

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра психиатрии и наркологии

Е.Р. Евсегнеева

**ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ
И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ
ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ПОЗИЦИЙ
ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

Минск, БелМАПО
2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра психиатрии и наркологии

Е.Р. Евсегнеева

**ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ И
ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА
С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО
2023

УДК 616.89-085.2-053.2(075.9)

ББК 56.14я78

Е 25

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 2 от 10.02.2023

Автор:

Евсегнеева Е.Р., доцент кафедры психиатрии и наркологии БелМАПО,
кандидат медицинских наук

Рецензенты:

Осипчик С.И., заместитель директора по медицинской части ГУ «РНПЦ
психического здоровья», кандидат медицинских наук

Кафедра психиатрии и медицинской психологии УО «Белорусский
государственный медицинский университет»

Евсегнеева Е.Р.

Е 25

Психофармакотерапия психических и поведенческих расстройств
детского возраста с позиций доказательной медицины: учеб.-метод.
пособие / Е.Р. Евсегнеева. – Минск : БелМАПО, 2023. – 24 с.

ISBN 978-985-584-833-3

Учебно-методическое пособие посвящено вопросам фармакотерапии
психических и поведенческих расстройств у пациентов детского возраста с
позиций доказательной медицины.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих
содержание образовательных программ переподготовки по специальности
«Психиатрия-наркология», а также повышения квалификации врачей-
психиатров-наркологов.

УДК 616.89-085.2-053.2(075.9)

ББК 56.14я78

ISBN 978-985-584-833-3

© Евсегнеева Е.Р., 2023

© Оформление БелМАПО, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	4
2. ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА КАК ИСТОЧНИК СОЗДАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ	5
3. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕРНЕТА ДЛЯ ОТВЕТА НА ВОПРОСЫ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К ВАШЕЙ ПРАКТИКЕ	8
4. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ В ДЕТСКОЙ ПСИХИАТРИИ	9
4.1 Фармакокинетика	10
4.2 Фармакодинамика	12
4.3 Эффективность	13
4.4 Безопасность	15
5. ЭТИКА ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ НА ДЕТЯХ	17
6. ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	19
7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	23
ЛИТЕРАТУРА	24

1. ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в мире публикуются более 2 миллионов статей по медицине в более, чем в 20 тысячах журналов. Поскольку врач физически не может отслеживать всех их, перед ним встает вопрос об источниках надежной информации. Одни источники несут достоверную информацию, другие – менее достоверную, третьи – ничем не проверенную или явно ошибочную, четвертые – являются прямой рекламой. Отсутствие навыка анализа достоверности информации приводит к печальным последствиям и для самого врача, и для его пациентов, и для всей медицинской отрасли. Как следствие этого – десятилетиями применяются неэффективные вмешательства, влияющие на здоровье населения, большие ресурсы тратятся на поддержание этих практик, врач испытывает неудовлетворенность своей работой из-за риска конфликта и невысокой эффективности своих вмешательств.

К сожалению, после окончания медицинских вузов врачи нередко приходят в специальность, недостаточно зная о положениях доказательной медицины и способах поиска достоверной информации. Детская психиатрия – достаточно консервативная отрасль и влияние прежних психиатрических школ и выработанных ими догм в отечественной практике сохраняется там до сих пор. Примерами этого могут служить: широкое бездоказательное использование ноотропов, расширенный поиск органических причин психопатологии, практика изоляции пациентов от социума, неразвитость системы реабилитации, патерналистское отношение к родителям и др.

Общепризнано, что дети более уязвимы для побочных эффектов психотропных препаратов, которые обладают к тому же более низкой клинической эффективностью в этой возрастной группе в сравнении со взрослыми [1]. Поэтому особенно важно осознанно подходить к психофармакотерапии у лиц в возрасте до 18 лет и выбирать при этом самые безопасные и эффективные стратегии.

Действительно, создание доброкачественных рекомендаций по психофармакотерапии для детей объективно затруднено даже в странах с развитой психиатрической помощью. Тем не менее, существуют доброкачественные клинические руководства по детской психофармакотерапии, ряд препаратов признаны контролирующими агентствами – такими, например, как Управление по контролю за лекарствами и продуктами питания США (Food and Drug Administration, FDA), что представляет собой высшую степень признания эффективности и

безопасности применения лекарственного препарата в той или иной клинической ситуации.

Поэтому представляется актуальным ознакомление читателя с основными положениями доказательной медицины и информацией о детской психофармакотерапии через ее призму.

2. ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА КАК ИСТОЧНИК СОЗДАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Растущая потребность в критической оценке медицинской информации с целью установления ее надежности и достоверности привела в 1980-х гг. в ряде экономических развитых стран как организаторов здравоохранения, так и практикующих врачей к необходимости выработки концепции доказательной медицины (ДМ) или медицины, основанной на доказательствах (evidence based medicine). Словосочетание ДМ впервые было употреблено врачом и аналитиком Дэвидом Эдди в статье, опубликованной в 1990 г. в Journal of the American Medical Association, где автор утверждал, что основой медицинской практики должны быть не устоявшиеся стереотипы, а научные данные. Главный ее постулат – каждое клиническое решение должно базироваться на научных фактах. А вес каждого факта тем больше, чем строже и прозрачнее методика научного исследования, в ходе которого он был получен (рис.1) [2].

