

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ: ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

Родители часто чувствуют неловкость по поводу применения медикаментозного лечения для того, чтобы изменить поведение или эмоции детей; учителя и специалисты по психическому здоровью могут ощущать то же самое. Эта озабоченность понятна и отчасти оправдана. Например, детям с генерализованной недостаточной обучаемостью могут в течение долгих периодов давать высокие дозы нейролептиков, тщетно пытаясь подавить у них трудное поведение. Верно то, что психотропные препараты можно применять неразумно, но важно также помнить, что подходящие дозы, используемые по соответствующим показаниям, могут дать огромные преимущества. Продолжающееся использование некоторыми журналистами при описании доказательного лечения таких терминов, как «химическая дубинка» и «химическая смирительная рубашка», неточно и бесполезно.

Прописывать лекарства детям - не просто вопрос уменьшения взрослой дозы пропорционально весу тела ребенка. Между детьми и взрослыми имеются фармакокинетические и фармакодинамические различия, и поэтому педиатрическая психофармакология отличается от психофармакологии взрослых и количественно и качественно.

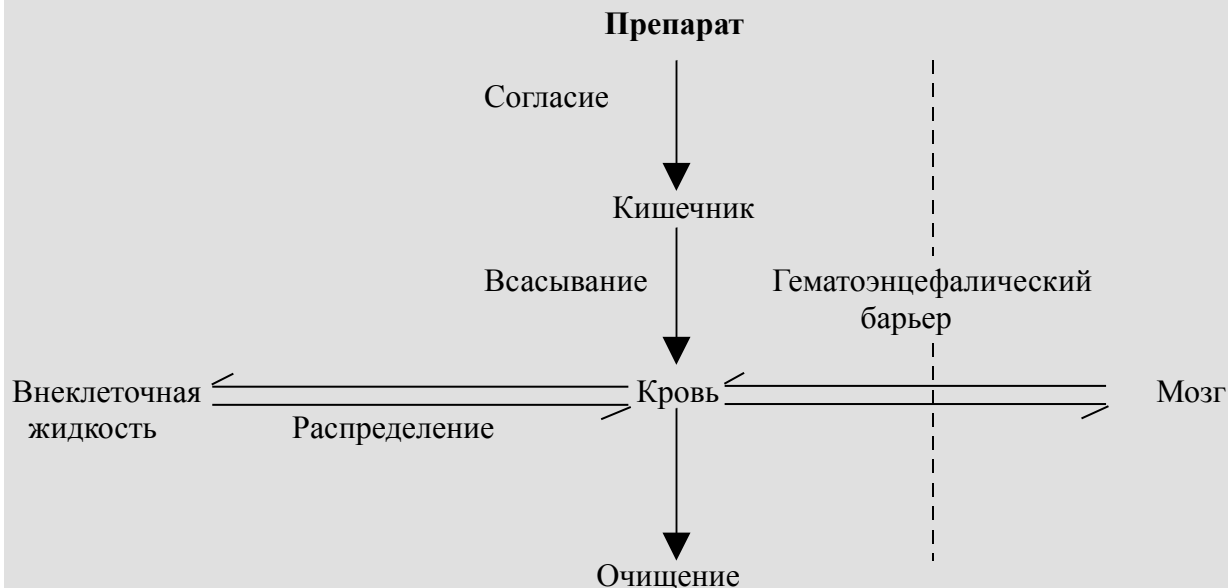
Фармакокинетика

Взаимоотношения между прописанной дозой и эффективной концентрацией в мозге зависят от нескольких фармакокинетических факторов (вставка 34.1). Для каждого из этих факторов имеют значение моменты, связанные с развитием. *Согласие* может больше зависеть от мотивации родителей и учителей, а не от мотивации ребенка. На *всасывание* может влиять тот факт, что у детей кислотность желудка, как правило, ниже. Это снижает скорость всасывания кислотных препаратов, таких, например, как трициклические (поскольку в жирорастворимой неионизированной форме находится меньше препарата). У детей особенно активна печень, поэтому *клиренс (очистение)* метаболизируемых печенью препаратов быстрый. Это приводит к усилению нормального эффекта «первого прохода», т.е. особенно высокая доля лекарственного препарата, всасываемого кишечником, элиминируется печенью из системы воротной вены еще до того, как он достигает большого круга кровообращения. На *распределение* влияет относительно высокая доля внеклеточной жидкости у маленьких детей; большее отведение лекарственного препарата во внеклеточную жидкость имеет тенденцию уменьшать его количество в крови и мозге. У детей *гематоэнцефалический барьер* более проницаем, чем у взрослых, поэтому препараты легче могут через него проходить, но более легкий доступ к мозгу может быть отчасти сведен на нет более высокой концентрацией в спинномозговой жидкости связывающих препараты протеинов.

