

I. А. Марценковський, І. І. Марценковська
МЕНЕДЖМЕНТ ШИЗОФРЕНІЇ ТА БІПОЛЯРНОГО РОЗЛАДУ В ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

И. А. Марценковский, И. И. Марценковская
Менеджмент шизофрении и биполярного расстройства в педиатрической практике

I. Martsenkovsky, I. Martsenkovska
Management of schizophrenia and bipolar disorder in pediatric practice

У статті наведені особливості діагностики та лікування шизофренії та біполярного розладу з ранньої маніфестацією в підлітковому віці. Менеджмент розладів включає комплексне застосування фармакологічних, психологічних методів лікування і спеціальних форм соціальної допомоги. Терапевтична програма повинна включати психосвіту дитини та її батьків, мобілізацію сімейної підтримки. У статті обговорюється ефективність застосування атипичних антипсихотиків (рисперидону, арипіпразолу, оланзапіну) і стабілізаторів настрою (вальпроату, літію, ламотригіну, карбамазепіну) на ґрунті рекомендацій Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (FDA) США, Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) й Експертного центру МОЗ України. Обговорюються результати власних контрольованих досліджень ефективності та безпеки застосування оланзапіну.

У відділі психічних розладів дітей і підлітків ДУ «Інститут психіатрії МОЗ України» з 2010 року були зареєстровані 22 випадки застосування у підлітків віком 13—17 років, хворих на розлади спектра шизофренії оланзапіну (Золафрен®). Період контрольованого приймання Золафрену в дозі 5—20 мг на добу складав від 44 до 70 тижнів. За результатами дослідження були виокремлені клінічні ситуації в педіатричній практиці, при яких особливості профілю дії оланзапіну продемонстрували його більшу, порівняно з рисперидоном і конвенційними антипсихотиками, ефективність.

Метою іншого контрольованого дослідження, проведеного у відділі психічних розладів ДУ «Інститут психіатрії МОЗ України» в 2015—2018 роках, було оцінення ефективності оланзапіну (Золафрен®) в дозі 5—20 мг на добу у підлітків з вперше діагнованими гострими маніакальними/змішаними епізодами біполярного афективного розладу (БАР). Під спостереженням перебували 9 підлітків у віці від 14 до 18 років. Золафрен® в дозі 5—20 мг на добу виявився ефективним лікарським засобом під час лікування гострих маніакальних і змішаних афективних епізодів при БАР у підлітків і був прийнятною альтернативою лікуванню конвенційними антипсихотиками і рисперидоном. У пацієнтів, які отримували терапію оланзапіном, спостерігалися різні побічні ефекти, середня кількість побічних ефектів, що припадають на одного хворого, становила 2,86, найбільш частим побічним ефектом було збільшення маси тіла.

Ключові слова: шизофренія, біполярні розлади, антипсихотичні лікарські засоби, педіатрична практика, діти і підлітки

В статье представлены особенности диагностики и лечения шизофрении и биполярного расстройства с ранней манифестацией в подростковом возрасте. Менеджмент расстройств включает комплексное применение фармакологических, психологических методов лечения и специальных форм социальной помощи. Терапевтическая программа должна включать психообразование ребенка и его родителей, мобилизацию семейной поддержки. В статье обсуждается эффективность применения атипичных антипсихотиков (рисперидона, арипипразола, оланзапина) и стабилизаторов настроения (вальпроатов, лития, ламотригина, карбамазепина) на основе рекомендаций Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США, Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) и Экспертного центра МЗ Украины. Обсуждаются результаты собственных контролируемых исследований эффективности и безопасности применения оланзапина.

В отделе психических расстройств детей и подростков ГУ «Институт психиатрии МЗ Украины» с 2010 года были зарегистрированы 22 случая применения у подростков в возрасте 13—17 лет, больных расстройствами спектра шизофрении, оланзапина (Золафрен®). Период контролируемого приема Золафрена в дозе 5—20 мг в сутки составлял от 44 до 70 недель. На основании результатов исследования были выделены клинические ситуации в педиатрической практике, при которых особенности профиля действия оланзапина продемонстрировали его большую, по сравнению с рисперидоном и конвенционными антипсихотиками, эффективность.

Целью другого контролируемого исследования, проведенного в отделе психических расстройств ГУ «Институт психиатрии МЗ Украины» в 2015—2018 годах, была оценка эффективности оланзапина (Золафрен®) в дозе 5—20 мг в сутки у подростков с впервые диагностированными острыми маниакальными/смешанными эпизодами биполярного аффективного расстройства (БАР). Под нашим наблюдением находилось 9 подростков в возрасте от 14 до 18 лет. Золафрен® в дозе 5—20 мг в сутки оказался эффективным лекарственным средством при лечении острых маниакальных и смешанных аффективных эпизодов при БАР у подростков и являлся приемлемой альтернативой лечению конвенционными антипсихотиками и рисперидоном. У пациентов, получавших терапию оланзапином, наблюдались различные побочные эффекты, среднее количество побочных эффектов, приходящихся на одного больного, составило 2,86, наиболее частым побочным эффектом было увеличение массы тела.

Ключевые слова: шизофрения, биполярное расстройство, антипсихотические лекарственные средства, педиатрическая практика, дети и подростки

The article presents the features of diagnosis and treatment of schizophrenia and bipolar disorders (BD) with early manifestation in adolescence. Management of disorders includes the complex use of pharmacological, psychological treatment and special forms of social care. The treatment program should include the psychoeducation of the child and his parents and the mobilization of family support. The article also discusses the efficacy of atypical antipsychotics (risperidone, aripiprazole, olanzapine) and mood stabilizers (valproate, lithium, lamotrigine, carbamazepine) based on recommendations Food and Drug Administration (FDA) USA, European Medicines Agency (EMA) and the Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine. The obtained results of own conducted controlled trials on the efficacy and safety of olanzapine use are discussed by the authors.

Since 2010, 22 cases of olanzapine (Zolafren®) use for adolescents with schizophrenia spectrum disorders aged 13—17 years have been registered in the department of mental disorders of children and adolescents at the Institute of Psychiatry of the Ministry of Health of Ukraine. The period of controlled administration for olanzapine at a dose of 5—20 mg per day ranged from 44 to 70 weeks. As a result of the study were highlighted clinical situations in which the characteristics of the olanzapine action profile demonstrated its greater efficacy compared to risperidone and conventional antipsychotics in adolescents.

The aim of another controlled trial conducted by the Institute of Psychiatry of the Ministry of Health of Ukraine in 2015—2018 was to evaluate the efficacy of olanzapine at a dose of 5—20 mg per day in adolescents with first time diagnosed acute manic/mixed episode of BD. Nine adolescents aged from 14 to 18 years old were assigned. Olanzapine in dose 5 to 20 mg was an effective medication for treatment of acute/mixed affective episodes in adolescents with BD and was an acceptable alternative to conventional antipsychotics and risperidone treatment. Various side effects were observed in patients receiving olanzapine therapy, the average number of side effects per patient was 2.86, while the most frequent side effect was weight gain.

Keywords: schizophrenia, bipolar disorder, antipsychotic medication, pediatric practice, children and adolescents

Особливості діагностики шизофренії з маніфестацією в підлітковому віці

Кожна дитина з підозрою на шизофренію має бути обстежена лікарем — дитячим психіатром.

Діагностичний процес при шизофренії, що маніфестує в дитячому віці, має низку взаємопов'язаних цілей: ранню діагностику психотичних симптомів, формування груп «специфічного ризику і цілеспрямованої профілактики», остаточну діагностику розладу відповідно до діагностичних вимог МКХ-10 чи DSM-5, оцінювання важкості наявних позитивних та негативних психічних симптомів, рівня когнітивного функціонування, порушень адаптивної поведінки, діагностику коморбідних психічних розладів та органної патології, дослідження ситуації в контексті сім'ї та соціального середовища з встановленням внутрішніх та зовнішніх факторів, що впливають на терапевтичне середовище, наявності захисних ресурсних чинників [1].

Діагностичний процес треба розпочинати з ретельного збирання анамнезу захворювання, сімейної історії, що дозволяє визначити можливий стереотип перебігу захворювання.

