенка на лечении. При первом варианте мать уверена (вплоть до галлюцинаторного уровня) в наличии у своего ребенка проблем со здоровьем, несмотря на противоположное мнение окружающих, в том числе врачей, и всячески пытается обеспечить ему «адекватное» лечение. Во втором случае родители сознательно имитируют или намеренно вызывают соматические заболевания у своих детей с целью получения определенных выгод. В любом случае, дети таких родителей подвергаются высокому риску психических и физических травм, а врачи не уделяют этой проблеме должного внимания.

Большая группа докладов была посвящена социальным программам, особенно в сфере обучения. Обсуждались программы против буллинга (школьной травли), которая часто касается детей с физическими изъянами или представителей национальных меньшинств, деструктивного и самодеструктивного поведения, программы для родителей дошкольников с аутизмом, для детей со специальными образовательными нуждами, национальные программы психического здоровья детей.

В заключение хочу отметить, что на конференции мы получили много полезной информации, которую можно и необходимо учитывать в практической работе отечественных специалистов. Следует признать, что у нас в стране детские психиатры недостаточно информированы о процессах, происходящих в мировой практике. Украинская детская психиатрия в настоящее время переживает период перемен — формируется концепция дальнейшего развития этой важнейшей отрасли медицины, от которой зависит будущее здоровье нации. Относительно недавно начата работа по созданию протоколов курации детей с распространенными психическими расстройствами; выстраивается модель реконструирования амбулаторной и стационарной психиатрической помощи. На этом фоне сведения, полученные на подобных конференциях, дают важные опоры в поиске перспективных направлений развития отечественной детской психиатрии.

Подготовил Дмитрий Молчанов



S. Vezmar, B. Miljkovic, K. Vucicevic et al.

Фармакокинетика и клиническая эффективность комбинации флувоксамина и amitriptилина в лечении депрессии

Лечение большой депрессии всегда предстает перед клиницистами трудной задачей. Многие пациенты не отвечают на монотерапию, поэтому обычным в клинической практике является назначение комбинации антидепрессантов. Существуют данные о том, что хорошие уровни ответа на лечение и достижение ремиссии обеспечивает сочетание назначения трициклических антидепрессантов (ТЦА) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (J.B. Weiburg, 1989; J.C. Nelson, 1991; R. Seth, 1992). В то же время врачи опасаются применять подобные комбинации из-за возможной плохой переносимости, связанной с нежелательным фармакокинетическим взаимодействием ТЦА и СИОЗС (N.A. Keks, 2007; D.D. Maskall, 1993; S. Vandell, 1995; S. Harter, 1993; E. Seifritz, 1994; S.H. Preskorn, 1994; E. Spina, 1993). Механизм взаимодействия заключается в ингибировании препаратами СИОЗС одного из важнейших ферментов метаболизма ТЦА — CYP2D6 (H.K. Crewe, 1992; von L.L. Moltke, 1995; L. Ereshefsky, 1995; P. Baumann, 1992). В результате повышается уровень ТЦА в плазме крови, а вместе с ним и риск серьезных побочных эффектов — тремора, дизартрии, сердечно-сосудистой токсичности (D.A. Vaughan, 1988; D.G. Kahn, 1990).

Предметом нашего исследования стала комбинация широко используемого представителя ТЦА amitriptилина с СИОЗС флувоксамином, который ранее показал высокую эффективность в лечении больных, госпитализированных с большим депрессивным расстройством (F. Peyre, 1992; F. Gatti, 1996). Флувоксамин является сильным ингибитором ферментов CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4 (K. Brosen, 1993; E. Regusca, 1994), которые вовлечены в процесс деметилирования amitriptилина. Однако флувоксамин в меньшей степени подавляет активность фермента CYP2D6 (H.K. Crewe, 1992; P. Baumann, 1996), ответственного за гидроксильное и последующую элиминацию amitriptилина и его активного метаболита — нортриптилина.

В нашем исследовании изучали не только клиническую эффективность и переносимость комбинации amitriptилина и флувоксамина в сравнении с монотерапией пациентов с большой депрессией, но и фармакокинетическое взаимодействие препаратов.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 22 госпитализированных пациента европеоидной расы с диагнозом большой депрессии по критериям DSM-IV. Для оценки тяжести депрессии и эффективности терапии применялась шкала Гамильтона (HAM-D); все обследования проводились одним психиатром. Побочные эффекты терапии оценивались по шкале общего клинического впечатления (clinical global impression, CGI). Критериями включения были: исходная оценка по HAM-D ≥ 18 баллов, отсутствие другой психиатрической патологии, нормальная функция почек и печени, отсутствие медикаментозного лечения в предшествующие 4 нед. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Больных рандомизировали в три группы: 9 пациентов получали amitriptилин в дозе 75 мг/сут в три приема; 6 пациентов принимали флувоксамин в суточной дозе 100 мг однократно вечером; а 7 пациентам была назначена комбинация amitriptилина (75 мг/сут) и флувоксамина (100 мг/сут). В первые дни лечения больные принимали препараты однократно утром; с 3-го дня суточную дозу amitriptилина разделяли на три приема, а прием флувоксамина перенесли на вечер.