В поисках ответа на клинический вопрос врач может обращаться к разным источникам (учебники, статьи, книги, советы коллег), и получать противоречивую информацию. Для современного врача навыки критической оценки информации столь же важны, как и базовые клинические навыки, получаемые в институте. Критическая оценка научной публикации входит в квалификационные врачебные экзамены в ряде стран Запада. На постсоветском пространстве недооценка по ряду причин положений и роли ДМ существенно тормозит реформирование здравоохранения и развитие медицинской науки [1].

Приведенный рис. 1 иллюстрирует иерархию доказательности разного типа исследований.

Пирамида доказательной медицины



Рисунок 1. Иерархия доказательности источников медицинской информации

Эталоном ДМ в вопросах медикаментозного лечения является рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Оно характеризуется следующими особенностями:

- Однородные контрольная и опытная группы
- Ясные критерии отбора (включения и исключения) больных
- Случайный метод распределения больных по группам (рандомизация)
- «Слепое» стандартное лечение, лучше в форме монотерапии
- «Слепая» оценка результатов лечения
- Оценка стандартными шкалами
- Информация об осложнениях и побочных эффектах проведенного лечения
- Информация о числе больных, выбывших в ходе лечения

Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований минимизирует предвзятость и является наиболее надежным способом интерпретировать причинно-следственные связи. Наиболее авторитетными в области ДМ считаются систематические обзоры Кокрейновской библиотеки.

Метаанализ – это объединение результатов нескольких исследований методами статистик для проверки одной или нескольких взаимосвязанных научных гипотез. В нем используют либо первичные данные оригинальных исследований, либо обобщают опубликованные (вторичные) результаты исследований, посвящённых одной проблеме.

На основании метаанализов создаются клинические руководства (КР) высокого качества (Guideline). КР – это основной инструмент образования врача. Врач не в состоянии читать все исследования по своей специальности, но может и должен читать КР – они написаны группой самых авторитетных экспертов, основываются на самых современных и качественных исследованиях и являются квинтэссенцией медицинского знания по заданной проблеме на данный момент. Знать больше, чем написано в КР только поощряется. Знать меньше – нельзя [2,3].

Отдельно стоят рекомендации контролирующих агентств. Так, признание эффективности и безопасности того или иного препарата в той или иной клинической ситуации авторитетными контролирующими агентствами – FDA (США) или Европейским Медицинским Агентством (ЕМА) является лучшим из возможных. В отношении детей эти рекомендации не так обширны, как в отношении взрослых, но постоянно проводимые исследования высокого качества позволяют постепенно их расширять.

Таким образом, врачу крайне необходимо ориентироваться в современной медицинской информации, в том числе из интернет - источников, поскольку:

- Медицина – невероятно широкая область научных знаний; врач физически не может помнить все.
- Медицина постоянно развивается. Появляются новые подходы, другие устаревают, каждое новое КР отменяет значительную долю предыдущего, или хотя бы во многом его уточняет.
- Даже в ситуациях, когда врач часто принимает пациентов с «популярным» диагнозом, у него в голове есть четкая схема действий и он считает, что знает все по этой проблеме - все равно стоит периодически освежать свои знания. Это как прогулка по компасу: может интуитивно казаться, что направление верное, но стоит пройти 100 метров, свериться с компасом – как вы уже отклонились градусов на 30, а то и на 90. Врачи часто полагаются на свой опыт, но опыт должен быть основан на качественной практике, а практика – постоянно сверяться с «компасом» – то есть с чтением профессиональной научной литературы и применением этих знаний в жизни.

- Споры с коллегами возникают неизбежно, сбивают с толку самого врача и вызывают недоверие у пациента. Если врачи при таких спорах будут сверяться с качественными источниками информации, то им проще будет прийти к взаимопониманию и найти наиболее оптимальное лечение для пациента. Соответственно, пациент не попадает в ситуацию, когда лечащие его врачи дают взаимоисключающие рекомендации и, что еще хуже, критикуют друг друга.

- Важно иметь в виду, что пациенты тоже читают о своих болезнях, и иногда очень качественные источники. При хронических и серьезных заболеваниях они читают настолько много и хорошо, что начинают знать по этому диагнозу гораздо больше врача, включая свежие тенденции, последние исследования, наработки специалистов из других стран, предварительные результаты еще не оконченных исследований и т.д. Поэтому нужно быть в тонусе и владеть навыками поиска не хуже пациента – хотя бы для того, чтобы сохранить собственный авторитет и достичь комплаенса.

3. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕРНЕТА ДЛЯ ОТВЕТА НА ВОПРОСЫ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К ВАШЕЙ ПРАКТИКЕ

Несколько слов о базах данных, где сосредоточены доброкачественные исследования по медицинским специальностям. Первый шаг – формулировка вопроса. Лучше всего начать следующим образом: «Какие есть доказательства, того, что ... ?». Это гарантирует, что будет получен ответ на заданный Вами вопрос, либо окажется, что не существует никаких доказательств - в таком случае ответ будет «никаких», или же вам удастся найти по меньшей мере некоторые доказательства.