Разнообразные фармакокинетические различия между детьми и взрослыми тянут в противоположные направления, при этом более быстрый клиренс, более медленное всасывание и больший объем распределения у детей снижают биодоступность, а большая гематоэнцефалическая проницаемость – повышает. Часто преобладает эффект быстрого печеночного клиренса, в результате дозы психотропных препаратов на единицу веса для детей - на 50-100% выше, чем для взрослых. Необходимость относительно высоких доз снижается по мере того, как дети становятся старше, довольно резко падая в районе полового созревания. Начиная со среднего и позднего подросткового возраста, дозировка препарата следует взрослым нормам. Уровень в крови полезен для того, чтобы подобрать дозировку некоторых препаратов, например трициклических или лития, но ничего не дает в отношении других препаратов, например стимуляторов. Реакции детей на медикаментозное лечение сильно различаются, так что прописываемую дозировку необходимо подбирать главным образом применительно к клиническому эффекту, рассматривая рекомендуемые дозировки препарата (и рекомендуемые уровни в крови) как полезные ориентиры, а не как жесткие границы. Поскольку подходящую дозировку трудно предсказать заранее, имеет

смысл начинать с малой дозы и медленно ее наращивать. Прием всей дозы один раз в день улучшает согласие, но для ослабления остаточных и пиковых (peak and trough) эффектов может понадобиться разделить дозу.

Вставка 34.1 Фармакокинетика



Фармакодинамика

Как только препарат достиг мозга, его действие зависит от того, как он взаимодействует с соответствующими рецепторами. В процессе развития происходят большие изменения числа и относительной доли рецепторов разного типа. Поскольку одно вещество может активизировать множество типов рецепторов и поскольку действие этих разных типов рецепторов может заметно различаться, возрастные изменения баланса между типами рецепторов могут привести к тому, что действие одного и того же вещества на детей и взрослых может сильно различаться. Возможно, именно поэтому стимуляторы у взрослых могут вызывать эйфорию, а у детей – нет, у детей они скорее вызовут дисфорию. Психотропные препараты, действующие у взрослых, не обязательно действуют у детей, и наоборот. Более того, известные взрослым психиатрам лекарства от одного класса расстройств детскими психиатрами могут использоваться совсем для другого класса расстройств. Например, трициклические препараты хорошо действуют при депрессии взрослых, но не при депрессии детского возраста, однако относительно малые дозы трициклических препаратов можно применять для лечения гиперактивности и энуреза детского возраста.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ: СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ГРУППЫ ПРЕПАРАТОВ

Стимуляторы

Метилфенидат, или дексамфетамин, обычно является препаратом выбора при лечении тяжелой и устойчивой гиперактивности. Пемолин изъят из-за риска повреждения печени. Показания и побочные эффекты детально обсуждаются в главе 5. Стимуляторы оказывают мощное действие: обычно они уменьшают гиперактивность более чем на одно стандартное отклонение. Поскольку у большинства детей, которых лечат стимуляторами, гиперактивность выше средней на два или три стандартных отклонения, обычно стимуляторы уменьшают гиперактивность, а не ликвидируют ее, подчеркивая необходимость также и в образовательной, и в поведенческой помощи.

