

# Принципы применения психотропных лекарственных препаратов у детей и подростков

**Benedetto Vitiello\***

Перевод на русский

Переводчик: Константин Мужановский

Редактор: Доленко Ольга, Марценковский Дмитрий



Benedetto Vitiello MD

Chief, Child and Adolescent Treatment and Preventive Intervention Research Branch, National Institute of Mental Health & Professor (adjunct) of Psychiatry, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA

Conflict of interest: none reported.

\*The opinions and assertions contained in this chapter are the private views of the author and are not to be construed as official or as reflecting the views of the US National Institute of Mental Health, the National Institutes of Health, or the Department of Health and Human Services.

This publication is intended for professionals training or practicing in mental health and not for the general public. The opinions expressed are those of the authors and do not necessarily represent the views of the Editor or IACAPAP. This publication seeks to describe the best treatments and practices based on the scientific evidence available at the time of writing as evaluated by the authors and may change as a result of new research. Readers need to apply this knowledge to patients in accordance with the guidelines and laws of their country of practice. Some medications may not be available in some countries and readers should consult the specific drug information since not all dosages and unwanted effects are mentioned. Organizations, publications and websites are cited or linked to illustrate issues or as a source of further information. This does not mean that authors, the Editor or IACAPAP endorse their content or recommendations, which should be critically assessed by the reader. Websites may also change or cease to exist.

©IACAPAP 2012. This is an open-access publication under the [Creative Commons Attribution Non-commercial License](#). Use, distribution and reproduction in any medium are allowed without prior permission provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. Send comments about this book or chapter to [jmreyATbigpond.net.au](mailto:jmreyATbigpond.net.au)

Suggested citation: Vitiello B. Principles in using psychotropic medication in children and adolescents (edition in Russian, Dolenko O, Martsenkovskiy D, eds). In Rey JM (ed), *IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health*. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions 2012.

**П**сихотропные лекарственные средства (медикаменты, используемые для лечения психических расстройств) все больше и больше находят применение в детской и подростковой психиатрии. Стого момента, как по счастливой случайности Бредли в 1937 г. открыл влияние амфетаминов на гиперактивность у детей, и до многоцентровых клинических испытаний 2000-х годов, педиатрическая психофармакология постепенно становилась одновременно и активной зоной исследований, и, по меньшей мере в некоторых странах, распространенной клинической практикой. Она также была предметом постоянных дискуссий и противоречий, как среди общественности, так и среди экспертов в области здравоохранения, особенно по вопросам целесообразности и безопасности применения медикаментов для лечения эмоциональных и поведенческих проблем в период развития. За исключением медикаментов, используемых для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), которые с самого начала были представлены для применения в педиатрии, и только потом начали использоваться в лечении взрослых, психотропные препараты первоначально разрабатывались для лечения депрессии, тревоги, мании или психозов у взрослых, а потом начали применяться в отношении детей, страдающих данными расстройствами. Постепенно росло беспокойство, не только в отношении обоснованности использования диагностических категорий по отношению к детям и безопасности, но и распространения на детей выводов, полученных от наблюдения над взрослыми.

Исследования в области педиатрической фармакологии позволили лучше понять пользу и риски применения в лечении детей некоторых психотропных препаратов, таких как стимуляторы и антидепрессанты. Однако для многих других медикаментов современная база знаний все еще остается недостаточно полной. Особенно это касается их длительного применения. В психиатрии лекарственные препараты редко способны полностью излечивать, так как многим расстройствам свойственно хроническое рецидивирующее течение, часто требующее длительного лечения, таким образом, на передний план выходят проблемы стойкости терапевтического эффекта и безопасности длительной подверженности воздействию психотропных средств в период быстрого развития. Возникает также вопрос – действительно ли лечение в детском возрасте приведет к более качественному функционированию и будет способствовать более благоприятному отдаленному прогнозу. К сожалению, контролируемые клинические испытания, как правило, ограничиваются всего лишь несколькими месяцами лечения, а документальное подтверждение длительного терапевтического эффекта методологически очень сложно.

Целью этой главы является представление ключевых элементов, касающихся терапевтического использования психотропных лекарственных средств у детей и подростков, а также знакомство клиницистов с общими принципами фармакотерапии психиатрических расстройств в период развития. Для более детального ознакомления со специфическими медикаментами мы рекомендуем читателям обратиться к соответствующим главам, посвященным конкретным расстройствам.



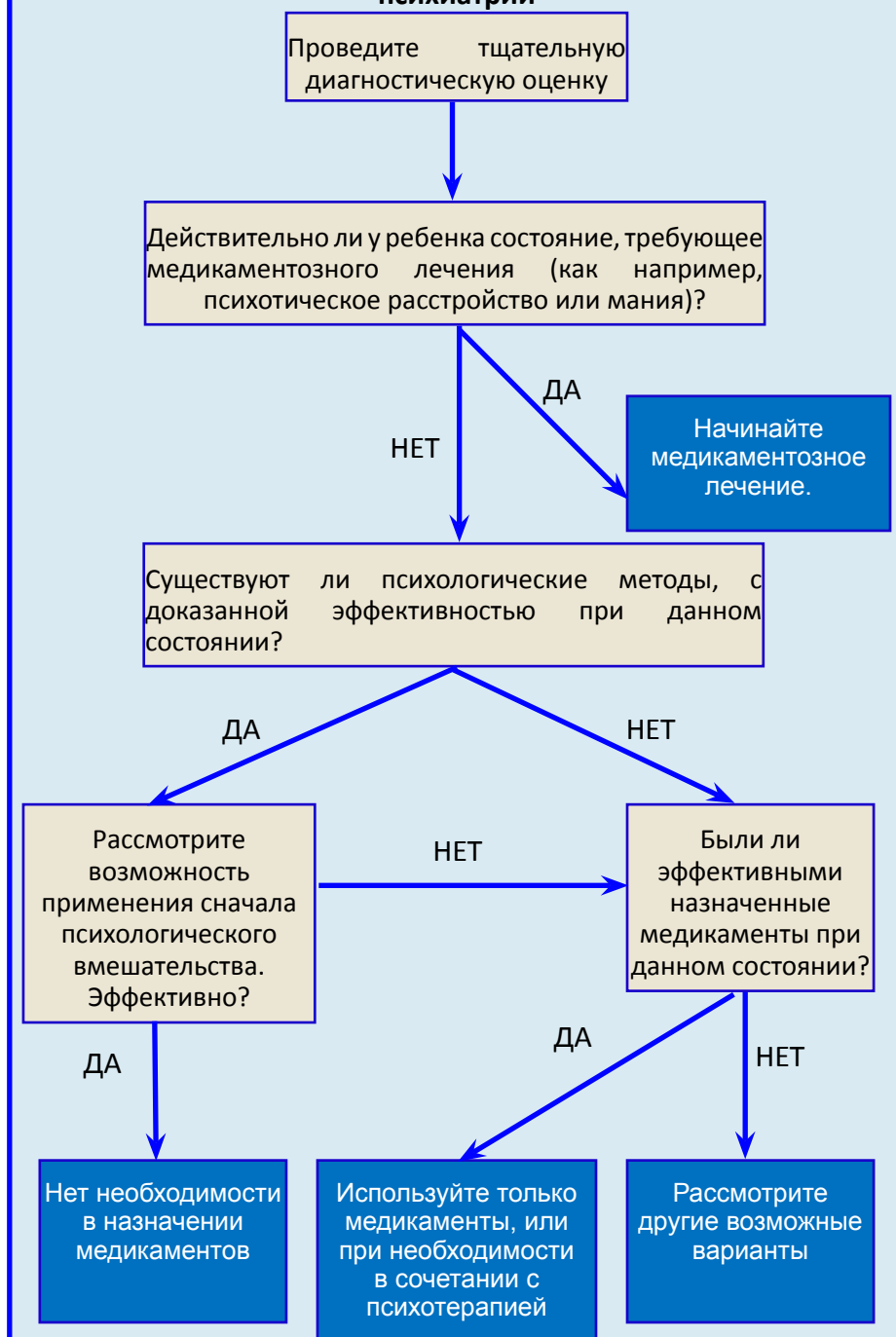
В 1937 году доктор-психиатр Чарльз Брэдли, работавший в то время в детском госпитале «Emma Pendleton Bradley Home» в г. Провиденс штата Род-Айленд, назначал dl-амфетамин «проблемным» детям с целью облегчения головной боли. Брэдли обратил внимание на неожиданный эффект, оказываемый этим средством на поведение детей: у них повысился уровень достижений в школе, улучшились социальные взаимоотношения, и эмоциональные реакции. Исследования Брэдли игнорировались детской психиатрией на протяжении почти 25 лет. Однако они оказались очень важным предвестником исследований по применению амфетаминов при таких расстройствах, как синдром дефицита внимания и гиперактивности (Strohl, 2011).