Цель любого поиска – практический результат, достаточно хороший, чтобы повлиять на оказание помощи без претензии на то, чтобы быть окончательным в пределах доступного времени и ресурсов. Технология позволяет проводить поиск надежных и достоверных результатов в базах данных. Программное обеспечение сайта «PubMed» – интернет-сайта Национальной медицинской библиотеки США, делает поиск легким и целенаправленным. PubMed поддерживается правительством Соединенных Штатов и бесплатен для пользователей, а также не требует подписки.

PsyINFO – интернет-сайт психологических исследований, поддерживается Американской психологической ассоциацией и бесплатно предлагает своим пользователям рефераты и краткие обзоры статей.

CENTRAL – электронная база контролируемых исследований Кокрейновской библиотеки находится в Соединенном Королевстве. CENTRAL – это аббревиатура названия The Cochrane Central Register of Controlled Trials (Кокрейновский центральный реестр контролируемых исследований), он содержит обзоры около 700 000 контролируемых исследований, как с PubMed, так и с EMBASE – базы данных, особенно часто упоминаемой в европейских журналах. EMBASE доступна только для подписчиков и финансируется корпорацией Elsevier.

Поиск информации, касающейся медикаментов лучше начинать с PubMed, в этой базе данных можно найти публикации результатов исследований, которые не относятся к РКИ. PsycINFO – лучше всего для вопросов, касающихся психологических проблем. CENTRAL – база данных, содержащая информацию исключительно о результатах рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

Облегчить себе задачу слежения за свежими публикациями по своей специальности можно и так – бесплатно подпишитесь на сайте Evidence Updates, который ведет BMJ Group и McMaster University's Health Information Research Unit. Эти организации сотрудничают в сфере предоставления врачам доступа к наиболее качественным соответствующим их профессиональным интересам современным данным исследований и таким решений на основе ДМ. Этот сервис ежегодно сканирует больше, чем 120 медицинских журналов и более 50 000 статей, оценивая их относительно достоверности и надежности, и регулярно рассылает своим подписчикам по электронной почте.

Если вы не владеете английским или знаете его недостаточно, то уместно использовать автопереводчики (Гугл- и Яндекс-переводчики, сайт <https://www.deepl.com>). В случае некорректного перевода медицинского термина можно обратиться на сайт <https://www.multitran.com>, специализирующийся в том числе и на медицинских переводах.

4. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ В ДЕТСКОЙ ПСИХИАТРИИ

Ключевыми моментами при выборе того или иного метода терапии являются сила доказательств эффективности и безопасности метода при конкретном состоянии и возрасте ребенка. Как и в любой другой медицинской области, в детской психиатрии также используются стандарты ДМ.

В очень общих чертах алгоритм психофармакотерапии в детском возрасте представлен на рис. 2.



Рисунок 2. Выбор формы вмешательства в детской психиатрии

Существует ряд особенностей, требующих создания для детей отдельных рекомендаций и затруднения при их создании.

4.1 Фармакокинетика

Фармакокинетика детей специфична. Развитие и возраст могут влиять на процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственных средств, поэтому попытки определять дозы и частоту приема препарата для детей, исходя из результатов испытаний на взрослых могут привести к неправильному лечению.

Несмотря на то, что у детей размер тела меньше, чем у взрослых, относительная масса ткани печени и почек значительно больше по отношению к общей массе тела. В организме детей также относительно больше воды, меньше жировой ткани, и значительно ниже уровень белков плазмы крови, с которым могут связываться лекарственные средства. Следовательно, такой показатель, как объем распределения лекарственного средства у детей обычно выше, чем у взрослых. В целом у детей отмечается

более быстрое извлечение препарата в первой фазе поступления в печень, более низкая биодоступность, более быстрый метаболизм и выведение. Это значит, что лишь простое снижение дозы исходя из веса ребенка может в результате привести к снижению терапевтического воздействия.

У подростков наряду с заметным увеличением массы тела, отмечается перераспределение его частей. У мальчиков происходит увеличение процентного содержания воды в организме и снижение содержания жировой ткани, тогда как у девочек наблюдается обратный процесс.

После всасывания большинство лекарственных препаратов подвергаются биотрансформации, в результате которой исходное вещество превращается в более полярные метаболиты, которые значительно легче выводятся. Обычно сначала медикаменты подвергаются трансформации через ферментное окисление или гидролиз (фаза I), затем связываются с глюкуроновой кислотой, сульфатами, глютатионом или ацетатом, образуя продукты, которые выводятся через почки или с желчью.

Процессы окисления фазы I опосредованы микросомальными ферментами – цитохромами 450 (CYP 450), сконцентрированными главным образом в печени. Система CYP 450 при рождении незрелая, но ее метаболизирующая способность повышается настолько быстро, что к завершению первого месяца жизни составляет 20% от зрелого уровня, который достигается к трем годам. Из-за того, что у детей относительно большой объем паренхимы печени, они обладают более высокой, с поправкой на вес, способностью к метаболизму.