Потрібно описати продромальні симптоми: чи спостерігалися зміни у самосприйнятті, ставленні до оточення, думках або поведінці до та після того, як стало зрозумілим, що пацієнт страждає на психічний розлад. Треба встановити в сімейній історії випадки психічних розладів, зокрема психотичних, наявність позитивної терапевтичної відповіді та побічних ефектів при застосуванні антипсихотиків.

Під час збирання анамнезу потрібно з'ясувати час виникнення перших психотичних симптомів, змін в поведінці, проблем у школі, у відносинах з батьками: які проблеми та симптоми вперше привернули до себе увагу пацієнта, як на зміни психічного стану та поведінки реагувало оточення дитини, які ознаки захворювання привернули до себе увагу батьків, вчителів, друзів пацієнта, коли симптоматика набула загрозливого характеру. Окремо потрібно з'ясувати наявність у дитини та час виникнення вторинної симптоматики: наявність симптомів чи ускладнень, які виникли внаслідок лікування антипсихотиками, дії фруструючих факторів, вживання психоактивних речовин, тривалого життя з психотичними симптомами; виявити копінг-стратегії пацієнта, зокрема, що саме допомагає йому полегшити симптоматику, що саме він намагається робити, щоб почуватися краще; виявити факти вживання наркотичних речовин або алкоголю з метою полегшення стану, що спричинений психотичними переживаннями.

Іншою, надзвичайно важливою метою діагностичного процесу є встановлення терапевтичної взаємодії з сім'єю та дитиною, встановлення партнерських стосунків, досягнення спільного бачення проблем, цілей та формування відповідного плану дій.

Обов'язковим є безпосереднє психіатричне обстеження дитини. Має бути проведене ретельне оцінювання наявних психопатологічних симптомів, дослідження їх впливу на функціонування в родині, закладі дошкільної/шкільної освіти, в референтній групі. Особливу увагу треба надавати оцінюванню розладів відчуття та сприйняття, порушень мислення, афективних розладів. Під час оцінювання психічного стану підлітка важливим є встановлення фази розвитку шизофренії, особистісного реагування на психічний розлад, стилю психологічного захисту, персональних потреб, які впливають зі структури особистості.

У складних для диференціальної діагностики випадках, зокрема при наявності коморбідних психічних розладів, для визначення важкості захворювання, ефективності та безпечності надання допомоги виникає потреба в проведенні формалізованого психіатричного обстеження дитини з використанням стандартизованих скринінгових інструментаріїв. Таке дослідження доцільно проводити в закладі для надання високоспеціалізованої психіатричної допомоги.

Для остаточної діагностики шизофренії дитячим психіатром, диференціальної діагностики з іншими психічними розладами рекомендується використовувати напівструктуровані інтерв'ю з батьками: K-SADS (Diagnostic Interview Kiddie-Sads-Present and Lifetime) та DAWBA (Development and Well-being Assessment). Для оцінювання важкості симптомів шизофренії у підлітків та клінічної динаміки в процесі психофармаколікування рекомендовані шкали загального клінічного враження CGISS (Clinical Global Impression-Severity Scale), позитивних та негативних симптомів PANSS (The Positive and Negative Syndrome Scale, скорочена психіатрична рейтингова шкала для дітей (Brief Psychiatric Rating Scale for Children, BPRS-C). Для оцінювання рівня когнітивного функціонування можна застосовувати шкалу KBIT-2 (Kaufman Brief Intelligence Test, Second Edition). Для оцінювання розладів адаптивної поведінки рекомендовані шкала адаптивної поведінки Vineland (Vineland Adaptive Behavior Scales) та шкала соціальної адаптивності хворої дитини — SRS (Social Responsiveness Scale).

За потреби клініко-психопатологічне дослідження може бути доповнене експериментально-психологічним. Визначення рівня інтелекту або ментального віку дитини (IQ тести) може бути важливим для інтерпретації окремих симптомів. Зокрема, іноді складно провести межу між деякими психічними симптомами, як-от марення та фантазії, що спричинені грою уяви і характерні для багатьох маленьких дітей. Треба також брати до уваги той факт, що на відміну від дорослих, маленькі діти або діти з нижчим від біологічного ментальним віком можуть не відчувати дискомфорту і не демонструвати впливу психотичних симптомів, що спричиняють дезорганізацію. Вони можуть бути не здатними відрізнити їх від нормальних для себе переживань. Важливим може також бути оцінювання погіршення когнітивного функціонування, спричиненого захворюванням, або рівня пізнавальних функцій для визначення потенціалу соціальної реабілітації хворої на шизофренію дитини.

Особливості діагностики біполярного афективного розладу з маніфестацією в підлітковому віці

Під біполярним афективним розладом (БАР) розуміють комплексний афективний психічний розлад, який включає повторювані маніакальні (гіпоманіакальні), депресивні, змішані афективні епізоди, резидуальні афективні симптоми при інтермісіях, симптоми рецидивів (релапсів) поточних афективних епізодів, не афективні коморбідні розлади психіки та поведінки.

У DSM-5 та МКХ-10 депресивні епізоди БАР визначаються тими самими діагностичними критеріями, що і депресивні епізоди рекурентного депресивного розладу (РДР) / Великого депресивного розладу (ВДР), тому їх розмежування насамперед залежить від кваліфікації та визначення перебігу маніакальних/гіпоманіакальних симптомів. Окремі діагностичні критерії для діагностики БАР у педіатричній практиці відсутні, застосовують критерії для дорослих. Досить часто замість БАР у дітей та підлітків помилково діагностують рекурентні депресії,

тривожні, гіперкінетичні розлади, розлади поведінки. Тривале лонгітудинальне спостереження дозволяє провести остаточну диференціальну діагностику [2, 3].

Протягом останніх 40—50 років сформульована концепція спектра біполярних розладів. Відповідно до такої концептуалізації, до БАР належать до 50 % від усіх розладів настрою. До спектра БАР крім БАР I і БАР II включають БАР III типу (циклотимію) та БАР IV типу (повторні епізоди депресії та індукованої антидепресантами гіпоманії), варіанти перебігу з депресіями і субдепресіями при гіпертимному темпераменті. Є також пропозиції розглядати як окремі клінічні варіанти БАР рекурентні депресії з симптомами дисфорії (гнівливої манії — гіпоманії), депресії з пізньою маніфестацією та симптомами гіпоманії, які передують деменції, гіперкінетичний розлад з руйнівною поведінкою та пізньою маніфестацією після 6 років, який не реагує на терапію психостимуляторами, розлади з епізодичною тривогою, компульсивним переїданням та дипсоманією, що не відповідають на лікування антидепресантами, але чутливі до лікування стабілізаторами настрою (солями вальпроєвої кислоти, оланзапіном, кветіапіном) [4, 5].

Для ранньої діагностики БАР у дітей та підлітків лікарі первинної ланки (педіатри, лікарі сімейної медицини) мають знати особливості перебігу БАР у вигляді чергування епізодів різних афективних станів, мають вміти діагностувати маніакальні/гіпоманіакальні, змішані, депресивні епізоди, вчасно направляти неповнолітнього пацієнта до дитячого психіатра.

Для встановлення діагнозу БАР бажано розглянути інформацію, отриману як від дитини, так і від її батьків, ретельно проаналізувати анамнестичні дані: дослідити історію розвитку дитини, зміни шкільної адаптації протягом всього періоду навчання, дослідити час появи перших симптомів депресії/манії, визначити тривалість та час редукції маніакальних і депресивних симптомів, встановити їх взаємозв'язок зі стресами, вживанням алкоголю, наркотиків, з'ясувати чутливість перенесених афективних епізодів до психотропних та інших лікарських засобів, психотерапевтичних інтервенцій, виявити симптоми манії (гіпоманії) та депресії в сімейній історії.

Лікар первинної ланки насамперед має виключити розлади, які можуть імітувати симптоми БАР, наприклад, гіпотиреоз або гіпертиреоз, інші ендокринні, серцево-судинні захворювання, гепатити, панкреатити. Це може потребувати фізичного огляду пацієнта та лабораторних досліджень в межах компетенції лікаря загальної практики [6].

Діагностика маніакального епізоду здебільшого не спричиняє труднощів у лікарів первинної ланки. Надання первинної медичної допомоги цим пацієнтам може обмежуватися невідкладним направленням до спеціалізованого психіатричного закладу через ризик заподіяння шкоди собі або іншим особам.