## КОГДА ИСПОЛЬЗОВАТЬ ПСИХОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ У ДЕТЕЙ?

При выборе лечения вступают в действие целый ряд факторов. Самым первым и необходимым шагом является всесторонняя диагностическая оценка (Рисунок А. 8.1). Пациенты с психотическими расстройствами обычно нуждаются в фармакологическом лечении, для осуществления контроля над симптомами и восстановления функционирования. С другой стороны, очень часто пациентов с другими расстройствами можно достаточно успешно лечить с помощью

Однако семья, и многие из друзей придерживались субъективного мнения: «Как можно подвергать медикаментозному лечению пятилетнего мальчика, особенно такого сообразительного, как наш сын, который сам научился читать до четырех лет?» Похоже, они считали, что он отличался от других, потому что был таким развитым. В соответствии с их логикой многие мальчики в этом возрасте, так или иначе, проблемные, и это не может быть причиной для того, чтобы лечить медикаментозно пятилетнего ребенка. Они решили, что проблема была в том, что я была психиатром. Очевидно, я считала ненормальным ребенка, который был просто мальчиком и не более того. А что еще можно ожидать от мамы психиатра, кроме как назначения медикаментов, для того чтобы справиться с беспокойным, не по годам развитым пятилетним мальчиком? (Gold, 2010).

**Рисунок А.8.1 Общие принципы фармакотерапии в детской психиатрии**



нефармакологических вмешательств, и медикаменты являются одним из возможных вариантов терапии, потенциальная польза и риски которого должны быть оценены лечащим врачом, семьей и, там где это возможно, самими несовершеннолетними пациентами. Например, психотерапия может быть эффективной у пациентов с СДВГ, большой депрессией и тревожными расстройствами. Однако не у всех детей удается добиться улучшения состояния исключительно психологическими методами лечения, и для них для коррекции настроения, поведения и функционирования могут потребоваться медикаменты. Следует отметить, что психотерапия и медикаментозное лечение не являются взаимоисключающими способами терапевтического воздействия: при некоторых состояниях именно сочетания их обоих оказывается значительно эффективнее монотерапии (Vitello, 2009a).

Ключевыми моментами, при выборе того или иного метода терапии, являются сила доказательств эффективности и безопасности метода при конкретном состоянии и возраст ребенка. Как и в любой другой медицинской области, в детской психиатрии также используются стандарты доказательной медицины (Gray, 1997). Таким образом, источником наиболее высокого уровня доказательств может быть как минимум один систематический обзор многоцентровых, хорошо спланированных, рандомизированных контролируемых испытаний (Тип I), после которого идут данные как минимум одного должным образом спланированного рандомизированного контролируемого испытания (Тип II). Благодаря клиническим испытаниям, проведенным в последнее десятилетие, мы располагаем данными о кратковременной эффективности у детей целого ряда лекарственных препаратов (Таблица А.8.1).

Значительно менее сильными являются данные о длительной эффективности и безопасности методов лечения. Однако, имеется несколько плацебо контролируемых исследований прекращения лечения, которые показали, что длительное лечение может быть эффективным в поддержании улучшения состояния и предотвращении рецидива симптомов. Например, у молодых людей, страдающих депрессией, продолжающееся лечение антидепрессантами значительно снижает риск обострений (Emslie и др., 2008). Подобным образом, прекращение лечения рисперидоном детей, страдающих аутизмом и тяжелыми расстройствами поведения, повышает риск рецидива агрессии, самоповреждений и приступов гнева по сравнению с детьми, у которых лечение не прерывалось (Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network, 2005a). Кроме того, целый ряд натуралистических катамнестических наблюдений предоставляют полезную информацию об отдаленных последствиях длительного лечения детей, хотя, из-за отсутствия контролируемых условий, терапевтический эффект сложно определить.

## ФАРМАКОКИНЕТИКА

Развитие может влиять на процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственных средств, поэтому попытки

Практически отсутствуют данные о длительной эффективности и безопасности фармакологического лечения детей и подростков.

**Таблица А.8.1 Отдельные психотропные лекарственные препараты и уровень доказательств эффективности у детей (< 18 лет)**

Лекарственный препарат	Состояние	Доказательства эффективности <sup>1</sup>	Показания, одобренные Управлением по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами (США), и возраст (в годах) для которого разрешено их использование
Метилфенидат и дексметилфенидат	СДВГ	Тип I	6 и старше
Амфетамины	СДВГ	Тип I	3 и старше
Атомoksetин	СДВГ	Тип I	6 и старше
Клонидин	СДВГ	Тип I	6 и старше
	Синдром Туретта	Тип I	
Гуанфацин	СДВГ	Тип I	6 и старше
Флуоксетин	Большая депрессия	Тип I	8 и старше
	ОКР	Тип II	7 и старше
	ГТР/СФ	Тип II	
Сертралин	ОКР	Тип I	6 и старше
	Большая депрессия	Тип II	
	ГТР/СФ	Тип I	
Циталопрам	Большая депрессия	Тип II	
Эсциталопрам	Большая депрессия	Тип I	12 и старше
Флувоксамин	ОКР	Тип II	7 и старше
	ГТР/СФ	Тип I	
Венлафаксин	Большая депрессия	Тип V	
Бупропион	СДВГ	Тип II	
	Большая депрессия	Тип V	
Кломипрамин	ОКР	Тип II	10 и старше
Галоперидол	Синдром Туретта	Тип I	3 и старше
	Психоз	Тип II	3 и старше
	Гиперактивность, тяжелые проблемы с поведением, взрывчатая возбудимость	Тип II	3 и старше
Пимозид	Синдром Туретта	Тип I	12 и старше
Рisperидон	Шизофрения	Тип II	13 и старше
	Биполярное расстройство	Тип I	10 и старше
	Агрессия	Тип I	“раздражительность» при аутизме: 5-16 лет и старше
	Синдром Туретта	Тип I	
Кветиапин	Шизофрения	Тип II	13 и старше
	Биполярное расстройство	Тип II	10 и старше