Наиболее важными для детской психофармакологии являются два фермента из системы CYP 450 – CYP 3A4 и CYP 2D6, которые участвуют в метаболизме большинства психотропных препаратов. Так, 3A4 метаболизирует сертралин, циталопрам, эсциталопрам, бупропион, миртазапин, арипипразол, зипрасидон, алпразолам и золпидем. Система 2D6 участвует в метаболизме флуоксетина, атомоксетина, рисперидона, оланзапина и галоперидола. Некоторые психотропные вещества могут также действовать как ингибиторы этих ферментов – следовательно, одновременный прием другого препарата, являющегося субстратом фермента, приводит к замедлению метаболизма и повышению концентрации препарата в теле. Например, ингибиторами ферментов 3A4 могут быть флуоксетин или флувоксамин. Одновременный прием флувоксамина (ингибитора 3A4) и пимозиды (метаболизируемого 3A4) может привести к повышенному содержанию в организме пимозиды и удлинению интервала QT.

Еще одной проблемой является то, что некоторые медикаменты – такие, как карбамазепин и фенобарбитал могут стимулировать активность ферментов 3A4, таким образом усиливая их метаболизирующую способность. Поэтому одновременный прием карбамазепина и препаратов, метаболизируемых 3A4 может приводить к снижению концентрации этих лекарств. У девочек-подростков пероральные контрацептивы могут индуцировать ферменты CYP и, соответственно, метаболизм и выведение лекарственных препаратов.

Главный путь выведения лекарственных средств – почки. Абсолютный почечный клиренс у детей обычно ниже, чем у взрослых, однако этот же коэффициент, скорректированный в зависимости от веса выше. Из-за более быстрого выведения, период полувыведения препарата в плазме крови у детей может быть короче, чем у взрослых. Более короткий период полувыведения означает, что стационарная концентрация в плазме достигается значительно позже при повторных приемах препарата, и элиминация происходит быстрее – поэтому возрастает вероятность симптомов отмены при прекращении приема лекарства. В таких случаях для поддержания постоянного терапевтического уровня и предотвращения возникновения симптомов отмены между очередными приемами препарата необходимо прибегать к более частому его назначению.

Для некоторых медикаментов на фармакокинетику могут влиять длительность лечения и дозы. Так, после однократного приема 50 мг сертралина, у подростков средний период полувыведения составляет 27 часов, однако, после многократного приема он снижается до 15 часов. Более того, период полувыведения при стационарной концентрации в плазме был более длительным (около 20 часов) после приема более высоких доз (100 – 150 мг). Исходя из этих данных для того, чтобы гарантировать постоянный терапевтический эффект и для предотвращения возникновения симптомов отмены более низкие дозы (50 мг/день) необходимо назначать два раза в день, тогда, как более высокие (100 – 150 мг/день) можно использовать один раз в день [3-5].

4.2 Фармакодинамика

Большинство психотропных препаратов действуют через нейромедиаторы – такие, как дофамин, серотонин и норадреналин, рецепторы которых претерпевают серьезные изменения во время развития. Плотность рецепторов достигает пика в дошкольном возрасте и затем постепенно снижается до взрослого уровня в позднем подростковом.

Влияние этих возрастных изменений на активность лекарственных препаратов, а также их возможную эффективность и безопасность все еще недостаточно изучено. Тем не менее, получены данные о различиях между детьми и взрослыми относительно эффективности и безопасности, что позволяет предполагать, что возраст может существенно влиять на эффект этих препаратов.

Например, хотя без сомнения доказана эффективность трициклических антидепрессантов у взрослых, у детей эти лекарственные средства не обладают видимым антидепрессивным эффектом; амфетаминоподобные стимуляторы с большей вероятностью индуцируют эйфорию у взрослых, чем у детей; антипсихотические препараты вызывают более выраженный метаболический эффект у детей, чем у взрослых. Также было установлено, что антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) способны повышать риск возникновения суицидальных мыслей и попыток у детей, подростков и молодежи, при этом не выявлено подобного эффекта у людей среднего и пожилого возраста.

Все это подчеркивает необходимость исследований непосредственно на популяции пациентов, в лечении которых вероятно будут использованы эти лекарственные средства [5-6].

4.3 Эффективность

Наиболее убедительными доказательствами эффективности метода лечения являются результаты контролируемых клинических исследований, демонстрирующих преимущества этого метода над контрольной группой в достижении клинически значимого результата. Двойные слепые исследования методологически более убедительны, чем открытые, поскольку в них предусмотрен контроль для ожидаемых отклонений. В области педиатрической психофармакологии был проведен целый ряд хорошо спланированных плацебо-контролируемых клинических испытаний. Результаты этих исследований служат основой для доказательной фармакотерапии в детской психиатрии, которая в настоящее время представлена в ряде практических руководств и алгоритмов лечения [3, 6-8].

Критическим элементом в оценке эффективности лечения является определенный результат. Чаще всего речь идет об ослаблении симптомов и улучшении функционирования. В действительности же для того, чтобы доказать терапевтическую эффективность в достижении ремиссии, выздоровления или восстановления функционирования нужно провести сложные и дорогостоящие продолжительные контролируемые исследования.

Тем не менее, есть несколько таких исследований, продемонстрировавших эффективность в достижении ремиссии и выздоровления для целого ряда медикаментов – таких, как стимуляторы при расстройстве с дефицитом внимания и гиперактивностью (РДВГ) и антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) при депрессии у подростков.

Необходимость документального подтверждения устранения симптоматики и ремиссии выдвигает на передний план важность измерения поведенческих, эмоциональных и функциональных проявлений психической дисфункции. При отсутствии биологических маркеров расстройства и терапевтического эффекта клиницисты при оценке реакции на лечение, должны полагаться на симптомы и степень их выраженности в ходе лечения.

