

**ДВА СЛУЧАЯ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИПСИХОТИКОВ
В ДЕТСКОЙ ПСИХИАТРИИ**

Анна Анатольевна Портнова¹, Юрий Павлович Сиволоп²

¹Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, 109559, г. Москва, Кропоткинский пер., д. 23, ²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, e-mail: yura-sivolap@yandex.ru

Реферат. В статье рассматриваются вопросы безопасности антипсихотиков, в первую очередь в лечении детей и подростков. Приведено два примера необоснованного и небезопасного назначения антипсихотиков в детских психиатрических клиниках. Подчеркивается, что применение антипсихотиков в молодом возрасте повышает риск развития сердечных и метаболических болезней и способствует повышению летальности.

Ключевые слова: антипсихотики, типичные антипсихотики, атипичные антипсихотики, экстрапирамидные нарушения, гиперпролактинемия, смертность, детская психиатрия.

**TWO CASES OF ANTIPSYCHOTIC USE
IN CHILD PSYCHIATRY**

Anna A. Portnova¹, Yuri P. Sivolap²

¹First Moscow State University, department of psychiatry and narcology, 119991, Trubetskaya Str., 8 (2), Moscow, e-mail: yura-sivolap@yandex.ru, ²Serbsky Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Moscow, 109559, Kropotkinsky per., 23

The article deals with the safety of antipsychotics, especially for children and adolescents. Two examples of the unreasonable and unsafe use of antipsychotics in children's psychiatric clinics are given. It is emphasized that the use of antipsychotics at a young age increases the risk of heart and metabolic diseases and contributes to increased mortality.

Key words: antipsychotics; typical antipsychotics; atypical antipsychotics; extrapyramidal disorders; hyperprolactinemia; mortality; child psychiatry.

Антипсихотики (нейролептики) представляют первый (если не считать лития) класс психотропных лекарственных средств с очевидными клиническими эффектами и широко используются в психиатрии. К числу сложных вопросов психиатрической практики относится безопасность нейролептической терапии. Считается, что антипсихотики первого поколения (конвенциональные, или типичные) чаще вызывают экстрапирамидные нарушения, тогда как препараты второго поколения (атипичные

антипсихотики) сопоставимы с более ранними лекарственными средствами по эффективности в лечении шизофрении, но при этом лучше переносятся, что, в частности, объясняется меньшей степенью их сродства с дофаминовыми рецепторами. В свою очередь, атипичные антипсихотики чаще препаратов первого поколения вызывают нежелательные метаболические эффекты, в том числе повышение синтеза пролактина и снижение толерантности к углеводам, что, к сожалению, не мешает по крайней мере отдельным из них вызывать, подобно конвенциональным антипсихотикам, экстрапирамидные нарушения.

Риск побочных эффектов и осложнений терапии (вплоть до повышения летальности) определяет необходимость строго ограниченного применения антипсихотиков, особенно в детской психиатрии, в соответствии с четкими клиническими показаниями, а также выбора препаратов с максимальной переносимостью в безопасных дозах.

Несколько десятилетий назад в отечественном и мировом психиатрическом сообществе преобладала точка зрения, что наиболее эффективное лечение острого психоза при шизофрении требует быстрого наращивания дозы антипсихотиков вплоть до максимально разрешенного предела [1]. В настоящее время представление об оптимальных подходах к применению антипсихотиков в значительной степени изменилось. Один из принципов современного лечения острой шизофрении провозглашает назначение антипсихотика (выбранного с учетом пожеланий пациента, предшествующего опыта лечения, а также ожидаемых терапевтических рисков) в минимальной дозе в пределах эффективного диапазона. Быстрая нейролептизация считается противопоказанной, а в качестве средства дополнительной седации

в антипсихотической терапии рекомендованы бензодиазепины [6].