Апипразол	Шизофрения	Тип II	13 и старше
	Биполярное расстройство	Тип II	10 и старше
	Агрессия	Тип I	“раздражительность» при аутизме: 5-18 лет и старше
Оланзапин	Шизофрения	Тип II	13 и старше
	Биполярное расстройство	Тип II	10 и старше
Литий	Биполярное расстройство	Тип III	12 и старше
	Агрессия	Тип II	
Вальпроат <sup>2</sup>	Биполярное расстройство	Тип II	
	Агрессия	Тип II	
Карбамазепин <sup>2</sup>	Биполярное расстройство	Тип V	
Окскарбазепин <sup>2</sup>	Биполярное расстройство	Тип V	
Ламотриджин <sup>2</sup>	Биполярная депрессия	Тип V	
<p><i>СДВГ: синдром дефицита внимания и гиперактивности; ОКР: обсессивно-компульсивное расстройство; ГТР: генерализованное тревожное расстройство; СФ: социальная фобия.</i></p> <p><sup>1</sup><i>Сила доказательств: Тип I – сильное доказательство из, как минимум, одного систематического обзора многоцентровых хорошо спланированных рандомизированных контролируемых испытаний; Тип II – сильное доказательство из, как минимум, одного правильно спланированного рандомизированного контролируемого испытания; Тип III – данные хорошо спланированных испытаний без рандомизации, исследование в одной группе, до – после, когортное, временные ряды или объединенные исследования типа случай-контроль; Тип IV – данные из хорошо смоделированных не экспериментальных исследований, проведенных в более чем одном центре или исследовательской группе; Тип V – мнения признанных авторитетов, основанные на клинических данных, описательные исследования или отчеты экспертных комитетов (Gray, 1997).</i></p> <p><sup>2</sup><i>Разрешено для лечения эпилепсии с младенческого возраста.</i></p>			

определять дозы и частоту приема препарата для детей, исходя из результатов испытаний на взрослых, могут привести к ошибочному 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 у детей также относительно больше воды, меньше жировой ткани, и значительно ниже уровень альбумина плазмы крови, с которым могут связываться лекарственные средства. Следовательно, такой показатель, как объем распределения лекарственного средства, как правило, у детей выше, чем у взрослых. В целом, у детей отмечается более быстрое всасывание препарата в первой фазе поступления в печень, более низкая биодоступность, и более быстрый метаболизм и элиминация. Это значит, что только 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 содержание жировой ткани, тогда как у девочек наблюдается обратный процесс.



После всасывания большинство лекарственных препаратов подвергаются биотрансформации (метаболизму), в результате которого исходное вещество превращается в более полярные метаболиты (побочные продукты), 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 больший объем паренхимы печени, они обладают более высокой, скорректированной на вес способностью к метаболизму.

Наиболее важными для детской психофармакологии являются два фермента из системы CYP 450 - CYP3A4 и CYP2D6, которые участвуют в метаболизме большинства психотропных препаратов. Например, 3A4 метаболизирует сертралин, циталопрам, эсциталопрам, бупропион, миртазапин, арипипразол, zipрасидан, алпразолам и золпидем. Система 2D6 участвует в метаболизме флуоксетина, атомоксетина, рисперидона, оланзапина и галоперидола. Некоторые психотропные вещества могут действовать как ингибиторы этих ферментов, таким образом, одновременный прием другого препарата, который является 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 пимозида (метаболизируемого 3A4) может привести к повышенному содержанию в организме пимозида и удлинению интервала QT. Еще одной проблемой является то, что некоторые медикаменты, такие как карбамазепин и фенборбитал могут стимулировать активность 3A4, таким образом, усиливая их метаболизирующую способность. Одновременный прием карбамазепина и препаратов, метаболизируемых 3A4 может приводить к снижению концентрации этих лекарств. У сексуально активных девочек подростков, принимаемые или пероральные контрацептивы могут индуцировать ферменты CYP, и соответственно метаболизм и выведение лекарственных препаратов

Установлено, что CYP2D6 обладает генетическим полиморфизмом. Для 7-10% кавказцев, 1-8% африканцев и 1-3% жителей Восточной Азии характерна низкая скорость метаболизма. У медленных метаболизаторов отмечается более высокий уровень концентрации лекарственных препаратов в плазме крови и других тканях тела. Например, средний период полувыведения атомоксетина составляет 5 часов у детей и взрослых - быстрых метаболизаторов, и 22 часа у медленных (Sauer и др., 2005). В то время как для атомоксетина такие генетические отличия существенно не влияют на клинические аспекты, то в отношении других психотропных

### **Фармакокинетика**

Что организм делает с лекарственным средством: всасывание, распределение, метаболизм и выведение.

### **Фармакодинамика**

Как лекарственный препарат воздействует на тело: биохимическое и физиологическое влияние лекарств на тело.

### **Время полужизни**

Время, необходимое для снижения концентрации в плазме крови наполовину.

### **Стационарная концентрация в плазме**

Стационарная концентрация в плазме достигается тогда, когда показатель всасывания в кровь равняется показателю выведения. Время достижения стационарной концентрации в плазме зависит от времени полужизни лекарственного препарата.

препаратов описаны несколько случаев повышенной токсичности. Так, например, один описанный случай смертельного исхода у ребенка с генетической недостаточностью фермента 2D6 был связан с необычно высоким уровнем концентрации в плазме крови флуоксетина (Sallee и др., 2000). Исследование генетического полиморфизма на сегодня не проводится в детской психиатрии в плановом порядке, однако, может быть использовано индивидуально у пациентов, не реагирующих на адекватные дозы лекарственных препаратов, или демонстрирующих необычные реакции на медикаменты, метаболизируемые ферментами, обладающими генетическим полиморфизмом (например, 2D6 и 2C19).

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, время полужизни препарата в плазме крови у детей может быть короче, чем у взрослых (Davies и др, 2005). Более короткий период полувыведения означает, что стационарная концентрация в плазме достигается значительно позже при повторных приемах препарата, и элиминация происходит быстрее, и 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. После однократного приема 50 мг сертралина у подростков средний период полувыведения составил 27 часов, однако, после многократного приема он снизился до 15 часов (Axelson и др., 2002). Более того, период полувыведения при стационарной концентрации в плазме был длиннее (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.

У детей и подростков исследована фармакокинетика многих психотропных препаратов. Было установлено, что для эсциталопрама, арипипразола, кветиапина, рисперидона и лития она не отличается от фармакокинетики у взрослых (Rao, 2007; Findling и др., 2008; Thyssen и др., 2010; Findling и др., 2010). Тем не менее, была отмечена существенная вариабельность между отдельными испытуемыми, так что при клиническом применении могут наблюдаться значимые индивидуальные различия периода фармакологического действия.