Для наиболее распространенных расстройств в детской психиатрии разработаны соответствующие оценочные шкалы. Эти шкалы можно разделить на две большие группы: заполняемые врачами на основании прямого наблюдения и те, которые заполняются самими информантами. В случае детской психофармакологии информантами могут быть как сами дети, так и родители, а также учителя. Таким образом, оценка и мониторинг эффективности медикаментозного лечения у детей оказывается более сложной и требует больше времени потому, что клиницисты вынуждены собирать и интегрировать информацию из многих источников.

Полезно также выразить силу терапевтической выгоды, используя такой показатель, как число пациентов, которых необходимо пролечить (NNT – number needed to treat). NNT представляет собой количество пациентов, которых необходимо пролечить для того, чтобы добавить ещё одного к количеству тех, у которых ожидается улучшение в контролируемых условиях. Так, например, в исследовании лечения подростков с депрессией (Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS)) у 61% пациентов, пролеченных флуоксетином, отмечено улучшение к концу 12-й недели, по сравнению с 13% в группе плацебо. Исходя из этих данных, NNT для флуоксетина составило 4 (т.е. $1/61 \approx 0.0164$), что означает, что в среднем необходимо пролечить 4 пациентов, чтобы пациентов с улучшением было на одного больше по сравнению с плацебо. Вполне понятно, что чем меньше NNT, тем выше относительная эффективность лечения. NNT психотропных препаратов, хотя и варьирует в разных исследованиях, часто благоприятен и хорошо сопоставим с другими лекарственными препаратами, используемыми в педиатрии при лечении заболеваний, не относящихся к психиатрическим [3-6].

4.4 Безопасность

Обеспечение безопасности особенно важно, когда речь идет о лечении детей. Фармакологическое лечение в период, когда организм претерпевает быстрое развитие может вызвать токсичность, не встречающуюся у взрослых. Вполне понятно, что безопасность в данном контексте – понятие относительное: всегда нужно искать баланс между возможными рисками фармакотерапии и возможными рисками оставленной без лечения психопатологии.

Принимая решение о назначении медикаментов, необходимо также принимать во внимание доступность эффективных нефармакологических вмешательств. Хотя общеизвестна невысокая эффективность психотерапии в ослаблении симптомов РДВГ или депрессии у детей и подростков, она может использоваться вместо медикаментов при умеренной депрессии или в сочетании с лекарственными средствами при более тяжелых случаях. Психотерапия, используемая или последовательно (т.е. начинают с психотерапии и затем, в случае необходимости, добавляя медикаменты) или в сочетании (т.е. с самого начала психотерапия и медикаменты назначаются одновременно) может помочь уменьшить дозы лекарственных препаратов, необходимых для контроля над симптомами.

Главное беспокойство вызывает тот факт, что вещества, воздействующие на системы нейромедиаторов в период быстрого развития и роста организма могут вмешиваться в нормальные процессы, приводя к нежелательным долговременным изменениям. Были проведены некоторые исследования на развивающихся животных. Несмотря на то, что значимость этих данных для детей до конца неясна, очень серьезные опасения вполне обоснованы, когда стоит вопрос о медикаментозном лечении детей, особенно если такое лечение проводится в раннем возрасте (до 6 лет) или является длительным.

Медикаменты могут вызвать разнообразные побочные эффекты. Некоторые из них – такие, как дистония при приеме антидофаминергических средств или снижение аппетита при приеме стимуляторов возникают остро, после короткого периода воздействия лекарства, тогда, как другие – например, поздняя дискинезия или метаболический синдром при приеме антипсихотических препаратов появляются постепенно при длительном лечении. Некоторые побочные эффекты зависят от дозы препарата или его концентрации в плазме крови – такие, как вызванный литием тремор, тогда, как другие появляются при отмене препарата (пример – дискинезия в случае прекращения приема антипсихотиков). Некоторые побочные явления можно

ожидать исходя из механизма действия лекарственного препарата, тогда как другие абсолютно непредсказуемы – такие, например, как повышение склонности к суицидам при лечении антидепрессантами.

Как и в случае с эффективностью, оценка безопасности во многом зависит от наблюдения и предоставления информации взрослыми. Выявление побочных эффектов зависит от тщательной и подробной оценки клиницистом, хорошо знакомым с лекарственным средством.

В последние годы доступно все больше информации об отдаленной безопасности некоторых психотропных средств у детей. Например, сейчас стало очевидным, что стимуляторы - такие как метилфенидат и амфетамины, могут вызывать зависимость от дозы задержку физического развития (как по показателям роста, так и веса). После 14 месяцев лечения дети с РДВГ, принимавшие стимуляторы отстали в росте в среднем на 1,4 см от сверстников, которых лечили с использованием только поведенческой психотерапии. Было установлено, что дефицит роста сохранился и в последующие годы у детей, принимавших медикаменты непрерывно. До конца неясно, какой механизм способствует тому, что стимуляторы препятствуют росту скелета, но данные последних исследований позволяют предполагать, что продолжительное лечение метилфенидатом приводит к временному снижению уровня тестостерона и задержке полового созревания.

