

ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПСИХОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Benedetto Vitiello

Психотропные лекарственные средства (медикаменты, используемые для лечения психических расстройств) все в большей степени находят применение в детской и подростковой психиатрии. С того момента, как по счастливой



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

случайности Брэдли в 1937 г. открыл влияние амфетаминов на гиперактивность у детей, и до многоцентровых клинических исследований 2000-х годов, педиатрическая психофармакология постепенно становилась одновременно активной областью исследований и, по меньшей мере в некоторых странах, общепринятой клинической практикой. Она также была предметом постоянных дискуссий и противоречий как среди общественности, так и среди экспертов в области здравоохранения, особенно по вопросам целесообразности и безопасности применения медикаментов для лечения эмоциональных и поведенческих проблем в период развития. За исключением медикаментов, используемых для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), которые первыми были внедрены для применения в педиатрии и только потом начали использоваться в лечении взрослых, психотропные препараты первоначально разрабатывались для лечения депрессии, тревоги, мании или психозов у взрослых, а потом начали применять у детей, страдающих этими расстройствами. Постепенно возростала обеспокоенность не только в отношении обоснованности использования диагностических категорий по отношению к детям и безопасности, но и распространения на детей выводов, полученных при наблюдениях у взрослых.

Исследования в области педиатрической фармакологии позволили лучше понять пользу и риски применения некоторых психотропных препаратов, таких как стимуля-

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

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

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

КОГДА ИСПОЛЬЗОВАТЬ ПСИХОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ У ДЕТЕЙ?

При выборе лечения вступают в действие целый ряд факторов. Самым первым и необходимым шагом является всесторонняя диагностическая оценка (Рисунок А. 8.1). Пациенты с психотическими расстройствами обычно нуждаются в фармакологическом лечении для достижения контроля над симптомами и восстановления функционирования. С другой стороны, пациентов с другими расстройствами можно достаточно успешно лечить с помощью нефармакологических вмешательств, и медикаменты являются одним из возможных вариантов терапии, потенциальная польза и риски которого должны оценить лечащий врач, семья и там, где это возможно, сами несовершеннолетние пациенты. Например, психотерапия может быть эффективной у пациентов с СДВГ, большой депрессией и тревожными расстройствами. Однако не у всех детей удастся достичь улучшения состояния исключительно психологическими методами лечения, и для коррекции настроения, поведения и функционирования могут потребоваться

медикаменты. Следует отметить, что психотерапия и медикаментозное лечение не являются взаимоисключающими способами терапевтического воздействия: при некоторых состояниях именно их сочетание оказывается значительно эффективнее монотерапии (Vitello, 2009).

Рисунок А.8.1 Общие принципы фармакотерапии в детской психиатрии



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

располагаем данными о кратковременной эффективности у детей целого ряда лекарственных препаратов (Таблица А.8.1).

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

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Развитие может влиять на процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственных средств, поэтому попытки определять дозы и частоту приема препарата для детей, исходя из результатов испытаний на взрослых, могут привести к неправильному лечению. Несмотря на то, что у детей размер тела меньше чем у взрослых, относительная масса ткани печени и почек значительно больше по отношению к общей массе тела. В организме детей также относительно больше воды, меньше жировой ткани, и значительно ниже уровень белков плазмы крови, с которым могут связываться лекарственные средства. Следовательно, такой показатель, как объем распределения лекарственного средства, у детей обычно выше, чем у взрослых. В целом, у детей отмечается более быстрое извлечение препарата в первой фазе поступления в печень, более низкая биодоступность, и более быстрый метаболизм и выведение. Это значит, что лишь простое снижение дозы, исходя из веса ребенка, может в результате привести к снижению терапевтического воздействия. У подростков наряду с заметным увеличением массы тела отмечается перераспределение его частей. У мальчиков происходит увеличение процентного содержания воды в организме и снижение содержания жировой ткани, тогда как у девочек наблюдается обратный процесс.

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

После всасывания большинство лекарственных препаратов подвергаются биотрансформации (метаболизму), в результате которого исходное вещество превращается в более полярные метаболиты (побочные продукты), которые значительно легче выводятся. Обычно, сначала медикаменты подвергаются трансформации через ферментное окисление или гидролиз (фаза I), затем связываются с глюкуроновой

кислотой, сульфатами, глутатионом или ацетатом, образуя продукты, которые выводятся через почки или с желчью. Процессы окисления фазы I опосредованы микросомальными ферментами – цитохромами 450 (СУР 450), сконцентрированными главным образом в печени. Система СУР 450 при рождении незрелая, но ее метаболизирующая способность повышается настолько быстро, что к завершению первого месяца жизни составляет 20% от зрелого уровня, который достигается к трем годам. Из-за того, что у детей относительно больший объем паренхимы печени, они обладают более высокой, с поправкой на вес, способностью к метаболизму.