Для метилфенидата и амфетаминов, у которых короткий период полувыведения приводит к короткому фармакологическому действию и необходимости многократного приема в течение дня, были разработаны разнообразные лекарственные формы пролонгированного действия с



контролируемым высвобождением. Первое поколение лекарственных форм с пролонгированным высвобождением представляло собой таблетки с разным покрытием для немедленного и замедленного освобождения лекарственной формы. Однако, у этих препаратов начало действия задерживалось по времени утром либо терапевтический эффект прекращался после полудня. В последующем были представлены лекарственные формы с пролонгированным высвобождением второго поколения. В этой новой форме первоначальная таблетка быстро всасывается, затем следует более постепенное высвобождение. На кривой фармакокинетики в плазме крови такой формы видно, что первоначальный пик достигается примерно через 1,5 часа после приема, после чего следующий пик отмечается спустя 3 часа (Swanson и др., 2003). При использовании таких лекарственных форм с пролонгированным высвобождением для достижения терапевтического эффекта на протяжении 8 -10 часов достаточно однократного утреннего приема препарата

## ФАРМАКОДИНАМИКА

Большинство психотропных препаратов действуют через нейромедиаторы, такие, как дофамин, серотонин и норепинефрин, рецепторы которых претерпевают серьезные изменения во время развития (Rho и Storey, 2001). Плотность рецепторов достигает пика в дошкольном возрасте и затем постепенно снижается до взрослого уровня в позднем подростковом (Chugani и др., 2001). 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 развитие может существенно влиять на эффект, оказываемый этими медикаментами. Например, хотя доказана эффективность трициклических антидепрессантов у взрослых, у детей эти лекарственные средства не обладают видимым антидепрессивным эффектом (Hazell и др., 1995); амфетаминоподобные стимуляторы с большей вероятностью индуцируют эйфорию у взрослых, чем у детей; антипсихотические препараты вызывают более выраженный метаболический эффект у детей, чем у взрослых (Correll и др., 2009); также было установлено, что серотонинергические антидепрессанты 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 (Hammad и др., 2006; Stone и др., 2009).

Несомненно, от стадии развития зависит реакция на целый ряд психотропных лекарственных средств. Это также очевидно в отношении более низкой переносимости и эффективности метилфенидата у детей с СДВГ в возрасте от 3 до 5 лет, по сравнению с более старшими (Greenhill и др., 2006). В тех случаях, когда нарушается развитие мозга, как при аутизме, может также меняться эффективность медикаментов, как, например, наблюдаемое отсутствие эффекта ингибиторов обратного

захвата серотонина на компульсивное и повторяющееся поведение при аутизме (King и др., 2009). Следовательно, результаты, полученные при исследованиях на подростках нельзя применять к детям более раннего возраста, или страдающим глубокими расстройствами развития. Это подчеркивает необходимость исследований непосредственно на популяции пациентов, в лечение которых вероятно будут использованы эти лекарственные средства.

## ДЕЙСТВЕННОСТЬ

Термин *действенность* широко используется для утверждения, что лечение демонстрирует терапевтическую пользу, когда проверяется в достаточно строгих экспериментальных условиях, обычно предполагающих тщательно отобранные выборки пациентов. Термин *эффективность* обычно используется в отношении методов лечения, которые продемонстрировали пользу в обычных клинических условиях в отношении пациентов, широко представленных в популяции, которая вероятно нуждается в таком методе лечения. Тем не менее, очень часто эти термины взаимозаменяемы.

Наиболее убедительными доказательствами эффективности метода лечения являются результаты контролируемых клинических испытаний, демонстрирующих преимущества этого метода над контрольной группой в достижении клинически значимого исхода. Двойные слепые испытания методологически более убедительны, чем открытые исследования, поскольку они проводят контроль в отношении ожидаемых смещений. В области педиатрической психофармакологии был проведен целый ряд хорошо спланированных плацебо контролируемых клинических испытаний. Результаты этих испытаний служат основой для доказательной фармакотерапии в детской психиатрии, которая в настоящее время представлена в ряде практических руководств и алгоритмов лечения (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2005 и 2008; Pliszka и др., 2007; Birmaher и Brent, 2007; McClellan и др., 2007).

Критическим элементом в оценке эффективности лечения является выбранный исход. Лечение может быть эффективно в плане ослабления симптомов (*улучшение*), устранения ключевых проявлений расстройства (*ремиссия* - на короткое время, и *выздоровление*, если сохраняется по прошествии длительного времени), восстановления функционирования (*функциональное выздоровление*) или снижения риска обострения или рецидива симптомов. Таким образом, если кто-либо утверждает, что тот или иной метод лечения эффективен, то должен уточнять в отношении какого исхода. Как правило, использование лекарственного средства в клинических целях разрешается на основании результатов исследований, демонстрирующих его эффективность в ослаблении симптомов. В действительности, для того чтобы доказать терапевтическую эффективность в достижении ремиссии, выздоровления или восстановления функционирования, нужно провести сложные и дорогостоящие продолжительные контролируемые испытания. Тем не менее, имеется несколько таких исследований, продемонстрировавших эффективность в достижении ремиссии и выздоровления целого ряда

медикаментов, таких как стимуляторы при СДВГ (Swanson и др., 2001), и серотонинергические антидепрессанты при депрессии у подростков (Kennard и др., 2006; Vitiello и др., 2006).

Необходимость документального подтверждения ослабления 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. Для всех наиболее распространенных расстройств в детской психиатрии разработаны соответствующие оценочные шкалы (например, Connors и др., 1998; Poznanski и Mokros, 1996; Birmaher et al, 1997; March et al, 1997; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group 2002; Bernstein и др., 2010; Shaffer и др., 1983; Wagner и др., 2007; см. также Глава А.5). Эти шкалы можно разделить на две большие группы: заполняемые клиницистами, на основании прямого наблюдения (*оцениваемые клиницистами шкалы*), и те, которые заполняются самими информантами (*оцениваемые информантами шкалы*). Отличительной чертой детской психофармакологии (в сравнении со взрослой) является то, что клиническая информация собирается не только от детей, но и от родителей и учителей. 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.

При проведении сравнения методов лечения и принятии клинического решения полезно количественно оценивать размер терапевтического эффекта (смотри также Главу А. 6). Используя данные контролируемых клинических испытаний, величину терапевтического эффекта относительно контрольной группы можно выразить в единицах стандартного отклонения. Одним их наиболее часто используемых способов оценки размера эффекта является вычисление индексов d-Коэна или g-Хеджеса, когда разница измеряемого исхода между группами делится на совокупное стандартное отклонение в конце лечения (Rosenthal et al, 2000). По сравнению с плацебо стимуляторы обычно демонстрируют большой размер эффекта (0,8 и выше) в ослаблении симптомов СДВГ (Greenhill et al, 2001). В исследованиях, которые выявили разницу между СИОЗС и плацебо, СИОЗС продемонстрировали умеренный размер эффекта (0,5 – 0,7) при использовании в лечении большой депрессии (TADS Team, 2004) или обсессивно-компульсивного расстройства (Pediatric OCD Treatment Study, 2004). Однако мета-анализ всех доступных баз данных о клинических исследованиях депрессии в детском возрасте показал, что размер эффекта антидепрессантов, по сравнению с плацебо, небольшой (0.25, 95% C.I. 0.16-0.34) (Bridge et al, 2007).