Исследования показывают, что для достижения антипсихотического эффекта (в том числе при лечении шизофрении) достаточно связывания антипсихотиком 60–70% дофаминовых D_2 -рецепторов; увеличение дозы антипсихотика сопровождается повышением риска появления экстрапирамидных или метаболических нарушений, но не нарастанием успеха лечения [5, 7]. Примечательно, что галоперидол в дозе 2–5 мг позволяет связывать до 80% дофаминовых D_2 -рецепторов [5]; мы считаем необходимым обратить на этот факт особенное внимание, поскольку в отечественной клинической практике (в том числе в детской психиатрии) галоперидол нередко применяется в значительно более высоких дозах (равно как и другие антипсихотики в эквивалентных количествах).

Учащение назначения антипсихотиков (в том числе в завышенных дозах) детям, при весьма сомнительной безопасности подобной практики в молодом возрасте, отмечается в Великобритании и многих других странах [14]. Российская Федерация, к сожалению, в этом отношении не является исключением. В соответствии с многочисленными данными, дети и подростки более чувствительны к действию антипсихотиков, чем взрослые индивиды, и антипсихотическая терапия в детском возрасте характеризуется большей частотой побочных эффектов и осложнений терапии (включая экстрапирамидные нарушения, позднюю дискинезию, гиперпролактинемия, увеличение массы тела, тахикардию, избыточную седацию, слюнотечение, снижение артериального давления и поражение печени, а также провокацию сахарного диабета 2 типа), чем лечение пациентов зрелого возраста [3, 4, 12]. Риск развития сахарного диабета 2 типа и ассоциированных с ним метаболических нарушений, а также преждевременных смертей вследствие приема антипсихотиков у молодых пациентов расценивается как вдвое или втрое превышающий общепопуляционные показатели [12].

Назначение рисперидона пациентам младше восемнадцати лет ассоциировано с заметным увеличением обхвата талии, индекса массы тела, уровней общего холестерина и пролактина, а также изменением паренхимы печени, причем чувствительность к побочным эффектам препарата больше выражена у пациентов женского пола [10]. В соответствии с результатами много-

численных исследований, данные о связи между приемом рисперидона и развитием метаболического синдрома у взрослых и детей в той или иной степени могут быть распространены и на другие антипсихотики, и рисперидон отнюдь не является худшим из антипсихотиков с точки зрения переносимости [8, 9, 11, 15, 16].

Показано, что повышение риска смертей (в том числе отдаленных) вследствие сердечных и метаболических нарушений ассоциировано с назначением пациентам антипсихотиков в возрасте 5–24 лет; подчеркивается, что критически опасными для детей, подростков и молодых совершеннолетних пациентов являются дозы, превышающие 50 мг в хлорпромазиновом эквиваленте¹ [13, 14, 17].

При обсуждении вопросов безопасности антипсихотиков мы считаем необходимым представить краткие описания двух случаев лечения подростков: в Москве и Санкт-Петербурге. По этическим соображениям настоящие имена пациентов и названия лечебных учреждений не приводятся.

Случай 1. Александр В., 17 лет, житель Москвы. Впервые осмотрен детским психиатром два года назад в пятнадцатилетнем возрасте по настоянию матери. Поводом для обращения к врачу послужила низкая успеваемость, чрезмерное увлечение интернетом, недостаточная общительность, а также грубость по отношению к родителям, пытавшимся заставить сына лучше учиться, заниматься спортом и запретить либо резко ограничить его пребывание за компьютером.

Психиатром перечисленные особенности ребенка были расценены в качестве признаков асоциального поведения; у подростка диагностирована шизофрения в сочетании с компьютерной зависимостью, рекомендован постоянный прием оланзапина в возрастающей дозе; максимальная доза составила 22 мг. Терапия антипсихотиком не привела к существенным желаемым изменениям поведения. У Александра снизились и без того невысокие показатели успеваемости, появилась апатия, безразличие; вербальная агрессия по отношению к родителям, продолжившим попытки контролировать занятия сына, несколько уменьшилась. Длительный прием оланзапина сопровождался увеличением массы тела на 50 кг (что не соответствовало общему физическому росту подростка); у пациента появились стрии на поясице и угревая сыпь на лице.

По настоянию матери госпитализирован в клинику, осмотрен комиссией врачей. Констатированы угрюмое настроение, апатия, низкий интерес к учебе

¹Указанная доза представляется едва ли не мизерной для традиционной практики лечения в отечественной, в том числе детской, психиатрии.