Більшого обсягу допомоги на етапі первинної медичної допомоги потребують пацієнти з симптомами депресії, гіпоманією, змішаними афективними станами. Антисоціальну поведінку, сексуальна розгалміваність, проміскуїтет, порушення шкільної адаптації у підлітків можна розцінювати як субкультуральні особливості, як поведінку, що властива пубертатному кризу. Навіть при наявності у лікаря первинної ланки обґрунтованих припущень про наявність у підлітка старше ніж 14 років БАР складні юридичні процедури можуть створювати перешкоди для надання спеціалізованої психіатричної допомоги.

Після виключення соматично зумовлених афективних порушень усім пацієнтам, що мають депресивні симптоми, слід провести скринінг на наявність в анамнезі маніакальних або гіпоманіакальних симптомів. Анкетування щодо розладів настрою (MDQ) та Комбіноване міжнародне діагностичне інтерв'ю (Composite International Diagnostic Interview), версія 3.0 (CIDI 3.0) — загальноприйняті інструменти, які дозволяють попередньо діагностувати БАР. Результати позитивного скринінгу мають бути підтверджені наступним клінічним інтерв'ю, проведеним дитячим психіатром.

Для диференціальної діагностики з іншими психічними розладами можна додатково використовувати напівструктуровані інтерв'ю з батьками: Пакет напівструктурованих інтерв'ю для батьків та дитини для оцінювання поточних і минулих симптомів порушень настрою, тривоги, психотичних і деструктивних поведінкових розладів у дітей в віці 6—18 років — K-SADS (Diagnostic Interview Kiddie-Sads-Present and Lifetime) та Пакет напівструктурованих інтерв'ю з батьками та дитиною для оцінки розвитку та благополуччя та формування психіатричних діагнозів за діагностичними критеріями МКХ-10 та DSM-5 у дітей від 5 до 16 років — DAWBA (Development and Well-being Assessment). Рейтингові шкали дитячої депресії CDRS (Child Depressive Rating Scale), дитячої манії CMRS (Child Mania Rating Scale) та інструментарій для оцінки загальних порушень поведінки GBI (General Behavior Inventory) можна додатково застосовувати для оцінювання симптомів БАР на етапі спеціалізованої психіатричної допомоги.

Загальні принципи терапії шизофренії та біполярного афективного розладу з маніфестацією в підлітковому віці

Поліморфізм клінічних проявів в педіатричній практиці та їх біологічна гетерогенність потребують комплексного застосування фармакологічних, психологічних методів лікування та спеціальних форм соціальної допомоги [1, 8].

Терапевтична програма завжди має включати психоосвіту дитини та її батьків, мобілізацію сімейної підтримки. Окремими завданнями психологічної терапії є формування прихильності до терапії і дотримання терапевтичного режиму (комплаєнс-терапія), усунення конфліктів у групі первинної підтримки (стрес-менеджмент), поліпшення соціального функціонування (тренінг соціальної компетентності).

У разі ранньої, до 13 років, маніфестації шизофренії та БАР істотне значення мають порушення пізнавальних функцій, шкільна та соціальна дезадаптація. У таких випадках важливим є залучення до надання психосоціальної допомоги та спеціальних освітніх послуг школи. Підтримка дитини має бути спрямована на збереження зв'язку дитини з шкільним колективом, подальше відвідування шкільних занять.

При плануванні стратегії лікування доцільно максимально, наскільки це можливо, обмежити перебування дитини в психіатричній лікарні, забезпечити її лікування переважно в амбулаторних умовах, поєднуючи його з різними формами інклюзивного навчання.

Фармакологічне лікування є базовою терапевтичною стратегією при лікуванні шизофренії та БАР у підлітків, яка має на меті досягнення ремісії при шизофренії, еутимії при БАР та запобігання рецидивам психозу та повторним афективним епізодам.

Всесвітня асоціація дитячої, підліткової психіатрії та суміжних спеціальностей (IACAPAP) метою лікування

вбачає досягнення клінічної стабільності та максимально можливого рівня соціального функціонування, забезпечення здатності хворих на шизофренію та БАР після досягнення повноліття до самостійного життя.

Застосування лікарських засобів у дітей та підлітків має спиратися на принципи доказової медицини, наявність доведеної в рамках міжнародних контрольованих досліджень на дітях ефективності та безпечності. Дані, отримані на дорослих, не можна екстраполювати на дитячу популяцію.

У грудні 2003 року в США був прийнятий «Закон про справедливість у дослідженнях на дітях» (PREA). Відповідно до цього нормативного документа, для схвалення будь-якого лікарського засобу у дорослих в заявку на патент треба включати дані про безпеку й ефективність в педіатричній практиці. Проте проблема використання в педіатричній практиці лікарських засобів, які не мають ефективності і безпечності, доведеної в контрольованих клінічних дослідженнях на дітях, залишилася. Низка антипсихотичних лікарських засобів першої генерації (хлорпромазин, галоперидол, моліндон, тіоридазин) та стабілізаторів настрою (солі літію, солі вальпроєвої кислоти, карбамазепін та ламотригін) були схвалені Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами FDA (Food and Drug Administration) для лікування шизофренії та БАР у педіатричній практиці без проведення досліджень для оцінки безпечності та ефективності у дітей. 2012 року правило обов'язкового дослідження ефективності та безпечності лікарських засобів на дітях було законодавчо закріплено Конгресом США.

Після 2010 року FDA суттєво розширила список рекомендованих для використання у дітей атипових антипсихотиків, ввела нові показання, схвалила низку препаратів для використання з п'ятирічного віку. Аналогічні зміни, що лібералізували застосування антипсихотиків в педіатричній практиці, були схвалені Європейським агентством лікарських засобів (EMA). Антипсихотики другої генерації (рисперидон, арипіпразол, оланзапін, кветіапін, зипразидон, паліперидон) були схвалені для лікування шизофренії та БАР. FDA, зокрема, затвердило два педіатричних показання для оланзапіну: лікування шизофренії та маніакальних або змішаних епізодів БАР у підлітків віком від 13 до 17 років. Також було переглянуто рівень доказовості для лікарських засобів, схвалених раніше.

Американською академією дитячої та підліткової психіатрії (AACAP) було створено окремий підрозділ, метою якого став моніторинг нових розробок у сфері педіатричної психофармакології та забезпечення впровадження в клінічну практику відповідних стратегій, стандартів та рекомендацій. 2007 року PPI розробила системну класифікацію GRADE (G — Grading; R — Recommendations; A — Assessment, D — Development; E — Evaluation), схвалену Всесвітньою організацією охорони здоров'я для оцінювання якості доказів і рекомендацій з лікування. Рейтинг GRADE визначає рівень доказовості та тип проведених клінічних досліджень як високий (A), помірний (B), низький (C) та дуже низький (D). Це зробило вимоги щодо схвалення педіатричних показань прозорими та єдиними для всього світу.

Сучасні терапевтичні стратегії лікування психічних розладів у дітей та підлітків мають розв'язувати загальномедичні проблеми пацієнтів, зокрема передбачати моніторинг соматичного здоров'я, попередження метаболічних ускладнень психотропної терапії, передбачати

лікування коморбідних соматичних захворювань, введення, в разі потреби, дієт.

Мають бути усунені перешкоди, що обмежують доступ дітей з розладами психіки до рекомендованих, відповідно до вимог доказової медицини, лікарських засобів, форм їх випуску, що забезпечують можливість повільного титрування доз (пігулок із низькими дозами, розчинів для орального застосування, форм, що диспергуються в порожнині рота).

Наказом Міністерства охорони здоров'я від 23.03.2018 № 544 «Про затвердження номенклатури лікарських засобів і медичних виробів, що закуповуватимуться за напрямами використання бюджетних коштів за бюджетними програмами» за напрямом «Закупівля медикаментів для дітей, хворих на розлади психіки та поведінки» затверджено номенклатуру лікарських засобів, до якої віднесені стабілізатори настрою (солі вальпроєвої кислоти, ламотригін), атипові антипсихотики (рисперидон, арипіпразол, оланзапін) та антидепресант флуоксетин. Також, згідно з зареєстрованими Державним Експертним Центром МОЗ України інструкціями для медичного застосування, рекомендоване використання у педіатричній практиці карбамазепіну, солей літію, сертраліну, есциталопраму, та паліперидону.

