

## МАСТЕР-КЛАСС

И.А. Марценковский, д.м.н., Украинский НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии, г. Киев

# Атипичные антипсихотики в педиатрической практике: поиски баланса между безопасностью и эффективностью



И.А. Марценковский

Применение атипичных антипсихотиков (ААП) у детей и подростков должно опираться на принципы доказательной медицины. Основанием для применения препаратов являются доказанные в ходе международных контролируемых исследований их эффективность и безопасность. Данные, полученные на взрослых пациентах, не должны экстраполироваться на детскую популяцию.

Директивы FDA (Управления по пищевым продуктам и лекарственным препаратам США) и EMEA (Европейского агентства лекарственных средств) в полной степени соответствуют этим требованиям. Показания для применения в Украине любого из зарегистрированных для детской практики ААП основываются на результатах тех же международных контролируемых исследований, что и нормативные документы FDA и EMEA, и не имеют с ними принципиальных противоречий.

В последнее десятилетие наблюдалась устойчивая тенденция роста частоты назначения детям и подросткам ААП. В США назначение антипсихотиков детям удвоилось, при этом по меньшей мере 41,3% новых пациентов не имели подтвержденного диагноза психического расстройства, для которого лечение ААП на момент их назначения было бы рекомендовано директивами FDA.

Наиболее частыми причинами необоснованного назначения детям антипсихотиков второго поколения в США являются: расстройство с дефицитом внимания и гиперактивностью (РДВГ), депрессии, расстройства поведения, в том числе оппозиционно-вызывающее расстройство, расстройства адаптации. В Украине ААП вне принципов доказательной медицины назначались детям с психическими расстройствами вследствие органического поражения мозга/минимальной мозговой дисфункции: органическим личностным расстройством, двигательной расторможенностью (гиперкинетическим расстройством), пациентам с оппозиционно-демонстративным и социализированным поведенческим расстройством, детям с соматоформными и обсессивно-компульсивными расстройствами.

На протяжении пяти последних лет FDA существенно расширила список рекомендуемых для применения у детей ААП, ввела новые показания, одобрила применение ряда препаратов с пятилетнего возраста. Аналогичные изменения, либерализующие применение антипсихотиков в педиатрии, были одобрены и ЕМА. К рисперидону, рекомендованному для лечения агрессивных нарушений при расстройствах из спектра аутизма с 6 лет, шизофрении у подростков с 13 лет, а также для кратковременного лечения маниакальных или смешанных эпизодов биполярного расстройства у подростков с 10 лет, был добавлен арипипразол с идентичными показаниями для применения. Позднее

для лечения шизофрении с 13 лет и маниакальных/смешанных эпизодов биполярного расстройства у подростков с 10 лет были одобрены оланзапин, zipразидон.

Однако даже пересмотренные директивы FDA и EMEA сохранили жесткие ограничения для применения ААП у детей и подростков, вступающие в острое противоречие с практикой более широкого, нередко необоснованного назначения этих препаратов. Детские психиатры не в полной степени удовлетворены доказательной базой и директивами FDA и EMEA по применению антипсихотиков второй генерации в педиатрической практике. Для этого есть некоторые основания. С точки зрения производителей лекарств регистрация детских показаний для антипсихотиков экономически малорентабельна. Организация многоцентровых контролируемых исследований лекарственных препаратов на детской популяции также сопряжена с серьезными этическими ограничениями. Планирование и получение разрешений на проведение таких исследований требует большего времени, в силу чего регуляторные сведения об эффективности и безопасности психотропных препаратов у детей отстают от быстрого роста частоты их назначения детям. В Украине такое отставание является более значительным, чем в странах Европейского Союза и США.

Психиатры, врачи общей практики, назначая ААП детям, не всегда принимают во внимание результаты последних контролируемых клинических исследований и потенциальные побочные эффекты, включающие увеличение массы тела, развитие метаболического синдрома и сахарного диабета, повышение артериального давления, нарушения сердечного ритма (тахикардию, удлинение интервала QT), гиперпролактинемия, позднюю дискинезию, снижение когнитивного функционирования и школьной успеваемости, суицидальный риск.

В США наиболее высоким является уровень бездоказательного назначения арипипразола (77,1%), «лидером» среди антипсихотиков по безосновательным назначениям детям в нашей стране является тиоридазин. Этот препарат не рекомендован для применения в детской практике в США и странах Западной Европы.

Детскими психиатрами Украины необоснованно редко используются специальные безопасные режимы применения ААП у детей разного возраста, игнорируется потенциальный риск лекарственных взаимодействий при политерапии. Полипрагмазия и назначение нейролептиков детям в возрасте до 5 лет является одним из наиболее проблемных вопросов детской психофармакотерапевтической практики в Украине.