Наиболее важными для детской психофармакологии являются два фермента из системы СУР 450 – СУР3А4 и СУР2D6, которые участвуют в метаболизме большинства психотропных препаратов. Например, 3А4 метаболизирует сертралин, циталопрам, эсциталопрам, бупропион, мirtазапин, арипипразол, зипрасидан, алпразолам и золпидем. Система 2D6 участвует в метаболизме флуоксетина, атомоксетина, рисперидона, оланзапина и галоперидола. Некоторые психотропные вещества могут также действовать как ингибиторы этих ферментов, следовательно, одновременный прием другого препарата, являющегося субстратом фермента, приводит к замедлению метаболизма и повышению концентрации препарата в теле. Например, ингибиторами ферментов 3А4 могут быть флуоксетин или флувоксамин. Одновременный прием флувоксамина (ингибитора 3А4) и пимозиды (метаболизируемого 3А4) может привести к повышенному содержанию в организме пимозиды и удлинению интервала QT. Еще одной проблемой является то, что некоторые медикаменты, такие как карбамазепин и фенобарбитал могут стимулировать активность 3А4, таким образом, усиливая их метаболизирующую способность. Одновременный прием карбамазепина и препаратов, метаболизируемых 3А4 может приводить к снижению концентрации этих лекарств. У девочек подростков пероральные контрацептивы могут индуцировать ферменты СУР и, соответственно, метаболизм и выведение лекарственных препаратов.

Таблица А.7.1 Отдельные психотропные лекарственные препараты и уровень доказательств эффективности у детей (< 18 лет)

Лекарственный препарат	Состояние	Доказательства эффективности ¹	Показания, одобренные Управлением по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами (США) и возраст, для которого разрешено их использование
Метилфенидат и дексаметилфенидат	СДВГ	Тип I	6 и старше
Амфетамины	СДВГ	Тип I	3 и старше
Атомоксетин	СДВГ	Тип I	6 и старше
Клонидин	СДВГ	Тип I	6 и старше
	Синдром Туретта	Тип I	

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

Лекарственный препарат	Состояние	Доказательства эффективности ¹	Показания, одобренные Управлением по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами (США) и возраст, для которого разрешено их использование
Кветиапин	Шизофрения	Тип II	13 и старше
	Биполярное расстройство	Тип II	10 и старше
Арипипразол	Шизофрения	Тип II	13 и старше
	Биполярное расстройство	Тип II	10 и старше
	Агрессия	Тип I	«раздражительность» при аутизме: 5-18 лет и старше
Оланзапин	Шизофрения	Тип II	13 и старше
	Биполярное расстройство	Тип II	10 и старше
Литий	Биполярное расстройство	Тип III	12 и старше
	Агрессия	Тип II	
Вальпроат ²	Биполярное расстройство	Тип II	
	Агрессия	Тип II	
Карбамазепин ²	Биполярное расстройство	Тип V	
Окскарбазепин ²	Биполярное расстройство	Тип V	
Ламотриджин ²	Биполярная депрессия	Тип V	

СДВГ: синдром дефицита внимания и гиперактивности; **ОКР:** обсессивно-компульсивное расстройство; **ГТР:** генерализованное тревожное расстройство; **СФ:** социальная фобия.

¹ Сила доказательств: **Тип I** – сильное доказательство из, как минимум, одного систематического обзора многоцентровых хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований; **Тип II** – сильное доказательство из, как минимум, одного правильно спланированного рандомизированного контролируемого исследования; **Тип III** – данные хорошо спланированных испытаний без рандомизации, исследование в одной группе, до – после, когортное, временные ряды или объединенные исследования типа случай-контроль; **Тип IV** – данные из хорошо смоделированных не экспериментальных исследований, проведенных в более чем одном центре или исследовательской группе; **Тип V** – мнения признанных авторитетов, основанные на клинических данных, описательные исследования или отчеты экспертных комитетов (Gray, 1997).

² Разрешено для лечения эпилепсии с младенческого возраста.