Для лікування шизофренії та БАР у підлітків на українському ринку доступні рисперидон, арипіпразол та оланзапін. Наразі для лікування дітей та підлітків із шизофренією та БАР в Україні доступні розчини рисперидону та арипіпразолу для орального застосування, таблетки рисперидону 1 мг, 2 мг, таблетки оланзапіну 5 мг, 10 мг, таблетки ламотригіну 25 мг, 50 мг, 100 мг, таблетки та сиропи для орального застосування вальпроатів.

Шизофренія та біполярний афективний розлад, що маніфестують в пубертатному віці, негативно впливають на професійне становлення, соціальне включення, репродуктивне здоров'я та побудову сімейних відносин з особами протилежної статі. Такі пацієнти можуть отримати додаткову вигоду від спеціальної підтримки у цих сферах.

Початковий діагноз при шизофренії та БАР часто є попереднім, і потребує додаткових катамнестичних спостережень або анамнестичної інформації для підтвердження. В багатьох випадках під час проведення диференціальної діагностики лікар-спеціаліст спирається на аналіз випадків захворювання в сімейній історії. Можна очікувати, що пацієнти та їхні батьки не сприйматимуть як такий, що стигматизує, психіатричний діагноз, демонструватимуть некомплаєнтність до подальшого клінічного спостереження та терапевтичних втручань.

Одним з найефективніших інструментів для полегшення прийняття діагнозу є мотиваційне інтерв'ю — форма консультування, при якій через процес співпраці та взаємозв'язку у пацієнтів створюється та зміцнюється мотивація змін [9, 10]. Навчити підлітка, хворого на шизофренію та БАР, навичкам моніторингу ознак загострення в стані ремісії, афективних коливань, управління перебігом розладу, взяти на себе відповідальність за процес лікування та соціальне функціонування мають на меті психоосвітня та комплаєнс-терапія, стрес-менеджмент і мотиваційне інтерв'ю. Мотиваційні інтерв'ю були вперше розроблені для пацієнтів із залежністю від алкоголю та наркотиків, але останнім часом цю психотерапевтичну інтервенцію застосовують набагато ширше, зокрема, для підвищення комплаєнтності пацієнтів з БАР та шизофренією.

Особливості застосування антипсихотиків в педіатричній практиці

Наслідки шизофренії та БАР вважають серйознішими, ніж побічні ефекти від лікарських засобів, що застосовують під час їх лікування. Ефективність антипсихотиків доведено в численних подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях при шизофренії, гострих маніях та гіпоманіях, біполярних депресіях при БАР [1, 11, 12].

Нейробіологічною основою клінічної ефективності антипсихотиків є зменшення щільності дофамінових рецепторів в мезолімбічних структурах головного мозку хворого, внаслідок чого досягається усунення маячних ідей та галюцинацій. Зі зменшенням нейротрансмісії дофаміну в фронтоорбітальній корі пов'язують редукцію агресивної поведінки. Атипові нейролептики, водночас, поліпшують нейротрансмісію дофаміну і опосередковано серотоніну та норадреналіну в лобних ділянках мозку, з чим пов'язують редукцію негативних симптомів шизофренії, депресивних, тривожно-фобічних розладів при БАР.

Застосування антипсихотиків у дітей та підлітків має спиратися на принципи доказової медицини. Підґрунтям для застосування препаратів мають бути доведені в рамках міжнародних контрольованих досліджень на дітях їх ефективність та безпечність. Дані, отримані на дорослих пацієнтах, не можна екстраполювати на дитячу популяцію.

У таблиці 1 наведені антипсихотичні препарати, схвалені FDA для застосування у педіатричній практиці.

Таблиця 1. Антипсихотичні препарати, схвалені FDA для застосування у педіатричній практиці

Лікарський засіб	Вік, роки	Показання для застосування (рекомендації FDA)	Рівень доказовості
Арипіпразол	6—17	Збудження, агресія, аутоагресія при аутизмі	A
	10—17	БАР I типу	A
	13—17	Шизофренія	A
Оланзапін (Золарен®)	13—17	БАР I типу, шизофренія	A
Кветіапін	10—17	БАР I типу, шизофренія	A
Рисперидон	5—17	Збудження, агресія, аутоагресія при аутизмі	A
	10—17	БАР I типу	A
	13—17	Шизофренія	A
Зипразидон	10—17	БАР I типу, шизофренія	A
Паліперидон	13—17	Шизофренія, шизоафективний розлад, БАР I типу	A
Хлорпромазин	1—17	Психози, шизофренія, збудження, агресія, аутоагресія при аутизмі, розлади поведінки	C
Галоперидол	3—17	Психози, шизофренія, розлади поведінки, синдром Турета	B
Моліндон	12—17	Шизофренія	B
Прохлорперазин (фенотіазин)	2—17	Шизофренія, тривога	D
Тіорідазин	2—17	Шизофренія	D

Насамперед треба переконатися, що дитині обґрунтовано, у суворій відповідності до діагностичних критеріїв МКХ-10, встановлено психіатричний діагноз, який потребує лікування антипсихотиками. Застосування атипових антипсихотиків в педіатричній практиці має спиратися на принципи наукової доказовості щодо їх ефективності та безпечності.

При відсутності терапевтичної відповіді на терапію антипсихотиком насамперед треба переконатися, що дитина та родина вірно розуміють рекомендації та дотримуються режиму дозування та приймання лікарського засобу. Батьки, без узгодження з лікарем, часто змінюють кратність приймання, зменшують рекомендовані дози. Іноді, даючи дитині лікарський засіб, батьки дозволяють їй піти, не переконавшись в тому, що вона його проковтнула. Дитина може схвати таблетку під язик чи за щоку та в подальшому виплюнути. При нонкомплаєнтності дитини можуть бути рекомендовані пігулки, що диспергуються у ротовій порожнині, чи розчини для пиття. Отже, спочатку слід встановити відповідність фактичного приймання ліків призначенню і лише після цього робити висновки про ефективність лікування.

Приймання антипсихотиків при шизофренії в дитячому віці має бути довготривалим та безперервним, при БАР атипові антипсихотики рекомендовані для терапії гострих маніакальних та змішаних епізодів. Довготривала підтримувальна терапія атиповими антипсихотиками при БАР має нижчий рівень доказовості, ніж довготривала терапія атиповими антипсихотиками при шизофренії та стабілізаторами настрою при БАР. Треба, якщо можна, уникати комбінованого лікування (одночасного призначення двох чи більше антипсихотиків). Правильно підібране лікування дає змогу не призначати додаткові лікарські засоби.

Дози антипсихотиків у разі призначення їх дітям треба підбирати індивідуально, способом повільної титрації до мінімально ефективних. Відміну препаратів також треба проводити повільно.

В дитячому віці рекомендована більша кратність приймання антипсихотиків, ніж у дорослих: у дітей віком 6—10 років добову дозу рекомендовано вживати за три заходи; 11—14 років — за два заходи. Такий режим дозування дозволяє знизити пікові концентрації та пов'язані з ними побічні ефекти, забезпечує підтримку стабільної концентрації лікарських засобів у сироватці крові молодших дітей, що мають швидший печінковий метаболізм. Терапевтично ефективні добові дози атипових антипсихотиків можуть бути такими саме як у дорослих, або навіть вищими, через те, що діти є більш швидкими метаболізаторами, ніж дорослі. При тривалій терапії атиповими антипсихотиками з раннього віку ймовірність швидкого печінкового метаболізму в підлітковому віці збільшується.

Ефективність антипсихотичної терапії у дітей деякою мірою пов'язана з дотриманням певних режимних заходів та формуванням прихильності до здорового способу життя.

Приймання атипових антипсихотиків може призвести до підвищення апетиту та метаболічних порушень. Треба контролювати кількість їжі, що вживає дитина, та її калорійність. У разі дотримання дієтичних рекомендацій та достатніх фізичних навантажень вдається суттєво знизити ризик розвитку метаболічного синдрому.

Загострення шизофренічної симптоматики супроводжується збільшенням потреби в палінні. Паління

покращує переносимість екстрапірамідних побічних ефектів, але може знизити антипсихотичну ефективність клозапіну та оланзапіну.