Вычисление размера эффекта можно также использовать при оценке разницы до и после лечения в одной и той же группе пациентов вместо разницы между группой, в которой проводилось лечение и

контрольной. В таких случаях, однако, из-за отсутствия параллельного контроля, эффект, наступивший от лечения, нельзя разделить от эффекта, вызванного просто течением времени. По этой причине, внутригрупповой размер эффекта до и после лечения может быть использован скорее не для оценки лечения, а сочетанного влияния времени и лечения.

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. Таким образом, 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 (TADS Team 2004). Исходя из этих данных, NNT для флуоксетина составило 4 (т.е.  $1/61 - 35$ ), что означает, что в среднем необходимо пролечить 4-х пациентов, чтобы улучшение наступило у одного пациента больше по сравнению с плацебо. Чем меньше NNT, тем выше относительная эффективность лечения. NNT психотропных препаратов, хотя и варьирует в разных исследованиях, часто достаточно благоприятно и хорошо сопоставляется с другими не психиатрическими лекарственными препаратами, используемыми в педиатрии.

Большинство из того, что на сегодня известно об эффективности методов лечения, ограничивается кратковременными (т.е. в пределах недель) и средним по продолжительности результатами (т.е. в течение нескольких месяцев). Относительно мало исследований было посвящено отдаленной эффективности фармакотерапии в детской психиатрии (MTA Cooperative Group, 2004; TADS Team, 2007; Vitiello et al, 2011). Для того чтобы понять действительно ли контроль над симптомами приводит к отдаленной выгоде и лучшему прогнозу, необходимо больше исследований. Например, было бы хорошо узнать трансформируется ли ослабление симптомов СДВГ в снижение риска дорожно-транспортных происшествий, более высокие показатели в учебе и работе, и более высокую социальную адаптацию, подобно тому, как было установлено, что контроль над гипертензией приводит к снижению сердечнососудистой заболеваемости и смертности. К сожалению, мы все еще не располагаем необходимыми данными, чтобы прийти к подобного рода выводам. Исследования отдаленного эффекта методов лечения представляют собой сложные задачи, как с методологической, так и с практической перспективы. В действительности, обеспечить выполнение длительных рандомизированных контролируемых испытаний очень сложно, а исследований только по данным наблюдений обычно недостаточно для того, чтобы доказать причинную связь.

Оценка и мониторинг эффекта, оказываемого лекарственными средствами, у детей гораздо сложнее чем у взрослых, и требует больших затрат времени, поскольку клиницисты должны собрать и интегрировать информацию из многих источников.

## БЕЗОПАСНОСТЬ

Гарантирование безопасности особенно важно, когда речь идет о лечении детей. Фармакологическое лечение в период, когда

организм претерпевает быстрое развитие, может вызвать токсичность, не наблюдаемую у взрослых. Главное беспокойство вызывает тот факт, что вещества, воздействующие на системы нейромедиаторов в период быстрого развития, могут вмешиваться в нормальные процессы, приводя к нежелательным отдаленным изменениям. Были проведены некоторые исследования на развивающихся животных. Так, например, было установлено, что введение новорожденным мышам флуоксетина временно задерживает транспорт серотонина в период развития; что ассоциируется с нарушениями поведения, приводя, например, к снижению исследовательского поведения и замедлению адаптации к новой окружающей среде и стимулам в зрелом возрасте (Ansorge et al, 2004). Несмотря на то, что значимость этих данных для детей до конца не ясна, очень серьезные опасения вполне обоснованы, когда стоит вопрос о медикаментозном лечении детей, особенно если такое лечение проводится в раннем возрасте (до 6 лет) или продолжительно по времени.

Медикаменты могут вызвать разнообразные побочные эффекты (Vitiello et al, 2003a). Некоторые из них, такие как дистония при приеме антидопаминергических средств или снижение аппетита при приеме стимуляторов, возникают остро, после короткого периода воздействия лекарства, тогда как другие, такие как поздняя дискинезия или метаболический синдром при приеме антипсихотических препаратов, появляются медленно при длительном лечении. Некоторые побочные эффекты зависят от дозы препарата или концентрации в плазме крови, такие, как вызванный литием тремор, тогда как другие появляются при отмене препарата, как дискинезия в случае прекращения приема антипсихотиков. Некоторые побочные явления можно ожидать исходя из механизма действия лекарственного препарата, тогда как другие абсолютно непредсказуемы, такие 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 детальной оценки клиницистом, хорошо знакомым с лекарственным средством.

В последние годы все больше доступно информации об отдаленной безопасности некоторых психотропных средств у детей. Например, сейчас стало более 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 СДВГ принимавшие стимуляторы отстали в росте в среднем на 1,4 см от сверстников, которых лечили с использованием только поведенческой психотерапии (MTA Cooperative Group, 2004). Было установлено, что дефицит роста сохранился и в последующие годы у детей, принимавших медикаменты непрерывно (Swanson et al, 2007). До конца не ясно, 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 (Mattison et al, 2011).

Некоторые побочные эффекты можно предвидеть, исходя из механизма действия лекарственного средства, тогда как другие абсолютно неожиданны, такие, например, как повышенная склонность к суицидам при лечении антидепрессантами.

Поскольку стимуляторы обладают адренергическим действием, растет беспокойство по поводу нежелательных сердечнососудистых осложнений, включая внезапную смерть (Gould et al, 2009). Однако недавно проведенный анализ данных о большой популяции пациентов не выявил какой-либо связи между терапевтическим использованием стимуляторов и повышенной сердечнососудистой смертностью и кардиологическими случаями, приводящими к обращению в отделения неотложной помощи (Cooper et al, 2011; Schelleman et al, 2011). Более того, проспективное исследование детей, принимавших лечение на протяжении 10 лет не выявило повышенного риска возникновения гипертензии, несмотря на то, что стимуляторы оказывают явное влияние на частоту сердечных сокращений даже при постоянном длительном приеме (Vitiello et al, в печати).

Так как стимуляторы относятся к лекарственным средствам, обладающих 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 (Vitiello, 2001). Возможность осуществления рандомизированных, хорошо контролируемых исследований, направленных на изучение этих проблем, вызывает сомнения, и исследователи полагались на выборки, пролеченные в естественных условиях. Большинство из этих исследований не выявили повышенного риска злоупотребления психоактивными веществами после лечения стимуляторами (Biederman et al, 2008; Wilens et al, 2008).

Отмечена разница в переносимости лекарственных средств, в зависимости от возраста и типа развития. Дошкольники с СДВГ демонстрируют более низкую переносимость метилфенидата, по сравнению с детьми старшего возраста (Greenhill et al, 2006; Wigal et al, 2006). Так же дети, страдающие аутизмом или другими глубокими расстройствами развития с симптомами СДВГ более чувствительны к возникновению побочных эффектов метилфенидата, на что указывает отмена лечения в 18% случаев, связанная с недопустимыми побочными явлениями (чаще всего раздражительностью) (Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network, 2005b). Дети подверженные воздействию антипсихотических препаратов второго поколения более склонны к прибавлению веса, чем взрослые (Correll et al, 2009).