Когда гиперактивности сопутствуют проблемы с поведением, лечение стимуляторами часто улучшает как гиперактивность, так и проблемы с поведением; улучшают ли стимуляторы также проблемы с поведением независимо от какого-либо действия на гиперактивность, - неясно.

Тот факт, что у стимуляторов короткий период полужизни и продолжительность действия может быть преимуществом: утренние и дневные дозы улучшают внимание во время учебы в школе и при выполнении домашних заданий, но к вечеру нежелательное подавление аппетита и сна проходят, позволяя ребенку восполнить потребление пищи, а затем уснуть. Недостатки короткого периода полужизни включают колеблющуюся эффективность в течение дня и ухудшение симптомов поздним днем или ранним вечером вследствие эффекта «отдачи». Если это причиняет неприятности, существуют доступные препараты с замедленным высвобождением.

Стимуляторы также могут помочь при гиперактивности у детей с проблемами аутистического спектра или с генерализованной недостаточной обучаемостью, но иногда ценой ухудшения повторяющегося поведения (см. главы 4 и 24). Поскольку стимуляторы могут провоцировать или усиливать тики, некоторые клиницисты избегают применять стимуляторы у детей с тиковым расстройством или веской историей тиковых расстройств в семье, используя вместо этого клонидин или имипрамин; другие клиницисты все же выбирают стимуляторы как лечение первого плана, применяя, если возможно, низкие и умеренные дозы, и тщательно наблюдают, не усиливаются ли тики.

Наиболее эффективные при лечении гиперактивности стимуляторы оказывают смешанное адренергическое и дофаминергическое действие. Неясно, однако, дает ли это полезный ключ к патогенезу гиперактивности, поскольку у антигиперактивных препаратов других классов совсем другое фармакологическое действие.

Клонидин

Специфический альфа-2 агонист, который может уменьшать гиперактивность и деструктивное поведение у детей с СДВГ. Как правило, менее эффективен, чем стимуляторы, особенно при лечении невнимательности. Улучшает ли клонидин тики – данные об этом противоречивы. Для проявления терапевтических плодов клонидина может потребоваться несколько месяцев. Седативный эффект и дисфория могут составить проблему. Поскольку описано действие на сердце, рекомендуется, как и при приеме трициклических антидепрессантов, контролировать ЭКГ. Чтобы избежать синдрома отмены, прекращение приема должно быть постепенным.

Трициклические антидепрессанты (ТЦА)

Ночной энурез можно лечить низкими или умеренными дозами ТЦА (например, 25-75 мг имипрамина перед сном), хотя почти всегда предпочтительней вместо него использовать поведенческие подход или десмопрессин (см. главу 17). Можно также малыми дозами ТЦА лечить гиперактивность, если стимуляторы не помогли или противопоказаны. (см. главы 5 и 14). Показано, что кломипрамин – ТЦА, действующий главным образом на обратный захват серотонина, – в полной дозировке полезен при обсессивно-компульсивном расстройстве (см. главу 13). Судя в большей степени по данным, полученным на взрослых, ТЦА могут быть также полезны при паническом расстройстве. Могут ли ТЦА играть роль при лечении депрессии у детей и подростков, остается спорным: метаанализы не поддерживают такую практику, так что она не рекомендуется.