и общению. Диагноз шизофрении был подтвержден, изменения в состоянии расценены в качестве «нарастания шизофренического дефекта в виде апатико-абулического синдрома», а нежелание общаться со сверстниками, которое Александр объяснил тем, что стесняется своего ожирения и угрей на лице – проявлениями дисморфофобии.

После снижения дозы оланзапина пациент заметно повеселел, стал более общительным, свел знакомство с другими детьми (и даже заявил, что хотел бы задержаться в отделении, так как здесь у него появились друзья). Масса тела стала постепенно уменьшаться (на 6 кг за двухнедельный период). Отмечена нормализация плазменных уровней глюкозы и пролактина.

Несмотря на общее улучшение состояния, мальчик сообщил о появлении тревоги и эпизодических немотивированных страхов, после чего один из врачей принял попытку назначения этаперазина² в суточной дозе 4 мг, мотивировав это тем, что, в соответствии с его многолетним врачебным опытом, «этаперазин – лучшее средство лечения тревоги и страхов у детей».

Резюмируя данное наблюдение, считаем необходимым дать следующие комментарии.

1. Диагностика шизофрении и ее отдельного проявления в виде апатико-абулического синдрома как признака нарастающего дефекта не имели должного обоснования. Особенности поведения подростка были неправомерно расценены в качестве симптомов эндогенной психической болезни. Заслуживает внимания явная редукция того, что было расценено врачами в качестве шизофренического дефекта (то есть необратимого состояния), при смягчении антипсихотической терапии.

Следует подчеркнуть, что ни многочасовое использование компьютера, ни домоседство в сочетании с невысокой общительностью, ни вербальная агрессия не служат признаками шизофрении в соответствии с современными диагностическими классификаторами – МКБ-10 и DSM-5, а квалификация продолжительного пребывания в интернете в качестве аддиктивного расстройства, а именно компьютерной зависимости, представляет собой характерный пример медикализации обыденности, на которую указывает и от которой предостерегает профессор В.Д. Менделевич [2].

2. Необходимости в назначении подростку терапии антипсихотиками не было. Рисперидон не уменьшил увлечения Александра компьютером, не повлек за собой ожидаемого повышения успеваемости и социализации, но привел к резкому увеличению массы тела, гипергликемии, гипер-

пролактинемии, угревой сыпи и апатии как проявлению ятрогенного метаболического синдрома.

3. Ни перфеназин (этаперазин), ни любые другие антипсихотики не рассматриваются в качестве предпочтительного средства лечения тревожных состояний у детей и подростков; препаратами первой линии в терапии расстройств, ассоциированных с тревогой, считаются (как и в практике лечения взрослых лиц) антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [3, 6].

4. Учитывая приведенные выше данные современных исследований, нельзя, к сожалению, исключить, что проведенная и до сих пор проводимая (хотя и в несколько смягченном виде) необоснованная антипсихотическая терапия повышает риск последующего развития у данного пациента сердечной болезни и/или заболевания, связанного с нарушением обмена веществ (наиболее вероятно – сахарного диабета 2 типа), а также риск ассоциированной с этими расстройствами преждевременной смерти.

Случай 2. Олег Н., 13 лет, житель Санкт-Петербурга. С самого рождения плохо засыпал, был беспокоен. В первые годы жизни отставал в физическом и речевом развитии; отмечалась неловкость в моторике. Отличался странностями в поведении. В связи с интеллектуальным отставанием обучался в коррекционной школе VIII вида. По назначению педиатра и невролога без очевидного эффекта принимал различные ноотропные препараты.

Полгода назад в связи с агрессивным поведением был осмотрен специалистами одной из ведущих клиник Санкт-Петербурга. В разделе «Психический статус» предоставленной родителями выписки из истории болезни сообщается, что ребенок неусидчив, то и дело порывается встать и уйти, периодически хлопает в ладоши, имеет тревожное выражение лица. Речь скудная, односложная. Лечащим врачом высказано предположение о наличии слуховых галлюцинаций и идей преследования.