Установлено, что СYP2D6 обладает генетическим полиморфизмом. Для 7-10% кавказцев, 1-8% африканцев и 1-3% жителей Восточной Азии свойственна низкая скорость метаболизма. У медленных метаболизаторов отмечается более высокий уровень концентрации лекарственных препаратов в плазме крови и других тканях тела. Например, средний период полувыведения атомoksetина составляет 5 часов у детей и взрослых – быстрых метаболизаторов, и 22 часа – у медленных (Sauer и др., 2005). В то время как для атомoksetина такие генетические отличия существенно не влияют на клинические аспекты, в отношении других психотропных препаратов описаны несколько случаев повышенной токсичности. Так, например, один случай смертельного исхода у ребенка с генетической недостаточностью фермента 2D6 был связан с необычно высоким уровнем концентрации в плазме крови флуoksetина (Sallee и др., 2000). Исследование генетического полиморфизма сегодня в детской психиатрии не проводится в плановом порядке, однако, оно может быть использовано индивидуально у пациентов, не реагирующих на адекватные дозы лекарственных препаратов или демонстрирующих необычные реакции на медикаменты, метаболизируемые ферментами, обладающими генетическим полиморфизмом (например, 2D6 и 2C19).

Главный путь выведения лекарственных средств – почки. Абсолютный почечный клиренс у детей обычно ниже, чем у взрослых, однако этот же коэффициент, скорректированный в зависимости от веса, выше. Из-за более быстрого выведения, период полувыведения препарата в плазме крови у детей может быть короче, чем у взрослых (Davies и др., 2005). Более короткий период полувыведения означает, что стационарная концентрация в плазме достигается значительно позже при повторных приемах препарата, и элиминация происходит быстрее, и поэтому возрастает вероятность симптомов отмены при прекращении приема лекарства. В таких случаях, для поддержания постоянного терапевтического уровня и предотвращения возникновения симптомов отмены между очередными приемами препарата необходимо прибегать к более частому его назначению.

Для некоторых медикаментов на фармакокинетику могут влиять длительность лечения и дозы. После однократного приема 50 мг сертралина у подростков средний период полувыведения составил 27 часов, однако после многократного приема он снизился до 15 часов (Axelson и др., 2002). Более того, период полувыведения при стационарной концентрации в плазме был дольше (около 20 часов) после приема более высоких доз (100 – 150 мг). Исходя из этих данных, для того, чтобы гарантировать постоянный терапевтический эффект и для предотвращения возникновения симптомов отмены, более низкие дозы (50 мг/день) необходимо назначать два раза в день, тогда как более высокие (100 – 150 мг/день) можно использовать один раз в день.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

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

ФАРМАКОДИНАМИКА

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

ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ

Время, необходимое для снижения концентрации в плазме крови до половины.

ПОСТОЯННАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ В ПЛАЗМЕ

Постоянная концентрация в плазме достигается тогда, когда показатель всасывания в кровь равняется показателю выведения. Время достижения постоянной концентрации в плазме зависит от периода полувыведения лекарственного препарата.

У детей и подростков исследована фармакокинетика многих психотропных препаратов. Было установлено, что для эсциталопрама, арипипразола, кветиапина, рисперидона и лития она не отличается от фармакокинетики у взрослых (Rao, 2007; Findling и др., 2008; Thyssen и др., 2010; Findling и др., 2010).

Тем не менее, наблюдалась существенная вариабельность между отдельными испытуемыми, так что при клиническом применении могут наблюдаться значимые индивидуальные различия периода фармакологического действия.

Для метилфенидата и амфетаминов, у которых короткий период полувыведения приводит к короткому фармакологическому действию и необходимости многократного приема в течение дня, были разработаны разнообразные лекарственные формы пролонгированного действия с контролируемым высвобождением. Первое поколение лекарственных форм с пролонгированным высвобождением представляло собой таблетки с разным покрытием для немедленного и замедленного освобождения лекарственной формы. Однако у этих препаратов начало действия задерживалось по времени утром, либо

терапевтический эффект прекращался после полудня. В последующем были представлены лекарственные формы с пролонгированным высвобождением второго поколения. В этой новой форме первоначальная таблетка быстро всасывается, затем следует более постепенное высвобождение. На кривой фармакокинетики в плазме крови такой формы видно, что первоначальный пик достигается примерно через 1,5 часа после приема, после чего следующий пик отмечается спустя 3 часа (Swanson и др., 2003). При использовании таких лекарственных форм с пролонгированным высвобождением для достижения терапевтического эффекта на протяжении 8 - 10 часов достаточно однократного утреннего приема препарата.