В малых дозах, которые применяются при лечении энуреза и гиперактивности, у ТЦА относительно мало побочных эффектов. Однако обычные побочные эффекты при высоких дозах – сухость во рту, головная боль, седативный эффект и недомогание. Имеется также риск сердечных аритмий и внезапной смерти, особенно при приеме дезипрамина. Для снижения этого риска, прежде чем приступить к чему-либо большему, чем лечение низкими дозами, следует провести ЭКГ, чтобы проверить, что нет ранее существовавших аритмий или проблем с сердечной прово-

димостью. По мере того, как доза прогрессивно увеличивается, следует и дальше собирать ЭКГ, чтобы мониторировать предупреждающие признаки удлинения интервалов P-R и Q-T.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Доказана их ценность при лечении обсессивно-компульсивного расстройства у молодых людей (см. главу 13). Что касается лечения депрессии в детском и подростковом возрасте, ограниченные данные клинических испытаний позволяют полагать, что они могут быть эффективны, но остается неясным, компенсирует ли польза возможный ущерб, такой как повышенный риск самоповреждения или суицида; инструкции британского правительства не поддерживают применение каких-либо других СИОЗС, помимо флюоксетина, у детей и подростков с депрессией. Данные о том, что СИОЗС могут быть полезны при некоторых тревожных расстройствах и элективном мутизме, также ограничены (главы 9 и 15). Обычные побочные эффекты включают тошноту, рвоту, ажитацию, бессонницу и головные боли.

Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)

Доступность моклобемида - селективного и обратимого ИМАО, сделала препараты этого класса более легкими и безопасными для назначения, поскольку теперь неблагоприятные взаимодействия с нормальной диетой стали маловероятны. ИМАО могут быть полезны при лечении гиперактивности и резистентной депрессии.

Нейролептики

Особенно полезны при лечении детей и подростков с психотическими и тикозными расстройствами (см. главы 22 и 14). Иногда полезны у детей с расстройствами аутистического спектра и генерализованной недостаточной обучаемостью (см. главы 4 и 24). Имеются ограниченные данные о том, что малые дозы нейролептиков (в особенности, атипичных нейролептиков) могут увеличить эффект при лечении СДВГ стимуляторами. Однако, учитывая неопределенность и риск побочных эффектов, это сочетание, вероятно, следует пробовать только в специализированных клиниках. Нейролептики неуместны при длительном лечении агрессивного поведения детей с генерализованной недостаточной обучаемостью (см. главу 24).

Нейролептики всегда следует применять со значительной осторожностью из-за потенциально серьезных побочных эффектов. Седативный эффект может мешать обучению. В течение нескольких первых недель лечения нейролептики обычно вызывают экстрапирамидные побочные эффекты, такие как острые дистонические реакции и паркинсонизм; этот риск ниже у атипичных нейролептиков. При использовании типичных нейролептиков, таких как галоперидол, есть доводы в пользу профилактического назначения антимускариновых препаратов, таких как бензгексол, для предотвращения экстрапирамидных реакций. Примерно через шесть недель антимускарин можно отменить, потому что он редко требуется больше этого времени и при длительном применении часто приносит больше вреда, чем пользы. При лечении резистентной шизофрении может быть очень полезен атипичный нейролептик клозапин, но помимо этого его мало используют, потому что он может вызывать патологические изменения крови, особенно у детей.

Редкая, но потенциально фатальная опасность - злокачественный нейролептический синдром. Четыре кардинальных признака полного синдрома – лихорадка, мышечная ригидность, психические изменения, например легкая спутанность, и признаки вегетативной дисфункции, такие как бледность, выделение пота и дрожь. Анализ крови могут показать возрастание креатинфосфокиназы и лейкоцитоз. Поскольку ранние симптомы могут менее чем за 48 часов привести к гипертермии, ригидности, циркуляторному коллапсу и множественной органной недоста-

точности, очевидно, что совершенно необходимо тщательно наблюдать за каждым ребенком, у которого во время приема нейролептиков развиваются подозрительные симптомы, и немедленно прервать медикаментозное лечение, если представляется, что подозрения подтвердились. Полный синдром требует интенсивного ухода и мышечных релаксантов.

Длительное лечение нейролептиками может приводить к появлению дискинезии, которая может быть необратимой, даже если прекратить медикаментозное лечение. Риск этих поздних дискинезий имеет отношение к пожизненному приему и может еще больше возрасти, если антимускариновые препараты также назначаются на долгие периоды. Недостаточно данных, подтверждающих частые заявления о том, что при неврологических повреждениях риск поздних дискинезий также возрастает.