**Основной вопрос: что следует предпринять для того, чтобы ограничить**

**бесконтрольное применение антипсихотиков в педиатрической практике и как реализовать рекомендации, построенные на принципах доказательной медицины, в реальной клинической практике?**

Прежде всего, следует повысить требования к качеству диагностики. Необходимо убедиться, что ребенку обоснованно, в строгом соответствии с диагностическими критериями МКБ-10 выставлен психиатрический диагноз, требующий лечения ААП.

К сожалению, детскими психиатрами Украины нередко выставляются некорректные, игнорирующие диагностические критерии и апеллирующие к мифическим «национальным» традициям диагнозы. Такая диагностика затрудняет корректное использование результатов международных контролируемых исследований.

В любом случае терапию следует начинать с минимальных доз антипсихотиков, одобренных для детской практики, титруя их до получения терапевтического ответа пациента на лекарство или появления побочных эффектов.

## Клинический пример №1

Рассмотрим в качестве примера типичную терапевтическую ситуацию. Мы оказываем помощь 16-летней девушке с острой манией. Она всю ночь провела в ночном клубе, была навязчивой с посетителями и после того как была выдворена из заведения охраной пыталась пробраться назад через окна подсобного помещения. Предыдущие ночи она провела за компьютером, пытаясь делать покупки в Интернете. Не имея водительских прав, пыталась куда-то уехать на автомобиле родителей.

Терапию этой девушки можно начать с назначения 2 мг арипипразола в сутки, титруя препарат до целевой дозы 10 мг в сутки. Не менее обоснованным является назначение рисперидона, кветиапина, оланзапина или zipразидона. В процессе титрации дозы необходимо отслеживать изменения в состоянии подростка. Стала ли девушка лучше спать? Перестала ли она совершать безрассудные поступки, транжирить деньги? Смогла ли она возобновить посещение занятий в школе? Насколько хорошим является ее социальная функционирование и школьная адаптация? Для дальнейшего лечения подростка следует использовать дозы антипсихотика, обеспечивающие терапевтический эффект, но не вызывающие побочных эффектов.

У подростков, отказывающихся глотать таблетки, на этапе титрации доз мы можем использовать раствор рисперидона для перорального применения. После стабилизации доз возможно применение рисперидона внутримышечно или в таблетках для рассасывания. При плохой переносимости рисперидона или необходимости применения более высоких доз лекарства (4-8 мг) следует рассмотреть возможность назначения капсул палиперидона

продолженного действия с медленным высвобождением.

Хочу обратить внимание читателей на тот факт, что обсуждая возможность назначения детям рисперидона для внутримышечного введения и палиперидона, мы выходим за рамки рекомендаций FDA, но можем с большой степенью уверенности предположить, что регистрация детских показаний для этих лекарственных форм рисперидона является только вопросом времени. Тем не менее не следует начинать лечение ребенка с этих препаратов. Первоначально мы должны рассмотреть одобренные FDA терапевтические альтернативы. К решению о назначении нерекондированных препаратов следует относиться с ответственностью. Мы должны иметь веские аргументы для такой практики. Еще одно важное процедурное требование — перед началом лечения следует получить информированное согласие родителей и подростка.

Кто будет проводить лечение нашей пациентки? Вероятнее всего, это будет психиатр или детский психиатр.

Семейные врачи в Украине редко принимают участие в оказании психиатрической помощи детям. Избегают диагностики и лечения психических расстройств и педиатры. Наиболее уверенно с педиатрическими психиатрическими пациентами себя чувствуют детские неврологи. Нейролептики детям они назначают чаще других врачей-интернистов. К сожалению, их назначения не всегда квалифицированы. Наиболее частыми показаниями для назначения ими нейролептиков являются тикозное расстройство, двигательная расторможенность, нарушения сна. Предпочтение из препаратов отдается нейролептикам первой генерации: тиоридазину, галоперидолу, клозапину. К такой практике невозможно относиться положительно. Ее необходимо прекратить.

Тем не менее речь не идет о введении запрета для интернистов на назначение нейролептиков детям. Перед Украиной, как и перед другими странами Европы, стоит задача интеграции психиатрической помощи детям в первичную медицинскую помощь, расширения спектра услуг, оказываемых на общинном уровне. Назначений детям антипсихотиков врачам общей практики не избежать.

**!** Клинические протоколы по психиатрической помощи для врачей общей практики, разработанные Программой психического здоровья Всемирной организации здравоохранения, рекомендуют этим специалистам использовать 1 или 2 из числа рекомендованных FDA препаратов. Существуют четыре показания для назначения нейролептиков детям: мания, галлюцинозно-бредовая симптоматика, психомоторное возбуждение, синдром Туретта.

Врачи общей практики должны иметь достаточные знания для диагностики этих расстройств. Они должны хорошо изучить побочные эффекты назначаемых ими антипсихотиков, научиться правильно их дозировать, титровать дозы начиная с минимально рекомендуемых в инструкциях по применению.