Поскольку стимуляторы обладают адренергическим действием, растет беспокойство по поводу нежелательных сердечно-сосудистых осложнений, включая внезапную смерть. Однако недавно проведенный анализ данных о большой популяции пациентов не выявил какой-либо связи между терапевтическим использованием стимуляторов и повышенной смертностью, а также кардиологическими случаями, приводящими к обращению в отделения неотложной помощи.

Так как стимуляторы относятся к лекарственным средствам, обладающим потенциалом злоупотребления, растет беспокойство по поводу того, что лечение в детском возрасте может повышать чувствительность мозга, и таким образом повышать вероятность злоупотребления психоактивными веществами и формирования зависимости в подростковом и зрелом возрасте. Возможность осуществления рандомизированных, хорошо контролируемых исследований, направленных на изучение этих проблем, вызывает сомнения, и исследователи полагались на выборки пациентов, пролеченных в естественных условиях. Большинство из этих исследований не выявили повышенного риска злоупотребления психоактивными веществами после лечения стимуляторами.

Как оказалось, антидепрессанты способны повышать риск некоторых суицидальных явлений, таких, как мысли о самоубийстве или суицидальные попытки, хотя и не было обнаружено влияние на частоту завершенных суицидов. По данным мета-анализа, включавшего результаты 13 плацебо-контролируемых исследований детей и подростков с депрессией, уровень суицидальности в целом (суицидальные мысли, попытки и самоповреждения) составил 3% в группе пациентов, принимавших антидепрессанты, и 2% в группе плацебо [7,8].

Подобный мета-анализ клинических исследований взрослых подтвердил связь между возрастом и риском суицидальности при приеме антидепрессантов: такой риск оказался повышенным среди лиц в возрасте до 25 лет, не изменялся в возрасте от 25 до 64 лет, и фактически был ниже у пожилых пациентов. Эти данные являются примером взаимосвязи между развитием и фармакологическим эффектом, хотя биологическая основа такого взаимодействия остается неизвестной [3-6].

5. ЭТИКА ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ НА ДЕТЯХ

Детям необходимо объяснить их состояние, возможность выбора лечения – насколько позволяет стадия их эмоционального и когнитивного развития. Однако в возрасте до 14 или 18 лет (юридический возраст для согласия на лечение варьируется от страны к стране) они не могут дать юридического согласия на лечение, и его необходимо получить от их родителей. Лечащий врач обязан информировать родителей об ожидаемой выгоде и рисках назначаемого лечения. Родители также играют важную роль в реализации фармакотерапии, так как могут гарантировать своевременный и регулярный прием назначенных медикаментов и сообщать о возможных связанных с лечением побочных эффектах.

Прогресс детской психофармакологии зависит от непосредственного участия детей в исследованиях. В США и некоторых других странах исследования с участием детей возможны при условии соблюдения предписаний, разработанных дополнительно к тем, что применяются в отношении взрослых (United States Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration, 2001 г.). Этически приемлемыми могут быть только научно обоснованные качественные исследования, использующие надежную методологию и направленные на получение новых знаний о проблемах со здоровьем.

Исследования в педиатрии можно разделить на две большие категории - в зависимости от того, обладают ли они или нет перспективой прямой выгоды для индивидуального участника. «Перспектива прямой выгоды» означает, что каждый, кто участвует в исследовании, имеет потенциальную возможность извлечь из этого пользу для своего здоровья. Чтобы быть приемлемым в этическом отношении, исследование с перспективой прямой выгоды должно также иметь активный баланс между ожидаемой пользой и прогнозируемым вредом. Обычно исследования эффективности методов лечения обладают потенциалом прямой выгоды для участвующих в нем пациентов. В таком случае, главным критерием определения этической приемлемости исследования будет соотношение риск / польза.

Присутствие в рандомизированных клинических исследованиях группы плацебо обычно считается приемлемым в условиях детской психиатрии. Необходимо подчеркнуть, что плацебо не равносильно отсутствию лечения и даже может ассоциироваться со значительным улучшением, особенно в случае аффективных или тревожных расстройств.

К фармакологическим исследованиям, не предоставляющим перспективы прямой выгоды, относятся исследования фармакокинетики и фармакодинамики. Для того, чтобы оценить приемлемость исследования из этой категории необходимо определить, обладает такое исследование потенциалом генерирования необходимых знаний, имеющих отношение к расстройству или состоянию участника. Если информация не является важной для имеющегося у ребенка расстройства или состояния (например, исследования фармакокинетики у здоровых детей, не относящихся к группе риска возникновения расстройства, на которое нацелено лечение), то исследование может быть выполнено только в том случае, если влечет за собой риск, не превышающий минимальный. Минимальный риск определяется как «вероятность ущерба для здоровья участника исследования, не превышающая обычно встречающуюся в повседневной жизни или при выполнении стандартных физикальных или психологических обследований или тестов». Доминирует трактовка, что за образец берется повседневная жизнь, обследования и тесты здорового ребенка, однако точное количественное определение риска в повседневной жизни сложно и остается предметом дискуссий.

Если исследование нацелено на получение важной информации, имеющей отношение к состоянию ребенка (например, фармакокинетика медикаментов для лечения РДВГ с участием детей, страдающих этим расстройством), его риск не может быть больше, чем незначительно превышающий минимальный.