Литий

Широко используется для лечения и профилактики биполярного аффективного расстройства у взрослых, и, вероятно, имеет подобную же ценность у молодых людей. Возможно, что литий может также играть роль при лечении серьезных вспышек агрессии, которые вызываются минимальной провокацией и не поддаются соответствующему психологическому управлению. Дозировку лития подбирают так, чтобы его уровень в образцах плазмы, взятых через 12 часов после последнего приема, достигал около 0,7-1,0 ммоль/литр. Обычные побочные эффекты включают тошноту, мелкий тремор, жажду, полиурию и энурез. Поскольку имеется риск гипотиреоза, вначале и в течение лечения следует проводить проверку тиреоидной функции. Стандартный мониторинг функции почек, вероятно, не нужен. Чрезмерная дозировка ведет к потенциально фатальной интоксикации. Типичные ранние признаки - крупный тремор, прогрессирующие желудочно-кишечные нарушения и легкая спутанность. Поскольку предупреждающие признаки интоксикации у детей с генерализованной недостаточной обучаемостью могут быть менее выраженными, в этой группе литий необходимо применять с особенной осторожностью.

Антиэпилептические препараты в качестве психотропных

Для предотвращения рецидивов биполярного аффективного расстройства вместо лития можно применять карбамазепин и вальпроат натрия. За исключением этого, нет достаточных доказательств тому, что анти-эпилептические препараты улучшают эмоциональные или поведенческие проблемы у детей без эпилепсии (даже если у них есть небольшие аномалии ЭЭГ). У детей с явными припадками анти-эпилептические препараты могут оказывать и положительное, и отрицательное действие: уменьшение припадков иногда улучшает психическое здоровье, но анти-эпилептические препараты могут также вызывать седативный эффект, раздражительность и гиперактивность.

Бензодиазепины, антигистамины и другие легкие транквилизаторы

Несмотря на то, что, вероятно, детям чаще всего прописывают эти психотропные препараты, возможно также, что они меньше всего обоснованы. Долгосрочные проблемы со сном или проблемы, связанные с тревогой, гораздо с большей вероятностью поддаются психологическим подходам. Иногда бензодиазепины могут быть полезны при лечении интенсивной острой тревоги, например перед медицинской процедурой (тем не менее, все же лучше заблаговременно десенсибилизировать детей, если им предстоит неоднократно сталкиваться с пугающими процедурами или ситуациями).

ДИЕТА

Доктора прописывали диеты на протяжении тысячелетий, и диеты остаются важным лечением широкого спектра соматических проблем, в т.ч. экземы, мигрени, фенилкетонурии и трудноизлечимой эпилепсии. Может понадобиться избегать определенных пищевых продуктов - потому что они запускают аллергические реакции или потому что у них неблагоприятное воздействие иного рода. Один из примеров неаллергического действия: конские бобы (*Vicia fava*) содержат окисляющие вещества, которые взаимодействуют с унаследованной ферментной недостаточностью, провоцируя у индивидуумов с фавизмом гемолитические кризы. Когда неясно, каким образом конкретный пищевой ингредиент оказывает неблагоприятное воздействие, лучше говорить о пищевой *непереносимости*, а не о пищевой *аллергии*.

Запускает ли пищевая непереносимость детские психиатрические проблемы? Фейнгольд (Feingold) предположил, что гиперактивность и проблемы с обучением связаны с пищевыми добавками и естественными салицилатами. Для избегания этих веществ была широко принята диета Фейнгольда, но, как правило, в контролируемых испытаниях не было доказательств ее особенной эффективности. Больше доказательств эффективности подхода, основанного на диете «немногих пищевых продуктов». Дети исходно начинают с очень ограниченной диеты, исключаящей не только добавки, но и многие естественные пищевые продукты, в т.ч. молочные и мучные продукты и большинство фруктов. Если через две или три недели нет улучшения, от диеты отказываются. Подход «немногих пищевых продуктов» действует только у некоторых детей.