Группы больных существенно не различались по возрасту, массе тела, полу и исходной тяжести депрессии по HAM-D.

Ответ на лечение считали положительным, если оценка по HAM-D через две недели

снижалась на 50%. В группах монотерапии флувоксамином и комбинированной терапии повторная (третья) оценка по HAM-D проводилась через 4 нед от начала лечения, а в группе монотерапии amitriptилином — через 6 нед.

Ремиссию констатировали при показателе HAM-D ≤ 7 баллов на 4-й неделе в группах флувоксамина и комбинированной терапии и на 6-й неделе в группе amitriptилина.

С учетом малого размера выборки статистический анализ проводился с использованием непараметрических критериев. Различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$.

С целью изучения возможных фармакокинетических взаимодействий между amitriptилином и флувоксамином в плазме крови больных определяли концентрации amitriptилина, его основного метаболита нортриптилина и флувоксамина с использованием методики высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовой детекцией, предложенной Miljkovic и соавт. (1997).

Забор крови для изучения динамики плазменного уровня препаратов после однократного приема дозы проводили непосредственно перед приемом и через 1-4, 6, 9, 12, 24, 36, 48 ч. Повторный забор крови для определения концентрации препаратов в периоде стабилизации выполняли на 14-е сутки от начала лечения.

Результаты

Фармакокинетика

Основной задачей статистического анализа было сравнить параметры фармакокинетики amitriptилина и нортриптилина после однократного/повторного приема amitriptилина и на фоне комбинированной терапии. Выяснилось, что однократный прием флувоксамина не оказывал существенного влияния на фармакокинетику amitriptилина и нортриптилина ($p > 0,05$ между группами amitriptилина и комбинированной терапии по результатам анализа с использованием U-критерия Манна-Уитни). Тем не менее в периоде стабилизации плазменная концентрация нортриптилина была примерно в 2 раза ниже у пациентов группы комбинированной терапии по сравнению с группой монотерапии amitriptилином ($p < 0,01$), хотя на концентрацию amitriptилина повторный прием флувоксамина не оказывал существенного влияния ($p > 0,05$).

Amitriptилин, в свою очередь, не влиял на фармакокинетику флувоксамина ни после однократного приема, ни в периоде стабилизации ($p > 0,05$ между группами флувоксамина и комбинированной терапии).

Поскольку нортриптилин является активным метаболитом амитриптилина, в соответствии с рекомендациями рабочей группы по нейропсихофармакологии (AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry, 2004) терапевтический диапазон амитриптилина определяется по сумме концентраций в плазме крови амитриптилина и нортриптилина и лежит в пределах 80–200 нг/мл.

В нашем исследовании у всех пациентов, получавших амитриптилин в качестве монотерапии, в периоде стабилизации сумма концентраций амитриптилина и нортриптилина находилась в пределах терапевтического диапазона (80–148 нг/мл). В противоположность этому у основной массы пациентов группы комбинированной терапии из-за существенного снижения уровня нортриптилина в период стабилизации наблюдались субтерапевтические суммы концентраций амитриптилин+нортриптилин (46–60 нг/мл). Только у четырех больных этой группы максимальные концентрации достигли терапевтических (82–104 нг/мл).

Ответ на лечение

Как уже отмечалось, исходные оценки по HAM-D практически не различались у пациентов трех групп ($p > 0,05$). Повторное обследование через две недели от начала терапии показало, что тяжесть депрессии в баллах HAM-D статистически достоверно снизилась по сравнению с исходной во всех группах: $p < 0,01$ в группе монотерапии амитриптилином и $p < 0,05$ в группах монотерапии флувоксамином и комбинированной терапии (тест Вилкоксона). При сравнении групп между собой выяснилось, что у пациентов, получавших монотерапию амитриптилином или флувоксамином, ответ на лечение был схожим. Однако у пациентов группы комбинированной терапии отмечена меньшая средняя сумма баллов по HAM-D по сравнению с группой амитриптилина ($p < 0,05$) и флувоксамина ($p < 0,01$).