Если при достижении целевого диапазона доз терапевтический ответ на лечение не достигнут, состояние ребенка не улучшается, его необходимо проконсультировать у детского психиатра. Принятие дальнейших терапевтических решений — исключительно в компетенции этого специалиста.

Важнейшая клиническая задача, которую детскому психиатру предстоит решить на первом этапе терапии, — подтверждение наличия либо определение отсутствия ответа на терапию назначенным антипсихотиком. Такое клиническое заключение не всегда является очевидным.

Вернемся к рассмотренному выше клиническому примеру. В нашем случае с 16-летней девушкой прежде всего необходимо проверить, действительно ли она принимает назначенное лекарство. Подростки нередко имитируют прием лекарства, выплевывая спрятанную под языком или за щекой таблетку после того, как родители или медперсонал перестанут за ними наблюдать.

**1** Если ребенок принимает лекарство в максимальной рекомендуемой в инструкции по применению дозе в течение 7 дней, но существенных изменений в выраженности симптомов расстройства не происходит, мы можем говорить об отсутствии терапевтического ответа и рассматривать вопрос о переходе на другое лекарство.

Если максимальные дозы не могут быть достигнуты из-за неприемлемых побочных эффектов, мы также должны рассмотреть вопрос о замене терапии.

На любом этапе терапии либо из-за обострения симптомов расстройства, либо из-за побочных эффектов состояния подростка может стать угрожающим для него или для окружающих. Такого подростка целесообразно госпитализировать в психиатрическое отделение. Дальнейший подбор ему антипсихотической терапии должен проводиться в безопасных условиях.

**В подобных случаях возникает вопрос: насколько быстро следует проводить отмену ААП, если после его кратковременного приема уже на этапе подбора дозы мы сталкиваемся с неприемлемыми побочными эффектами или тяжелыми осложнениями и стоит ли госпитализировать такого ребенка и проводить постепенную отмену препарата в стационаре или правильнее просто немедленно прекратить прием ААП?**

В педиатрической практике всегда предпочтительнее постепенное наращивание доз, отмена или замена ААП. Это не всегда возможно, например в случае остро развившихся тяжелых осложнений или одностороннего решения некоторых пациентов или их родителей о прекращении лечения. Но когда это возможно, стратегия постепенной отмены ААП всегда предпочтительнее. Важно суметь объяснить родителям ребенка, что мгновенная отмена препарата может привести к обострению расстройства и сопровождаться не менее серьезными побочными эффектами, чем продолжение приема его меньшей дозы.

#### Клинический пример № 2.

Веронике 16 лет. У нее было диагностировано биполярное расстройство, начато лечение рисперидоном. Через 2 недели после начала лечения родители без совета с врачом отменили ААП. Девочка стала тревожной, суетливой, не спала двое суток. После возобновления приема рисперидона стала еще более беспокойной, агрессивной. В состоянии психомоторного возбуждения госпитализирована в психиатрическое отделение. При поступлении больная бесцельно бродит по отделению, не может сидеть спокойно, ерзает на стуле, размахивая руками и ногами. У нее была диагностирована акатизия, сочетающаяся с обострением маниакальной симптоматики.

#### Побочные эффекты, связанные с влиянием ААП на центральную нервную систему

При назначении ААП детям часто наблюдаются сонливость и седация, которые относятся к перечню наиболее важных побочных эффектов, из числа тех, которые должны учитываться [1-2]. На их выявление и предупреждение у детей направлено медленное титрование. Мы не должны допускать ситуации, при которой дети, получающие терапию, будут спать на уроках.

В течение первой недели приема ААП у большинства детей может наблюдаться сонливость, существенно влияющая на возможность обучения. Дети рано ложатся спать, засыпают во время уроков. Уменьшение разовой дозы, распределение ее на несколько приемов, как правило, позволяют устранить или смягчить побочные эффекты. В дальнейшем многие дети адаптируются к седативному действию и не демонстрируют сонливости в дневное время. Если дозу ААП у таких детей увеличивать очень медленно, явного седативного эффекта и сонливости в дневное время удастся избежать.

**Могут ли ААП, наряду с седативным эффектом и сонливостью, вызывать у детей не связанные с седацией когнитивные нарушения?** Этот аспект клинического действия этих препаратов остается дискуссионным, как для детской, так и для взрослой психиатрической практики. Психиатры нередко описывают улучшение когнитивного функционирования под влиянием терапии ААП при шизофрении у подростков. При этом они часто не могут дать ответ на вопрос: в какой степени те или иные ААП влияют на качественные и количественные характеристики мышления и памяти у детей. Этот вопрос актуален при назначении ААП детям дошкольного и младшего школьного возраста. FDA включила информацию о когнитивных нарушениях, вызываемых ААП, в базы данных по их безопасности.