Пациент был госпитализирован с одновременным назначением рисперидона, галоперидола, тиаприда и клозапина в суточных дозах 1 мг, 15 мг, 100 мг и 12,5 мг соответственно. Антипсихотическая терапия осложнилась акатизией и слюнотечением, в связи с чем был назначен тригексифенидил в дозе 8 мг в сутки, доза галоперидола была уменьшена до 3 мг, тиаприд и клозапин были отменены с введением в схему лечения арипипразола в дозе 15 мг.

²Производное фенотиазина, антипсихотик первого поколения, широко использовавшийся в мировой психиатрической практике для лечения шизофрении до появления атипичных антипсихотиков; международное название – перфеназин.

В истории болезни констатировано уменьшение психомоторного возбуждения и редкость бредовых высказываний, пациент выписан с рекомендацией наблюдения у психиатра, приема галоперидола и арипипразола. Диагноз родителям подростка в клинике не сообщили. При осмотре подростка первым автором настоящей статьи констатированы недостаточное развитие речи, автономность речи и отсутствие ее использования для коммуникативной цели, стереотипные движения, недостаточное развитие интеллекта. Диагностирован ранний детский аутизм и умственная отсталость умеренной степени. В соматическом состоянии отмечено ожирение; по словам матери, резкая прибавка в весе возникла после начала лечения. По словам матери, вследствие приема антипсихотиков Олег стал еще более агрессивен.

При лабораторном исследовании, проведенном по инициативе матери после выписки из клиники и осмотра ребенка эндокринологом, обнаружено повышение уровня глюкозы в крови до 8,0 ммоль/л, уровня инсулина – до 42 мкЕд/мл и уровня пролактина – до 640,8 мЕд/л.

Анализ приведенного описания дает основания для следующих комментариев.

1. При поступлении в клинику ребенку одновременно назначены четыре антипсихотика, в том числе один типичный и три атипичных, хотя современные принципы антипсихотической терапии (в первую очередь, в лечении шизофрении) предписывают предпочтительное применение только одного антипсихотика, а второй вводится в схему лечения лишь в случае крайней необходимости при недостаточной эффективности первого, с тщательным протоколированием в медицинских документах лечебных и побочных эффектов каждого из препаратов по отдельности [6].

2. Первичная доза галоперидола необоснованно и непозволительно высока для пациента 13 лет, что следует рассматривать как грубое нарушение ключевого принципа врачебной этики, а именно безопасности лечения как главного критерия при определении тактики лечения.

3. Пациенту назначен клозапин, безопасность и эффективность которого у детей и подростков не установлена. Более того, в соответствии с современными клиническими рекомендациями в лечении взрослых пациентов клозапин, в связи с риском агранулоцитоза, рассматривается в качестве препарата резерва и назначается исключительно в случаях неуспешной терапии как минимум двумя другими антипсихотиками, по крайней мере один из которых относится к атипичным [6].

Как и в первом случае, в данном наблюдении антипсихотики, назначенные без достаточных оснований и в необоснованно высоких дозах, вызвали метаболический синдром, ухудшили толерантность к углеводам и создали серьезное предрасположение для развития сахарного диабета и, возможно, послужили причиной других вероятных отдаленных неблагоприятных последствий для здоровья пациента.

Заголовок представленной статьи способен создать ошибочное впечатление, что два приведенных наблюдения относятся к редким случаям нерационального применения антипсихотиков в детской психиатрии. К сожалению, это далеко не так. Широкое назначение антипсихотиков детям и подросткам без достаточных оснований и в небезопасном режиме происходит в отечественной психиатрии повсюду и настолько регулярно, что это без преувеличения можно считать массовым явлением.

Примечательной особенностью описанных и довольно типичных случаев служит то, что диагностика и лечение проводились в ведущих клиниках двух федеральных медицинских центров России – Москвы и Санкт-Петербурга. Большинство специалистов, принимавших участие в консультировании и определении терапевтической тактики, имели ученое звание не ниже кандидата медицинских наук. К сожалению, нет оснований надеяться, что лечение детей и подростков в регионах Российской Федерации проводится намного лучше.

