

Раздел III. МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ, ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ В ОБЛАСТИ НЕЙРОПСИХОФАРМАКОЛОГИИ

Нейропсихофармакологія психічних розладів у дитячому та підлітковому віці

За матеріалами школи
Європейського коледжу нейропсихофармакології
(Італія, Сан-Серволо, 6-12 квітня 2014 р.)

*Ю.А. Войтенко,
Український науково-дослідний інститут соціальної
і судової психіатрії та наркології МОЗ України, м. Київ*

У квітні 2014 р. Європейський коледж нейропсихофармакології (ECNP) провів школу для молодих психіатрів з дитячої та підліткової нейропсихофармакології.

ECNP є загальноєвропейською науковою асоціацією, заснованою 1987 р. для заохочення інноваційних досліджень в області нейронаук, впровадження нових знань про механізми психічних розладів, а також лікарські засоби, рекомендовані для застосування у клінічній практиці. Організація є провідною у Європі в області досліджень і лікуванні захворювань головного мозку й сприяє розвитку експериментальних і клінічних досліджень у галузі нейронаук. Щорічно ECNP проводить конгреси, семінари та майстер-класи, надаючи особливу увагу та допомогу молодим науковцям.

Цього разу для школи було обране особливе місце – італійський острів Сан-Серволо у Венеціанській лагуні, на південному сході Сан-Джорджо Маджоре. Бенедиктинські ченці жили на цьому острові принаймні з VIII ст., протягом майже 500 років. На початку XV ст. під час війни з Туреччиною Сенат Венеціанської республіки відкрив у Сан-Серволо військовий госпіталь. Пізніше лікарня використовувалася для догляду за психічно хворими. У 1978 р. урядом Італії було проведено реформу психіатричної допомоги, її деінституалізацію, що призвело до закриття лікарні. Наступного року урядом Венеції на острові було відкрито Інститут з вивчення соціальної та культурної маргіналізації, в якому зберігаються і досліджуються документи, пов'язані з історією психіатричної лікарні та психіатричної допомоги у Венеції. З 1995 р. у Сан-Серволо працює Венеціанський міжнародний університет.

Захід проходив під керівництвом професора в області психіатрії Ч. Аранго з Університетського госпіталю Грегоріо Мараньйон у Мадриді (Іспанія) та члена робочої групи DSM-5 за спеціалізацією «дитяча психіатрія» Е. Тейлора з Інституту психіатрії Королівського коледжу Лондона (Великобританія).

Навчання у школі відбувалося в форматі лекцій та майстер-класів, обговорювалися клінічні випадки, особливу увагу приділяли лікуванню. Програма заходу була різноманітною. Розглядалися ключові проблеми дитячої психіатрії: аутизм, синдром дефіциту уваги і гіперактивності (СДУГ), біполярний афективний (БАР), тривожні та поведінкові розлади.

А. Зудас (Італія) присвятив свою лекцію СДУГ. Розлад характеризується певною моделлю поведінки, що проявляється у декількох сферах активності (наприклад, у школі і вдома), а також впливає на виконавчий (функціональний) рівень у соціальній, навчальній та трудовій сферах. Симптоми розладу традиційно поділяються на дві категорії – неуважність та гіперактивність з імпульсивністю і включають в себе таку поведінку, як незвертання уваги на деталі, труднощі з організацією діяльності, балакучість, безцільне перебирання предметів у руках, вертіння на стільці, неможливість всидіти на одному місці у необхідних для цього ситуаціях.

Особливий інтерес викликав історичний аналіз перегляду діагностичних критеріїв розладу. Так, у DSM-5 критерії діагностики розладу були вкотре переглянуті: для діагностики СДУГ у дітей (молодше 17 років) відтепер обов'язковим вважається наявність шести симптомів (з восьми), з кожного чи обох запропонованих переліків для критерію «неуважність», а також «гіперактивність та імпульсивність». Для діагностики розладу в осіб старше 17 років обов'язковою є наявність п'яти критеріїв. Перші симптоми мають бути діагностовані у віці до 12 років (в DSM-IV до 7 років).

Аутизм більше не вважається критерієм виключення для діагностики СДУГ, оскільки симптоми обох розладів часто співіснують. Проте СДУГ не слід діагностувати у випадках встановленого діагнозу шизофренії або іншого психотичного розладу, які залишаються критеріями виключення. Симптоми СДУГ можуть також бути роз'яснені в рамках клінічної картини іншого захворювання. У DSM-5 увагу акцентовано на клінічних проявах СДУГ, а не його підтипах, також розглядається можливість досягнення стану ремісії.

У світі зростає частота первинної діагностики СДУГ у підлітків та дорослих. Два десятиліття досліджень доводять, що значне число дітей, у яких було діагностовано СДУГ, продовжують залишатися такими і в дорослому віці, що вказує на те, що СДУГ з віком не минає.