**Экстрапирамидные побочные эффекты** традиционно рассматриваются в качестве центральной проблемы безопасности терапии классическими нейролептиками у взрослых. Принято различать мышечную ригидность, тремор, акинезию (проявления паркинсонизма) и беспокойство (акатизию). Экстрапирамидные побочные эффекты встречаются, хотя и значительно реже, при лечении нейролептиками второй генерации.

Дети и подростки наиболее восприимчивы и чувствительны к таким побочным эффектам [2]. Они наблюдаются при применении более низких по сравнению со взрослыми доз. Дети и подростки со временем нередко адаптируются к приему нейролептиков, что проявляется в смягчении экстрапирамидной симптоматики, увеличении доз

антипсихотиков, при приеме которых побочные эффекты не наблюдаются. Медленное наращивание дозы, снижение пиковых концентраций нейролептика в сыворотке крови ребенка позволяет предупредить появление опасных экстрапирамидных побочных эффектов.

Каким образом можно снизить пиковые сывороточные концентрации нейролептиков? Есть два пути: увеличение кратности приема, при этом суточную дозу нейролептика следует разбить на 2, 3, 4 приема; применение лекарственных форм с медленным высвобождением активного вещества, например таблеток с медленным высвобождением активного метаболита палиперидона вместо рисперидона в виде таблеток или раствора для питья.

В начале терапии антипсихотиками чаще приходится сталкиваться с дистонией. Она может развиваться даже после однократного приема первой дозы антипсихотика или в течение первых дней лечения, очень болезненно переносится ребенком и может стать причиной низкого комплаенса. Риск развития дистонии связан с применяемой дозой. Его можно уменьшить за счет медленного и тщательного титрования препарата.

**Явления медикаментозного паркинсонизма** чаще развиваются в течение первых 7-10 дней нейролептической терапии.

**Акинезия** — чувство двигательной скованности нередко ошибочно рассматривается как закономерное следствие психолептического действия ААП. Если дозу нейролептика своевременно не снизить, акинезия сменяется акатизией.

**Акатизия** — это клинический синдром, характеризующийся постоянным или периодически возникающим неприятным чувством внутреннего двигательного беспокойства, внутренней потребности двигаться или менять позу и проявляющийся в неспособности больного долго сидеть спокойно в одной позе или долго оставаться без движения. Нередко акатизия, возникающая на первой неделе лечения, расценивается специалистом как усиление тревоги или обострение маниакальной симптоматики. Доктор трактует появившуюся симптоматику тем, что нейролептик еще не успел подействовать, а психолептическое действие у ААП выражено незначительно и нередко принимает ошибочное решение о более быстром наращивании дозы препарата.

При лечении ААП детей мы нередко вынуждены решать сложную задачу квалификации первичного ответа на препарат: следует различать связанную с чрезмерной дозой акатизию и усиление тревоги и эмоциональной нестабильности при обострении основного состояния во время применения терапевтически неэффективных доз. Акатизия при назначении нейролептиков у детей с нарушениями активности и внимания может приводить к усилению гиперактивности и импульсивности и появлению тяжелой эмоциональной нестабильности.

Во время проведения дифференциальной диагностики бывает важным выяснить у ребенка: испытывает ли он психический дискомфорт от необходимости много двигаться или при попытке сдерживать свою неусидчивость? При тревоге или маниакальной симптоматике дети никогда не предъявляют таких жалоб.

Дискинезии в виде стойких насильственных движений лицевых мышц, плеч, ног, пальцев рук, языка у больных,

получающих лечение нейролептиками, принято связывать с последствиями длительной нейролептической терапии классическими нейролептиками. Было показано, что дискинезии существенно снижают качество жизни больных, стигматизируют пациентов, затрудняют социальные коммуникации, создают сложности при трудоустройстве.

Низкое качество жизни и стигматизацию больных шизофренией нередко связывают с **поздней дискинезией**. Существует точка зрения, что стигма обостренного восприятия больных с шизофренией в большей степени ассоциирована именно с этим экстрапирамидным побочным эффектом, чем с продуктивными и негативными симптомами расстройства.

Традиционными факторами риска развития поздней дискинезии являются: пожилой возраст, женский пол, принадлежность к белой расе. Взрослые, получающие ААП больше года, имеют в 6 раз меньший риск развития поздней дискинезии по сравнению с терапией традиционными нейролептиками в течение аналогичного периода времени.

Дети и подростки, как представляется, имеют меньший риск развития этого осложнения, чем взрослые. При анализе историй болезни 783 детей и подростков, получающих лечение рисперидоном больше года, поздняя дискинезия была зарегистрирована в 0,4% случаев [3].

Нам необходимо следить за частотой этого осложнения. Она может возрасти с течением времени, поскольку наблюдается тенденция применения в детской психиатрической практике более высоких доз ААП и увеличения средней продолжительности лечения.

