

# Детская психофармакология:

## СЛИШКОМ МНОГО И СЛИШКОМ МАЛО

**Eric Taylor**

Institute of Psychiatry, King's College London,  
London, UK

Перевод: Бакунина Н.С.  
Редактура: Буховец И.И.

Подробный обзор Rapoport указывает на чрезмерное использование медикаментов при лечении детей в США, особенно при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью и раздражительностью. Во многих других странах, напротив, применяется так мало препаратов, что дети не получают должной помощи, которая могла бы улучшить их состояние. Таким образом, недостаточное медикаментозное лечение, возможно, является еще большей глобальной проблемой, чем чрезмерное лечение.

В Европе все шире используют стимуляторы, но этот показатель намного ниже, чем в США (73 на 1000), что было описано Angold et al (1) в 2000 году. Согласно отчету по национальной базе данных Великобритании в 2003-2008 годах распространенность назначения стимуляторов выросла с 4,8 до 9,2 случаев на 1000 детей в возрасте 6-12 лет, и от 3,6 до 7,4 на 1000 в возрасте от 13 до 17 (2). Во Франции этот показатель был равен 1,8 на 1000 в 2005 году (3). В Италии об использовании стимуляторов было практически неизвестно до тех пор, пока несколько центров не получили лицензию на их назначение. Применение стимуляторов в этих странах в дошкольном возрасте имело место крайне редко для точной оценки. Использование антипсихотиков в одних случаях не вызывает споров (например, антипсихотики при шизофрении), в других же (например, антипсихотики при раздражительности) они назначаются намного меньше в Европе, чем в США. Какие же факторы влияют на эти существенные различия?

Первый фактор – это наличие докторов, которые могут назначать лекарства. Rapoport подчеркивает, что рыночная политика ограничивает психиатров США в использовании препаратов в поликлиниках. Если некоторые клиники используют препараты только для лечения СДВГ, можно усомниться, адекватно ли осуществляется клиническая практика.

Напротив, обучение родителей широко распространено в Великобритании и бесплатно, в то время как врачей, которые могут назначать лекарства, меньше, что может лимитировать использование медикаментов. Во многих странах слабое развитие детских психиатрических служб и нехватка профессионалов, которые могут выписывать препараты, ограничивает возможности любой терапии, включая медикаментозную. Квалифицированное обучение парамедицинского персонала могло бы позволить использовать в терапии фармакологический и поведенческий аспекты.

Второй фактор – это восприятие эффективности лекарств и их альтернатив. В некоторых странах, где препараты назначаются в небольшом количестве, нефармацевтические вмешательства расцениваются как более или менее эквивалентные лекарствам. Европейские руководства и руководства Великобритании, разработанные Национальным Институтом Здравоохранения и Клинического Мастерства (National Institute for Clinical Excellence, NICE, (4)), рекомендуют и фармакологические, и психологические подходы (особенно, поведенческий), так как они эффективны и экономически выгодны по крайней мере в случаях легкой и умеренной степени тяжести расстройств. Однако согласно британскому руководству по лечению депрессии в детском возрасте использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина рекомендуется только после трех месяцев психологической терапии – это протокол, который, вероятно, устарел в связи с недавними исследованиями, показывающими, что комбинация двух методов более эффективна и безопасна, чем использование только одного из видов лечения.

Кроме того, недавний мета-анализ нефармакологических вмешательств при СДВГ ставит под сомнение достоинства таких видов терапии как поведенчески-ориентированное обучение родителей и, тем более, диеты (5). Подтвержденные эффективности зависят и от оценок родителей, которые сами были вовлечены в терапию, и поэтому не могут быть беспристрастными. Оценки учителей и результаты слепых исследований показывают меньшую эффективность. Конечно, это не значит, что

терапия, в которую были вовлечены родители, бесполезна. Если даже хорошие результаты специфичны для ситуации, и если даже они отражают скорее более положительное отношение родителей к проблеме, чем выраженные изменения в детях, они все равно стоят затраченного времени и труда.

Тем не менее, возможно, необходимо некоторый пересмотр представлений об эффективности препаратов по сравнению с психологическим вмешательством. Если в соответствии с Европейскими рекомендациями медикаментозное лечение было бы предоставлено большинству детей, которые, согласно определению Всемирной Организации Здравоохранения, страдают гиперкинетическим расстройством (около 1% детей школьного возраста), и детям с СДВГ, которые не отвечают полностью критериям гиперкинетического расстройства (около 4%) и не показали ответа на поведенческую терапию (вероятно, примерно половина от этих 4%), тогда бы число детей, подходящих для лечения, составило приблизительно 30 на 1000. Конечно, не все дети должны подвергаться лечению, но трудно не прийти к заключению, что такие страны как Англия и Франция используют меньше психотропных препаратов, чем было бы оптимально для здоровья детей.

Третий фактор – культуральный. Злоупотребление медикаментозным лечением в США вызывает волны критики в европейских СМИ, выливающиеся в некоторых случаях во враждебные кампании против частнопрактикующих врачей. Подливает масла в огонь оппозиция биологической психиатрии, например, с точки зрения социологии и психоаналитики, а также анти-американские политические представительства. В итоге, такая поляризация может привести к дисбалансу и дискриминации в применении препаратов.

Четвертым фактором являются побочные эффекты. Различное восприятие опасности лекарств влияет на регулирующие органы и врачей, которые назначают препараты. Например, применение Клозапина в некоторых странах регулируется законом в связи с риском его гематологических осложнений. В других странах, например, на постсоветском пространстве, его можно назначать так же, как и другие антипсихотики. От анти-

психотиков второго поколения, вызывающих ожирение из-за их метаболических эффектов, иногда принято отказываться при лечении непсихотической агрессии во всех случаях, кроме самых тяжелых (6), в то время как в США частота их применения для этих целей подразумевает, что они расцениваются как хорошо переносимые в низких дозировках и при постоянном наблюдении.

Детальные Европейские рекомендации для лечения СДВГ, основанные на систематическом обзоре (7) показали, что опасность стимуляторов не велика и может быть скорректирована. Пероральный прием препаратов (особенно пролонгированных форм), по-видимому, не приводит к злоупотреблению ими. Тем не менее, беспокойство относительно того, что препараты вызывают зависимость, в некоторых странах привело к ограничению их использования.

Последний фактор – это неопределенность показаний. Большинство проблем психического здоровья детей представляет собой континуум, состоящий из различных проявлений, распределенных в

популяции. Следовательно, очень трудно четко определить, когда препараты не должны применяться, и как найти оптимальное соотношение между медикаментозной и психологической терапией. NICE (4) проанализировал большое американское исследование касательно СДВГ и рекомендовал прекратить использование фармакотерапии как терапии первого выбора, ссылаясь на определение «гиперкинетического расстройства», данное в МКБ-10 (тяжелое, затрагивающее все сферы психической деятельности, нарушающее функционирование СДВГ).

В целом, большая разница в использовании психотропных средств в разных странах берет начало в профессиональных и культуральных позициях. Необходимо стремиться к пополнению и расширению применения доказательной клинической базы.

#### Библиография

1. Angold A, Erkanli A, Egger HL et al. Stimulant treatment for children: a community perspective. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:975-84.

2. McCarthy S, Wilton L, Murray ML et al. The epidemiology of pharmacologically treated attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children, adolescents and adults in UK primary care. *BMC Pediatr* 2012;12:78.
3. Knellwolf AL, Deligne J, Chiarotti F et al. Prevalence and patterns of methylphenidate use in French children and adolescents. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64:311-7.
4. National Institute for Clinical Excellence. Guidelines for the assessment and management of ADHD. London: NICE, 2004.
5. Sonuga-Barke EJS, Brandeis D, Cortese S et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry* 2013;170:275-89.
6. Morgan S, Taylor E. Antipsychotic drugs in children with autism. *BMJ* 2007;334:1069-
7. Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J et al. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011;20:17-37.

DOI 10.1002/wps.20030

## Что ожидает детскую психиатрию?

James F. Leckman

Child Study Center, Yale University, New Haven, CT 06520, USA

Перевод: Сюняков Т.С.  
Редактура: Буховец И.И..