Подекуди доводиться брати до уваги взаємодію атипичних антипсихотиків з алкоголем. Підліткам, що хворіють на шизофренію та БАП, слід утримуватися від вживання алкоголю та наркотиків. Інше питання — як забезпечити виконання цієї вимоги. Складно бути впевненим, що підлітки, інтегровані в колектив однолітків, зможуть дотримуватися режиму абсолютного утримання від вживання спиртних напоїв. Підлітки можуть припинити приймати лікарські засоби, якщо сказати їм, що ніколи не можна змішувати ліки з алкоголем. Лікар має проговорити з підлітком реальну стратегію лікування, зокрема при епізодичних порушеннях режиму тверезості. Він, наприклад, може рекомендувати підлітку в ексклюзивних випадках обмежуватися вживанням тільки одного напою та переносити приймання лікарського засобу на пізніший час, наприклад, приймати його після повернення з вечірки додому.

Прихильність до терапії є неодмінною умовою її ефективності. Призначаючи атипичні антипсихотики дітям, лікарі мають шукати баланс між тяжкістю погіршення соціального функціонування у разі відмови від лікування та соматичними побічними ефектами терапії. Лікарі мають навчити батьків моніторингу побічних ефектів лікарських засобів, проведенню заходів, скерованих на поліпшення переносимості лікування.

Диференційоване застосування атипичних антипсихотиків при лікуванні шизофренії в педіатричній практиці

Рекомендації міжнародних консенсусів щодо вибору антипсихотичного препарату при шизофренії помітно різняться [13—17].

Джон Геддес зі співробітниками (2000) з Національної групи з розробки настанов з шизофренії в Великобританії провели мета-аналіз і не знайшли чітких доказів того, що атипичні антипсихотики більш ефективні або краще переносяться, ніж антипсихотичні препарати першої генерації [13]. Більшість експертів поділяють таку думку, вважають, що потрібно говорити не про перевагу одного антипсихотичного препарату над іншим, а про еквівалентність різних доз різних антипсихотичних лікарських засобів [14]. Деякі терапевтичні стратегії рекомендують антипсихотичні лікарські засоби другого покоління як першу лінію лікування, аргументуючи це даними про менший ризик побічних ефектів при сумнівних відмінностях за ефективністю [15].

Результати порівняльного дослідження ефективності п'яти антипсихотичних препаратів другого покоління (арипіразолу, оланзапіну, кветіапіну, рисперидону, zipразидону) та галоперидолу під час лікування пацієнтів з гострою шизофренією, шизоафективним та шизофреноформним розладами, опубліковані в Британському журналі психіатрії в листопаді 2006 року, продемонстрували, що галоперидол, оланзапін і рисперидон були набагато ефективнішими, ніж арипіразол, кветіапін і zipразидон [16]. Вибірка з 327 вперше госпіталізованих пацієнтів була сформована способом випадкової вибірки. Контрольоване дослідження після рандомізації тривало протягом мінімум трьох тижнів. За показником зменшення потреби у стаціонарному лікуванні галоперидол (89 %), оланзапін (92 %) і рисперидон (88 %) мали перевагу над арипіразолом (64 %), кветіапіном (64 %) та zipразидоном (64 %). Під час оцінювання за BPRS між групами, що отримували різні антипсихотичні лікарські засоби,

значущої різниці в редукції позитивних та негативних симптомів шизофренії не встановлено.

Мета-аналітичне дослідження Джона Девіса та Ненсі Чен (2003) дозволило виокремити лікарські засоби другої генерації (оланзапін, амисульприд, рисперидон, зотепін), які за ефективністю при прийнятному рівні побічних ефектів переважають конвенційні антипсихотики. Сертиндол, арипіразол, кветіапін за ефективністю та переносимістю значуще не відрізняються, zipразидон, ремоксиприд поступаються конвенційним антипсихотикам [17].

В іншому контрольованому дослідженні оланзапін і рисперидон були рівною мірою ефективні для лікування пацієнтів, що страждають на шизофренію [18]. Оланзапін продемонстрував більшу ефективність щодо негативних симптомів і характеризувався меншою кількістю екстрапірамідних побічних ефектів порівняно з рисперидоном. Клінічне поліпшення, яке визначалося як зниження загальних балів за SAPS і SANS на 20 % наприкінці контрольованого дослідження, становило відповідно 86,66 % і 56,66 % випадків в групі оланзапіну та 73,33 % і 36,66 % — в групі рисперидону.

У великому проспективному 18-місячному дослідженні в США були відібрані та рандомізовані для приймання оланзапіну (від 7,5 до 30 мг на день), перфеназину (від 8 до 32 мг на день), кветіапіну (від 200 до 800 мг на день), рисперидону (від 1,5 до 6,0 мг на добу), zipразидону (від 40 до 160 мг на день) 1493 пацієнти з шизофренією [19]. Основною метою дослідження було встановлення прихильності хворих на шизофренію до терапії цими п'ятьма антипсихотичними лікарськими засобами. 74 % пацієнтів завершили дослідження достроково: 64 % у виборці, що отримували лікування оланзапіном, 75 % — перфеназином, 82 % — кветіапіном, 74 % — рисперидоном, 79 % — zipразидоном. Середній час до припинення лікування з будь-якої причини у групі пацієнтів, що отримували оланзапін, був значуще більшим, ніж у групі на кветіапіні ($P < 0,001$) чи рисперидоні ($P = 0,002$).

У іншому великому проспективному натуралістичному дослідженні, яке тривало з липня 1997 до вересня 2003 року, досліджували ефективність і переносимість монотерапії антипсихотиками розладів шизофренічного спектра, а також частоту і причини переведення рандомізованих пацієнтів на політерапію [20]. На монотерапії оланзапіном через 30 тижнів антипсихотичної терапії залишалися 57 %, кветіапіном — 37 %, рисперидоном — 32 % хворих на маніфестну шизофренію. Поліпрагмація без відмови від приймання антипсихотику, з якого розпочали лікування, к 30 тижню лікування спостерігалася у 23 % хворих, що розпочали лікування рисперидоном та оланзапіном, 16 % пацієнтів, що розпочали лікування кветіапіном.

Для лікування гострої біполярної манії в педіатричній практиці FDA схвалені рисперидон, оланзапін, кветіапін, zipразидон, арипіразол, паліперидон, які демонструють ефективність та прийнятну безпечність. Комбінація фіксованих доз оланзапіну та флуоксетину показала ефективність при лікуванні гострих депресивних епізодів БАП I. 2006 року паліперидон було схвалено для застосування при шизофренії та біполярному розладі, 2011 року — при шизоафективному розладі. Кветіапін (негайного вивільнення [IR] і пролонгованого вивільнення [XR]) та луразидон рекомендовані при гострій біполярній депресії у дорослих, гострій манії у підлітків, застосовуються *off label* (без рекомендацій FDA та EMA)

при біполярній депресії у підлітків. Луразидон нещодавно отримав схвалення FDA для монотерапії та додаткової терапії зі стабілізатором настрою (з літієм або вальпроатом) депресії при БАР I у дорослих [21, 22].

При змішаних афективних епізодах арипіпразол, азеланпін, кветіапін XR, рисперидон рекомендовані як додаткова терапія до стабілізаторів настрою та монотерапії, тоді як застосування зипразидону схвалено винятково як монотерапія.

Для підтримувальної терапії БАР I FDA схвалило арипіпразол, оланзапін, кветіапін IR та кветіапін XR, рисперидон пролонгованої дії в ін'єкціях та зипразидон. Ці лікарські засоби рекомендовані для застосування або як монотерапія, або як додаткова терапія у поєднанні зі стабілізаторами настрою. Нещодавній мета-аналіз клінічних досліджень застосування атипичних антипсихотичних препаратів для підтримувального лікування у дорослих показав, що ефективність монотерапії арипіпразолом, оланзапіном, кветіапіном (IP або XR) та рисперидоном пролонгованої дії в ін'єкціях була значущо вищою від плацебо для запобігання маніакальних або змішаних епізодів, тоді як кветіапін в разі монотерапії був суттєво ефективнішим під час профілактики рецидивів депресивних епізодів [3, 23].

Ефективність тривалого лікування оланзапіном підтверджено низкою відкритих досліджень. Вважається, що профілактична терапія оланзапіном може бути корисною у тих хворих, у яких лікарський засіб був ефективний в гострій фазі лікування, проте ці дані потребують підтвердження в плацебо-контрольованих дослідженнях [24].