Как оказалось, антидепрессанты способны повышать риск некоторых суицидальных явлений, таких как мысли о самоубийстве или суицидальные попытки, хотя влияние на частоту завершенных суицидов не было обнаружено (Hammad et al, 2006). По данным мета-анализа, включавшего результаты 13 плацебо контролируемых исследований детей и подростков с депрессией, уровень суицидальности (суицидальные мысли, попытки и самоповреждения) был 3% в группе пациентов, принимавших антидепрессанты, и 2% в группе плацебо (Bridget et al, 2007). 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 подверженным изменениям в возрасте от 25 до 64 лет, и фактически повышенным у старших пациентов (Stone et al, 2009). Эти данные являются примером взаимосвязи между развитием и фармакологическим эффектом, хотя биологическая основа такого взаимодействия остается неизвестной. Механизм, посредством которого антидепрессанты могут провоцировать суицидальность остается предметом догадок. Возможно некоторые молодые люди становятся чрезмерно активными под влиянием антидепрессантов, демонстрируют акатизию, агитацию, тревогу, бессонницу и импульсивность. Однако такое объяснение остается теорией, основанной на несистематических отчетах, так как систематических анализ пролеченных пациентов ее не подтвердил (Vitiello et al, 2009b).

Безопасность – относительное понятие, 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 СДВГ 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. начиная 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.

## ЭТИЧЕСКИЕ И РЕГУЛЯТОРНЫЕ СООБРАЖЕНИЯ

Детям необходимо объяснить их состояние, возможность выбора лечения насколько позволяет стадия их эмоционального и когнитивного развития. Однако, в возрасте до 14 или 16 лет (юридический возраст согласия на лечение варьирует в зависимости от страны; смотри также Главу А.1) они не могут дать юридического согласия на лечение, которое необходимо получить от их родителей. Лечащий врач обязан информировать родителей об ожидаемой выгоде и рисках назначаемого им лечения. Родители также играют важную роль в выполнении фармакотерапии, так как могут гарантировать своевременный и регулярный прием назначенных медикаментов и сообщать о возможных связанных с лечением побочных явлениях.

### Исследования с участием детей

Прогресс детской психофармакологии зависит от прямого участия детей в исследованиях (смотри также Главу J.7). В США и некоторых других странах, исследования с участием детей возможны при условии соблюдения предписаний, которые разработаны дополнительно к тем,

Дошкольники с СДВГ демонстрируют более низкую переносимость метилфенидата, чем дети старшего возраста. Точно также дети, страдающие аутизмом или другими глубокими нарушениями развития с симптомами СДВГ более чувствительны к побочным эффектам метилфенидата.

что применяются в отношении взрослых (United States Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration, 2001). Этически приемлемыми могут быть только научно обоснованные, качественные исследования, использующие надежную методологию и направленные на получение новых знаний о проблемах здоровья (Vitiello, 2003b). 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. Общее приобретение знаний, имеющих отношение к состоянию ребенка, не удовлетворяет требованию прямой выгоды. Чтобы быть приемлемым в этическом отношении, исследование с перспективой прямой выгоды должно также иметь активный баланс между ожидаемой пользой и предвиденным вредом. Обычно исследования эффективности методов лечения обладают потенциалом прямой выгоды для участвующих в нем испытуемых. В таком случае, главным критерием определения является ли исследование этически приемлемым, будет соотношение риск/польза. Присутствие в рандомизированных клинических испытаниях подразделения плацебо обычно считается приемлемым в условиях детской психиатрии. Плацебо не равносильно отсутствию лечения, и ассоциировалось 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 ли 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.» (section 46.102(i) in U.S. Department of Health and Human Subjects 1991). Доминирует трактовка, что за образец берется повседневная жизнь, обследования и тесты нормального 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 СДВГ, исследованная с участием детей, страдающих этим расстройством), его риск не может быть больше, чем *незначительно превышающий минимальный*. В соответствии с действующими в США законодательными нормами, риск, незначительно превышающий

минимальный можно считать приемлемым только если:

- a) субъекты сталкиваются с опытом, который соответствует свойственной им или их действительной или ожидаемой медицинской, стоматологической, психологической, социальной или образовательной ситуации
- b) исследование обладает потенциалом генерирования новых знаний имеющих «жизненно важное значение» для понимания или лечения расстройства или состояния ребенка.

Неприемлемое (в соответствии с этими критериями) исследование, но дающее возможность понять, предупредить или облегчить серьезную проблему, влияющую на здоровье или благополучие детей, может быть направлено к министру здравоохранения, для дальнейшего изучения соответствия действующим нормам Министерства здравоохранения и социальных служб - 45 CFR 46.407 (U.S. Department of Health and Human Subjects 1991) и Управления по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами (США) - 21 CFR 50.56 (Food and Drug Administration 2001). Исследования, в которых психотропные лекарственные препараты назначаются нормальным детям, для того, чтобы лучше понять механизм их воздействия на головной мозг обычно попадают в эту категорию, так как не терапевтическое использование психотропных препаратов в большинстве случаев будет считаться риском, превышающим минимальный. Похожие, хотя и не идентичные нормы действуют в Европейском Союзе и 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 имеют важное значение для получения их информированного разрешения и согласия. В целом, дети семилетнего возраста и старше способны давать согласие, которое часто фиксируется письменно в специально разработанной форме письменного согласия. При условии предоставления исследователями надлежащего информирования и объяснения, можно добиться хорошего понимания родителями, как процедур исследования, так и прав участников. К 16 годам подростки достигают уровня понимания, соответствующего уровню их родителей (Vitiello et al, 2007).

Целый ряд психотропных препаратов одобрены органами государственного регулирования по использованию лекарственных средств (FDA в США) для их применения в педиатрии, однако, многие из них используются недокументированно. Недокументированное использование медикаментов само по себе не является неприемлемой практикой, так как часто поддерживается значительным количеством эмпирических данных и соответствует рекомендациям по лечению. Тем не менее, очень важно, чтобы родители знали, что их ребенку может быть назначено лечение с недокументированным использованием медикаментов, с тем, чтобы они могли принять информированное

Ряд общественных и частных сайтов предоставляют подробную информацию о участии детей в исследованиях и процессе определения, если конкретный проект допустим с этической точки зрения. Нажмите на картинку, чтобы перейти к веб-сайт Office for Human Research Protection.



Нажмите по изображению для доступа к Children's Hospital Boston's интерактивное руководство для родителей по научным исследованиям



решение по поводу лечения их ребенка.

## ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ 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, касающуюся уязвимых пациентов, и, наконец, хорошую осведомленность о психологических вмешательствах, для обеспечения информированного и сбалансированного процесса принятия решения. Исследование предоставляет информацию, как правило, на групповом уровне. Такая информация, несомненно, 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 клинициста.

Первые несколько недель 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 частые наблюдения (Таблица А.8.2). В зависимости от лекарственного препарата, клиническая реакция может возникнуть либо через несколько дней, либо потребует несколько недель. Как уже было отмечено раньше, 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 СДВГ, шансы, что пациент извлечет клинически значимую пользу, составляют около 70%, то есть, оставляя почти треть пациентов без существенного улучшения. Это значит, что клиницист должен быть готов к отсутствию реакции, и соответственно вносить изменения в план лечения. Во многих случаях необходимо будет рассмотреть возможность назначения препарата второго шага. Например, если у ребенка, страдающего СДВГ, не наступило улучшения при приеме метилфенидата, то эффективными могут оказаться амфетамины. Точно также, подростки с депрессией, у которых не наступило улучшения от одного антидепрессанта, имеют 50% шанс отреагировать на другой (Brent et al, 2008).

## КУЛЬТУРНОЕ И ЭТНИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ

Использование фармакотерапии при лечении детей и подростков широко варьирует в зависимости от страны. Эту вариабельность невозможно полностью оценить из-за разности в подходах к нозологии и распространенности психических расстройств, таким образом, предполагается, что культуральные, экономические, регуляторные и другие контекстуальные факторы играют большую роль при принятии клиницистами или родителями решения использовать медикаменты для лечения эмоциональных и поведенческих расстройств (Vitiello, 2008). Психотропные медикаменты чаще используются главным образом в США и других экономически развитых странах. По результатам оценок, в США около 3,5% детей, страдающих СДВГ получают лечение стимуляторами, и эта цифра из года в год растет (Zuvekas &

Vitiello, в печати). Точно также, в США значительно чаще, чем в других странах, используются антидепрессанты и другие антипсихотики (Fegert et al, 2006).

Внутри самих стран также наблюдаются различия. Например, в США использование в лечении СДВГ стимуляторов среди белой популяции значительно выше, чем среди афроамериканцев или испаноязычного населения. Эти этнические различия, по-видимому, не зависят от экономических факторов. Более того, стимуляторы реже используются на Западном побережье США, чем в других регионах страны (Zuvekas & Vitiello, in press). Необходимо признать,

### **Таблица А.8.2 Основные шаги применения фармакотерапии в детской и подростковой психиатрии**

1. Завершите всестороннюю диагностическую оценку, документируя наличие состояния, для которого показано медикаментозное лечение
2. Проинформируйте родителей и ребенка (с учетом уровня его развития и функционирования) о потенциальной пользе и рисках применения данного лекарственного препарата по сравнению с альтернативными вариантами
3. Если утвержденной инструкцией лекарственного препарата не предусмотрено его применение для лечения детей с данным состоянием, проинформируйте родителей и ребенка, что препарат назначен «недокументированно»
4. Выявите и оцените симптомы-мишени и функции, которые, как ожидается, будут улучшены
5. Получите базовые клинические или лабораторные параметры (например, вес, рост, артериальное давление, частота пульса, уровень холестерина, функция почек)
6. Начните с наиболее низкой обычно эффективной дозы препарата с целью определения самой низкой дозы, позволяющей достигнуть желаемого результата
7. Отслеживайте эффект, побочные явления и, если это возможно, уровень препарата в плазме крови (например, уровень лития) в первые несколько недель лечения, при необходимости корректируя дозу
8. Если наступает улучшение, оптимизируйте дозу, добиваясь максимального разрешения симптомов и улучшения функционирования
9. Определите поддерживающую дозу, и, исходя из состояния и используемого лекарственного средства, установите предполагаемую длительность лечения
10. При необходимости, периодически обдумывайте необходимость продолжения лечения, либо его прекращения

Если решаете прекратить лечение, оцените, необходимо ли постепенное уменьшение дозы препарата, как рекомендуется для большинства лекарственных средств после продолжительного лечения (например, антидепрессанты, литий, антипсихотики), или можно резко его отменить, что вполне приемлемо для некоторых медикаментов (например, метилфенидат)

что подходы к психическому здоровью существенно отличаются под влиянием культуральных факторов. Пока не ясно, как такая вариабельность может влиять на исход заболевания и его прогноз.

## ВЫВОДЫ

При правильном применении медикаменты могут играть важную роль в лечении детей и подростков, страдающих некоторыми психическими расстройствами. Имеются доказательства того, что медикаменты могут помочь не только справиться с симптомами, но также улучшить функционирование и ускорить выздоровление. Критическую роль тщательной и полной диагностической оценки до принятия решения назначить медикаментозное лечение невозможно переоценить, равно как и необходимость постоянного мониторинга во время лечения. На сегодня терапевтическая ценность целого ряда психотропных лекарственных средств хорошо документирована, как в отношении кратковременного, так и среднего по времени их использования, при этом для понимания отдаленного влияния фармакотерапии необходимо больше исследований. Педиатрическая психофармакология развивается быстрыми темпами, и клиницистам необходимо постоянно следить за появлением новых данных.

---



Огромное спасибо  
Softtulip за финансовую  
поддержку!



## ЛІТЕРАТУРА

- Ansorge MS, Zhou M, Lira A et al. Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science*, 2004; 306:879-881.
- Axelson DA, Perel JM, Birmaher B et al. Sertraline pharmacokinetics and dynamics in adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2002; 41:1037-1044.
- Bernstein IH, Rush AJ, Trivedi MH et al. Psychometric properties of the Quick Inventory of Depressive Symptomatology in adolescents. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 2010; 19:185-194.
- Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T et al. Stimulant therapy and risk for subsequent substance use disorders in male adults with ADHD: a naturalistic controlled 10-year follow-up study. *American Journal of Psychiatry*, 2008; 165:597-603.
- Birmaher B, Brent DA, Chiappetta L et al. The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): scale construction and psychometric characteristics. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 1997; 38:1230-1236.
- Birmaher B, Brent DA. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:1503-1526.
- Brent D, Emslie G, Clarke G et al. The Treatment of Adolescents with SSRI-Resistant Depression (TORDIA): a comparison of switch to venlafaxine or to another SSRI, with or without additional cognitive behavioral therapy. *Journal of the American Medical Association*, 2008; 299:901-913.
- Bridge JA, Iyengar S, Salary CB et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Medical Association*, 2007; 297:1683-1696.
- Chugani DC, Muzik O, Juhasz C et al. Postnatal maturation of human GABAA receptors measured with positron emission tomography. *Annals of Neurology*, 2001; 49:618-626.
- Conners CK, Sitarenios G, Parker JD et al. The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 1998; 26:257-268.
- Cooper WO, Habel LA, Sox CM et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *New England Journal of Medicine*, 2011; 365:1896-904.
- Correll CU, Manu P, Olshanskiy V et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *Journal of the American Medical Association*, 2009; 302:1765-1773.
- Daviss WB, Perel JM, Rudolph GR et al. Steady-state pharmacokinetics of bupropion SR in juvenile patients. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2005; 44:349-357.
- Emslie GJ, Kennard BD, Mayes TL et al. Fluoxetine versus placebo in preventing relapse of major depression in children and adolescents. *American Journal of Psychiatry*, 2008; 165: 459-467.
- Fegert JM, Kolch M, Zito JM et al. Antidepressant use in children and adolescents in Germany. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2006; 16:197-206.
- Findling RL, Kauffman RE, Sallee FR et al. Tolerability and pharmacokinetics of aripiprazole in children and adolescents with psychiatric disorders: an open-label, dose-escalation study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2008; 28:441-446.
- Findling RL, Landersdorfer CB, Kafantaris V et al. First-dose pharmacokinetics of lithium carbonate in children and adolescents. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2010; 30:404-410.
- Food and Drug Administration. 21CFR Parts 5- and 56. Additional safeguards for children in clinical investigations of FDA-regulated products. Federal Register 2001; 65 (April 24):20589-600.
- Gold LH. Personal accounts: the psychiatrist-mom: added stigmatization when children have ADHD. *Psychiatric Services*, 2010; 61:1181-1182.
- Gould M, Walsh BT, Munfakh JL. Sudden death and use of stimulant medications in children. *American Journal of Psychiatry*, 2009; 166:992-1001.
- Gray JAM. *Evidence-Based Healthcare*. New York, NY: Churchill-Livingstone, 1997.
- Greenhill LL, Swanson JM, Vitiello B et al. Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: the MTA titration trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2001; 40:180-187.
- Greenhill LL, Abikoff H, Chuang S et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2006; 45:1284-1293.
- Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Archives of General Psychiatry*, 2006; 63:332-339.
- Hazell P, O'Connell D, Heathcote D et al. Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: a meta-analysis. *British Medical Journal*, 1995; 310:897-901.
- Hughes CW, Emslie GJ, M. Lynn Crismon ML et al. Update from Texas consensus conference panel on medication