Т. Роббінс – голова відділу психології Кембріджу (Великобританія) зупинився на лікуванні СДУГ з позиції доказової медицини. Він звернув увагу слухачів на той факт, що науково обґрунтованими методами терапії цього розладу є лише метилфенідат, В-амфетамін та атомoksetин. На жаль, жоден з цих препаратів не доступний в Україні. Дорозумуючи високу поширеність і зв'язок СДУГ з проблемами у навчанні, антисоціальною поведінкою, травматизмом, можна припустити, що тягар соціальних наслідків СДУГ в Україні вищий, ніж у країнах Європейського Союзу.

Про біполярний афективний розлад (БАР) і його лікування у дітей та підлітків йшлося у лекції К. Морено (Мадрид, Іспанія).

Так, існує тенденція до зростання частоти встановлення діагнозу БАР у дітей та підлітків (особливо у США). В той же час зберігається високий рівень невчасної діагностики розладу. Епідеміологічні дані доводять, що у 20% пацієнтів з БАР перший епізод спостерігався до 19 років, середній вік манифестації становив 17 років.

Ранній дебют завжди пов'язаний з більш складним перебігом, а також високим рівнем коморбідної захворюваності та смертності. Кожний рік життя пацієнта без лікування знижує ймовірність одужання на 10%. Саме тому дуже важливим моментом є діагностика БАР у підлітковому віці.

Особливостями БАР у дітей та підлітків є те, що БАР у цьому віці зустрічається частіше, ніж у дорослих, розповсюдженими є дратівливість, гіперактивність, депресивні симптоми та спроби самогубства. Для БАР у підлітковому віці більш притаманні хронічний перебіг, тривалі епізоди, довгий безсимптомний період, швидка зміна фаз і змішані епізоди. Депресивні симптоми у дітей та підлітків зустрічаються частіше, ніж маніакальні. Спостерігається високий рівень коморбідності з такими психічними розладами, як СДУГ, obsesивно-компульсивний розлад (ОКР), тривожні розлади та вживання психоактивних речовин.

Зважаючи на це, лікувальні заходи повинні включати психофармакотерапію та психотерапію, які мають застосовуватися комплексно, з урахуванням супутньої симптоматики, з ранніми втручаннями та психоосвітніми інтервенціями.

Методом психотерапії у підлітків із БАР, який спирається на принципи наукової доказовості, є когнітивно-поведінкова терапія (КПТ).

При вираженому маніакальному епізоді рекомендоване застосування атипичних АП, менш вираженому – стабілізаторів настрою.

Серед стабілізаторів настрою на підставі принципів доказовості рекомендовані солі літію, солі вальпроєвої кислоти та окскарбамазепін. Слід уникати застосування вальпроатів у дівчат у зв'язку з ризиком розвитку синдрому полікістозних яєчників та невиношування вагітності.

Для епізоду манії з усього ряду АП рекомендовані арипіпразол, кветіапін, оланзапін, рисперидон, зипразидон. Кветіапін визнано ефективним при лікуванні як маніакального, так і депресивного епізодів. Арипіпразол може бути призначений за наявності коморбідного СДУГ при терапевтичній резистентності до солей вальпроєвої кислоти.

Депресивним розладам присвятив свою лекцію Д. Когілл (Шотландія).

Для діагностики депресій у дітей використовуються діагностичні критерії депресій у дорослих.

Особливістю депресій в дитячому віці є більша частота симптомів тривоги, фобій, скарг соматичного характеру, слухових галюцинацій, проявів дратівливості, спалахів гніву, поведінкових розладів та більш високий ризик суїцидальної поведінки.

Для підліткового віку більш притаманні розлади сну, апетиту, маячні ідеї, суїцидальні думки, наміри та дії, порушення соціального функціонування та меншою мірою, ніж у дорослих, нейровегетативні симптоми.

Лікування депресій у дітей та підлітків слід розпочинати із психосоціальних інтервенцій протягом 2-4 тижнів у випадках депресій легкого та середнього ступенів тяжкості. У разі їх неефективності рекомендується застосовувати КПТ. Наступним кроком лікування може бути використання антидепресантів (АД) групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), у першу чергу флуоксетину. Терапія флуоксетином може проводитися паралельно із КПТ.

При тяжкому епізоді депресії рекомендоване аналогічне лікування з додатковим медичним наглядом та застосуванням вищих доз флуоксетину. У разі терапевтичної резистентності пропонується провести зміну АД на інший СІЗЗС чи венлафаксин. Тимоаналептична терапія добре поєднується із КПТ. Відповідь на лікування слід оцінювати через 6, 12, 48 та 72 тижні спостереження.