Во время третьего обследования, проведенного на 4-й неделе в группах флувоксамина и комбинированной терапии, отмечено дальнейшее снижение тяжести депрессии по HAM-D в обеих группах по сравнению с результатами 2-й недели лечения ($p < 0,05$). В это время между группами флувоксамина и комбинированной терапии не были выявлены достоверные различия по частоте достижения ремиссии. В группе амитриптилина третье обследование проводилось на 6-й неделе лечения и также показало снижение тяжести депрессии по сравнению с 2-недельным результатом. Клинические исходы лечения в этой группе достоверно не отличались от исходов в группах флувоксамина и комбинированной терапии (табл.).

Переносимость лечения

В трех группах отмечены хорошая переносимость терапии и схожая структура побочных эффектов. В группе амитриптилина некоторые пациенты жаловались на общую слабость, сонливость и головокружение. У больных группы флувоксамина наблюдались тошнота, слабость и головокружение, а в группе комбинированной терапии – сонливость, слабость, головокружение и сухость во рту. Во всех случаях выраженность побочных эффектов не превысила 2 баллов по шкале CGI. Между группами не были выявлены достоверные различия ни по частоте, ни по выраженности побочных эффектов. Серьезных явлений, ассоциированных с приемом ТЦА, таких как тремор, дизартрия и сердечно-сосудистые осложнения, не наблюдали.

Обсуждение

В нашем исследовании параллельный прием флувоксамина существенно не влиял на уровень амитриптилина в плазме крови. Более того, в группе комбинированной терапии плазменная концентрация основного активного метаболита амитриптилина – нортриптилина, была примерно в 2 раза ниже, чем в группе монотерапии амитриптилином. При этом как монотерапию, так и сочетанное применение препаратов больные переносили хорошо, во всех трех группах отмечали лишь незначительно выраженные и преходящие побочные эффекты.

В более ранних исследованиях СИОЗС и ТЦА продемонстрировали схожую

клиническую эффективность (S. Kasper, 1992; M. Gasperini, 1992; I.M. Anderson, 2000), которая наблюдалась и в нашем исследовании. Между группами монотерапии амитриптилином и флувоксамином не были выявлены достоверные различия по частоте положительного ответа на лечение и достижения ремиссии. Однако в группе комбинированной терапии через 2 нед от начала исследования был отмечен более быстрый и выраженный ответ на лечение по сравнению с группами монотерапии. В то же время по результатам повторных обследований через 4 и 6 нед от начала лечения различия между группами нивелировались.

Следует отметить, что в нашем исследовании не учитывалось возможное влияние на результаты лечения генетического полиморфизма. Все же, несмотря на упрощенный дизайн и неучтенные факторы, результаты свидетельствуют в пользу синергизма антидепрессивного эффекта СИОЗС и ТЦА.

	Группа амитриптилина, n=9	Группа флувоксамина, n=6	Группа комбинированной терапии, n=7	Амитриптилин vs флувоксамин, p	Комбинация vs амитриптилин, p	Комбинация vs флувоксамин, p
Положительный ответ на лечение	3 (33%)	1 (17%)	5 (75%)	>0,050	0,049	0,003
Достижение ремиссии	6 (67%)	5 (83%)	6 (86%)	>0,050	>0,050	>0,050

Таким образом, по результатам нашего исследования можно заключить, что комбинация амитриптилина и флувоксамина может быть столь же безопасной, как монотерапия одним из препаратов, но более эффективной в лечении пациентов, госпитализированных с большой депрессией. В то время как другие СИОЗС обычно повышают концентрацию ТЦА

в плазме крови, что приводит к усилению их побочных эффектов, флувоксамин является более подходящим препаратом для сочетанного применения с ТЦА в умеренных дозах.

Статья напечатана в сокращении.

J. Pharmacol. Sci. 110, 98-104 (2009).

Перевод с англ. **Дмитрия Молчанова**

3

ФЕВАРИН®

Первый среди Селективных Ингибиторов Обратного Захвата Серотонина

антидепрессант



Верни жизни краски,
чувствам - контроль!

- Надежное лечение и профилактика депрессий, тревожных состояний и обсессивно-компульсивных расстройств
- Безопасность, проверенная временем
- Улучшение качества жизни
- Препарат выбора у пациентов - с соматической патологией - пожилых - детей и подростков

 SOLVAY PHARMA

Адрес представительства в Украине:
04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 63,
тел.: (044) 224-53-00, 224-53-02, факс: (044) 224-53-01
www.solvay-pharma.com.ua, www.mucoviscidos.com.ua