Поздние дискинезии у детей могут быть следствием отмены нейролептиков. Они встречаются даже после медленного прекращения терапии ААП.

Этот клинический феномен легко объяснить. Дети, прекращающие прием ААП, особенно если прекращение лечения происходит резко, могут иметь повышенный уровень нейротрансмиссии дофамина. Блокада дофаминовых рецепторов может вызывать активацию незаблокированных частей дофаминергической системы мозга. Обычно эти нарушения, нередко достаточно тяжелые, являются временными. Мы должны объяснить родителям, что моторные дискинезии со временем, вероятно, будут уменьшаться. В тех случаях когда моторные тики и вокализации выражены чрезмерно, они могут быть купированы возобновлением приема нейролептика в дозе, обеспечивающей полную редукцию симптоматики с последующим очень медленным снижением дозы. FDA рекомендует снижать дозу на 25% в месяц.

Не всегда бывает просто разграничить дискинезии, связанные с отменой нейролептиков, и начальные проявления поздней дискинезии.

Определяющим является выяснение времени их появления. Важно выяснить, имели ли они место до начала приема нейролептиков, менялась ли их выраженность при варьировании доз, если это имело место в процессе лечения. Важно также подтвердить комплаенс ребенка. При появлении или усилении дискинезий важно убедиться, что он продолжает принимать лекарство. Иногда, давая ребенку препарат, родители позволяют ему уйти, не убедившись в том, что лекарство проглочено. Ребенок может спрятать таблетку

Продолжение на стр. 60.

І.А. Марценковский, д.м.н., Украинский НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии, г. Киев

## Атипичные антипсихотики в педиатрической практике: поиски баланса между безопасностью и эффективностью

Продолжение. Начало на стр. 58.

под языком или за щекой и впоследствии выплюнуть. В таком случае перорально диспергируемые таблетки или растворы для питья могут быть очень полезны. Таким образом, сначала следует установить четкое соответствие фактического приема лекарств назначению, а затем провести квалификацию двигательных расстройств.

**!** В детской практике очень важно различать дискинезии, вызванные нейролептической терапией, и дискинезии вследствие сопутствующих неврологических и психических расстройств. Ребенка перед началом лечения необходимо тщательно обследовать. Следует различать двигательные нарушения, связанные с гипоксически-ишемическим поражением головного мозга и родовой травмой, дискинезии при расстройствах общего развития (расстройствах из спектра аутизма), нарушения крупнои и мелкои моторики у детей с гиперкинетическим расстройством.

Наличие дискинезий, связанных с неврологическим расстройством, является предиктором худшей переносимости детьми ААП. Тяжесть моторных нарушений при отмене нейролептиков у таких детей может быть большей, чем до начала их приема. Быстрая отмена терапии может приводить у них к усилению моторных нарушений, появлению моторных и вокальных тиков, патологических привычных действий. В некоторых случаях тяжелые насильственные движения и вокализации делают невозможным посещение школы.

### ААП при тикозных расстройствах и синдроме Туретта у детей

При транзиторных тиках назначения нейролептиков у детей следует избегать. Заболевание протекает волнообразно и периоды обострения тикозной симптоматики сменяются закономерными периодами смягчения моторных нарушений и ремиссиями. Продолжительность расстройства обычно не превышает 12 месяцев. Такое расстройство не требует лечения. Если тики носят множественный характер, усиливаются с возрастом, сопровождаются эхопраксией, которая у некоторых пациентов может носить непристойный характер, показана нейролептическая терапия.

Дети с хроническими моторными и вокальными тиками характеризуются повышенным уровнем нейротрансмиссии дофамина в моторных трактах. Это обуславливает аффинность моторных нарушений при синдроме Туретта к нейролептикам, воздействующим на дофаминовые рецепторы стриопаллидарной системы. При принятии решения о фармакотерапии синдрома Туретта всегда следует взвесить, что в большей степени будет нарушать качество жизни ребенка — тики или побочные эффекты, связанные с длительным приемом нейролептиков или клоидина.

В 2011 году в журнале «Европейская детская и подростковая психиатрия» были опубликованы клинические рекомендации для фармакологического лечения синдрома Туретта [4]. Позитивную оценку экспертов получили

рисперидон, арипипразол, пимозид, сульпирид, тиаприд и галоперидол.

Из-за экстрапирамидных побочных эффектов и риска развития поздних дискинезий невозможно длительное применение галоперидола и пимозидов в детской практике. Тиаприд, сульпирид имеют наибольшую доказательную базу, лучше переносятся и являются препаратами первой линии выбора при этом расстройстве. В ряде стран тиаприд включен в клинические протоколы лечения синдрома Туретта. Наши данные свидетельствуют также о хорошей эффективности и переносимости амитсульприда.

Кветиапин, оланзапин и zipразидон не относятся к препаратам выбора при лечении хронического тикозного расстройства.