ДЕЙСТВЕННОСТЬ

Термин действенность используется в тех случаях, когда метод лечения продемонстрировал терапевтическую пользу при тестировании в строгих условиях, обычно подразумевающих тщательно отобранные выборки пациентов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Обычно означает, что метод лечения продемонстрировал пользу в обычных клинических условиях у пациентов, широко представленных в популяции, вероятно нуждающейся в назначении такого лечения.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Большинство психотропных препаратов действуют через нейромедиаторы, такие как дофамин, серотонин и норадреналин, рецепторы которых претерпевают серьезные изменения во время развития (Rho и Storey, 2001). Плотность рецепторов достигает пика в дошкольном возрасте и затем постепенно снижается до взрослого уровня в позднем подростковом (Chugani и др., 2001). Влияние этих возрастных изменений на активность лекарственных препаратов, а также их возможную эффективность и безопасность все еще недостаточно изучено. Тем не менее, получены данные о различиях между детьми и взрослыми относительно эффективности и безопасности, что позволяет предполагать, что развитие может существенно влиять на эффект этих препаратов. Например, хотя доказана эффективность трициклических антидепрессантов у взрослых, у детей эти лекарственные средства не обладают видимым антидепрессивным эффектом (Hazell и др., 1995); амфетаминоподобные стимуляторы с большей вероятностью индуцируют

эйфорию у взрослых, чем у детей; антипсихотические препараты вызывают более выраженный метаболический эффект у детей, чем у взрослых (Correll и др., 2009). Также было установлено, что серотонинергические антидепрессанты способны повышать риск возникновения суицидальных мыслей и попыток у детей, подростков и молодежи, при этом не выявлено подобного эффекта у людей среднего и пожилого возраста (Hammad и др., 2006; Stone и др., 2009).

Несомненно, от стадии развития зависит реакция на целый ряд психотропных лекарственных средств. Это также очевидно в отношении более низкой переносимости и эффективности метилфенидата у детей с СДВГ в возрасте от 3 до 5 лет, по сравнению с более старшими (Greenhill и др., 2006). В тех случаях, когда нарушается развитие мозга, как при аутизме, может также измениться и эффективность медикаментов, как например, отсутствие эффекта ингибиторов обратного захвата серотонина на компульсивное и повторяющееся поведение при аутизме (King и др., 2009). Следовательно, результаты, полученные при исследованиях на подростках нельзя применять к детям более раннего возраста или страдающим глубокими расстройствами развития. Это подчеркивает необходимость исследований непосредственно на популяции пациентов, в лечении которых вероятно будут использованы эти лекарственные средства.

ДЕЙСТВЕННОСТЬ

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

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

Критическим элементом в оценке эффективности лечения является определенный результат. Лечение может быть эффективно в плане ослабления симптомов (*улучшение*), устранения ключевых проявлений расстройства (*ремиссия* – на корот-

кое время, и *выздоровление*, если сохраняется по прошествии длительного времени), восстановления функционирования (*функциональное выздоровление*) или снижения риска обострения или рецидива симптомов. Таким образом, если кто-либо утверждает, что тот или иной метод лечения эффективен, то должен уточнять о каком исходе идет речь. Как правило, использование лекарственного средства в клинических целях разрешают на основании результатов исследований, демонстрирующих его эффективность в ослаблении симптомов. В действительности, для того чтобы доказать терапевтическую эффективность в достижении ремиссии, выздоровления или восстановления функционирования, нужно провести сложные и дорогостоящие продолжительные контролируемые исследования. Тем не менее, есть несколько таких исследований, продемонстрировавших эффективность в достижении ремиссии и выздоровления для целого ряда медикаментов, таких как стимуляторы при СДВГ (Swanson и др., 2001) и серотонинергические антидепрессанты при депрессии у подростков (Kennard и др., 2006; Vitiello и др., 2006).

Необходимость документального подтверждения устранения симптоматики и ремиссии выдвигает на передний план важность измерения поведенческих, эмоциональных и функциональных проявлений психической дисфункции. При отсутствии биологических маркеров расстройства и терапевтического эффекта клиницисты, при оценке реакции на лечение, должны полагаться на симптомы. Для наиболее распространенных расстройств в детской психиатрии разработаны соответствующие оценочные шкалы (например, Conners и др., 1998; Poznanski и Mokros, 1996; Birmaher et al, 1997; March et al, 1997; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group 2002; Bernstein и др., 2010; Shaffer и др., 1983; Wagner и др., 2007; Глава А.5). Эти шкалы можно разделить на две большие группы: заполняемые клиницистами на основании прямого наблюдения (оцениваемые клиницистами шкалы) и те, которые заполняются самими информантами (оцениваемые информантами шкалы). Отличительной чертой детской психофармакологии (в сравнении со взрослой) является то, что клиническая информация собирается не только от детей, но и от родителей и учителей. Таким образом, оценка и мониторинг эффективности медикаментозного лечения у детей оказывается более сложной и требует больше времени, потому что клиницисты вынуждены собирать и интегрировать информацию из многих источников.