При лікуванні тривоги також рекомендоване застосування АД групи СІЗЗС. Наступним етапом є призначення АД цієї ж групи у комбінації з психотерапевтичними втручаннями. Лише у разі їх неефективності слід використовувати анксиолітики. При призначенні анксиолітиків мають враховуватися ризики застосування цих препаратів у дітей. Швидка анксиолітична дія притаманна для бензодіазепінів, β-блокаторів, барбітуратів, повільна – для буспірону, трициклічних антидепресантів, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, нейролептиків. Анксиолітичний ефект середньої тривалості спостерігається у прегабаліну та блокаторів H₁-гістамінових рецепторів.

Лікування ОКР розглянув у своїй доповіді П. Томсен, який працює у Центрі дитячої та підліткової психіатрії та Орхуській університетській лікарні (Рісков, Данія).

ОКР характеризується повторюваними та неприємними нав'язливими думками й діями, що сприймаються хворим як власні думки, виникають мимоволі та є нестерпними, повторюються, не піддаються контролю і ведуть до порушення соціального функціонування. Найчастіше нав'язливими ідеями є: страх забруднення, страх, що станеться щось страшне, страх хвороби, смерті, потяг до дотримання порядку, симетрії, певної схеми, нав'язливі ідеї релігійного змісту, страх заподіяти собі або оточуючим шкоду.

Першою лінією вибору лікування ОКР (легкого та середнього ступеня тяжкості) у дітей та підлітків є КПТ, у разі неефективності та при тяжкому ступені тяжкості – КПТ у поєднанні з СІЗЗС.

Г. Масі з Науково-дослідного інституту дитячої і підліткової неврології та психіатрії (Піза, Італія) викладав діагностичні критерії та терапевтичні стратегії при синдромі Жіля де ля Туретта. Першою лінією вибору при лікуванні, на його думку, є рисперидон та арипіпразол. На додаток, використовують пімозид та галоперидол. Ефективність застосування цих препаратів підтверджено доказовими даними. До 2-ої лінії терапії автор відніс деякі атипові АП (ефективність клозапіну та кветіапіну не доведено) та норадренергічні АД. Іншими препаратами, які застосовуються для лікування, є тетрабеназин, леветірацетам, баклофен, топірамат, нікотин, налоксон та дельта-9-тетрагідроканабінол.

Професор Е. Сімоноф, яка спеціалізується на дитячій та підлітковій психіатрії у Королівському коледжі Лондона (Великобританія), прочитала лекцію, присвячену психофармакологічним інтервенціям у дітей з аутизмом. Базовою терапевтичною стратегією, на думку автора, є мультидисциплінарний підхід, що об'єднує медичні та освітні (спеціальне корегуюче навчання) інтервенції, соціальну підтримку, поведінкову терапію, інші психотерапевтичні втручання, корекцію мовних порушень. Згідно з рекомендаціями Національного інституту здоров'я та якості медичної допомоги (NICE), специфічні інтервенції спрямовуються на основну симптоматику, навички, копінг-механізми поведінки в соціальному середовищі, коморбідну симптоматику.

Рекомендовано утримуватися від призначення фармакотерапії, надаючи перевагу навчанню соціальним навичкам, включаючи ігрові методи з дітьми та їх батьками, покращання рівня розвитку дитини, розвитку комунікативних навичок, навичок організації дозвілля. Слід уникати використання аудіальних навчальних програм, рекомендується не застосовувати секретин, хелірування, гіпербаричну оксигенацію, жирні кислоти омега-3, мелатонін для корекції порушень сну.

Принципи лікування АП сформулював Ч. Аранго, опираючись на стандарти, затверджені Європейським агентством лікарських засобів (ЕМА).

Призначення АП в педіатричній практиці рекомендується здійснювати з урахуванням вікових обмежень. При шизофренії та інших психозах дозволяється застосування хлорпромазину у будь-якому віці, галоперидолу – з двох років, амісульпіриду – з 15 років, клозапіну – з 16 років, рисперидону та арипіпразолу – з шести років. Перевагу надають препаратам, які викликають менше побічних ефектів. У разі неефективності препарату в повній дозі протягом 4-6 тижнів АП змінюють. При застосуванні курсів монотерапії двома різними АП та відсутності редукції позитивних симптомів рекомендований прийом клозапіну.

Лектор звернув увагу на декілька фактів, пов'язаних із застосуванням найуживаніших АП. Галоперидол призначається для лікування гострих станів, шизофренії та гострих психозів у віці від 2 років; необхідно щоденно оцінювати наявність чи відсутність екстрапірамідних ускладнень. Початкова доза галоперидолу має становити 1-2 мг/добу з поступовим збільшенням на 2 мг кожні два дні (0,5 мг у дітей молодшого віку). Максимальна доза галоперидолу, рекомендована для дитячої практики, становить 6-8 мг/добу (оптимальна доза – 2-6 мг/добу).

Рисперидон схвалено Агентством з контролю за лікарськими засобами та харчовими продуктами США (FDA) для лікування шизофренії у дітей віком від 13 років, маніакального або змішаного епізоду – старше 10 років, поведінкових розладів при аутизмі – з 10-річного віку. При терапії психозів та БАП рекомендоване дозування 2-6 мг/добу протягом 3-6 тижнів, у разі виникнення побічних ефектів дозу слід зменшити.

FDA затвердило оланзапін для лікування шизофренії та маніакальних або змішаних епізодів у дітей віком від 13 років. Оланзапін рекомендований як препарат 2-ї лінії, оскільки має більше побічних ефектів, ніж інші нейролептики. Ефективним вважається застосування препарату в дозі 5-10 мг/добу. Куріння підвищує кліренс препарату на 40%. В осіб жіночої статі у постпубертатному віці виведення препарату знижується на 30%. Оланзапін підвищує індекс маси тіла на 7% порівняно з іншими атиповими АП, а також веде до зростання рівня тригліцеридів, що корелює з інсулінорезистентністю.

Зипразидон схвалено FDA для лікування манії у дітей старше 10 років. Період напіввиведення становить 10 годин. Слід уникати призначення препарату при порушеннях електролітного

обміну, серцевої провідності, аритміях. Зипразидон потрібно вживати під час їжі, інакше всмоктування зменшується на 40%.

Арипіпразол затверджено FDA для лікування шизофренії у дітей, старших за 13 років, маніакального або змішаного епізоду (монотерапія) та у поєднанні зі стабілізаторами настрою у дітей від 10 років. Період напіввиведення становить 75 годин. Арипіпразол є субстратом для цитохрому P450, внаслідок чого комбіноване застосування з пароксетином та флуоксетином веде до зростання рівня препарату на 50%, у той же час поєднання з карбамазепіном знижує концентрацію препарату в сироватці крові. Лікувальна доза складає 10-30 мг, початкова – 5 мг.

Кветіапін при шизофренії рекомендований FDA для застосування у дітей віком від 13 років, при маніакальному епізоді – 10 років. Період напіврозпаду препарату складає 6-12 годин. Початкова доза дорівнює 100-200 мг/добу. При біполярній депресії середня доза становить 300 мг/добу, гострій шизофренії – 400-800 мг, біполярній манії – 300-600 мг.

Амісульпірид використовується при шизофренії і гострих психозах у дітей, старших за 15 років. У педіатричній практиці дослідження оцінки ефективної дози препарату не проводилося.

Паліперидон затверджений FDA для лікування шизофренії у віці старше 13 років. Період напіввиведення препарату становить 23 години. Доза складає 6-12 мг/добу.

Клозапін рекомендований FDA для застосування при шизофренії у дітей віком від 16 років. Доведено, що препарат знижує ризик суїцидів у дорослих, а також ефективний у випадках медикаментозної резистентності.

Не існує значних відмінностей в ефективності лікування АП у дітей та дорослих (за винятком клозапіну), проте існує суттєва різниця щодо розвитку побічних ефектів. Діти та підлітки мають більш високий ризик виникнення небажаних явищ внаслідок прийому АП порівняно з дорослими. Тому для того щоб уникнути метаболічних та інших проблем зі здоров'ям, лікарі разом з пацієнтами та їх сім'ями мають проводити ретельну оцінку ризику і користі при виборі лікування АП.

П.Дж. Хоекстра (Гронінген, Нідерланди) присвятив свій виступ обговоренню ефективності АП при лікуванні неспсихотичних розладів, таких як поведінкові, тикозні розлади та розлади спектру аутизму. Він наголошує, що доказів тривалого застосування ще й досі недостатньо, існують серйозні питання безпеки, слід оцінити фінансові проблеми, а також доцільним є припинення застосування АП за відсутності такої необхідності.

Поряд із психофармакологічним лікуванням завжди повинні проводитися психосоціальні, психотерапевтичні та профілактичні заходи.

Очевидною є відмінність між стандартами надання психіатричної допомоги дітям у Європі та Україні. В світі викликають довіру та підтримку дані, які підтверджуються численними рандомізованими лонгітудинальними дослідженнями, проте чомусь в Україні досить широко використовуються препарати, які фактично не мають доказової бази, а їх призначення викликає здивування у психіатрів поза межами країни. Це стосується, наприклад, нейрометаболічних засобів. Проте препарати, визнані світом, наприклад психостимулятори, не дозволені для застосування в нашій країні, що значно звужує можливості надання якісної допомоги. Хочеться вірити, що стандарти допомоги дітям в Україні з часом відповідатимуть міжнародному рівню.