При синдроме Туретта нейролептик следует назначать в дозах, купирующих у детей моторные нарушения, но не вызывающих неприемлемые побочные эффекты. После достижения клинического эффекта и терапии в течение 4-6 месяцев ААП очень медленно, в течение 6-12 месяцев, отменяется.

### Метаболические и эндокринные побочные эффекты применения ААП в детской практике

При использовании традиционных нейролептиков психиатры больше обеспокоены мониторингом экстрапирамидных побочных эффектов и риском развития поздней дискинезии. Они обычно имеют достаточный уровень компетентности для ранней диагностики неврологических побочных эффектов.

С ААП больше связаны кардиометаболические побочные эффекты — увеличение веса, нарушения метаболизма глюкозы и липидного обмена. Психиатры, в том числе детские, всегда имеют достаточную подготовку для раннего выявления и оценки таких нарушений.

Все антипсихотические препараты могут вызвать метаболические побочные эффекты, но вероятность их развития и степень тяжести сильно варьируют. Клозапин и оланзапин вызывают метаболические нарушения наиболее часто. Рисперидон и кветиапин имеют существенный, но более низкий, чем оланзапин и клозапин, риск. В наименьшей степени могут вызывать метаболические нарушения zipразидон и арипипразол.

Существует ряд доказательств, что дети более чувствительны к метаболическим побочным эффектам, чем взрослые. В одном из исследований установлено, что у взрослых терапия арипипразолом вызывает меньше метаболических нарушений, чем у детей [5]. Дети более чувствительны к терапии любыми антипсихотиками, такая терапия имеет больший риск метаболических нарушений и поэтому мониторинг безопасности и переносимости терапии у них должен проводиться более строго.

Прежде чем назначать ребенку ААП необходимо выяснить наличие в семейном анамнезе случаев ожирения, диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Следует определить базовый уровень глюкозы натощак, сделать липидный профиль, оценив общий

холестерин, триглицериды, липопротеиды (низкой и высокой плотности), измерить вес, рост и артериальное давление, проводить мониторинг показателей углеводного и липидного обмена. Вес ребенка в процессе лечения рекомендуется измерять каждые 6 месяцев [2, 6].

Многие психиатры несвоевременно диагностируют у детей, принимающих ААП, гипергликемию, явления инсулинорезистентности и дислипидемии. Они не всегда обращают внимание на увеличение уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности, в частности триглицеридов, тесно связанных с инсулинорезистентностью.

Терапия ААП часто сопровождается значительным увеличением веса, требующим специальных мероприятий для его снижения. Развившиеся явления инсулинорезистентности ассоциированы с диабетом второго типа и требуют специального лечения.

Врачи, проводящие мониторинг побочных эффектов ААП у детей, могут и переоценивать некоторые жалобы ребенка, ошибочно расценивая их как проявления кардиометаболических нарушений.

Например, дети, принимающие ААП, часто жалуются на сухость во рту. Этот симптом может необоснованно трактоваться как проявление сахарного диабета. При детальном расспросе у большинства детей выясняется, что они больше жалуются на липкость во рту, вязкость слюны, чем чувство жажды. Кубик льда или жевательная резинка позволяют устранить неприятные ощущения, свидетельствующие о вегетативном дисбалансе на ранних этапах приема нейролептиков, а не о манифестных симптомах сахарного диабета.

Еще один пример ложно позитивной диагностики кардиометаболических нарушений: не всякое увеличение роста и веса у детей, принимающих ААП, свидетельствует в пользу метаболического синдрома. Важно установить не увеличение абсолютных величин, а превышение возрастных нормативов. Некоторые врачи общей практики обращают внимание не столько на вес, сколько на объем талии детей. Увеличение окружности талии является закономерным признаком метаболического синдрома, но Американская академия педиатрии не рекомендовала использовать этот показатель в качестве скринингового, прежде всего потому, что провести надежные измерения в процессе реальной практической деятельности может быть очень сложно. Более надежным является расчетный показатель ИМТ (индекс массы тела).

Метаболический синдром диагностируется при наличии у детей по крайней мере трех диагностических критериев из пяти [7]:

- скорректированный на пол и возраст избыточный вес (ожирение)  $\geq 95$ -го перцентиля;
- скорректированное на пол и рост высокое артериальное давление (гипертония)  $\geq 90$ -го перцентиля;
- триглицериды  $\geq 150$  мг/дл (1,7 ммоль/л) или более;
- холестерин ЛПВП  $< 40$  мг/дл (1,03 ммоль/л) для обоих полов;
- повышенный базовый уровень глюкозы (гипергликемия)  $\geq 100$  мг/дл (5,6 ммоль/л) или выше.

Наличие С-реактивного белка также не относится к числу показателей, лежащих скринингу при назначении детям ААП. Появление С-реактивного белка тесно связано не только с токсическим действием ААП, но и сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесенными вирусными и бактериальными

инфекциями. Это затрудняет интерпретацию аномальных показателей.