Если на диете с немногими пищевыми продуктами поведение действительно улучшается, исключенные пищевые продукты повторно вводятся по одному, чтобы установить, какой из них запускает проблемы с поведением. В некоторых случаях, чтобы установить, действительно ли конкретный пищевой продукт меняет дело, можно провести двойные слепые испытания. Контролируемые оценивания действительно позволяют полагать, что при этом подходе можно выявить пищевые продукты, ухудшающие поведение детей. Нет одного виновника - различные дети не переносят различные пищевые продукты, и многие дети не переносят несколько пищевых продуктов. Распространенными виновниками являются добавки, но также и молочные продукты, шоколад, пшеница, апельсины, томаты и яйца. Для ребенка необычно реагировать только на добавки; большинство детей, чувствительных к добавкам, чувствительны также и к одному или нескольким естественным пищевым продуктам. Хотя диету часто считают лечением от гиперактивности, дети, которым помогает подход «немногих пищевых продуктов» обычно становятся не только менее гиперактивными, но и менее раздражительными и деструктивными. Поможет ли такой же подход детям, которые были раздражительными и оппозиционными, но не гиперактивными, - неясно.

Подход немногих пищевых продуктов – тяжелая работа для всех заинтересованных лиц, и не все дети и родители могут довести его до конца. Готовить специальную еду неделями подряд – это больше того, с чем могут справиться некоторые занятые родители, а покупать специальные пищевые продукты может быть также и очень дорого. Более того, немного резона приступать к этому подходу, если вероятно, что ребенок будет часто жульничать, воруя из холодильника, покупая запрещенные пищевые продукты или съедая школьные завтраки других детей! Можно ли заранее предсказать, каким детям, вероятно, поможет диета? К сожалению, это невозможно предсказать по анализам крови или кожным тестам (не говоря о более сомнительных тестах, таких как анализ волос или лоза экстрасенса). Два клинических признака указывают на хороший эффект: во-первых, то, что родители раньше замечали реакции на пищевые продукты, и, во-вторых, то, что у детей имеется тяга к конкретным пищевым продуктам (ими могут оказаться пищевые продукты, запускающие поведенческие проблемы). Наблюдения родителей и стремление ребенка можно использовать для разработки нестандартной диеты исключения; если поведение улучшается, исключенные пищевые продукты вводятся повторно один за другим, чтобы установить виновника. Как этот сокращенный подход соотносится с подходом немногих пищевых продуктов, еще надо формально оценить.

ДРУГОЕ ФИЗИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Электросудорожная терапия (ЭСТ) у детей применяется редко и не оценена в достаточной мере. Может рассматриваться, когда тяжелую депрессию или кататонию не удалось смягчить соответствующим медикаментозным лечением.

Хирургия. Психохирургия у детей не показана, но стоит отметить, что успешная хирургия при эпилепсии может вылечить детей не только от припадков, но и от сопутствующих поведенческих проблем. Например, гемисферэктомия у детей с гемиплегией и трудноизлечимыми припадками часто облегчает не только припадки, но также и гиперактивность, и раздражительность. Остается неясным, происходит ли это поведенческое улучшение из устранения припадков, отмены анти-эпилептических препаратов или от удаления дисфункциональной мозговой ткани.

Обзоры по теме

Heyman I., Santosh P. (2002) Pharmacological and other physical treatments In: Rutter M., Taylor E. (eds) *Child and Adolescent Psychiatry*, 4th edition. Oxford: Blackwell Science, pp. 998-1018.

Riddle M.A. et al. (2001) Pediatric psychopharmacology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42, 73-90.

Дополнительное чтение

Committee on Toxicity of Food (2000) Adverse reactions to food and food ingredients. Department of Health, London.

Kutcher S. (2002) *Practical Child and Adolescent Psychopharmacology*. Cambridge University Press, Cambridge.