При сравнении методов лечения и принятии клинического решения полезно количественно оценить величину терапевтического эффекта (см. Главу А. 6). Используя данные контролируемых клинических исследований, величину терапевтического эффекта относительно контрольной группы можно выразить в единицах стандартного отклонения. Одним из наиболее часто используемых способов оценки величины эффекта является вычисление индексов *d*-Коэна или *g*-Хеджеса, когда разница измеряемого исхода между группами делится на совокупное стандартное отклонение в конце лечения (Rosenthal et al, 2000). По сравнению с плацебо стимуляторы обычно демонстрируют большую величину эффекта (0,8 и выше) в ослаблении симптомов СДВГ (Greenhill et al, 2001). В исследованиях, которые выявили разницу между СИОЗС и плацебо, СИОЗС продемонстрировали умеренную величину эффекта (0,5 – 0,7) при использовании в лечении большой депрессии

(TADS Team, 2004) или обсессивно-компульсивного расстройства (Pediatric OCD Treatment Study, 2004). Однако мета-анализ всех доступных баз данных о клинических исследованиях депрессии в детском возрасте показал, что величина эффекта антидепрессантов, по сравнению с плацебо, сравнительно небольшая (0.25, 95% C.I. 0.16-0.34) (Bridge et al, 2007).

Вычисление величины эффекта можно также использовать при оценке разницы до и после лечения в одной и той же группе пациентов вместо разницы между группой, в которой проводилось лечение и контрольной. В таких случаях, однако, из-за отсутствия параллельного контроля эффект, наступивший от лечения, нельзя отделить от эффекта, вызванного просто течением времени. По этой причине внутригрупповая величина эффекта до и после лечения может быть использована не для оценки лечения, а сочетанного влияния времени и лечения.

Полезно также выразить силу терапевтической выгоды, используя такой показатель, как *число пациентов, которых необходимо пролечить* (NNT – number needed to treat). NNT представляет собой количество пациентов, которых необходимо пролечить для того, чтобы добавить ещё одного к количеству тех, у которых ожидается улучшение в контролируемых условиях. Таким образом, в исследовании лечения подростков с депрессией (Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS)) у 61% пациентов, пролеченных флуоксетином, отмечено улучшение к концу 12-й недели, по сравнению с 13% в группе плацебо (TADS Team 2004). Исходя из этих данных, NNT для флуоксетина составило 4 (т.е. 1/61 -35), что означает, что в среднем необходимо пролечить 4-х пациентов, чтобы пациентов с улучшением было на одного больше по сравнению с плацебо. Чем меньше NNT, тем выше относительная эффективность лечения. NNT психотропных препаратов, хотя и варьирует в разных исследованиях, часто благоприятен и хорошо сопоставим с другими не психиатрическими лекарственными препаратами, используемыми в педиатрии.

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

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

полнение длительных рандомизированных контролируемых исследований очень сложно, а изучение лишь данных наблюдений обычно недостаточно для того, чтобы доказать причинную связь.

БЕЗОПАСНОСТЬ

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

Медикаменты могут вызвать разнообразные побочные эффекты (Vitiello et al, 2003a). Некоторые из них, такие как дистония, при приеме антидофаминэргических средств или снижение аппетита при приеме стимуляторов возникают остро, после короткого периода воздействия лекарства, тогда как другие, такие как поздняя дискинезия или метаболический синдром при приеме антипсихотических препаратов, появляются постепенно при длительном лечении. Некоторые побочные эффекты зависят от дозы препарата или концентрации в плазме крови, такие, как вызванный литием тремор, тогда как другие появляются при отмене препарата, как дискинезия в случае прекращения приема антипсихотиков. Некоторые побочные явления можно ожидать исходя из механизма действия лекарственного препарата, тогда как другие абсолютно непредсказуемы, такие как повышение склонности к суицидам при лечении антидепрессантами. Как и в случае с эффективностью, оценка безопасности во многом зависит от наблюдения и предоставления информации взрослыми. Выявление побочных эффектов зависит от тщательной и подробной оценки клиницистом, хорошо знакомым с лекарственным средством.