В реальной клинической практике гораздо проще следить за общими индикаторами метаболического синдрома. Но также важно не игнорировать дисметаболические изменения, не достигающие критериев метаболического синдрома.

### Увеличение массы тела

Существует точка зрения, что дети с астенической конституцией имеют меньшую вероятность развития метаболического синдрома при приеме ААП, чем с пикнитической. Эти представления не нашли научного подтверждения. Считается доказанным, что базовый уровень ИМТ [7] не является предиктором большей или меньшей степени увеличения веса в процессе терапии. Установлено также, что есть лица, склонные к проявлению этого побочного эффекта и не склонные к дисметаболическим нарушениям при приеме любых ААП. Наилучшим способом прогнозирования риска увеличения массы тела при лечении ААП является мониторинг веса в течение первых четырех недель приема препарата. Скорректированная на рост прибавка веса за эти четыре недели демонстрирует высокую степень корреляции с увеличением массы тела при последующей терапии.

Оланзапин вызывает у детей наибольшую прибавку в весе, рисперидон и кветиапин приводят к более умеренному увеличению массы тела. В наименьшей степени ростом ИМТ сопровождается терапия zipразидоном и арипипразолом.

Риск существенного увеличения ИМТ у детей значительно выше, чем у взрослых. Значительное увеличение веса наблюдается у 2-6% взрослых и у 25-40% детей в возрасте до 8 лет. По нашим данным, увеличение веса при назначении рисперидона детям дошкольного и младшего школьного возраста наблюдалось в 42%, при лечении оланзапином в 83% случаев. Нами не зарегистрировано ни одного случая выраженного увеличения массы тела ребенка после назначения кветиапина и арипипразола.

### Гиперпролактинемия

Проблема побочных эффектов, связанных с высоким уровнем пролактина при антипсихотической терапии, была актуализирована клиницистами несколько десятилетий назад. При применении ААП у взрослых пациентов риск таких побочных эффектов ниже, чем при лечении традиционными нейролептиками. Дети и подростки, как представляется, имеют более высокий риск развития побочных эффектов, связанных с высоким уровнем пролактина, чем взрослые [8].

При назначении детям ААП мы в основном озабочены возможностью достижения пролактином уровня, приводящего к гипогонадизму. Высокий пролактин может привести к подавлению выработки половых гормонов и нарушению полового созревания. Наряду с гипогонадизмом длительно высокий уровень пролактина сопряжен с остеопорозом.

Высокий уровень пролактина наиболее часто наблюдается при лечении рисперидоном, риск пролактинемии при применении других антипсихотиков ниже.

Трудно сказать, какой уровень пролактина является неприемлемым с точки зрения риска развития гипогонадизма и может служить основанием для пересмотра дальнейшей терапии.

В препубертатном возрасте уровень пролактина не оказывает существенно влияния на половое развитие ребенка, а в период пубертата даже относительно не высокие уровни пролактина могут значимо влиять на половое развитие подростка.

К сожалению, мы не имеем достоверных данных о взаимосвязи между уровнем пролактина и задержками полового развития у детей и подростков, что не позволяет прогнозировать риск этих осложнений по уровню пролактина в процессе терапии антипсихотиками. Мы также не знаем субклинического уровня пролактина, который может быть потенциально вредным для развития и полового созревания ребенка в препубертатном возрасте. Необходимы дополнительные специальные исследования. Однако если мы регистрируем у ребенка уровень пролактина 200 нг/дл и выше, то это должно быть источником беспокойства. При наличии высокого пролактина, не связанного с приемом ААП, мы прежде всего должны исключить у ребенка опухоль гипофиза.

Текущие рекомендации сводятся к необходимости искать клинические признаки и симптомы потенциального гипогонадизма у детей, получающих антипсихотики, и в случае позитивного скрининга проводить мониторинг уровня пролактина.

При наличии эндокринных нарушений, ассоциированных с гиперпролактинемией, целесообразно рассмотреть вопрос о замене ААП или снижении его дозы.

Наличие аменореи или олигоменореи у девочек с неустановившимся менструальным циклом имеет относительно диагностическую значимость и не обязательно свидетельствует о дисбалансе половых гормонов. Галакторея с большей вероятностью свидетельствует о высоком уровне пролактина и

нарушении уровня эстрогенов. В случае галактореи, даже без определения уровня пролактина в сыворотке крови, целесообразно снизить дозу ААП. Другим признаком гипогонадизма является гинекомастия — увеличение тканей молочной железы. И галакторея, и гинекомастия могут быть диагностированы как у мальчиков, так и у девочек. Увеличение массы тела у мальчиков может происходить в значительной степени за счет увеличения ткани молочной железы. В этих случаях при пальпации можно установить железястую консистенцию молочных желез.