Дітями психіатрами України накопичено чималий досвід застосування конвенційних антипсихотиків (галоперидолу, хлорпромазину, амисульприду, тіоридазину, флупентиксолу) та атипичного антипсихотика другої генерації рисперидону при лікуванні підліткових психозів. Досвід застосування оланзапіну та арипіпразолу в педіатричній практиці набагато менший.

У відділі психічних розладів дітей та підлітків ДУ «Інститут психіатрії МОЗ України» з 2010 року зареєстровано 22 випадки застосування у підлітків, хворих на розлади спектра шизофренії, віком 13—17 років (середній вік — 15,6 років) оланзапіну (Золафрен®). Період контрольованого приймання золафрену в дозі 5—20 мг на добу (середня доза — 14,5 мг) тривав від 44 до 70 тижнів. Жодний пацієнт протягом часу контрольованого дослідження не переведений на монотерапію іншим антипсихотичним лікарським засобом, не отримав політерапію двома антипсихотиками. Третина підлітків отримували додаткову терапію стабілізаторами настрою (ламотригіном, солями вальпроєвої кислоти), антидепресантами (флуоксетином, сертраліном).

За результатами дослідження виокремлено декілька клінічних ситуацій, при яких особливості рецепторного профілю дії та спектра клінічних ефектів оланзапіну зумовлювали його більшу, порівняно з рисперидоном і конвенційними антипсихотиками, ефективність застосування у підлітків: 1) резистентність розладів спектра шизофренії до терапії антипсихотиками першої генерації та рисперидоном (у 4 підлітків не було достатньої терапевтичної відповіді на терапію конвенційними антипсихотиками та рисперидоном, у 5 підлітків із неповною терапевтичною відповіддю на тлі терапії рисперидоном спостерігалися загострення з екзацербациєю продуктивної психопатологічної симптоматики); 2) погана переносимість підлітками терапії антипсихотиками

(в 8 випадках внаслідок екстрапірамідних побічних ефектів лікування проводили низькими, терапевтично неефективними дозами антипсихотиків, зокрема амисульприду та рисперидону); 3) незадовільна якість ремісії на тлі терапії конвенційними антипсихотиками з постпсихотичними афективними розладами (у 3 підлітків залишалися резидуальні афективні порушення (депресивні, маніакальні симптоми, фазні циклотимоподібні коливання настрою); 4) незадовільна якість ремісії (з когнітивним дефіцитом, негативними симптомами) на тлі терапії конвенційними антипсихотиками (у 2 підлітків спостерігалася абулія, постпсихотична астенична неспроможність).

Вже наприкінці другого тижня терапії Золафреном® у 20 рандомізованих підлітків ми спостерігали значуще поліпшення за Шкалою загального клінічного враження (CGI), редукцію позитивних і негативних симптомів при оцінюванні за Скороченою психіатричною рейтинговою шкалою для дітей (BPRS-C). Темпи редукції негативних симптомів відставали від швидкості зворотного розвитку продуктивних синдромів. Істотне (статистично значуще) поліпшення показників когнітивного функціонування після завершення контрольованого дослідження (на 6—14 тижні лікування) було встановлене у 12 підлітків. Поліпшення когнітивного функціонування не корелювало з редукцією позитивних порушень, але з високим ступенем вірогідності корелювало з редукцією негативних порушень за BPRS-C.

Психічний статус усіх досліджених підлітків до кінця першого — на початку другого тижнів терапії Золафреном® характеризувався якісними змінами, які проявлялися в помітному послабленні афективної напруженості, маячної дереалізації та параноїдної налятованості. На самому початку терапії змінювався афект, що домінує. Хворі ставали більш доброзичливими, що контрастувало з раніше властивою їм дисфоричністю та гнівливистю. Важливо наголосити, що ці зміни відбувалися на самих ранніх етапах терапії психозу, коли вираженість галюцинаторно-маячної симптоматики ще значущо не змінювалася і визначала зміст переживань хворого. Проте підлітки «відчували чимале полегшення, послаблення переживань та напруження». Зміни в психоемоційному стані, зі слів членів їхніх сімей, дозволяло їм «вільніше розповідати про свої переживання». У 4 випадках підлітки ставали «доступними» настільки швидко, що спочатку у медичного персоналу і батьків складалося хибне враження про загострення психотичної симптоматики і неефективність новопризначеної терапії.

Збільшення маси тіла більш ніж на 5 % від початкової було найпоширенішим побічним ефектом і спостерігалася у 8 підлітків, які отримували лікування Золафреном®. Збільшення маси тіла у 3 підлітків супроводжувалося клінічно значущими порушеннями вуглеводного та жирового обміну (гіперліпідемією, гіперлептинемією), тривалим чи транзиторним (натще) підвищенням рівня глюкози та кетоацидозом. Немає достатніх підстав пов'язувати гіперглікемію та кетоацидоз у частини підлітків з терапією оланзапіном, оскільки всі вони мали ознаки метаболічного синдрому в преморбіді та/або збільшували масу тіла при попередньому лікуванні рисперидоном та клозапіном. Проте, отримані результати дозволяють припустити, що при прийманні клозапіну, оланзапіну та рисперидону в підлітковому віці є ризик зниження чутливості до інсуліну і формування інсулін-резистентності, що супроводжуватиметься підвищенням рівня інсуліну та гіперглікемією.

Застосування стабілізаторів настрою при біполярних розладах у педіатричній практиці

Стабілізатори настрою (солі літію, солі вальпроєвої кислоти, карбамазепін та ламотригін) широко використовують при БАР І у педіатричній практиці [3, 25—27].

Літій був першим лікарським засобом, для якого була доведена ефективність застосування при БАР. Незважаючи на те, що терапія солями літію має низку обмежень, зокрема, відтермінований терапевтичний ефект при гострій манії, обмежену ефективність при лікуванні біполярної депресії, найбільш тяжких приступів із психотичними симптомами, БАР з частими змінами фаз (5—20 % хворих), дисфоричних та змішаних маніакальних станів (20—40 % усіх афективних епізодів БАР), шизоафективних розладів, афективних розладів внаслідок органічного захворювання мозку та вузьке терапевтичне вікно, вона залишається актуальною для сучасної клінічної практики.

FDA та EMA схвалили літій для терапії біполярної манії в педіатричній практиці з 12 років (рівень доказовості — В) [3]. Протягом останнього десятиріччя при застосуванні літію наголос робиться на високій ефективності в запобіганні рецидивів маніакальних епізодів, а також на тому, що це єдиний лікарський засіб, для якого доведено здатність знижувати ризик самогубств при БАР [25].

Солі вальпроєвої кислоти — стабілізатори настрою з найбільшою доказовою базою. Під час лікування вальпроатом натрію гострої манії терапевтична відповідь швидша, ніж при лікуванні солями літію. Солі вальпроєвої кислоти значуще перевищують за ефективністю плацебо під час лікування маніакальних епізодів, плацебо та солі літію — при терапії депресивних епізодів, епізодів зі швидкою зміною фаз, ефективніші за плацебо при профілактиці маній [3, 25—27].

Плацебо-контрольовані дослідження карбамазепіну доводять ефективність лікарського засобу при гострій манії та змішаних станах [3]. Оцінювання ефективності карбамазепіну в разі монотерапії та політерапії в процесі відкритого довготривалого (в середньому — 10 років) натуралістичного дослідження [31] продемонструвало, що лікарський засіб був ефективним у більшій частині пацієнтів (48,8 % рандомізованих пацієнтів не мали афективних розладів протягом контрольованого періоду). У чималій частині пацієнтів із БАР для досягнення еутимії та корекції психомоторного збудження при маніакальних та змішаних афективних розладах одночасно з карбамазепіном застосовували додаткову терапію антипсихотиками (68,2 %) та бензодіазепінами (74,4 %).

Ламотригін, на відміну від інших стабілізаторів настрою, більш ефективний для профілактики депресивних, ніж маніакальних епізодів БАР, ефективність цього лікарського засобу при гострих маніях незначуще відрізнялося від плацебо [3, 25—27].

Метою обмеженого контрольованого дослідження, проведеного у відділі психічних розладів ДУ «Інститут психіатрії МОЗ України» в 2015—2018 роках, було оцінювання ефективності оланзапіну (Золафрен®) у дозі 5—20 мг (середня доза — 15,1 мг) на добу у підлітків з гострими маніакальними/змішаними епізодами БАР. Під нашим спостереженням перебувало 9 підлітків віком від 14 до 18 років (середній вік — 16,1 років). Діагноз БАР в усіх пацієнтів був встановлений вперше. Раніше підлітків спостерігали дитячі психіатри з діагнозами пограничного розладу особистості з фазними декомпенсаціями, органічного особистісного розладу, рекурентної депресії (відповідно 3, 4 і 2 спостереження). Стартова

доза Золафрену® становила 5 мг, через три-чотири дні доза могла бути збільшена на 5 мг, але не більше ніж до 20 мг. Якщо добова доза була більшою за 5 мг, її поділяли на два приймання. В разі досягнення терапевтичної відповіді дозу Золафрену поступово зменшували до 5—10 мг на тиждень. Перед початком дослідження і щотижня в процесі дослідження пацієнтів піддавали клінічному обстеженню. Оцінювання психопатологічної симптоматики проводили з використанням Шкали загального клінічного враження (CGI), Юнацької рейтингової шкали манії (YMRS), Рейтингової шкали дитячих депресій (CDRS), Скороченої психіатричної рейтингової шкали для дітей (BPRS-C). Додатково фіксували побічні ефекти терапії. Відкрите контрольоване спостереження рандомізованих пацієнтів тривало 6—9, у середньому 7,6 тижнів.

Оброблення результатів дослідження продемонструвало помірну і виражену редукцію афективних розладів у більшій частині підлітків, які завершили дослідження на терапії Золафреном®. Зміни за CGI-BP 2 пункти і більше спостерігалися у 85,7 % підлітків, які отримували терапію оланзапіном.

За даними оцінювання з використанням CGI слабке поліпшення (*slightly improved*) спостерігалось у 1 (14,3 %), помірне поліпшення (*moderately improved*) — у 3 (42,9 %), значне поліпшення (*much improved*) — у 2 (28,6 %) рандомізованих підлітків. Середні показники за YMRS зменшилися за період дослідження з 12 (при розкиді показників від 8 до 20 балів) до 1 (при розкиді показників від 0 до 2 балів). У одного з підлітків з психотичною манією зменшення показників за шкалою YMRS склало 20 балів, у 2 — більше 10 балів.

Позитивна динаміка спостерігалася також при оцінюванні за шкалами BPRS і CDRS. Зниження показників за BPRS на 50 % і більше (з 10 до 4 балів, $P = 0,017$) між початковим і підсумковим обстеженнями спостерігалось в усіх підлітків, які отримували терапію Золафреном®. Поліпшення за CDRS 50 % і більше спостерігалось у 3 підлітків зі змішаними афективними епізодами.

Різні побічні ефекти спостерігалися в усіх пацієнтів, які отримували терапію оланзапіном, середня кількість побічних ефектів, що припадають на одного хворого, становила 2,86. Найчастішим побічним ефектом було збільшення маси тіла, середня прибавка становила 6,31 кг.

Обговорюючи результати нашого дослідження, можна констатувати, що Золафрен® в дозі 5—20 мг на добу є ефективним лікарським засобом під час лікування гострих маніакальних і змішаних афективних епізодів при БАР у підлітків. Його можна розглядати як прийнятну альтернативу лікуванню конвенційними антипсихотиками та рisperидоном.

Моніторинг побічних ефектів при застосуванні стабілізаторів настрою та антипсихотиків у педіатричній практиці

Є низка проблем безпечності та переносимості стабілізаторів настрою, які впливають на їх тривале використання [3, 28—29].

Застосування солей літію потребує регулярного контролю концентрації у сироватці крові, тому що вони мають вузьке терапевтичне вікно. Лікарський засіб може спричинити прогресування ниркової недостатності та токсично зумовлену гіпофункцію щитовидної залози. Після первинного оцінювання функції нирок і щитовидної залози рекомендують повторний моніторинг функцій нирок і щитовидної залози кожні 6 місяців. Інші побічні

ефекти включають тремор, а також порушення з боку шлунково-кишкового тракту, як-от нудота, блювота та діарея.

Гепатотоксичність є найнебезпечнішою несприятливою подією, пов'язаною з терапією солями вальпроєвої кислоти (ризик зазначеного побічного ефекту низький: 1/20 000). Серед інших побічних ефектів найчастіше спостерігаються нудота, запаморочення, сонливість, млявість, шум у вухах.

Терапія карбамазепіном асоціюється зі зниженою переносимістю під час швидкого титрування дози і ризиком ускладнень при взаємодії з іншими психіатричними та несприятливими ліками, що обмежує його використання. Рівень побічних ефектів при лікуванні карбамазепіном вищий, ніж при лікуванні вальпроатами. Найбільш поширені побічні ефекти з боку центральної нервової системи асоційовані з інтоксикацією карбамазепін-10,11-епоксидом (24 % хворих), зокрема, запаморочення, атаксія і когнітивні порушення. Лікарський засіб також має вказівку FDA щодо необ-

хідності попередження агранулоцитозу та апластичної анемії, у 10 % пацієнтів асоціюється з ускладненнями з боку шкіри у вигляді доброякісної висипки.

Низка досліджень підтвердила наявність у солей вальпроєвої кислоти, карбамазепіну та солей літію тератогенної дії. Робилися припущення, що терапія ламотригіном може бути пов'язана з аномаліями розвитку піднебіння у плода, проте отримані докази залишаються непереконливими.

Ламотригін, порівняно з іншими стабілізаторами настрою, переноситься найкраще, проте може спричиняти тяжке ускладнення — висипку Стивенса — Джонсона. При політерапії ламотригіном з карбамазепіном чи солями вальпроєвої кислоти ризик цього ускладнення збільшується.

Профілі безпечності та переносимості атипичних антипсихотиків добре досліджені пацієнтів з БАП та шизофренією в педіатричній практиці [30, 31]. У таблиці 2 наведені клінічні ситуації, в яких антипсихотичні лікарські засоби другої генерації треба застосовувати з обережністю.

Таблиця 2. Клінічні ситуації в яких антипсихотичні лікарські засоби другої генерації треба застосовувати з обережністю

Лікарський засіб	Клінічна ситуація
Амісульприд	Гіперпролактинемія, клінічні симптоми, зумовлені підвищенням рівня пролактину (галакторея, дисменорея, аменорея)
Арипіпразол	Виразене моторне збудження, тривога, ажитація
Оланзапін (Золафрен®)	Метаболічний синдром (BMI > 30), цукровий діабет
Рисперидон	Гіперпролактинемія, клінічні симптоми, зумовлені підвищенням рівня пролактину (галакторея, дисменорея, аменорея), метаболічний синдром, екстрапірамідні порушення, розлади розвитку рухових функцій з пірамідною недостатністю
Зипразидон	Збільшення інтервалу QT на ЕКГ, порушення провідності в міокарді, серцеві аритмії, екстрапірамідні порушення, розлади розвитку рухових функцій з пірамідною недостатністю

Із застосуванням цих лікарських засобів пов'язують низку неприйнятних побічних ефектів, як-от седація/сонливість, метаболічні ефекти (збільшення маси тіла, гіперглікемія та дисліпідемія), екстрапірамідні побічні ефекти. Відносний ризик цих ефектів різниться у окремих атипичних антипсихотиків, наприклад, ризик несприятливих метаболічних ефектів є найвищим у рисперидону та оланзапіну, найнижчим — у зипразидону. Побічні ефекти пов'язані з гіперпролактинемією та екстрапірамідні побічні ефекти частіше спостерігаються при лікуванні амісульпридом та рисперидоном. Політерапія атипичними антипсихотиками в комбінації з іншими лікарськими засобами (зазвичай, стабілізаторами настрою: солями літію, вальпроєвої кислоти, карбамазепіном, ламотригіном) також пов'язана з більшим ризиком побічних ефектів, ніж монотерапія. З огляду на здатність атипичних антипсихотичних засобів негативно впливати на масу тіла, рівень ліпідів у сироватці крові та спричиняти інші метаболічні порушення, важливо забезпечити регулярний моніторинг за пацієнтами в процесі підтримувальної терапії.

Список літератури

1. Schulz S. C., Goerke D. Schizophrenia in children and adolescents. The Medical Basis of Psychiatry / Fatemi S., Clayton P. (Eds.). New York : Springer, 2016. P. 447—456. URL: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2528-5_22.

2. Manning J. S. Tools to improve differential diagnosis of bipolar disorder in primary care // Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry. 2010. Vol. 12 (Suppl 1). P. 17—22. DOI: 10.4088/PCC.9064su1c.03.

3. McClellan, J., Kowatch R., Findling R. L. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder // Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2007. Vol. 46. Suppl 1. P. 107—125. DOI: 10.1097/01.chi.0000242240.69678.c4.

4. Мосолов С. Н., Костюкова Е. Г., Ушкалова А. В. Проблемы диагностики и терапии биполярной депрессии: от доказательных научных исследований к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина — клинической практике) / под ред. проф. С. Н. Мосолова. М., 2012. С. 529—553.

5. Lee S., Matejkowski J. Associations between comorbid health conditions and the use of mental health services among adults with bipolar disorder // Social Work in Health Care. 2016. Vol. 55. Issue 1. P. 28—40. URL: <https://doi.org/10.1080/00981389.2015.1107016>.

6. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder / Kilbourne A. M., Cornelius J. R., Han X. [et al.] // Bipolar disorders. 2004. Vol. 6. No. 5. P. 368—373. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2004.00138.x.

7. The presentation, recognition and management of bipolar depression in primary care / Cerimele J. M., Chwastiak L. A., Chan Y. F. [et al.] // Journal of general internal medicine. 2013. Vol. 28. No. 12. P. 1648—1656. DOI: 10.1007/s11606-013-2545-7.

8. Clinical characteristics and predictors of outcome of schizophrenia-spectrum psychosis in children and adolescents:

a systematic review / Stentebjerg-Olesen M., Pagsberg A. K., Fink-Jensen A. [et al.] // *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2016. Vol. 26. No. 5. P. 410—427. DOI: 10.1089/cap.2015.0097.

9. Laakso L. J. Motivational interviewing: Addressing ambivalence to improve medication adherence in patients with bipolar disorder // *Issues in mental health nursing*. 2012. Vol. 33. No. 1. P. 8—14. DOI: 10.3109/01612840.2011.618238.

10. Motivational interviewing to increase cognitive rehabilitation adherence in schizophrenia / Fiszdon J. M., Kurtz M. M., Choi J. [et al.] // *Schizophrenia bulletin*. 2016. Vol. 42. No. 2. P. 327—334. DOI: 10.1093/schbul/sbv143.

11. Incidence of adverse events in antipsychotic-naïve children and adolescents treated with antipsychotic drugs: a French multicentre naturalistic study protocol (ETAPE) / Menard M. L., Thümmel S., Giannitelli M. // *BMJ Open*. 2016. Vol. 6. Issue 4. P. e011020. doi: 10.1136/bmjopen-2015-011020.

12. Acute antipsychotic treatment of children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders: a systematic review and network meta-analysis / Pagsberg A. K., Tarp S., Glintborg D. [et al.] // *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2017. Vol. 56. Issue 3. P. 191—202. DOI: 10.1016/j.jaac.2016.12.013.

13. Geddes J., Freemantle N., Harrison P., Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis // *BMJ*. 2000. Vol. 321 (7273). P. 1371—1376. PMID: 11099280.

14. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis / Leucht S., Corves C., Arbter D. [et al.] // *The Lancet*. 2009. Vol. 373 (9657). P. 31—41. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61764-X.

15. Pearsall R., Glick I. D., Pickar D. A new algorithm for testing schizophrenia // *Psychopharmacology bulletin*. 1998. Vol. 34. No. 3. P. 349—353.

16. Comparative effectiveness of second-generation antipsychotics and haloperidol in acute schizophrenia / McCue R. E., Waheed R., Urcuyo L. [et al.] // *The British Journal of Psychiatry*. 2006. Vol. 189. Issue 5. P. 433—440. DOI: 10.1192/bjp.bp.105.019307.

17. Davis J. M., Chen N., Glick I. D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics // *Archives of General Psychiatry*. 2003. Vol. 60. No. 6. P. 553—564. URL: <https://psycnet.apa.org/doi/10.1001/archpsyc.60.6.553>.

18. Shojha Shafit S., Gilanipoor M. A comparative study between olanzapine and risperidone in the management of schizophrenia // *Schizophrenia research and treatment*. 2014. Vol. 2014. Article ID 307202, 5 pages. DOI: 10.1155/2014/307202.

19. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia / Lieberman J. A., Stroup T. S., McEvoy J. P. [et al.] // *New England Journal of Medicine*. 2005. Vol. 353. No. 12. P. 1209—1223. DOI: 10.1056/NEJMoa051688.

20. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics / Faries D., Ascher-Svanum H., Zhu B. [et al.] // *BMC Psychiatry*. 2005. Vol. 27. No. 5. P. 26. DOI: 10.1186/1471-244X-5-26.

21. Bipolar depression: overview and commentary / Baldessarini R. J., Vieta E., Calabrese J. R. [et al.] // *Harvard Review of Psychiatry*. 2010. Vol. 18. No. 3. P. 143—157. DOI: 10.3109/10673221003747955.

22. ECNP consensus meeting. Bipolar depression. Nice, March 2007 / Goodwin G. M., Anderson I., Arango C. [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. 2008. Vol. 18. No. 7. P. 535—549. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2008.03.003.

23. Berk M., Dodd S. Efficacy of atypical antipsychotics in bipolar disorder // *Drugs*. 2005. Vol. 65. No. 2. P. 257—269. DOI: 10.2165/00003495-200565020-00006.

24. Tohen M. Treatment Guidelines in Bipolar Disorders and the Importance of Proper Clinical Trial Design // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2017. Vol. 20. Issue 2. P. 95—97. DOI: 10.1093/ijnp/pyx002.

25. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder / Kowatch R. A., Suppes T., Carmody T. J., Bucci J. P. [et al.] // *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2000. Vol. 39. No. 6. P. 713—720. DOI: 10.1097/00004583-200006000-00009.

26. Dosing strategies for lithium monotherapy in children and adolescents with bipolar I disorder / Findling R. L., Kafantaris V., Pavuluri M. [et al.] // *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2011. Vol. 21. No. 3. P. 195—205. DOI: 10.1089/cap.2010.0084.

27. Schmitz B. Effects of antiepileptic drugs on mood and behavior // *Epilepsia*. 2006. Vol. 47. Suppl. 2. P. 28—33. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00684.x.

28. Valproate v. lithium in the treatment of bipolar disorder in clinical practice: observational nationwide register-based cohort study / Kessing L. V., Hellmund G., Geddes J. R. [et al.] // *The British Journal of Psychiatry*. 2011. Vol. 199. No. 1. P. 57—63. DOI: 10.1192/bjp.bp.110.084822.

29. Tatum W. O. Use of antiepileptic drugs in pregnancy // *Expert review of neurotherapeutics*. 2006. Vol. 6. Issue 7. P. 1077—1086. DOI: 10.1586/14737175.6.7.1077.

30. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice / De Hert M., Dobbelaere M., Sheridan E. M. [et al.] // *European Psychiatry*. 2011. Vol. 26. No. 3. P. 144—158. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2010.09.011.

31. McIntyre R. S., Jerrell J. M. Metabolic and cardiovascular adverse events associated with antipsychotic treatment in children and adolescents // *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2008. Vol. 162. No. 10. P. 929—935. DOI: 10.1001/archpedi.162.10.929.

Надійшла до редакції 21.03.2019 р.

МАРЦЕНКОВСЬКИЙ Ігор Анатолійович, кандидат медичних наук, завідувач відділу психічних розладів дітей та підлітків Державної установи «Інститут психіатрії Міністерства охорони здоров'я України» (ДУ «Інститут психіатрії МОЗ України»), м. Київ, Україна; e-mail: martsenkovsky_irisfpda@ukr.net

МАРЦЕНКОВСЬКА Інна Іванівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу психічних розладів дітей та підлітків ДУ «Інститут психіатрії МОЗ України», м. Київ, Україна; e-mail: inna.martsenkovska@gmail.com

MARTSENKOVSKY Igor, MD, PhD, Head of the Department of Mental disorders of Child and Adolescent of State Institutions "Research Institute of Psychiatry of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: martenkovsky_irisfpda@ukr.net

MARTSENKOVSKA Inna, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Mental disorders of Child and Adolescent of State institutions "Research Institute of Psychiatry of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: inna.martsenkovska@gmail.com