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

В последние годы все доступно все больше информации об отдаленной безопасности некоторых психотропных средств у детей. Например, сейчас стало очевидным, что стимуляторы, такие как метилфенидат и амфетамины, могут вызывать зависимую от дозы задержку физического развития (как по показателям роста, так и веса). После 14 месяцев лечения, дети с СДВГ принимавшие стимуляторы отстали

в росте в среднем на 1,4 см от сверстников, которых лечили с использованием только поведенческой психотерапии (МТА Cooperative Group, 2004). Было установлено, что дефицит роста сохранился и в последующие годы у детей, принимавших медикаменты непрерывно (Swanson et al, 2007). До конца не ясно, какой механизм способствует тому, что стимуляторы препятствуют росту скелета, но данные последних исследований позволяют предполагать, что продолжительное лечение метилфенидатом приводит к временному снижению уровня тестостерона и задержке полового созревания (Mattison et al, 2011).

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

Так как стимуляторы относятся к лекарственным средствам, обладающим потенциалом злоупотребления, растет беспокойство по поводу того, что лечение в детском возрасте может повышать чувствительность мозга, и таким образом повышать вероятность злоупотребления психоактивными веществами и формирования зависимости в подростковом и зрелом возрасте (Vitiello, 2001). Возможность осуществления рандомизированных, хорошо контролируемых исследований, направленных на изучение этих проблем, вызывает сомнения, и исследователи полагались на выборки, пролеченные в естественных условиях. Большинство из этих исследований не выявили повышенного риска злоупотребления психоактивными веществами после лечения стимуляторами (Biederman et al, 2008; Wilens et al, 2008).

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

Как оказалось, антидепрессанты способны повышать риск некоторых суицидальных явлений, таких как мысли о самоубийстве или суицидальные попытки, хотя не было обнаружено влияние на частоту завершенных суицидов (Hammad et al, 2006). По данным мета-анализа, включавшего результаты 13 плацебо контролируемых исследований детей и подростков с депрессией, уровень суицидаль-

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

ности (суицидальные мысли, попытки и самоповреждения) составил 3% в группе пациентов, принимавших антидепрессанты, и 2% в группе плацебо (Bridge et al, 2007). Подобный мета-анализ клинических исследований взрослых подтвердил связь между возрастом и риском суицидальности при приеме антидепрессантов: такой риск оказался повышенным среди лиц в возрасте до 25 лет, не изменялся в возрасте от 25 до 64 лет, и фактически был выше у пожилых пациентов (Stone et al, 2009). Эти данные являются примером взаимосвязи между развитием и фармакологическим эффектом, хотя биологическая основа такого взаимодействия остается неизвестной. Механизм, посредством которого антидепрессанты могут провоцировать суицидальность остается предметом догадок. Возможно, некоторые молодые люди становятся чрезмерно активными под влиянием антидепрессантов, проявляют акатизию, агитацию, тревогу, бессонницу и импульсивность. Однако такое объяснение остается теорией, основанной на несистематических отчетах, так как систематический анализ пролеченных пациентов ее не подтвердил (Vitiello et al, 2009b).

Безопасность – относительное понятие, всегда нужно искать баланс между возможными рисками фармакотерапии и возможными рисками оставленной без лечения психопатологии. Принимая решение о назначении медикаментов необходимо также принимать во внимание доступность эффективных нефармакологических вмешательств. Хотя общеизвестна невысокая эффективность психотерапии в ослаблении симптомов СДВГ или депрессии у детей и подростков, она может использоваться вместо медикаментов при умеренной депрессии или в сочетании с лекарственными средствами при более тяжелых случаях. Психотерапия, используемая или последовательно (т.е. начинают с психотерапии и затем, в случае необходимости, добавляя медикаменты) или в сочетании (т.е. с самого начала психотерапия и медикаменты назначаются одновременно) может помочь уменьшить дозы лекарственных препаратов, необходимых для контроля над симптомами.