Логично предположить, что высокий уровень пролактина и изменение уровня тестостерона и эстрогенов сопровождаются изменениями полового поведения и сексуальными дисфункциями, но клинического значения скрининг таких нарушений в детско-подростковой практике не имеет. Многие подростки не знают, как должно выглядеть нормальное сексуальное поведение в их возрасте и не в состоянии объективно оценить свою сексуальность.

**Эффективность и безопасность применения ААП у детей в значительной мере зависят от приверженности их к здоровому образу жизни и соблюдения режимных мероприятий**

Эффективность антипсихотической терапии у детей в значительной степени связана с соблюдением ряда режимных мероприятий и формированием приверженности к здоровому образу жизни. Применение ААП может привести к повышению аппетита и увеличению потребления ребенком продуктов питания. Необходимо контролировать количество съеденной пищи и ее энергетическую ценность. При соблюдении диетических рекомендаций и достаточных

физических нагрузок удается существенно снизить риск метаболических нарушений.

У некоторых пациентов увеличивается потребность в курении. Курение, с одной стороны, позволяет улучшить переносимость экстрапирамидных побочных эффектов, с другой — может снизить антипсихотическую активность клозапина и оланзапина.

Эффективность zipразидона в значительной степени зависит от энергетической ценности питания. Абсорбция препарата зависит от приема пищи. Если калорийность последней менее 500 килокалорий, сывороточная концентрация препарата может быть на 50% ниже.

Большой проблемой является взаимодействие ААП с алкоголем. Очевидно, что подросткам, страдающим психическим расстройством, следует предписать воздержание от приема алкоголя и наркотиков. Другой вопрос, как обеспечить выполнение этих предписаний. Трудно быть уверенным, что подростки, интегрированные в коллектив сверстников, смогут соблюдать режим абсолютного воздержания от приема спиртных напитков. Подростки могут прекратить прием лекарства, если мы скажем им, что никогда нельзя смешивать лекарства с алкоголем. Мы должны обсудить с подростком реальную стратегию лечения, в том числе при эпизодическом нарушении режима абстиненции. Мы, например, можем порекомендовать подростку в эксклюзивном случае ограничиться приемом только одного напитка и перенести прием лекарства на более позднее время, например выпить его после возвращения с вечеринки домой.

Приверженность к терапии является непременным условием ее эффективности. При назначении ААП детям мы

всегда ищем баланс между тяжестью ухудшения социального функционирования в случае нелеченого психического расстройства и соматическими последствиями, сокращением продолжительности их жизни вследствие кардиометаболических побочных эффектов. Мы должны добиться понимания ребенком сущности терапии, обучить его мониторингу побочных эффектов и проведению мероприятий, направленных на улучшение переносимости лечения.

#### Литература

1. Findling R.L., Robb A., Nyilas M. et al. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. // Am. J. Psychiatry. — 2008. — V. 165. — P. 1432-1441.
2. Correll C.U. Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. — 2008. — V. 47. — P. 9-20.
3. Correll C.U., Kane J.M. One-year incidence rates of tardive dyskinesia in children and adolescents treated with second-generation antipsychotics: a systematic review. // J. Child. Adolesc. Psychopharmacol. — 2007. — V. 17. — P. 647-656.
4. Roessner V., Plessen K.J., Rothenberger A., Ludolph A.G., Rizzo R., Skov L., Strand G., Stern J.S., Terpine C., Hoekstra P. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. // Eur. Child. Adolesc. Psychiatry. — 2011. — V. 20. — P. 173-196.
5. Safer D.J. A comparison of risperidone-induced weight gain across the age span. // J Clin Psychopharmacol. — 2004. — V. 24. — P. 429-436.
6. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. Diabetes Care. — 2004. — V. 27. — P. 596-601.
7. Cook S., Weitzman M., Auinger P., Nguyen M., Dietz W.H. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2003. — V. 157. — P. 821-827.
8. Correll C.U. Effect of hyperprolactinemia during development in children and adolescents. // J Clin Psychiatry. — 2008. — V. 69. — P. 24-32.

## Анкета читателя

Здоров'я України  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

«Медична газета «Здоров'я України»,  
03151, г. Киев, ул. Народного ополчения, 1

Укажите сведения, необходимые для базы данных  
номера «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія»

Фамилия, имя, отчество .....

Специальность, место работы .....

Индекс .....

город .....

село .....

район ..... область .....

улица ..... дом .....

корпус ..... квартира .....

Телефон: дом .....

раб. ....

моб. ....

E-mail: .....

## Нам важно знать Ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія»? .....

Назовите три лучших материала номера .....

1. ....

2. ....

3. ....

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах? .....

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть? .....

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія»? .....

На какую тему? .....

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении  
врачебной квалификации? .....

\* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Здоровье Украины». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на помещении моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись .....