

# Психофармакотерапия от доказательной медицины



15 ноября 2018 г. секцией детской психиатрии Ассоциации психиатров Украины, Всемирной ассоциацией детской подростковой психиатрии и смежных специальностей, ГУ «Научно-исследовательский институт психиатрии Министерства здравоохранения Украины», кафедрой психиатрии и наркологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца проведен круглый стол по проблемам психотропной терапии в педиатрической практике. Гостем детских психиатров Украины был детский психиатр, магистр бизнес-администрирования, магистр гуманитарных наук, профессор кафедры психиатрии Массачусетского

Университета, заведующий специализированным отделением для подростков с тяжелыми поведенческими проблемами — **Борис Лорберг** (Вустер, США). Профессор прочитал лекцию на тему «Педиатрическая психофармакология — взгляд через объектив клинических исследований», в которой представил несколько клинических случаев и ответил на актуальные вопросы.

— **Как организована психиатрическая помощь подросткам с тяжелыми поведенческими проблемами в США?**

— В США, в разных штатах мы имеем различные модели оказания психиатрической помощи. Например, в моем штате работает специализированное отделение для оказания психиатрической помощи подросткам с тяжелыми поведенческими проблемами, я сам работаю в этом отделении. Такие отделения есть не во всех штатах. Одной из задач, стоящих передо мной, является изучение эффективности такой модели помощи и обоснование ее необходимости перед чиновниками Министерства здравоохранения. Как и в Украине, насколько мне стало известно, диалог психиатров, экспертов и чиновников зачастую осуществляется непросто. Я вынужден был пройти специальное обучение в области бизнес-администрирования для того, чтобы эффективнее влиять на менеджмент в этой сфере. Существует много противоречий между теорией, концепциями администрирования и реальным менеджментом чиновников.

— **Какие проблемы чаще всего возникают при лечении психических расстройств у детей, как обеспечить применение лекарственных средств в соответствии с принципами доказательной медицины?**

— Основная проблема — отсутствие единства между рекомендациями Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США

(FDA), результатами научных исследований, клинической практикой, общественной информацией и пониманием родителей.

Так, при высокой осведомленности клиницистов о клинике различных расстройств психики и поведения у детей и большом личном опыте применения различных лекарственных средств, они часто недостаточно информированы относительно рекомендаций. Пациенты и их родители зачастую вынуждены довольствоваться информацией, которую получают преимущественно из средств массовой информации (СМИ), они не имеют доступа к результатам клинических исследований и не осведомлены в клинических вопросах. В частности, в педиатрии и детской психиатрии родители дают согласие на применение того или иного лекарственного средства, участвуют в лечебном процессе, проводя психотерапевтические вмешательства. Родители хотят, чтобы их ребенок получал лекарственное средство, имеющее 100 % эффективность (рекомендованное FDA) и 100 % безопасность (не имеющее серьезных побочных реакций, что доказано в результате контролируемых научных исследований).

Я советую родителям пользоваться источниками информации, созданными специально для них, такими как ParentsMedGuide.org [<http://www.parentsmedguide.org/>] Американской психиатрической ассоциации (АПА) и Американской академии детской и подростковой психиатрии (AACAP) [<http://www.parentsmedguide.org/>].

# В педиатрической практике: к правовым аспектам

— **С чем чаще всего связаны сомнения родителей при выборе препарата?**

— Родители детей с психическими нарушениями считают, что при лечении должны использоваться только препараты, которые получили одобрение FDA. Но в реальности многие препараты, которые используют клиницисты, такого подтверждения не имеют. При этом в педиатрии меньше 10 % лекарственных средств имеют одобрение FDA для назначения в детской практике. Ведущие ассоциации на основании результатов контролируемых научных исследований, результатов проведенных метаанализов также рекомендуют назначение лекарственных средств, они ссылаются на специальные ранги, уровни доказательности.

Современная клиническая практика не совершенна. Конечно, желание родителей — назначение самого идеального лекарственного средства, которого зачастую просто не существует, и клинически обосновано назначение других препаратов.

— **Как можно решить эту проблему, улучшить клиническую практику?**

— Необходимо четко сформулировать потребности клинической практики, создать единые рекомендации, в основе которых лежали бы стандарты клинических исследований, сформированные на основании потребностей пациентов, результатов лечения и предостережений о безопасности препаратов, а также стратегии работы с семьями. Данные звенья должны реализовываться комплексно: в стратегии, практике и образовательных программах.

В США проделана большая работа в этом направлении. Американской академией детской и подростковой психиатрии (AACAP) было создано отдельное подразделение — Педиатрическая психофармакологическая инициатива (PPI). Ее миссия заключается в объединении усилий представителей организаций по защите прав родителей, правительственных учреждений, профессиональных организаций и исследователей для продвижения самых высоких научных стандартов в проведении педиатрических психофармакологических исследований и улучшения реальной клинической практики. Педиатрическая психофармакологическая инициатива осуществляет мониторинг новых разработок в области педиатрической психофармакологии и обеспечивает внедрение в клиническую практику соответствующих стратегий, стандартов и рекомендаций.

— **Каким образом происходит процесс одобрения FDA?**

— С момента начала своей деятельности (1906) FDA руководствовалась принципом «правды» и рассматривала доказательства действия лекарства. Начиная

с 1938 г., когда организация приобрела всем знакомое название, основным принципом рекомендаций была безопасность препарата. С 1962 года требованием для возможности рекомендации стало доказательство безопасности в сочетании с эффективностью. Начиная с 1994 г. было разрешено экстраполировать результаты исследований на взрослых в детскую практику, внося соответствующую маркировку на препарат. В ответ на это правило фармацевтическая промышленность представила сотни приложений для экстраполяции для пациентов в возрасте моложе 18 лет. К тому же в 2003 г. был принят Закон о справедливости в отношении детей, что позволило расширить исследования безопасности и эффективности назначения препаратов в педиатрической практике.

Следовательно, только с этого момента требования для утверждения педиатрических показаний стали прозрачными и должны были опираться на доказательную базу клинической эффективности. И на сегодняшний день для рекомендации препарата FDA требуется: наличие одобрения лекарственного средства для назначения при данной патологии у взрослых, хотя бы одно эффективное и доказательное испытание в детской популяции длительностью не менее 6 месяцев, с исследованием фармакокинетики для определения дозировки в зависимости от возраста.

— **Значит ли это, что требования организаций формируются на основании потребностей текущего времени?**

— В некоторой мере это действительно так. К сожалению, в истории медицины много трагических случаев. До 1906 г. практически все вещества использовались как лекарства. Например, так называемый успокаивающий сироп миссис Уинслоу для прорезывания зубов и против колик младенцев содержал морфий. Так, в результате его использования погибло много детей. Другим печальным примером является эликсир сульфаниламида, содержащий ядовитый растворитель диэтиленгликоль, который в 1937 г. привел к летальному исходу 107 человек, многие из которых были детьми.

Кроме того, такие катастрофы в терапевтической практике вызвали необходимость установления безопасности лекарственных средств до начала маркетингового процесса. В 1962 г. «Талидомидная катастрофа», приведшая к гибели или инвалидизации от 8 до 12 тыс. детей, стала причиной принятия поправки Кефаувера-Харриса. Фармацевтическая промышленность в результате принятой юридической нормы больше не могла продавать лекарства, эффективность которых не изучалась. В частности, условие «Доказательство эффективности» предусматривало, что «препараты могут

назначаться только при тех симптомах и нозологиях, только тем группам пациентов, для которых соответствующая рекомендация была внесена в инструкцию».

**— Какие на сегодняшний день основные особенности назначения антипсихотических препаратов детям?**

— Известно, что до 2010 г. в ответ на правило «Об экстраполяции результатов исследований у взрослых на детей» (1994) фармацевтическая индустрия выпустила более 430 разных лекарственных средств. Для более чем половины представленных в разделе молекул не было сведений, подтверждающих их эффективность и безопасность в педиатрической практике.

Мы и сейчас сталкиваемся с проблемой назначений в педиатрической практике веществ, которые не продемонстрировали эффективность и безопасность в контролируемых клинических исследованиях у детей, применение которых несет реальную угрозу. Для защиты детей в декабре 2003 г. был принят «Закон о справедливости в исследованиях детей» (PREA). Согласно этому нормативному документу, при одобрении любого лекарственного средства у взрослых в заявке на патент требуется включение данных о безопасности и эффективности в педиатрической практике. В 2012 г. Конгрессом эти требования закона были пересмотрены и подтверждены.

Таким образом, действующее законодательство позволяет FDA запрашивать или требовать, чтобы фармацевтическая промышленность проводила исследования для оценки безопасности и эффективности лекарств в педиатрической популяции. В настоящее время требования к утверждению FDA для педиатрических показаний являются едиными, прозрачными и клинически значимыми, что крайне важно.

**— Где можно ознакомиться с информацией о лекарственном средстве?**

— Как известно, ознакомиться с информацией о препарате можно в инструкции к нему. Это фактически общественное раскрытие информации научных исследований. Следовательно, она содержит данные: о химическом составе лекарственного средства, показаниях к применению и противопоказаниях, побочных эффектах, взаимодействии с другими лекарственными средствами, фармакодинамике, рекомендациях по режиму дозирования.

**— В частности, в инструкции по применению лекарственного средства должна ли содержаться информация об одобрении FDA?**

— Нет. Это совсем другой вопрос. Инструкция к препарату затрагивает, в частности, медицинский аспект. Утверждение FDA касается несколько других областей: деловых и юридических операций, фармацевтических исследований и общественного здравоохранения.

Рекомендации FDA в большей степени регулируют промоцию лекарственных средств фармацевтическими компаниями и не имеют целью регулирование медицинской практики. К тому же они не отражают все возможные указания к назначению.

**— Где возможно найти информацию об одобрении FDA?**

— Информация об одобрении FDA полностью доступна на официальном сайте организации. К тому же подобные данные могут появляться и в средствах массовой информации. Узнавая о препарате из последних источников, родители часто начинают беспокоиться о целесообразности его назначения, что вызывает недопонимание между ними и врачами.

**— Препараты детям назначаются на основании доказательной медицины, как и взрослым. Каким образом оценивается качество доказательных данных о лекарственном средстве?**

— В 2007 г. PPI разработала системную классификацию, одобренную Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), для оценки качества доказательств и рекомендаций по лечению. В качестве руководства в данной классификации используется ранговая шкала GRADE. Рейтинг GRADE основан на типе исследования. Следовательно, выделяются четыре уровня качества доказательств:

1. Высокий — несколько высококачественных исследований с согласованными результатами или одно большое высококачественное, многоцентровое исследование (*уровень А*).

2. Умеренный — одно высококачественное исследование или несколько с некоторыми ограничениями, кроме того, в дальнейшем такие исследования могут изменить оценку (*уровень В*).

3. Низкий — как минимум одно исследование с серьезными ограничениями (*уровень С*).

4. Очень низкий — по меньшей мере одно исследование с очень серьезными ограничениями; никаких прямых научных данных; экспертное мнение; любая оценка эффекта очень неопределенная (*уровень D*).

Данная систематика не оценивает эффективность и безопасность лекарственного средства, не позволяет делать выводы о том, что один препарат безопаснее или эффективнее другого. В частности, ранжирование по GRADE проводится для информирования врачей о существующей доказательной базе лекарственного средства, вероятности того, что точка зрения на его эффективность и безопасность в дальнейшем будет пересмотрена.

**— Рекомендации FDA существенно отличаются от рекомендаций регуляторных органов в странах Европейского Союза, Украине. Министерство здравоохранения Украины рекомендовало врачам непосредственно использовать Международные протоколы и стандарты помощи в своей клинической практике. Насколько обоснованным является использование в детской практике нейролептиков?**

— В США нейролептики в педиатрической практике используются довольно часто. Так, после 2003 г. на основании данных клинических исследований, проведенных в детской популяции, были одобрены антипсихотики нового поколения. Конвенционные нейролептики были рекомендованы на основании других, менее жестких



Участники круглого стола

требований, в том числе предоставления доказательств эффективности и безопасности их применения. Результаты исследования эффективности и безопасности указанных препаратов экстраполированы из исследований взрослых пациентов.

Подобным образом было одобрено применение при психозах галоперидола детям старше 3 лет и хлорпромазина — старше 1 года. Однако при последующих исследованиях этих лекарственных препаратов у детей были получены ограниченные доказательства их эффективности, а также информация о неприемлемом уровне побочных эффектов при применении у пациентов младше 18 лет.

Кроме того, до настоящего времени отсутствуют данные исследований у детей старше 2 лет, которые подтверждают эффективность прохлорперазина или тиоридазина. Интересно, что, несмотря на доказанную эффективность и хорошую переносимость молиндона у детей от 12 до 18 лет, а также наличие экстраполированного разрешения FDA, производство данного лекарственного средства фармакологическими фирмами было прекращено.

У детей до 18 лет более эффективными, чем антипсихотики первого поколения, оказались антипсихотики нового поколения. Так, у подростков старше 10 лет арипипразол и кветиапин были одобрены для лечения острой мании при биполярном расстройстве первого типа, у подростков старше 13 лет оланзапин, кветиапин, рисперидон рекомендованы для лечения шизофрении и биполярного расстройства первого типа.

В клинической практике были пересмотрены критерии для диагностики психозов у детей, многие случаи расстройств, рассматриваемые ранее (такие как детская шизофрения), стали квалифицироваться как первичные расстройства развития. У детей после 5–6 лет рисперидон и арипипразол были одобрены при возбуждении и агрессивном поведении при аутизме.

В приведенной таблице представлена информация о возрастных особенностях и конкретных показаниях к назначению нейролептиков, а также уровнях их доказательности.

— **Что для Вас является первоочередным при выборе препаратов в детской практике?**

— Во-первых, это уровень эффективности, во-вторых, острота состояния пациента, в-третьих, безопасность препарата. Например, когда пациент с психическими нарушениями амбулаторного регистра, я выбираю препарат более «мягкого действия» (с менее выраженной эффективностью, но более высокой безопасностью), отдаю предпочтение атипичным антипсихотикам. Когда есть возбуждение, я назначаю более «сильные» лекарственные средства.

— **Какой все-таки антипсихотик оптимально использовать у детей?**

— Чтобы ответить на этот непростой вопрос, я обращаюсь к результатам новейших масштабных исследований. В частности, сравнение эффективности и безопасности антипсихотиков при раннем начале психозов было проведено в метаанализе Pagsberg et al. (2017).

Исследователи оценили результаты 12 исследований длительностью от 6 до 12 недель с участием 2 тыс. 158 детей в возрасте от 8 до 19 лет. Была доказана эффективность применения у детей: арипипразола, рисперидона, оланзапина, азенапина, палипиридола, кветиапина, молиндона и зипрасидона. Терапия арипипразолом переносится у детей до 13 лет лучше, чем другими антипсихотиками. Кветиапин лучше в сравнении с другими препаратами переносится в подростковом возрасте. Оланзапин более эффективен при биполярном расстройстве у подростков и имеет меньший риск экстрапирамидных и связанных с пролактинемией побочных эффектов.

Таблица. Антипсихотические препараты, одобренные FDA для использования у детей

Препарат	Возраст	Показания	Уровень доказательности
Арипразол	Старше 6 лет	Возбуждение на фоне аутизма	A
	Старше 10 лет	Биполярное расстройство I типа (БР-I)	A
	Старше 13 лет	Шизофрения	A
Оланзапин	13–17 лет	БР-I, шизофрения	A
Кветиапин	10–17 лет	БР-I, шизофрения	A
Рisperидон	Старше 5 лет	Возбуждение на фоне аутизма	A
	Старше 10 лет	БР-I	A
	Старше 13 лет	Шизофрения	A
Хлорпромазин	1–12 лет	Психоз, шизофрения, возбуждение на фоне аутизма, расстройства поведения	C
Галоперидол	Старше 3 лет	Психоз, шизофрения, расстройства поведения, синдром Туретта	B
Молиндон	Старше 12 лет	Шизофрения	B
Прохлорперазин	Старше 2 лет	Шизофрения, тревога	D
Тиоридазин	Старше 2 лет	Шизофрения резистентная	D

Данные метаанализа также указали на меньшую эффективность по сравнению с другими антипсихотиками зипрасидона и азенапина. Клиническая эффективность азенапина была неопределенной.

— С учетом того, что в Украине достаточно часто используется рisperидон, не могли бы Вы рассказать о его эффективности в сравнении с другими атипичными антипсихотиками, например с оланзапином?

— Принятие мною решение относительно выбора антипсихотического препарата представляет собой интеграцию результатов исследований с моей клинической практикой. Родителям я могу объяснить, что препарат не показал эффективности в исследованиях, но в моей клинической практике я вижу обратное. Но предупреждаю всегда о том, что я могу ошибаться.

Что касается сравнения рisperидона с оланзапином, то весьма трудно с точки зрения эффективности отдать предпочтение одному из этих лекарственных средств на основании результатов сравнительных контролируемых исследований. И оланзапин, и рisperидон вполне можно назначать в педиатрической практике.

Относительно безопасности их использования, то оланзапин имеет меньший риск экстрапирамидных эффектов и связанных с пролактинемией побочных реакций, но большую степень развития метаболического синдрома.

У детей метаболический синдром выражен меньше, чем у взрослых, что позволяет использовать данное лекарственное средство, во всяком случае, не менее широко, чем у молодых взрослых. Метаболический синдром более выражен у лиц с конституциональной склонностью к ожирению, поэтому этот побочный эффект у них может проявляться и при использовании других атипичных антипсихотиков. Еще раз хочу подчеркнуть, что принимать решение врач должен всегда самостоятельно и на основании результатов исследований, а также собственного клинического опыта.

В заключение разговора хочу признаться, что я был приятно удивлен высоким уровнем предметной и профессиональной подготовки участников данного круглого стола.

Подготовила **Юлия Крамар**