ЭТИЧЕСКИЕ И РЕГУЛЯТОРНЫЕ СООБРАЖЕНИЯ

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

Исследования с участием детей

Прогресс детской психофармакологии зависит от непосредственного участия детей в исследованиях (см. Главу J.7). В США и некоторых других странах исследования с участием детей возможны при условии соблюдения предписаний, разработанных дополнительно к тем, что применяются в отношении взрослых (United States Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration, 2001). Этически приемлемыми могут быть только научно обоснованные, качественные исследования, использующие надежную методологию и направленные на получение новых знаний о проблемах со здоровьем (Vitiello, 2003b). Исследования в педиатрии можно разделить на две большие категории, в зависимости от того обладают ли они или нет перспективой прямой выгоды для индивидуального участника. «Перспектива прямой выгоды» означает, что каждый, кто участвует в исследовании, имеет потенциальную возможность извлечь из этого пользу для своего здоровья. Общий сбор данных относительно состояния ребенка, не удовлетворяет требованию прямой выгоды. Чтобы быть приемлемым в этическом отношении исследование с перспективой прямой выгоды должно также иметь активный баланс между ожидаемой пользой и прогнозируемым вредом. Обычно исследования эффективности методов лечения обладают потенциалом прямой выгоды для участвующих в нем. В таком случае, главным критерием определения этической приемлемости исследования, будет соотношение риск/польза. Присутствие в рандомизированных клинических исследованиях группы плацебо обычно считается приемлемым в условиях детской психиатрии. Плацебо не равносильно отсутствию лечения и ассоциировалось со значительным улучшением, особенно в случае аффективных или тревожных расстройств.

К фармакологическим исследованиям, не предоставляющим перспективы прямой выгоды, относятся исследования фармакокинетики и фармакодинамики. Для того чтобы оценить приемлемость исследования из этой категории необходимо определить, обладает такое исследование потенциалом генерирования необходимых знаний, имеющих отношение к расстройству или состоянию участника. Если информация не является важной для имеющегося у ребенка расстройства или состояния (например, исследования фармакокинетики у здоровых детей, не относящихся к группе риска возникновения расстройства, на которое нацелено лечение), то исследование может быть выполнено только в том случае, если влечет за собой риск не превышающий минимальный. Минимальный риск определяется как «вероятность ущерба для здоровья участника исследования, не превышающая обычно встречающуюся в повседневной жизни или при выполнении стандартных физикальных или психологических обследований или тестов». (section 46.102(i) in U.S. Department of Health and Human Subjects 1991). Доминирует трактовка, что за образец берется повседневная жизнь, обследования и тесты нормального ребенка, однако точное количественное определение риска в повседневной жизни сложно и остается предметом дискуссий.

Если исследование нацелено на получение важной информации, имеющей отношение к состоянию ребенка (например, фармакокинетика медикаментов для лечения СДВГ, с участием детей, страдающих этим расстройством), его риск не

может быть больше, чем незначительно превышающий минимальный. В соответствии с действующими в США законодательными нормами риск, незначительно превышающий минимальный можно считать приемлемым только если:

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

Неприемлемое (в соответствии с этими критериями) исследование, но дающее возможность понять, предупредить или облегчить серьезную проблему, влияющую на здоровье или благополучие детей, может быть направлено к министру здравоохранения, для дальнейшего изучения соответствия действующим нормам Министерства здравоохранения и социальных служб – 45 CFR 46.407 (U.S. Department of Health and Human Subjects 1991) и Управления по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами (США) – 21 CFR 50.56 (Food and Drug Administration 2001). Исследования, в которых психотропные лекарственные препараты назначают здоровым детям для того, чтобы лучше понять механизм их воздействия на головной мозг обычно попадают в эту категорию, так как не терапевтическое использование психотропных препаратов в большинстве случаев будет считаться риском, превышающим минимальный. Похожие, хотя и не идентичные нормы действуют в Европейском Союзе и других странах.

Процесс информирования родителей и детей о целях, процедурах, потенциальных рисках и пользе от участия в исследовании, наличии альтернативных методов лечения и правах участников исследования имеют важное значение для получения информированного разрешения и согласия. В целом, дети семилетнего возраста и старше способны давать согласие, которое часто фиксируется письменно в специально созданной форме письменного согласия. При условии предоставления исследователями надлежащего информирования и объяснения можно достичь хорошего понимания родителями как процедур исследования, так и прав участников. К 16 годам подростки достигают уровня понимания, соответствующего уровню их родителей (Vitiello et al, 2007).

Целый ряд психотропных препаратов одобрены органами государственного регулирования по использованию лекарственных средств (FDA в США) для их применения в педиатрии, однако многие из них используются вне показаний. Назначение медикаментов вне показаний само по себе не является ошибочной практикой, так как часто подкреплено значительным количеством эмпирических данных и соответствует рекомендациям по лечению. Тем не менее, очень важно, чтобы родители знали, что их ребенку может быть сделано назначение вне показаний для принятия информированного решения по поводу лечения их ребенка.