J. Rapoport представила точный и вдумчивый обзор истории и текущего состояния дел в педиатрической психофармакологии. В 1937 году Bradley опубликовал данные об использовании фенамина у детей с нарушениями поведения (1), и с этого момента началась история педиатрической психофармакологии. Однако, вплоть до конца 1970-ых годов, когда ситуация, наконец, начала изменяться, в США основным подходом при терапии детей и подростков являлась психоаналитически ориентированная психотерапия. Начиная с 2002 года, когда в свет вышло первое издание книги «Педиатрическая психофармакология» (2)) и был основан новый журнал с одноименным названием (*Journal of Pediatric Psychopharmacology*), применение психоактивных препаратов в США у детей стало основой терапии, хотя и не приветствовалось в остальном мире, включая

страны Европы, Южной Америки и других регионов.

Не возникает сомнения, что использование психотропных препаратов помогло многим детям. И мне кажется, что благодаря этому позиции педиатрической психофармакологии закрепились. Rapoport обобщила прогресс во многих связанных с этой сферой областях. Однако к великому сожалению у многих детей терапия не привела к ощутимым результатам.

Нам нужны новые препараты, однако фармакологическая индустрия стала осторожной – компании по большей части ограничиваются разработкой аналогов уже показавших себя успешными препаратов. Сколько различных психостимуляторов сейчас наполняют рынок, не говоря уже об ингибиторах обратного захвата серотонина и антипсихотиках?

Как отметила Rapoport, могут оказаться полезными попытки "изменения практики применения" уже имеющихся на рынке веществ, изначально созданных с другими показаниями. С этих позиций необходимо вспомнить, что многие антипсихотики сначала разрабатывались в качестве средств для усиления наркоза и аналгезии, а циклосерин первоначально применялся в

качестве антибактериального препарата для химиотерапии туберкулеза.

Значимая часть моей исследовательской работы и клинической практики сосредоточены на синдроме Туретта (СТ), для лечения которого мы не имеем идеальных препаратов (эффективных при минимуме побочных эффектов). А это означает, что мы постоянно вынуждены пробовать множество разных лекарственных средств, некоторые из которых являются новыми, а другие первоначально были разработаны для других болезней. К примеру, результаты последних генетических исследований указали на роль центральных гистаминергических путей (3,4), и мы стали проводить клинические исследования антагонистов гистаминовых H3-рецепторов, изначально применявшихся при терапии ожирения. Кроме того, мы рассматриваем доказательные основы использования различных пищевых добавок. Но даже и в этом случае мы вынуждены соблюдать осторожность. Ведь как только пищевые компании осознают новый потенциал своих продуктов, это, вероятно, приведет к крайне агрессивной с их стороны торговой политике по клини-

ческому продвижению, направленному на их продажу.

Наиболее важно то, что мы должны действовать в интересах детей и подростков с поведенческими и эмоциональными нарушениями и переводить успехи в понимании нейробиологии развития в улучшение их когнитивного и эмоционального развития. Эта идея вторит недавним обсуждениям в рамках форума под общим названием «Позитивное психическое здоровье: модели и их клиническое значение» на страницах журнала «Всемирная психиатрия» (5). Встречаясь с новыми случаями в нашей клинике, я часто прошу родителей «похвастаться» своим ребенком, рассказать о его увлечениях и успехах. В случае СТ интенсивность моторных и вокальных тиков заметно снижается, если поощрять увлечения, требующие концентрации внимания и отточенности движений, например, игру на музыкальных инструментах или занятия борьбой (6). Следовательно, рекомендуя родителям прислушиваться к интересам и талантам ребенка, мы делаем шаг в сторону его более здорового будущего. Например, успехи в спорте могут повысить физическую подготовку ребенка, его самоуважение и способствовать развитию целостных социальных навыков. Наряду с большим массивом экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что физические занятия улучшают неврологическое развитие, в том числе выживаемость, рост и дифференцирование нейронов, синаптогенез и процессы миелинизации, сказанное выше является мощным аргументом в пользу необходимости изучения разных терапевтических подходов, в том числе программ, включающих регулярные физические упражнения (7).

В работе Klingberg и соавт. представлен разрастающийся массив данных о том, что компьютерные игры, требующие вовлечения оперативной памяти и других когнитивных функций, могут уменьшать выраженность невнимательности у маленьких детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью (СДВГ), а так же повышать подвижность интеллектуальных способностей у обычно развивающихся дошкольников (8,9). Сейчас слишком рано говорить о том, насколько эффективными окажутся более продвинутое когнитивные образовательные программы, разработанные для улучшения не только оперативной памяти, но и других когнитивных способностей (например, поддержания внимания, ингибиторного контроля, гибкости познавательных процессов, формирования категорий, распо-

знавания образов и индуктивного мышления), синергично дополняющие аэробную физическую активность, направленную на улучшение тех же когнитивных функций. В настоящее время активно проводятся исследования такого подхода. Многообещающе выглядит еще один основанный на нейробиологических данных подход к терапии СДВГ, базирующийся на биологической обратной связи, однако, чтобы понимать, как его правильно использовать, необходимы тщательные исследования (10,11).

Такого рода вмешательства могут применяться в комбинации с биологическими методами терапии, а возможно, составят им альтернативу (12). Однако время расставит все на свои места. А пока у нас есть все основания ожидать, что данные подходы позитивно скажутся на неврологическом развитии и субъективном благополучии детей и подростков.

В завершение позвольте кратко обрисовать проблемные области. Во-первых, с появлением педиатрической психофармакологии мы забыли, что значит рассматривать ребенка целиком со всеми его/ее достоинствами и недостатками. Вместо этого мы сместили фокус нашего внимания на имеющиеся «симптомы», и это отразилось в формировании диагностических категорий и коморбидностей. В итоге, наши диагностические системы далеки от совершенства. Каждый ребенок уникален и не является «очередным ребенком» с СДВГ, СТ, аутизмом или обсессивно-компульсивным расстройством. Зачастую границы между конкретными заболеваниями, как минимум, не очевидны. Кроме того, наблюдаемый разворот в сторону болезни, диагноза и успехов педиатрической психофармакологии привел к тому, что в многочисленных программах обучения психиатров, специализирующихся на патологии развития, по существу готовят экспертов по «лекарственной терапии», а не клиницистов, занимающихся проблемами ребенка как полноценной личности и его/ее семьи.

И последнее, но от того не менее значимое. Как отметила Rapoport, многие психофармакологические препараты обладают нежелательным побочным действием. Мы хорошо осведомлены о быстро реализующихся, проявляющихся на ранних стадиях лечения нежелательных эффектах, однако долгосрочные влияния этих препаратов на неврологическое развитие, по большому счету, изучены плохо. Например, в недавно опубликованном систематическом обзоре ясно указывается на то, что у значитель-

ного числа детей с депрессивными (11.2 %) и тревожными (13.8 %) расстройствами при применении антидепрессантов наблюдаются нежелательные изменения поведения, в том числе его активация (13). Частота этих явлений у детей с данными диагнозами соответственно в 3 и 10 раз выше, чем у детей, получавших плацебо. Кроме того, по данным датских реестров, у детей, получавших большие дозы психостимуляторов, могут отмечаться отсроченные нежелательные эффекты, проявляющиеся сердечно-сосудистыми расстройствами (14). Важной представляется и другая часть проблемы – использование психотропных препаратов во время беременности и их долгосрочные эффекты на неврологическое созревание плода. Экспериментальные модели на животных могут помочь понять эти риски, однако это не решит этических вопросов, с которыми сталкиваются и будут сталкиваться клинические врачи (15).

#### Библиография

1. Bradley C. The behavior of children receiving benzedrine. *Am J Psychiatry* 1937; 94:577-81.
2. Martin A, Scahill L, Charney DS et al (eds). *Pediatric psychopharmacology: principles and practice*. Oxford: Blackwell, 2002.
3. Ercan-Sencicek AG, Stillman AA, Ghosh AK et al. L-histidine decarboxylase and Tourette's syndrome. *N Engl J Med* 2010; 362:1901-8.
4. Fernandez TV, Sanders SJ, Yurkiewicz IR et al. Rare copy number variants in Tourette syndrome disrupt genes in histaminergic pathways and overlap with autism. *Biol Psychiatry* 2012; 71:392-402.
5. Vaillant GE. Positive mental health: is there a cross-cultural definition? *World Psychiatry* 2012; 11:93-9.
6. Leckman JF, Bloch MH, Scahill L et al. Phenomenology of tics and sensory urges: the self under siege. In: Martino D, Leckman JF (eds). *Tourette syndrome*. Oxford: Oxford University Press, 2013.
7. Diamond A, Amsos D. Contributions of neuroscience to our understanding of cognitive development. *Curr Dir Psychol Sci* 2008; 17:136-41.
8. Berwid OG, Halperin JM. Emerging support for a role of exercise in attention deficit/hyperactivity disorder intervention planning. *Curr Psychiatry Rep* 2012; 14: 543-51.
9. Klingberg T, Fernell E, Olesen PJ et al. Computerized training of working memory in children with ADHD – a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44:177-86.
10. Gevensleben H, Rothenberger A, Moll GH et al. Neurofeedback in children with ADHD: validation and chal-



- lenges. *Expert Rev Neurother* 2012; 12:447-60.
11. Moriyama TS, Polanczyk G, Caye A et al. Evidence-based information on the clinical use of neurofeedback for ADHD. *Neurotherapeutics* 2012; 9: 588-98.
  12. Rabipour S, Raz A. Training the brain: fact and fad in cognitive and behavioral remediation. *Brain Cogn* 2012;79:159-79.
  13. Offidani E, Fava GA, Tomba E et al. Excessive mood-elevation and behavioral activation with antidepressant treatment of juvenile depressive and anxiety disorders: systematic review. *Psychother Psychosom* 2013;82:132-41.
  14. Dalsgaard S, Kvist AP, Leckman JF et al. Non-fatal cardiovascular adverse effects of stimulant treatment in children with attention deficit hyperactivity disorder: a cohort study of prospective national registries. Submitted for publication.
  15. Oberlander TF, Gingrich JA, Ansorge MS. Sustained neurobehavioral effects of exposure to SSRI antidepressants during development: molecular to clinical evidence. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:672-7.

DOI 10.1002/wps.20029

## Назначение психотропных препаратов детям и подросткам: quo vadis?

Christoph U. Correll<sup>1,3</sup>,

Tobias Gerhard<sup>4,5</sup>,

Mark Olfson<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Zucker Hillside Hospital, Psychiatry Research, North Shore – Long Island Jewish Health System, Glen Oaks, NY, USA; <sup>2</sup>Hofstra North Shore – LIJ School of Medicine, Hempstead, NY, USA; <sup>3</sup>Feinstein Institute for Medical Research, North Shore – Long Island Jewish Health System, Glen Oaks, NY, USA; <sup>4</sup>Department of Pharmacy Practice and Administration, Ernest Mario School of Pharmacy, Rutgers University, Piscataway, NJ, USA; <sup>5</sup>Institute for Health, Health Care Policy and Aging Research, Rutgers University, New Brunswick, NJ, USA; <sup>6</sup>New York State Psychiatric Institute/Department of Psychiatry, College of Physicians and Surgeons of Columbia University, New York, NY, USA

Перевод: Бакунина Н.С.  
Редактура: Буховец И.И.

Детство и подростковый возраст – это периоды не только чрезвычайного биологического, психологического и социального роста, но и особенно высокой вероятности сбоев в «программе» здорового развития организма. Известный факт: более 50% всех психических заболеваний взрослых манифестирует в возрасте до 14 лет, а к 24 годам этот показатель достигает 75% (1). Более того, две трети дебютов психических расстройств в детском возрасте носят умеренную или тяжелую степень тяжести (2), при этом в большинстве случаев расстройства сохраняются во взрослой жизни (3). Эти паттерны ясно отражают важность определения подходящего лечения психических расстройств как можно раньше, чтобы сохранить здоровое развитие индивида, уменьшить его страдания и сократить социальное бремя.

Как подробно описано у J. Rappaport, имел место ряд новаторских открытий в лечении детских психических расстройств. После десятилетий приверженности прак-

тически исключительно психологическим и поведенческим вмешательствам, психофармакология обрела свои преимущества, которые обеспечили внедрение биологических инструментов управления тяжелыми детскими психическими расстройствами. Появление современной психофармакологии с фокусом на рандомизированных контролируемых испытаниях в параллельных группах с использованием больших выборок дало еще больше информации об эффективности и переносимости основных классов психотропных препаратов у молодежи (4). Этот прогресс был обеспечен регулируемыми органами, побуждающими и в последнее время предъявляющими высокие требования к адекватным исследованиям фармакологических агентов среди детей.

Как подчеркивает Rappaport, все еще остается много сложностей. Ранее уделялось слишком много внимания краткосрочным испытаниям, упускались из вида отдаленные и редко встречающиеся потенциально опасные побочные эффекты. Также недостаточное внимание было уделено эффектам широко назначаемых психотропных препаратов, которые они оказывают на развитие. Очень мало известно о безопасности и эффективности часто встречающегося использования лекарственных средств по показаниям, не утверждённым государственными регулирующими органами и не упомянутым в инструкции по применению. Кроме того, развитие психотропных средств ограничено сравнительно малым количеством и неспецифичностью механизмов действия, и еще меньше известно об эффективности лечения заболеваний с ранней манифестацией по сравнению с хроническими состояниями. Рациональному развитию психотропных препаратов препятствует ограниченное понимание патофизиологии расстройств, которые

мы лечим. В этом контексте Research Domain Criteria project и другие недавние инициативы, описанные Rappaport, могут помочь структурировать исследование процессов, лежащих в основе заболеваний и необходимых для определения новых мишеней лечения.

Несмотря на то, что на сегодняшний день психические расстройства рассматриваются, как имеющие биологические, психологические и социальные истоки, и нуждающиеся в вмешательствах по всем трем направлениям, в большинстве стран и учреждений преобладают односторонние подходы к лечению. В США особенно большое беспокойство вызвали тенденции редукционизма в терапии, с их узким фокусом исключительно на фармакологическом лечении (5). Потенциальные причины этого факта могут включать в себя нехватку персонала, обученного доказательным принципам психосоциального лечения, отсутствие влиятельных сторонников и хорошо финансируемой пропаганды психосоциального лечения, идеологические разногласия среди психотерапевтов, финансовые препятствия государственных и частных страховых программ для проведения психотерапевтического лечения, и время, которое необходимо затратить на психологическое вмешательство. Многие семьи не хотят включаться в терапию или не могут посещать специалиста регулярно. Более того, критике подвержено стремление некоторых клиницистов достигать временных успехов, которые просто снимают проблему на время. До сих пор очень часто детей или подростков приводят к детскому психиатру только если ребенок находится в тяжелом дистрессе, и когда вмешательства необходимы срочно для облегчения тягостных симптомов, восстановления нарушенного функционирования, для того чтобы позволить ребенку остаться в текущей

системе образования и перейти в следующий класс. В этих случаях родители и персонал школы могут требовать быстрых результатов. Наличие очередей на психосоциальное лечение и более длительный период контроля и наблюдения могут только еще уменьшить привлекательность психотерапевтического метода.

Хотя нарастающее количество назначений не позволяет отличить адекватное лечение от чрезмерного использования медикаментов, все еще остаются сомнения в отношении злоупотребления назначением психотропных средств молодежи, особенно лицам с поведенческими симптомами и лицам дошкольного возраста (5).

Эти сомнения сфокусированы на побочных эффектах лекарств, особенно кардиометаболических последствиях (6), которые потенциально снижают продолжительность жизни и слабо мониторируются; на недостаточном использовании психологической поддержки до, во время и после лечения психотропными препаратами; а также на применении психотропных средств для лечения состояний, в отношении которых не существует пока развитой доказательной базы.

Несмотря на увеличивающиеся частные и государственные инвестиции в исследования, число классов новых препаратов, проходящих испытания, за последние два десятилетия снизилось так же, как и общее число новых лекарств, поступающих на рынок по всему миру (7). Множество фармацевтических компаний недавно прекратили исследования в области расстройств центральной нервной системы. Это понятная реакция на наличие дженериков, на неудавшиеся попытки раскрытия новых

механизмов действия и на уменьшающуюся прибыль, но такое снижение инвестиций минимизирует возможности для появления совершенно необходимого нового лечения. В дополнение к передовым научным инициативам, изложенным Rapoport, больше внимания следует уделять профилактике и лечению молодежи и взрослых. Учитывая то, что дебют заболеваний обычно приходится на детский и подростковый возраст, необходимо исследовать агенты с нейротрофическими, нейромодуляторными, анти-апоптотическими и противовоспалительными свойствами.

На пути к реализации основной цели – развития персонализированной медицины – основными фокусами внимания должны стать движение от непосредственного фенотипа к промежуточному и поиск биомаркеров заболеваний, а также биомаркеров, по которым можно будет судить об ответе на лечение. Решение регулирующих органов позволить фармацевтическим компаниям выводить на рынок персонализирующие диагностические тесты будет существенным стимулирующим шагом, т.к. эти тесты помогут определять подгруппы пациентов, которые получают наибольшую пользу от конкретного вида лечения. Тем не менее, прогресс в психофармакологии следующего поколения и детской психофармакологии, по-видимому, будет в значительной мере зависеть от определения механизмов развития заболеваний, его персистенции и прогресса.

Есть надежда, что увеличивающиеся и усложняющиеся технологические инструменты и нейронаучные методы приведут к новым достижениям. Для прогресса нам в равной степени необходимы накопление новых данных для

оценки долгосрочной безопасности препаратов в естественных условиях применения и качественное описание характеристик пациентов, а также качественное осуществление клинических исследований для последующих успешных испытаний и внедрения новых фармакологических средств в клиническую практику.

## Библиография

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593-602.
2. Kessler RC, Avenevoli S, Costello J et al. Severity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:381-9.
3. Costello EJ, Copeland W, Angold A. Trends in psychopathology across the adolescent years: what changes when children become adolescents, and when adolescents become adults?. *J Child Psychol Psychiatry* 2011;52:1015-25.
4. Correll CU, Kratochvil CJ, March J. Developments in pediatric psychopharmacology: focus on stimulants, antidepressants and antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2011;72: 655-70.
5. Olfson M, Blanco C, Liu SM et al. National trends in the office-based treatment of children and adolescents, and adults with antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69: 1247-56.
6. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V et al. Cardiometabolic risk of atypical antipsychotics during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009;302:1763-71.
7. Moses H, Martin JB. Biomedical research and health advances. *N Engl J Med* 2011; 364:567-71.

# Детская нейропсихофармакология: хорошие новости – стакан наполовину полон

**Celso Arango**

Hospital General Universitario Gregorio Marañón,  
IISGM, CIBERSAM, Facultad de Medicina, Universi-  
dad Complutense, Madrid, Spain

Перевод: Бакунина Н.С.  
Редактура: Буховец И.И.

J. Rapoport в своем обзоре замечательно иллюстрирует прошлое и настоящее детской нейропсихофармакологии, весьма интересны ее рассуждения на тему будущего этой области. Большое внимание она уделяет обсуждению несоответствия – избыточности или недостаточности – объема назначений психотропных препаратов детям и подростками в сравнении с их реальной потребностью в лечении, а также отмечает связанные с этим последствия и диагностические противоречия. Хотелось бы развить тему этой дискуссии, уделив внимание рискам и возможностям детской нейропсихофармакологии.

Давайте начнем с пустой части стакана. Я согласен с Rapoport в том, что мы далеки от открытия новых лекарств, которые лечат или принципиально меняют течение психических расстройств у детей и подростков. Сначала важно понять, что должно быть исправлено или восстановлено, например – патофизиология психических заболеваний на молекулярном уровне. Нам необходимо знать биологические механизмы, только тогда мы сможем развить лекарственные средства, направленные на конкретные нарушения. Это обстоятельство делает область нейрофармакологии рискованным делом: старые парадигмы (например, высвобождение моноаминов, дофаминовая блокада) кажутся исчерпанными, а поиск новых механизмов действия неопределен, так как в большинстве случаев у нас нет достаточной научной базы, которая определяла бы вектор развития новых лекарств. Это особенно имеет значение сейчас, в период экономического кризиса, когда фармацевтические компании тяготеют к более безопасному рынку в сфере онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний. Это очевидная угроза разработке новых препаратов для крайне распространенных и инвалидизирующих психических расстройств. Уход крупных фармкомпаний из нейропсихофармакологии являет-

ся следствием некоторых вышеупомянутых проблем (1).

Возвращаясь теперь к той половине стакана, которая наполнена, мы должны признать, что несмотря на то, что область детской нейропсихофармакологии всегда отставала от взрослой нейропсихофармакологии, она настолько изменилась за последнее десятилетие, что и американское Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) (Pediatric Research Equity Act, 2003), и Европейское медицинское агентство (постановления 1901/2006 и 1902/2006) не только продлили патенты фармацевтическим компаниям, имеющим планы на детскую психофармакологию, но и настоятельно рекомендовали им проводить клинические испытания среди детей, если лекарства имеют потенциал к применению в этой категории пациентов, наряду с поиском обоснования показаний для лечения взрослых. На протяжении многих лет препараты с доказанной эффективностью у взрослых использовались среди детей без дополнительных исследований их эффективности, переносимости и безопасности для последних. Эта проблема будет устранена, если следовать новым правилам. Обратная сторона медали – это сложности, с которыми сталкиваются фармацевтические компании при наборе пациентов для таких исследований, и дополнительные экономические затраты к и без того высокой стоимости создания лекарств. С одной стороны, очевидно, что необходимы дополнительные исследования пациентов детского возраста, с другой стороны, издержки бизнеса в сфере психофармакологии не должны быть слишком высокими, иначе он станет нежизнеспособным. Тем не менее, мы можем использовать то огромное количество данных, которое было получено в результате клинических испытаний среди детей в отношении большого количества психических расстройств (2). Некоторые данные, полученные в лонгитюдных испытаниях на больших выборках пациентов, также представляют подспорье для оценки гипотез, не связанных с лекарствами, а касающихся клинического течения и прогностических маркеров у детей с психическими расстройствами.

Высокий уровень назначения медикаментов детям, таких как

антипсихотики и стимуляторы, о котором сообщается в США (3,4), не является «нормой» для Европы, и, хотя количество выписываемых психотропных препаратов в некоторых странах Европейского Союза выросло, но в гораздо меньшей степени (5). Вызывает беспокойство то обстоятельство, что показатель назначения антипсихотиков в США приблизительно в 5 раз выше распространенности психотических расстройств среди детского населения. Очевидно, что эти лекарства выписываются без доказательств или с несущественными доказательствами эффективности, как в случаях с расстройствами поведения без задержки умственного развития.

В виду того, что большинство этих лекарств не запатентованы, необходимы клинические испытания, которые финансировались бы бюджетными средствами. Так как необходимо набрать большое количество пациентов для этих испытаний, и это непростая задача, очень важно отдать приоритет именно этим исследованиям среди всех, которые запускаются под эгидой Европейской комиссии или Национального института психического здоровья. Сообщества детской и подростковой нейропсихофармакологии, созданные Европейским колледжем нейропсихофармакологии, являются также хорошим методом в совершенствовании набора пациентов в центрах с большим опытом в этой области. Хотя большинство препаратов было открыто интуитивно, так как у нас недостаточно необходимых знаний патофизиологии, все же некоторые лекарства в детской психиатрии имеют больший эффект, чем те, которые используются в других областях медицины. Например, лекарства, которые выписываются при астме, головной боли или атопическом дерматите, имеют меньший эффект, чем те, которые используются для лечения Синдрома дефицита внимания и гиперактивности. В то же время, они куда менее противоречивы. Мы не должны позволять стигме, связанной с психическими расстройствами, мешать нам правильно лечить пациентов. Если это произойдет, стигма будет иметь двойной негативный эффект: маргинализировать наших пациентов и лишать их пользы от лекарств, которые улучшили бы их качество жизни и функционирование.



Мы находимся под пристальными вниманием, и некоторые последние изменения в США (например, назначение лекарств детям до 7-ми лет с диагнозом биполярное расстройство) не играют нам на руку. К тому положению, в котором мы сейчас находимся, нас привели колоссальные усилия и замечательные профессионалы, такие как J. Rapoport. Нам необходимо использовать преимущества новых возможностей, таких, как исследования трансляционной психиатрии, которые позволяют нам оценивать поведенческие эффекты генетических вариантов молекулярно-индуцированных механизмов. Это большая когорта исследований, которая прольет свет на нормальное и ненормальное развитие, и предоставит огромное количество данных об эффективности лекарств в ближайшей и длительной перспективе, о надежности и переносимости новых лекарств, которые должны сейчас создавать фармацевтические компании в ответ на актуальный запрос.

Еще один аспект, который необходимо развивать – возможность ранней интервенции и профилактики, так как большинство психических расстройств начинают развиваться в детстве и подростковом возрасте (6). Данная точка зрения получает все большую поддержку и она должна сместить акцент в сторону пациентов более молодого возраста, как при включении их в испытания, направленные на открытие новых лекарств, так и в отношении терапевтических подходов, в целом.

Мы не должны растрачивать представляющиеся нам возможности, отклоняясь от алгоритмов доказательной медицины. На кону психическое здоровье наших детей.

#### Библиография

1. Nutt D, Goodwin G. ECNP Summit on the future of CNS drug research in Europe 2011: report prepared for ECNP by David Nutt and Guy Goodwin. Eur Neuropsychopharmacol 2011;21:495-9.

2. Arango C. Child and adolescent neuro-psychopharmacology: now or never. Eur Neuropsychopharmacol 2011; 21: 563-4.
3. Olfson M, Blanco C, Liu SM et al. National trends in the office-based treatment of children, adolescents, and adults with antipsychotics. Arch Gen Psychiatry 2012;69:1247-56.
4. Barry CL, Martin A, Busch SH. ADHD medication use following FDA risk warnings. J Ment Health Policy Econ 2012;15:119-25.
5. Fraguas D, Correll CU, Merchán-Naranjo J et al. Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. Eur Neuropsychopharmacol 2011; 21: 621-45.
6. Arango C. Someone is not listening to the facts: there is little psychiatry outside child and adolescent psychiatry. Eur Child Adolesc Psychiatry 2012; 21:475-6.

DOI 10.1002/wps.20032

## От «слишком мало» и «слишком много» к стратифицированной психиатрии и патофизиологии

### Francisco Xavier Castelanos

Nathan Kline Institute for Psychiatric Research,  
Orangeburg, NY, USA; NYU Langone Medical Center,  
One Park Avenue, NY 10016, USA

Перевод: Сюняков Т.С.  
Редактура: Буховец И.И.

Как указала J. Rapoport в своем остром комментарии, педиатрическая психофармакология в настоящее время находится на распутье между двумя «слишком» – «слишком много» и «слишком мало». Определенно, те возможности, которые сегодня доступны клиницистам, намного превосходят имевшиеся всего лишь 10 лет назад. Однако все ожидания прорыва в данной области разбиваются о понимание ограниченности пользы, которую можно наблюдать в рамках контролируемых исследований, и об осознание неизбежности возникновения множества вторичных нежелательных эффектов. Слишком мало пользы – слишком много нежелательных эффектов. Rapoport красноречиво приводит в пример наблюдения о том, что все имеющиеся у нас на сегодняшний день психофармакологические возможности получены благодаря счастли-

вому стечению обстоятельств, сложившихся в благоприятных условиях, которых ныне больше нет – главным образом, возможности наблюдать реакции больного в ответ на систематические фармакологические пробы, проводящиеся во время продолжительных госпитализаций (1). Чтобы как-то улучшить ситуацию, она убеждает нас направить усилия на поиск способов «отвоевать» условия, которые когда-нибудь поспособствуют великим открытиям.

Ситуацию должно немного исправить расширение программы медицинской помощи, именуемой “Obamacare” (дословно можно перевести как «Обамапомощь»), которая требует повсеместного перехода медицинской практики на электронный документооборот. Такая система заложит основу для «фармакологической эпидемиологии» в системе национального здравоохранения, которая среди стран индустриального мира в наибольшей степени «наполнена включениями». До сих пор проведение многих клинических экспериментов в условиях, когда они так нужны, было недоступно для исследователей. Переход на систему единой утвержденной медицинской документации, в рамках которой

будет доступен поиск по записям, может предоставить необходимые условия для воссоздания возможности случайных открытий, сохраняя при этом конфиденциальность пациентов (1). Тем не менее, простым просеиванием больших массивов данных едва ли можно будет получить значимые дивиденды, ведь игла случайной клинической выгоды слишком мала, чтобы обнаружить ее в «стоге сена» переплетений клинической реальности и «вавилонского столпотворения» случаев. Как отметила Rapoport, оптимизм, который мы испытывали в отношении расширения показаний для существующих лекарственных препаратов, не соотносится с наличием на сегодняшний день сколько-нибудь значимых успехов. Правильный подход, как мы надеемся, заключается в отходе от призрачно далекой цели «персонализированной психиатрии», с тем, чтобы достигнуть более реальной цели – «стратифицированной психиатрии» – с тех позиций, с которых она рассматривалась при разработке клинических тестов (2). Как показано на примере человеческого эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2 – human epidermal growth factor subtype 2) при раке молочной железы, яичников,

эндометрия, немелкоклеточном раке легких и даже при раке желудка (2) определение эффективности на основе стратификации по прогнозу может привести к разработке перспективных лекарственных средств, каковым в рамках приводимого примера оказался трастузумаб, препарат на основе моноклональных антител, известный также под названием герцептин.

Так какие же уроки мы можем извлечь из достижений молекулярной терапии в области онкологии? В первую очередь, мы должны возобновить наши попытки понять патофизиологические процессы. Но, поскольку взятие биопсии головного мозга теми же методами, которыми в онкологии производится забор тканей опухоли, в психиатрии исключено, то мы нуждаемся в разработке косвенных методов, как это, например, делается на основе индукции дифференциации человеческих плюрипотентных стволовых клеток, о чем сказала Raroport в своем заключении. Вне зависимости от метода, сверхзадача видится в понимании физиологических процессов и всех возможных патофизиологических путей их нарушений. Мы должны мыслить системами, сетями и, что превыше всего, функциями.

К счастью, многие компоненты и элементы, необходимые для того, чтобы сложить данную мозаику, уже имеются у нас на руках. Понимание функций головного мозга с позиций вовлечения крупных нейронных систем постоянно улучшается. В частности, это касается пространственной организации этих систем, что позволяет выявлять и рассматривать вместе такие слож-

ные процессы, которые в противном случае трудно было бы даже представить (3-5).

В области молекулярной генетики ранее бытовавшее упрощение, что общие распространенные генетические варианты отвечают за основные наследуемые элементы психических расстройств, утратило свои позиции, уступив их рассмотрению биологических путей и лежащих в их основе переплетений генетических факторов (6). Генетические маркеры больше не рассматриваются в качестве достаточных для развития патологии элементов – им отведена роль индикаторов, указывающих на ассоциированные физиологические процессы, потенциально являющиеся мишенью для терапевтического воздействия. В качестве примера приведем связанную с терминологией работу, касающуюся «ложного срабатывания реакции на удушье, спонтанной паники и связанных с ними состояний» (7), которую D. Klein провел около 20 лет назад. Автор выстроил множество клинических и лабораторных наблюдений в свете эволюционно обоснованных взглядов на этиологию панического расстройства, заключавшихся в том, что панические атаки происходят от дисфункции врожденной системы реакции на удушье. Такой подход позволил объяснить сотни разрозненных сообщений, в том числе и связанных с тревожными расстройствами у детей и подростков. Но самое главное, что нам необходимо усвоить, содержится в заключении, которое должно быть принято педиатрической психофармакологией и клиническими нейронауками: «история медицины

изобилует примерами, демонстрирующими цену расщепления диагностического подхода и опасности упрощения категорий. Активные подходы к психопатологии с использованием экспериментальных, терапевтических и физиологических проб могут подвинуть нас от симптомов к пониманию нарушений в нейрональных системах». (7)

#### Использованная литература:

1. Klein DF. The loss of serendipity in psychopharmacology. *JAMA* 2008; 299: 1063-5.
2. Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry* 2012;17:1174-9.
3. Smith SM, Fox PT, Miller KL et al. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:13040-5.
4. Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by functional connectivity. *J Neurophysiol* 2011; 106: 1125-65.
5. Cortese S, Kelly C, Chabernaud C et al. Towards systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am J Psychiatry* 2012;169: 1038-55.
6. State MW, Sestan N. Neuroscience. The emerging biology of autism spectrum disorders. *Science* 2012;337:1301-3.
7. Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50: 306-17.

DOI 10.1002/wps.20033

## Европейский взгляд на фармакоэпидемиологию детской психиатрии

### Hans-Chrostoph Steinhausen

Research Unit for Child and Adolescent Psychiatry, Psychiatric Hospital, Aalborg University, Mølleparkvej, 10, 9000 Aalborg, Denmark; Institute of Psychology, University of Basel, Switzerland; Department of Child and Adolescent Psychiatry, University of Zurich, Switzerland

Перевод: Боброва Н.А.  
Редактура: Буховец И.И.

Основное положение, с которым знакомит читателей J. Raroport в своей статье, заключается в том, что применение медикаментов для лечения детей и подростков, страдающих психическими заболеваниями, в

последнее время стало слишком одобряться, что способствовало развитию редуccionистской психобиологии. Это явление может расцениваться как основная на сегодняшний день угроза самоидентичности детской и подростковой психиатрии. Настоящая статья сосредоточена на некоторых находках, свидетельствующих о том, что избыточное назначение психотропных препаратов детям и подросткам в разных странах имеет разные масштабы. Для лучшего понимания этих различий необходимы более детальные исследования.

Международные исследования показали, что объемы назначений

психотропных препаратов детям и подросткам существенно отличаются в разных странах. В 2000 году распространенность любых назначений психотропных препаратов юным пациентам в США (67 на 1000) была существенно выше, чем в Нидерландах (29 на 1000) и Германии (20 на 1000) (1). Заметные различия между странами наблюдались и в отношении отдельных групп препаратов. Например, применение в 2000 году антидепрессантов у пациентов младше 20 лет в США (16,3 на 1000) значительно превысило таковое в трех странах Западной Европы (1,1-5,4 на 1000) (2).



В течение некоторого времени произошли изменения как в количестве назначений различных лекарств, так и в числе случаев их использования. С 2000 по 2002 год количество всех психотропных назначений детям выросло в Европе, Южной и Северной Америке (3). В Нидерландах уровень назначения всех антипсихотиков, бензодиазепинов, антидепрессантов и психостимуляторов увеличился с 11,1 на 1000 в 1995 г. до 22,9 на 1000 в 2001 г. (4). Тенденции этих лет прослеживались и в отношении отдельных групп лекарственных средств, включая стимуляторы, как наиболее широко назначаемые детям психотропные препараты, а также антидепрессанты и антипсихотики.

Однако большая часть данных о тенденциях времени систематически искажается нерепрезентативностью выборки, а также краткосрочными и весьма несистематизированными периодами наблюдения. Многолетние традиции и качество скандинавских реестров, включая данные по лекарственным назначениям, позволяют проводить исследования, свободные от этих систематических ошибок. В нашем недавнем исследовании (5), основывавшемся на датских архивах, рассматривались все лекарственные назначения, сделанные не достигшим 18-летия пациентам с 1996 по 2010 год, что обеспечило возможность проведения систематического анализа схем психотропной терапии за 15 последовательных лет. Основные находки изложены ниже. Во-первых, объем всех выданных лекарственных средств за эти 15 лет продемонстрировал девятикратный рост. Это увеличение существенно сократилось после введения поправки на увеличившееся число пациентов, обращающихся за помощью в государственную службу здравоохранения. Однако даже после данной корректировки сохранилось двукратное увеличение числа выданных препаратов за период наблюдения. Во-вторых, данная тенденция наиболее отчетлива в отношении стимуляторов (23-кратный рост некорректированного объема и сохранение 8-кратного увеличе-

ния после внесения поправки). В отношении антидепрессантов наблюдался рост в 9,5 раза (1,8 раза после корректировки). В отношении антипсихотиков рост составил 6,6 раза (двукратное увеличение после внесения поправки). Несмотря на увеличивающиеся значения, эти числа, полученные в Дании, были намного ниже, чем во многих странах Европы и в США.

Vitiello (6) предположил, что назначение лекарств детям зависит от многих обстоятельств, включая следующие различия: в системах организации здравоохранения и системах диагностики; в степени приверженности руководства по клинической практике; в контроле за оборотом лекарственных средств, доступностью и распределением финансовых ресурсов; в культурных установках касательно детских и подростковых психических расстройств. Остается неясным, противодействует ли в некоторой степени датская система здравоохранения влиянию рыночных сил на лекарственные назначения. Однако с учетом сходной системы организации здравоохранения в странах Скандинавии и некоторых указаний на явно отличающиеся объемы назначений психотропного лечения в этих странах (7), не остается места спорам о том, что система здравоохранения сама по себе раскрывает возможности контроля над рыночными процессами посредством строгого регулирования оборота лекарств и ограничительных финансовых распределений. Свой вклад могли внести и различия в диагностических системах (в Дании используется МКБ-10, а не DSM-IV) и потенциально более низкая, по сравнению с США, приверженность соблюдению клинических руководств в большинстве европейских стран.

Основной же задействованной силой могут быть разные культурные установки среди населения и экспертов в отношении детских и подростковых психических расстройств. В отсутствие убедительных исследований или прочих данных, нам остается только спорить, могло ли датское общество, с учетом относительной социальной

однородности, сильного многочисленного среднего класса, бесплатной для граждан медицинской помощи, а также господствующего чувства высокого уровня жизни, иметь обратное влияние на тенденцию к чрезмерному назначению психотропных препаратов детям и подросткам. Также представляется возможным, что существующий статус датской, и в целом европейской, детской и подростковой психиатрии поддерживается пациентоориентированными обследованием и лечением, выходящими за рамки научно обоснованных руководств. Однако для того, чтобы лучше разобраться в межгосударственных различиях в отношении лекарственных назначений юным пациентам с психическими расстройствами, необходимы более детальные исследования.

### Библиография

1. Zito JM, Safer DJ, de Jong-van den Berg LT et al. A three-country comparison of psychotropic medication prevalence in youth. *Child Adolesc Psychiatry MentHealth* 2008; 2:26.
2. Zito JM, Tobi H, de Jong-van den Berg LT et al. Antidepressant prevalence for youths: a multi-national comparison. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:793-8.
3. Wong IC, Murray ML, Camilleri-Novak D et al. Increased prescribing trends of paediatric psychotropic medications. *Arch Dis Child* 2004;89:1131-2.
4. Hugtenburg JG, Heerdink ER, Egberts AC. Increased psychotropic drug consumption by children in the Netherlands during 1995–2001 is caused by increased use of methylphenidate by boys. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:377-9.
5. Steinhausen HC, Bisgaard C. Nationwide time trends over fifteen years in dispensed psychotropic medication for children and adolescents in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* (in press).
6. Vitiello B. An international perspective on pediatric psychopharmacology. *Int Rev Psychiatry* 2008;20:121-6.
7. Zoega H, Furu K, Halldorsson Met al. Use of ADHD drugs in the Nordic countries: a population-based comparison study. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123:360-7.

DOI 10.1002/wps.20034

# Сталкиваемся ли мы с одной и той же дилеммой в отношении детской психофармакотерапии в странах с низким и средним доходом?

**Luis Augusto Rohde**

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Перевод: Боброва Н.А.  
Редактура: Буховец И.И.

Дети и подростки составляют почти треть мирового населения, и почти 90% из них проживает в странах с низким и средним доходом (СНСД), где они образуют до 50% населения (1). Существующие данные строго указывают на то, что детские психические расстройства встречаются в упомянутых различных культурах также часто, как и в развитых странах (1,2). Таким образом, большинство детей с психическими расстройствами проживают в СНСД.

Можем ли мы расширить дилемму, предложенную в статье Rappoport («слишком много или слишком мало психотропного лечения?») и на этих детей? Боюсь, ответом на вопрос будет «нет». Несколько лет назад мы обнаружили, что в ряде стран Латинской Америки основная часть детей с диагностированным синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) не получают вообще никакого лечения (3). В качестве примера из большой общей выборки школьников в Бразилии мы исследовали около 100 детей с СДВГ, демонстрирующих явные признаки расстройства. Менее 5% из них когда-либо получали какое-либо соответствующее их состоянию лечение (4).

Недавно мы осветили явление, которое назвали парадигмой 90/10: лишь 10% рандомизированных клинических исследований в детской и подростковой психиатрии исходят из СНСД, в то время как в этих странах живут 90% всех детей и подростков. Почти все испытания оценивают психофармакологические вмешательства; в то же время, абсолютно недостаточно высококачественных исследований, оценивающих комбинированные методы лечения (1). Наконец, менее 2% статей по детской психиатрии опубликованы авторами из стран с низким или средним доходом (5).

В СНСД не хватает детских психиатров, при этом большая часть специалистов не имеет доступа к обуче-

нию научно-доказательной медицины. Таким образом, в отличие от США, получающие лекарственную терапию дети с СДВГ, обсессивно-компульсивным расстройством, тиками, расстройствами тревожно-депрессивного спектра составляют меньшинство в этих странах. И, как правило, лишь семьи с доходами выше среднего и высокими, платя из собственного кошелька, имеют доступ к такому малому количеству детских психиатров (1).

Чем же характеризуется детская психофармакология в СНСД? За пределами небольшого количества университетских районов мы видим детей с неверными диагнозами, получающих неэффективные дозы препаратов в течение коротких периодов времени, препараты с недоказанной эффективностью, а зачастую и необоснованно много препаратов. Большинство детей лечатся неспециалистами (что не является проблемой в чистом виде – проблема заключается в отсутствии адекватной подготовки специалистов). Итак, будущее детской психофармакологии в СНСД не только в создании новых препаратов, но также в подготовке большего числа детских психиатров и обучении большего количества специалистов в области детской психиатрии научно обоснованным методам лечения, с тем, чтобы они могли правильно применять уже имеющиеся в нашем распоряжении инструменты. В этом контексте слова Rappoport об упрощении роли детских психиатров до механистической функции выписывания препаратов – следовало бы рассматривать как совет в отношении формирования своего рода обучающей программы, которую стоило бы проводить по всему миру.

Переходя от роли клинициста в СНСД к образу исследователя, я выскажу твердое согласие с описанным Rappoport чувством фрустрации, вызываемым детской психофармакологией в последние годы. Не считая некоторых инициатив, таких, как попытки использовать глутаматергические препараты при различных детских психических расстройствах, на сегодняшний день мы живем в эпоху дженериков. Кажется, ничего по-настоящему нового или эффективного не разрабатывается в данный момент.

Я также разделяю с Rappoport ее волнение и ожидания по поводу потенциальных открытий в исследованиях с использованием клеток мозга, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток пациентов с типичным развитием, а также с детскими нейropsychическими расстройствами. Однако, как подчеркивает она, для того, чтобы создать новые мишени для лекарств, нам необходимо расширить свои знания о нормальных путях формирования мозга, а также о том, как детские психические расстройства влияют на него (6). Нам следует искать эффективные пути вмешательства в эти процессы на как можно более ранних стадиях, работая с так называемыми «группами риска», как это принято в других медицинских специальностях. Несколько начинаний в этом направлении успешно развиваются в области психозов (7).

Совмещая взгляды на исследования и клиническую работу, следует также отметить еще одну тему для обсуждения – нехватку в детской психофармакотерапии настоящих функциональных исходов в качестве переменной отклика. Области следует выйти за пределы исследований, которые лишь фиксируют статистически достоверные снижения по баллам психометрических шкал. Как и в других областях медицины, что мы действительно хотим узнать, так это то, как наше лечение влияет на характер естественного течения расстройств. Снижают ли антидепрессанты число суицидов у подростков? Уменьшают ли препараты, применяемые при СДВГ, число оставлений на второй год в школе и происшествий дома? Некоторые находки сейчас появляются в литературе (8).

И наконец, как точно подметила Rappoport, нельзя забывать, что детская психофармакология означает назначение, и в большей части случаев на длительный период, лекарственных препаратов пациентам с развивающимся мозгом. Таким образом, необходимо с помощью продуманных постмаркетинговых психофармакологических эпидемиологических исследований улучшить долгосрочный контроль за применением лекарственных средств.

## Библиография

1. Kieling C, Baker-Henningham H, Belfer M et al. Child and adolescent mental health worldwide: evidence for action. *Lancet* 2011;378:1515-25.
2. Polanczyk G, Horta B, Lima M et al. The worldwide prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry* 2007;164: 942-8.
3. Polanczyk G, Rohde LA, Szobot C et al. Treatment of ADHD in Latin America and the Caribbean. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:721-2.
4. Schmitz M, Denardin D, Silva TL et al. Smoking during pregnancy and ADHD inattentive type: a case-control study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45:1338-45.
5. Kieling C, Rohde LA. Going global: epidemiology of child and adolescent psychopathology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:1236-7.
6. Salum GA, Polanczyk G, Miguel EC et al. Effects of childhood development on late-life mental disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2010;23:498-503.
7. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:146-54.
8. Raman SR, Marshall SW, Haynes K et al. Stimulant treatment and injury among children with attention deficit hyperactivity disorder: an application of the self-controlled case series study design. *Inj Prev* (in press).

DOI 10.1002/wps.20035

# Детская психофармакология: насколько мы преуспели?

Sandeep Grover,

Natasha Kate

Department of Psychiatry, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India

Перевод: Буховец И.И.

Редактура: Алфимов П.В.

Со времен своего возникновения детская психофармакология является как предметом клинического интереса, так и источником споров. Опасения, касающиеся безопасности лекарственных препаратов, часто отодвигают на второй план постоянные попытки создать «чудо-таблетку» от психических расстройств. Однако по мере того как двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования стали нормой, детская психофармакология в определенном смысле достигла зрелости. Raroport в своем обзоре рассматривает существующие практики, рассуждает о развитии и будущем детской психофармакологии. Но есть и другие важные вопросы, имеющие значение для клинической практики во всем мире, которые мы хотели бы кратко осветить.

Во-первых, существенная часть литературы по детской психофармакологии приходит к нам из США и Европейских стран. Большинство исследований проводится на субъектах европеоидной расы, другие этнические и культурные группы зачастую не охватываются. В то же время, исследования показывают, что представители разных этнических групп метаболизируют медицинские препараты по-разному. Поэтому безопасность и эффективность лекарств, доказанная для одной группы, не может быть распространена на другие (1,2). Это особенно важно, учитывая, что значительная часть детского населения является жителями азиатских и африканских стран. В будущем

идеальным было бы проектирование мультицентровых исследований, которые проводились бы во многих странах и результаты которых были бы применимы к детям и подростками по всему миру. Кроме того, диагностические критерии психических расстройств были разработаны в западных странах и могут не подходить для диагностики среди населения других государств. И даже в западном мире диагностические критерии наиболее тяжелых психических расстройств разработаны исключительно для взрослых. Исследователи и клиницисты зачастую вынуждены применять «взрослые» критерии к детям и подросткам, что иногда является неприемлемым. Например, факты свидетельствуют, что детская депрессия феноменологически отличается от взрослой. До тех пор, пока не будут разработаны необходимая культура и доказательства, основанные на наблюдениях за соответствующими возрастными группами, детским психиатрам придется продолжать на свой страх и риск принимать решения о назначении лекарственных препаратов.

Во-вторых, даже говоря об однородной группе населения, большая часть доказательных данных в психофармакологии была получена на пациентах, относящихся к конкретной возрастной группе и имеющих конкретное расстройство. Доказательства эффективности, собранные в отношении одного расстройства, не могут автоматически распространяться на всю группу родственных диагнозов. Также данные, полученные в рандомизированных контролируемых исследованиях с участием определенных возрастных групп детей и подростков, не должны рассениваться как применимые в любом другом возрасте. Например, Управление США по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов одобрило применение стимуляторов у детей

исключительно старше 6 лет, основываясь на результатах рандомизированного контролируемого исследования (3). При этом имеются свидетельства того, что в определенных случаях стимуляторы применяются у детей с 2-летнего возраста (4). Необходимо помнить, что системы органов у детей (в том числе центральная нервная система) находятся в постоянном развитии и любое фармакологическое вмешательство может повлиять на этот процесс. Данные о безопасности препаратов в большинстве случаев не распространяются на период более чем 6 месяцев или один год их приема, а исследования, которые включают наблюдение над субъектами в течение 2 лет, считаются долгосрочными. Вполне понятны ограничения, в которых оказываются исследователи и исследованы, при этом они не дают достаточной информации о том, как конкретное лекарство будет действовать на ребенка по мере его взросления, о чем необходимо помнить лечащим врачам.

Появляется все больше свидетельств того, что антипсихотики второго поколения вызывают существенную прибавку в весе и дислипидемию у детей и подростков так же, как у взрослых (5). Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире, и отсутствие длительных наблюдений в отношении нежелательных кардиометаболических эффектов среди пациентов, получающих антипсихотики, является существенным ограничением доказательной базы на сегодняшний день. Рост числа людей, страдающих ожирением, диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, среди молодых пациентов может существенно повысить расходы на здравоохранение в последующие годы.

Кроме того, рост случаев назначения разных препаратов для отдельных симптомов, вместо лечения



заболевания в целом, приводит к полифармакотерапии, делая безопасностью терапии еще более сомнительной. Как замечал Rappoport, полифармакотерапия и применение препаратов не по одобренным показаниям должны резко осуждаться.

Одна из проблем, о которой Rappoport не говорит, это малое число исследований отношения пациентов и их родителей (которые зачастую являются лицами, принимающими решение) к приему лекарственных препаратов, как краткосрочному, так и долгосрочному. Некоторые исследования показали, что родители, как правило, относятся с опасением к назначению антипсихотических препаратов их детям, и предпочитают психологическую помощь фармакотерапии (6). Приверженность к лечению у пациентов с такими расстройствами как синдром дефицита внимания и гиперактивности варьирует от 56 до 75% (7) и отношение к лекарственной терапии существенно влияет на снижение комплаенса. Таким образом, лечащий врач должен учитывать отношение пациента и его законного представителя к лечению, их опасения по этому поводу и работать с их заблуждениями, касающимися применения лекарственных препаратов у детей и подростков.

В заключение стоит сказать о проблеме, которая затрудняет раз-

витие общей и, в особенности, детской психофармакологии. Имеется огромное количество данных об эффективности препаратов в контролируемых условиях, но при этом полностью отсутствуют данные об их эффективности в реальной клинической практике.

Несмотря на все вышеперечисленные проблемы, будущее детской психофармакологии выглядит многообещающим. С признанием проблемы конфликта интересов и ростом государственного финансирования исследований психотропных препаратов у детей и подростков, мы можем ожидать в ближайшее время появления данных гораздо более высокого качества из независимых источников. Эти данные помогут с большей уверенностью использовать психотропные препараты для лечения детей и подростков. Более того, с развитием психофармакогеномики мы можем надеяться вскоре разработать лекарства, действующие более целенаправленно, и понять генетические вариации, которые влияют на ответ на лечение, перейдя, таким образом, от эмпирического подбора препаратов к персонализированной медицине в истинном смысле этого слова.

#### Библиография

1. Degenhardt EK, Tamayo JM, Jamal NH et al. Relationship between African-

American or Caucasian origin and outcomes in the olanzapine treatment of acute mania: a pooled analysis of three adult studies conducted in the United States of America. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26:141-5.

2. Lin KM, Poland RE. Ethnicity, culture, and psychopharmacology. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds). *Neuropsychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven, 1994:1907-18.
3. Zito JM, Safer DJ, DosReis S et al. Psychotropic practice patterns for youth: a 10-year perspective. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:17-25.
4. Coyle JT. Psychotropic drug use in very young children. *JAMA* 2000; 283:1059-60.
5. Correll CU, Manu P, Olshansky V et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009; 302:1765-73.
6. Lazaratou H, Anagnostopoulos DC, Alevizos EV et al. Parental attitudes and opinions on the use of psychotropic medication in mental disorders of childhood. *Ann Gen Psychiatry* 2007; 6:32.
7. Hack S, Chow B. Pediatric psychotropic medication compliance: a literature review and research-based suggestions for improving treatment compliance. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11:59-67.

DOI 10.1002/wps.20037

## Психофармакотерапия у детей и подростков.

### Адекватное применение или злоупотребление?

#### Helmut Remschmidt

Department of Child and Adolescent Psychiatry, Philipps University, Marburg, Germany

Перевод: Боброва Н.А.  
Редактура: Буховец И.И.

Статья J. Rappoport представляет собой понятный, хорошо сбалансированный обзор детской психофармакологии за последние 40 лет. Несомненно, не только в США, но и во многих других странах мира, мы на сегодняшний момент видим чрезмерное диагностирование и лечение психических расстройств у детей и подростков. Некоторые авторы говорят о «драматическом увеличении применения психотропных препаратов у детей в последние годы» (1).

У этого явления могут быть разные причины: лекарства легко прописывать и применять, лечение

требует меньшего времени в сравнении с психотерапией, а в ряде расстройств (таких, как синдром дефицита внимания и гиперактивности, СДВГ) существуют большие группы быстро отвечающих на лекарственную терапию пациентов. Однако возможно, дело в том, что при переходе от категориальной к дименсиональной модели заболевания порог оценки стал ниже, в результате чего теперь подвергаются лечению менее тяжелые случаи, чем раньше, при этом практически не принимается во внимание реальная тяжесть бремени страдания. В данном контексте все более актуальным становится вопрос усиления когнитивных функций молодежи. Интернет полон рекламы «допинга для мозга как тихой революции».

В отношении психофармакологического лечения детей всегда должна рассматриваться перспектива развития. Действительно, наши знания в этой области по-прежнему

ограничены. Однако порой в расчет не принимаются и существующие знания. Например, неэффективность трициклических антидепрессантов у детей объясняется неполным созреванием в детском возрасте трансмиссерных систем.

Необходимость знаний о развитии мозга ставит вопрос необходимой квалификации специалистов, назначающих детям психотропное лечение. Из-за неравномерного распределения детских и подростковых психиатров и других компетентных в этой области специалистов, значительное количество нуждающихся в психофармакологическом лечении детей получают его от врачей общего профиля и других имеющих право выписывать лекарства специалистов с различным уровнем заинтересованности и подготовки (2).

О долгосрочных эффектах большинства психотропных препаратов при их назначении в детском возрасте известно мало. В этом

свете представляется поводом для беспокойства то, что так называемые «дошкольники с биполярным расстройством» получают химические соединения, недостаточно проверенные на взрослых, или то, что создаются все новые понятия, такие как расстройства биполярного спектра (3,4). Также существуют и другие новые ярлыки, вроде «недостаточной эмоциональной саморегуляции», все еще ожидающие экспериментального подтверждения, но уже использующиеся в лекарственных исследованиях.

Подобные исследования ставят под вопрос валидность диагнозов. Мы наблюдаем тенденцию к постановке диагноза на основе шкал и карт опроса, без учета важной информации, которую возможно собрать лишь при тщательном интервьюировании и наблюдении пациентов. Даже стандартизированные опросники без совмещения их с детальным сбором семейного и личного анамнеза пропускают основные элементы расстройств.

Следующая большая проблема детской психофармакологии – коморбидность. Это более или менее относится ко всем психопатологическим состояниям детского и подросткового возраста. Например, в исследовании по расстройствам аутистического спектра 95 % пациентов страдали тремя и более психическими расстройствами, а 47 % – более пяти (5). Это представляет огромные трудности для медикаментозного лечения, так как приводит к лекарственной полипрагмазии со всеми ее последствиями.

Общеизвестно, что факторы среды оказывают существенное влияние на эффекты психофармакологического лечения, однако, несмотря на это, исследований комбинированных методов лечения (например, лекарства в сочетании с когнитивно-поведенческой

терапией или внутрисемейными мероприятиями, или специальными школьными программами) крайне мало. Также в детской психофармакологии абсолютно не проводились исследования эффекта плацебо, хотя клинический опыт показывает, что эффект имеет значительную силу и у детей.

Довольно любопытно, что большинство исследований в области детской психофармакологии исходит из небольшого числа очень активных центров. Это поднимает вопрос о спонсировании фармацевтическими компаниями, а также, возможно, о конфликте интересов. В данном контексте необходимо подчеркнуть важность этических руководств, таких как руководства, выпущенные Международной ассоциацией детских и подростковых психиатров и смежных специалистов (IASCAPAP).

Что касается перспектив на будущее, наиболее многообещающими мне кажутся реклассификация синдромов по принципу эндофенотипов, позволяющая реализовывать более аккуратный, адаптированный подход к психофармакологическому лечению, комбинированные подходы к лечению (лекарственная и нелекарственная терапия), а также осуществлять разработку новых препаратов после прояснения путей формирования мозга для различных эндофенотипов.

В общественности сохраняются, как отмечает Rapoport, «настроения против медикаментозного лечения детей с психическими расстройствами». Это связано с распространенными ложными представлениями, такими как убежденность в том, что поведенческие синдромы не являются настоящими расстройствами и не могут лечиться лекарствами, а также что психотропные препараты отравляют мозг и вызывают зависимость. Оба утверждения

неверны в отношении данной постановки вопроса, однако трудно опровергаемы. Лучшими аргументами в борьбе с этими представлениями являются ясные и ограниченные показания к применению психотропных препаратов и их внедрение в понятный план терапии, включающий и другие компоненты лечения (например, психотерапия, внутрисемейные и школьные мероприятия). Лекарства сами по себе в большинстве случаев неэффективны.

Психофармакологическое лечение детей было и остается долгим путешествием. J. Rapoport с соавторами внесли свой значительный вклад на этом пути.

### Библиография

1. Malik M, Lake J, Lawson WB et al. Culturally adapted pharmacotherapy and the integrative formulation. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 2010;19:791-814.
2. Dell ML. Child and adolescent depression: psychotherapeutic, ethical, and related nonpharmacologic considerations for general psychiatrists and others who prescribe. *Psychiatr Clin North Am* 2012; 35:181-201.
3. Biederman J, Joshi G, Mick E et al. A prospective open-label trial of lamotrigine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Neurosci Ther* 2010; 16:91-102.
4. Joshi G, Wozniak J, Mick E et al. A prospective open-label trial of extended-release carbamazepine monotherapy in children with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010;20:7-14.
5. Joshi G, Petty C, Wozniak J et al. The heavy burden of psychiatric comorbidity in youth with autism spectrum disorders: a large comparative study of a psychiatrically referred population. *J Autism Dev Disord* 2010;40:1361-70.

DOI 10.1002/wps.20036