Исследования, в которых психотропные лекарственные препараты назначают здоровым детям для того, чтобы лучше понять механизм их воздействия на головной мозг обычно попадают в эту категорию, так как нетерапевтическое использование психотропных препаратов в большинстве случаев будет считаться риском, превышающим минимальный. Похожие, хотя и не идентичные нормы действуют в Европейском Союзе и в других странах.

Процесс информирования родителей и детей о целях, процедурах, потенциальных рисках и пользе от участия в исследовании, наличии альтернативных методов лечения и правах участников исследования, имеет важное значение для получения информированного разрешения и согласия. В целом дети 7-летнего возраста и старше способны давать согласие, которое часто фиксируется письменно в специальной форме, установленной законодательством. При условии предоставления исследователями надлежащего информирования и объяснения, можно достичь хорошего понимания родителями как процедур исследования, так и прав участников.

К 16 годам подростки достигают уровня понимания, соответствующего уровню их родителей.

Целый ряд психотропных препаратов, одобренных органами государственного регулирования по использованию лекарственных средств (таких, как FDA в США) для их применения в педиатрии используются вне показаний. Назначение медикаментов вне показаний само по себе не является ошибочной практикой, так как часто подкреплено значительным количеством эмпирических данных и соответствует рекомендациям по лечению. Тем не менее очень важно, чтобы родители знали, что их ребенку может быть сделано назначение вне показаний для принятия информированного решения по поводу лечения их ребенка [5].

6. ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Практическое применение доказательной фармакотерапии в детской и подростковой психиатрии требует интеграции знаний и опыта на разных уровнях, включая психопатологию развития, фармакологию, современную регуляторную политику в отношении лекарственных средств, биоэтику уязвимых пациентов, и, наконец, хорошую осведомленность о психосоциальной помощи для обеспечения информированного и сбалансированного процесса принятия решения. Исследование предоставляет информацию, как правило, на групповом уровне. Такая информация очень

полезна для разработки общих практических рекомендаций и алгоритмов, но ее необходимо интерпретировать и адаптировать к потребностям индивидуального ребенка, а этот процесс полностью зависит от навыков и умений врача.

В повседневной лечебной практике первые несколько недель нередко уходят на определение, в какой дозе лечение эффективно и переносимо. В течение этой фазы (острого лечения) для того, чтобы титровать дозу, исходя из клинической реакции, необходимо проводить более частый мониторинг. В зависимости от лекарственного препарата клиническая реакция может возникнуть либо через несколько дней, либо несколько недель. Как уже было отмечено, особенно полезным в этой фазе лечения может быть использование стандартизированных оценочных шкал.

Необходимо отметить, что даже при использовании наиболее эффективных лекарственных препаратов, таких как стимуляторы при РДВГ, шансы, что пациент получит клинически значимую пользу, составляют около 70% – то есть, почти треть пациентов останется без существенного улучшения. Это значит, что клиницист должен быть готов распознать отсутствие ответа на лечение и, соответственно, вносить изменения в план лечения. Во многих случаях необходимо будет рассмотреть возможность назначения препарата второго ряда. Подростки с депрессией, у которых не наступило улучшения от одного антидепрессанта, имеют 50%-й шанс отреагировать на другой.

Как только станет ясно, что лекарственный препарат хорошо переносится пациентом и приносит ему явную пользу, лечение продолжается с целью его оптимизации, достижения ремиссии или функционального выздоровления (фаза продолжения лечения).

Наконец, после достижения выздоровления, лечение обычно продолжается с целью поддержания улучшения и предотвращения обострения или рецидива (фаза поддерживающего лечения). Длительность поддерживающего лечения зависит от состояния, которое послужило показанием для назначения лекарственного препарата и истории болезни индивидуального пациента. Например, РДВГ относится к хроническим состояниям, поэтому при этом расстройстве обычно показано длительное лечение. Однако фенотипические проявления РДВГ могут со временем меняться, так как гиперактивность, как правило, ослабевает либо исчезает в подростковом и юношеском возрасте – поэтому рекомендуется периодически пересматривать необходимость продолжения медикаментозного лечения с учетом возраста и т.п. Этого можно добиться, прекратив лечение и наблюдая за наличием симптомов дома и в школе.

В случае депрессии рекомендуется продолжать эффективное лечение в течение 6-12 месяцев после достижения ремиссии, после чего рассмотреть возможность постепенного снижения дозы препарата в течение 2 – 3 месяцев. Если у пациентов ранее отмечались эпизоды рецидива, депрессий, обычно рекомендуется более длительное лечение [3-4,6,8].

В табл.1 суммированы доказательные рекомендации по назначению детям психотропных препаратов при разных психических и поведенческих расстройствах [5].

Таблица 1. Рекомендации по назначению психотропных препаратов в детском возрасте

Лекарственный препарат	Расстройство	Доказательства эффективности ¹	Показания, одобренные FDA и возраст, для которых использование разрешено
Кветиапин	Шизофрения	Тип 2	13 лет и старше
	БАР	Тип 2	10 лет и старше
Арипипразол	Шизофрения	Тип 2	13 лет и старше
	БАР	Тип 2	10 лет и старше
	Агрессия	Тип 2	Раздражительность при аутизме - 5-18 лет
Оланзапин	Шизофрения	Тип 2	13 лет и старше
	БАР	Тип 2	10 лет и старше
Литий	БАР	Тип 3	12 лет и старше
	Агрессия	Тип 2	
Вальпроат ²	БАР	Тип 2	
	Агрессия	Тип 2	
Карбамазепин ²	БАР	Тип 5	
Оксакарбамазепин ²	БАР	Тип 5	
Ламотриджин ²	Биполярная депрессия	Тип 5	
Гуанфацин	СДВГ	Тип 1	Старше 6 лет
Флуоксетин	Большая депрессия	Тип 1	8 лет и старше
	ОКР	Тип 1	7 лет и старше
Флуоксетин	ГТР / СФ	Тип 2	
Сертралин	ОКР	Тип 1	6 лет и старше
	Большая депрессия	Тип 2	
	ГТР / СФ	Тип 1	

Лекарственный препарат	Расстройство	Доказательства эффективности ¹	Показания, одобренные FDA и возраст, для которых использование разрешено
Циталопрам	Большая депрессия	Тип 2	
Эсциталопрам	Большая депрессия	Тип 1	12 лет и старше
Флувоксамин	ОКР	Тип 2	7 лет и старше
	ГТР / СФ	Тип 1	
Венлафаксин	Большая депрессия	Тип 5	
Кломипрамин	ОКР	Тип 2	10 лет и старше
Бупропион	СДВГ	Тип 2	
	Большая депрессия	Тип 5	
Пимозид	Синдром Туретта	Тип 2	12 лет и старше
Рisperидон	Шизофрения	Тип 2	13 лет и старше
	БАР	Тип 1	10 лет и старше
	Агрессия	Тип 1	Раздражительность при аутизме 5-16 лет
Метилфенидат	СДВГ	Тип 1	6 лет и старше
Амфетамины	СДВГ	Тип 1	3 года и старше
Атомoksetин	СДВГ	Тип 1	6 лет и старше
Клонидин	СДВГ	Тип 1	6 лет и старше
	Синдром Туретта	Тип 1	

Примечания:

РДВГ – расстройство с дефицитом внимания с гиперактивностью, ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство, ГТР – генерализованное тревожное расстройство, СФ – социальные фобии.

¹ Сила доказательств:

Тип 1 – сильное доказательство из, как минимум, одного систематического обзора мультицентровых хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований.

Тип 2 – сильное доказательство из, как минимум, одного правильно спланированного рандомизированного контролируемого исследования.

Тип 3 – данные хорошо спланированных испытаний без рандомизации, исследование в одной группе до-после, когортное, временные ряды, или объединение исследований случай-контроль.

Тип 4 – данные из хорошо смоделированных не-экспериментальных исследований, проведенных в более, чем одном центре или исследовательской группе.

Тип 5 – мнение признанных авторитетов, основанные на клинических данных, описательные исследования или отчеты экспертных комитетов

² Разрешено для лечения эпилепсии с младенческого возраста

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, знание врачом-психиатром основных принципов и положений современной доказательной медицины, а также умение находить и использовать их в своей повседневной работе значительно повышает эффективность и безопасность используемых им методов фармакотерапии психических и поведенческих расстройств. По вполне понятным причинам все это приобретает еще более высокую значимость в лечении пациентов детского и подросткового возраста.

Поэтому знакомство с основными положениями доказательной медицины и навыками их применения на практике в области фармакотерапии психических и поведенческих расстройств у пациентов детского и подросткового возраста является сегодня важной частью обучения детского врача-психиатра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Евсегнеева, Е.Р. Психиатрия детского и подросткового возраста: что изменилось / Е. Р. Евсегнеева // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2013. – № 2(12). – С. 103–111.
2. Власов, В.В. Доказательная медицина: формулировка актуального клинического вопроса, иерархия доказательств, источники информации [Электронный ресурс] / В. В. Власов, О. Реброва // Заместитель главного врача: лечебная работа и медицинская экспертиза. – 2010. – № 1. – С. 66–73.
3. Clinical Child Psychiatry / ed.: W. M. Klykylo, J. L. Kay John. – Second edition. – USA : Wiley & Sons, 2005. – 573 p.
4. Harsh, K. Child and adolescent psychiatry for pediatrics and primary care / K. Harsh, Jeryl D. Kersher. – Cambridge : Hogrefe, 2009. – 182 p.
5. IACAPAP Textbook of Child and Adolescent Mental Health [Электронный ресурс] / Geneva : International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, 2015. – Mode of access: <https://iacapap.org/Russian>. – Date of access: 20.02.2015.
6. Pediatric psychopharmacology : principles and practice / ed.: A. Martin [et al.]. – First edition. – New York ; Oxford : Oxford Univ. Press, 2002. – 816 p.
7. Stubbe, D. Child and adolescent psychiatry: A practical guide.– Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2007. – 283 p.
8. Rutter's Child and Adolescent Psychiatry, Fifth Edition / ed.: M. Rutter [et al.]. – USA : Blackwell Publishing Limited, 2008. – 567 p.

Учебное издание

Евсегнеева Екатерина Романовна

**ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ И
ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА
С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 10.02.2023. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,5. Уч.- изд. л. 1,24. Тираж 120. Заказ 63.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3.

ISBN 978-985-584-833-3



9 789855 848333