Очевидно, что существующая практика подобного применения антипсихотиков противоречит главным задачам общественного здравоохранения, а именно улучшению показателей здоровья нации и снижению смертности населения. И до тех пор, пока детская психиатрия в нашей стране будет находиться в отрыве от современной мировой научной и клинической практики, надеяться на заметные перемены к лучшему, по нашему мнению, не приходится.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных: руководство для врачей. 2-е издание, дополненное и переработанное. М.: Медицина. 1988. 527 с.
2. Менделевич В.Д. Классификация психических расстройств vs систематика поведенческих девиаций: медиализация как тренд // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. 2016. №1. С. 10–16.

3. Coghill D., Bonnar S., Duke S.L. et al. Child and Adolescent Psychiatry. Oxford: Oxford University Press, 2009. 491 p.
4. Eapen V., Shiers D., Curtis J. Bridging the gap from evidence to policy and practice: reducing the progression to metabolic syndrome for children and adolescents on antipsychotic medication // Aust-N-Z-J-Psychiatry. 2013. Vol. 47 (5). P. 435–442.
5. Ginovart N., Kapur S. Role of dopamine D (2) receptors for antipsychotic activity // Handb-Exp-Pharmacol. 2012. Vol. 212. P. 27–52.
6. Harrison P., Cowen P., Burns T., Fazel M. Shorter Oxford Textbook of Psychiatry. Seventh Edition. Oxford: Oxford University Press, 2018. 1681 p.
7. Kapur S., Remington G., Jones C. et al. High levels of dopamine D2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: a PET study // Am-J-Psychiatry. 1996. Vol. 153 (7). P. 948–950.
8. Kumar A., Datta S.S., Wright S.D. et al. Atypical antipsychotics for psychosis in adolescents // Cochrane-Database-Syst-Rev. 2013. Vol. 10. CD009582.
9. Lytle S., McVoy M., Sajatovic M. Long-acting injectable antipsychotics in children and adolescents // J-Child-Adolesc-Psychopharmacol. 2017. Vol. 27 (1). P. 2–9.
10. Matera E., Margari L., Palmieri V.O. et al. Risperidone and cardiometabolic risk in children and adolescents: clinical and instrumental issues // J-Clin-Psychopharmacol. 2017. Vol. 37 (3). P. 302–309.
11. Pagsberg A.K., Tarp S., Glintborg D. et al. Acute antipsychotic treatment of children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders: a systematic review and network meta-analysis // J-Am-Acad-Child-Adolesc-Psychiatry. 2017. Vol. 56 (3). P. 191–202.
12. Pramyothin P., Khaodhiar L. Type 2 diabetes in children and adolescents on atypical antipsychotics // Curr-Diab-Rep. 2015. Vol. 15 (8). P. 53.
13. Rani F.A., Byrne P., Cranswick N. et al. Mortality in children and adolescents prescribed antipsychotic medication: a retrospective cohort study using the UK general practice research database // Drug-Saf. 2011. Vol. 34 (9). P. 773–781.
14. Ray W.A., Stein C.M., Murray K.T. et al. Association of antipsychotic treatment with risk of unexpected death among children and youths // JAMA-Psychiatry. 2018. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.3421. [Epub ahead of print]
15. Reekie J., Hosking S.P., Prakash C. et al. The effect of antidepressants and antipsychotics on weight gain in children and adolescents // Obes-Rev. 2015. Vol. 16 (7). P. 566–580.
16. Shin L., Bregman H., Frazier J., Noyes N. An overview of obesity in children with psychiatric disorders taking atypical antipsychotics // Harv-Rev-Psychiatry. 2008. Vol. 16 (2). P. 69–79.
17. Yang C., Hao Z., Tian J. et al. Does antipsychotic drug use increase the risk of long term mortality? A systematic review and meta-analysis of observational studies // Oncotarget. 2018. Vol. 9 (19). P. 15101–15110.

REFERENCES

1. Avrutskii G.Ya., Neduva A.A. *Lechenie psikhicheski bol'nykh: rukovodstvo dlya vrachei*. 2-e izdanie, dopolnennoe i pererabotannoe. Moscow: Meditsina. 1988. 527 p. (in Russian)
2. Mendelevich V.D. *Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoi psikhologii*. 2016. №1. pp. 10–16. (in Russian)

Поступила 13.02.19.