- treatment of childhood major depressive disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:667-686.
- Kennard BD, Silva S, Vitiello B et al. Remission and residual symptoms after acute treatment of adolescents with major depressive disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2006; 45:1404-1411.
- King BH, Hollander E, Sikich L et al. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Archives of General Psychiatry*, 2009; 66:583-590.
- March JS, Parker JD, Sullivan K et al. The Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC): factor structure, reliability, and validity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 1997; 36:554-565.
- Mattison DR, Plant TM, Lin HM et al. Pubertal delay in male non-human primates (*Macaca mulatta*) treated with methylphenidate. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011; 108:16301-16306.
- McClellan J, Kowatch R, Findling RL et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:107-125.
- MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics*, 2004; 113:762-769.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. *Depression in Children and Young People: Identification and Management in Primary, Community and Secondary care*. NICE, 2005.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Identification and Management of ADHD in Children, Young People and Adults*. NICE, 2008.
- Patrick KS, Straughn AB, Jarvi EJ, Breese GR, Meyer MC. The absorption of sustained-release methylphenidate formulation compared to an immediate-release formulation. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 1989; 10:165-171.
- Pediatric OCD Treatment Study (POTS). Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 2004; 292:1969-1976.
- Pliszka S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:894-921.
- Poznanski EO, Mokros HB. *Manual for the Children's Depression Rating Scale-Revised*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services, 1996.
- Rao N. The clinical pharmacokinetics of escitalopram. *Clinical Pharmacokinetics*, 2007; 46:281-290.
- Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Anxiety Study Group. The Pediatric Anxiety Rating Scale (PARS): development and psychometric properties. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2002; 41:1061-1069.
- Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network. Risperidone treatment of autistic disorder: longer term benefits and blinded discontinuation after six months. *American Journal of Psychiatry*. 2005; 162:1361-1369. (a)
- Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network. A randomized controlled crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Archives of General Psychiatry*, 2005; 62:1266-1274. (b)
- Rho JM, Storey TW. Molecular ontogeny of major neurotransmitter receptor systems in the mammalian central nervous system: norepinephrine, dopamine, serotonin, acetylcholine, and glycine. *Journal of Child Neurology*, 2001; 16:271-279.
- Rosenthal R, Rosnow R, Rubin DB. *Contrasts and Effect Sizes in Behavioral Research*. Cambridge, England: Cambridge University Press, 2000.
- Sallee FR, DeVane CL, Ferrell RE. Fluoxetine-related death in a child with cytochrome P-450 2D6 genetic deficiency. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2000; 10:27-34.
- Sauer JM, Ring BJ, Witcher JM. Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. *Clinical Pharmacokinetics* 2005; 44:571-590.
- Schelleman H, Bilker WB, Strom BL et al. Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD agents. *Pediatrics*, 2011; 127:1102-1110.
- Shaffer D, Gould M, Brasic J et al. A children's global assessment scale (CGAS). *Archives of General Psychiatry*, 1983; 40:1228-1231.
- Stone M, Laughren T, Jones ML et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *British Medical Journal*, 2009; 339:b2880.
- Strohl MP. Bradley's Bensedrine studies on children with behavioral disorders. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 2011; 118:27-33.
- Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rate based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2001; 40:168-179.
- Swanson JM, Gupta S, Lam A et al. Development of a new once-a-day formulation of methylphenidate for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: proof-of-concept and proof-of-product studies. *Archives of General Psychiatry*, 2003; 60:204-211.
- Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL et al. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *Journal of the American Academy of Child*

- and *Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:1014-1026.
- TADS Team. The Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): short-term effectiveness and safety outcomes. *Journal of the American Medical Association*, 2004; 292:807-820.
- TADS Team. The Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): long-term effectiveness and safety outcomes. *Archives of General Psychiatry*, 2007; 64:1132-1144.
- Thyssen A, Vermeulen A, Fuseau E et al. Population pharmacokinetics of oral risperidone in children, adolescents and adults with psychiatric disorders. *Clinical Pharmacokinetics*, 2010; 49:465-478.
- United States Department of Health and Human Services. Protection of Human Subjects. *Basic HHS Policy for Protection of Human Research Subjects*. Code of Federal Regulations, Title 45, Public Welfare: Part 46 (Subparts A-D): Protections of Human Subjects, Revised January 15, 2009 (available at: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.html>).
- Vitiello B. Long-term effects of stimulant medications on the brain: possible relevance to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2001; 11:25-34.
- Vitiello B, Riddle MA, Greenhill LL et al. How can we improve the assessment of safety in child and adolescent psychopharmacology? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2003; 42:634-641. (a)
- Vitiello B. Ethical considerations in psychopharmacological research involving children and adolescents. *Psychopharmacology*, 2003; 171:86-91. (b)
- Vitiello B, Rohde P, Silva SG et al. Effects of treatment on level of functioning, global health, and quality of life in depressed adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2006; 45:1419-1426.
- Vitiello B, Kratochvil CJ, Silva S et al. Research knowledge among the participants in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:1642-1650.
- Vitiello B. An international perspective on pediatric psychopharmacology. *International Review of Psychiatry*, 2008; 20:121-126.
- Vitiello B. Combined cognitive-behavioural therapy and pharmacotherapy for adolescent depression: does it improve outcomes compared with monotherapy? *CNS Drugs* 2009; 23:271-280. (a)
- Vitiello B, Silva S, Rohde P et al. Suicidal events in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS). *Journal Clinical Psychiatry*, 2009; 70:741-747. (b)
- Vitiello B, Emslie G, Clarke G et al. Long-term outcome of adolescent depression initially resistant to SSRI treatment. *Journal Clinical Psychiatry*, 2011; 71:388-396.
- Vitiello B, Elliott GR, Swanson JM et al. Blood pressure and heart rate in the Multimodal Treatment of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Study over 10 years. *American Journal of Psychiatry*, 2012 (in press).
- Wagner A, Lecavalier L, Arnold LE et al. Developmental Disabilities Modification of Children's Global Assessment Scale (DD-CGAS). *Biological Psychiatry*, 2007; 19:629-635.
- Wigal T, Greenhill LL, Chuang S et al. Safety and tolerability of methylphenidate in preschool children with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2006; 45:1294-1303.
- Wilens TE, Adamson J, Monuteaux MC et al. Effect of prior stimulant treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder on subsequent risk for cigarette smoking and alcohol and drug use disorders in adolescents. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 2008; 162:916-921.
- Zuvekas SH, Vitiello B. Stimulant medication use among US children: a twelve-year perspective. *American Journal of Psychiatry* (in press).