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Практическое применение доказательной фармакотерапии в детской и подростковой психиатрии требует интеграции знаний и опыта на разных уровнях, включая психопатологию развития, фармакологию, современную регуляторную политику в отношении лекарственных средств, биоэтику уязвимых пациентов, и, наконец, хорошую осведомленность о психосоциальной помощи для обеспечения информированного и сбалансированного процесса принятия решения. Исследование предоставляет информацию, как правило, на групповом уровне. Такая информация очень полезна для разработки общих практических рекомендаций и алгоритмов, но ее необходимо интерпретировать и адаптировать к потребностям индивидуального ребенка, а этот процесс полностью зависит от навыков и умений клинициста.

Первые несколько недель уходят на определение, в какой дозе лечение эффективно и переносимо. В течение этой фазы (острого лечения) для того, чтобы титровать дозу, исходя из клинической реакции, необходимо проводить более частый мониторинг (Таблица А.8.2). В зависимости от лекарственного препарата, клиническая реакция может возникнуть либо через несколько дней, либо несколько недель. Как уже было отмечено, особенно полезным в этой фазе лечения может быть использование стандартизированных оценочных шкал. Необходимо отметить, что даже при использовании наиболее эффективных лекарственных препаратов, таких как стимуляторы при СДВГ, шансы, что пациент получит клинически значимую пользу, составляют около 70%, то есть, почти треть пациентов останется без существенно улучшения. Это значит, что клиницист должен быть готов распознать отсутствие ответа на лечение и, соответственно, вносить изменения в план лечения. Во многих случаях необходимо будет рассмотреть возможность назначения препарата второго ряда. Например, если у ребенка, страдающего СДВГ, не наступило улучшения при приеме метилфенидата, то эффективными могут оказаться амфетамины. Точно также, подростки с депрессией, у которых не наступило улучшения от одного антидепрессанта, имеют 50% шанс отреагировать на другой (Brent et al, 2008).

Как только станет ясно, что лекарственный препарат хорошо переносится пациентом и приносит ему явную пользу, лечение продолжается с целью его оптимизации, достижения ремиссии или функционального выздоровления (фаза продолжения). Наконец, после достижения выздоровления лечение обычно продолжается с целью поддержания улучшения и предотвращения обострения или рецидива (поддерживающая фаза). Длительность поддерживающего лечения зависит от состояния, которое послужило показанием для назначения лекарственного препарата и истории болезни индивидуального пациента. Например, СДВГ относится к хроническим состояниям, поэтому при этом расстройстве обычно показано длительное лечение. Однако фенотипические проявления СДВГ могут со временем меняться, так как гиперактивность, как правило, ослабевает, либо исчезает в подростковом и юношеском возрасте, поэтому рекомендуется

Таблица А.7.2 Основные шаги применения фармакотерапии в детской и подростковой психиатрии

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

периодически пересматривать необходимость продолжения медикаментозного лечения с учетом возраста и т.п. Этого можно добиться, прекратив лечение и наблюдая за наличием симптомов дома и в школе. В случае депрессии рекомендуется продолжать эффективное лечение в течение 6-12 месяцев после достижения ремиссии, после чего рассмотреть возможность постепенного снижения дозы препарата в течение 2-3 месяцев (Hughes et al, 2007). Если у пациентов ранее отмечались эпизоды рецидива депрессий, обычно рекомендуется более длительное лечение.

КУЛЬТУРАЛЬНОЕ И ЭТНИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ

Использование фармакотерапии при лечении детей и подростков широко варьирует в зависимости от страны. Эту вариабельность невозможно полностью оценить из-за разности в подходах к нозологии и распространенности психических расстройств. Таким образом, предполагается, что культуральные, экономические, регуляторные и другие контекстуальные факторы играют большую роль в принятии клиницистами или родителями решения использовать медикаменты для лечения эмоциональных и поведенческих расстройств (Vitiello, 2008). Психотропные медикаменты чаще используются, главным образом, в США и других экономически развитых странах. По результатам оценок, в США около 3,5% детей, страдающих СДВГ, получают лечение стимуляторами, и эта цифра из года в год растет (Zuvekas & Vitiello, в печати). Точно также, в США значительно чаще, чем в других странах, используются антидепрессанты и другие антипсихотики (Fegert et al, 2006).

Внутри самих стран также наблюдаются различия. Например, в США использование в лечении СДВГ стимуляторов среди белой популяции значительно выше, чем среди афроамериканцев или испаноязычного населения. Эти этнические различия, по-видимому, не зависят от экономических факторов. Более того, стимуляторы реже используются на Западном побережье США, чем в других регионах страны (Zuvekas & Vitiello, in press). Необходимо признать, что подходы к психическому здоровью существенно отличаются под влиянием культуральных факторов. Пока не ясно, как такая вариабельность может влиять на исход заболевания и его прогноз.

ВЫВОДЫ

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