

Препараты для лечения СДГВ

Д-р Рассел А. Баркли, профессор факультета
психиатрии Школы медицины
Государственного университета штата Нью-
Йорк в г. Сиракьюз

©Авторское право д-ра Рассела А.Баркли,
канд.наук, 2006

Источник: Р.А.Баркли (2006) *Синдром дефицита
внимания с гиперактивностью: Руководство по
диагностике и лечению (3 изд.)*. Нью-Йорк:
Издательство Гилфорд

Email: russellbarkley@earthlink.net

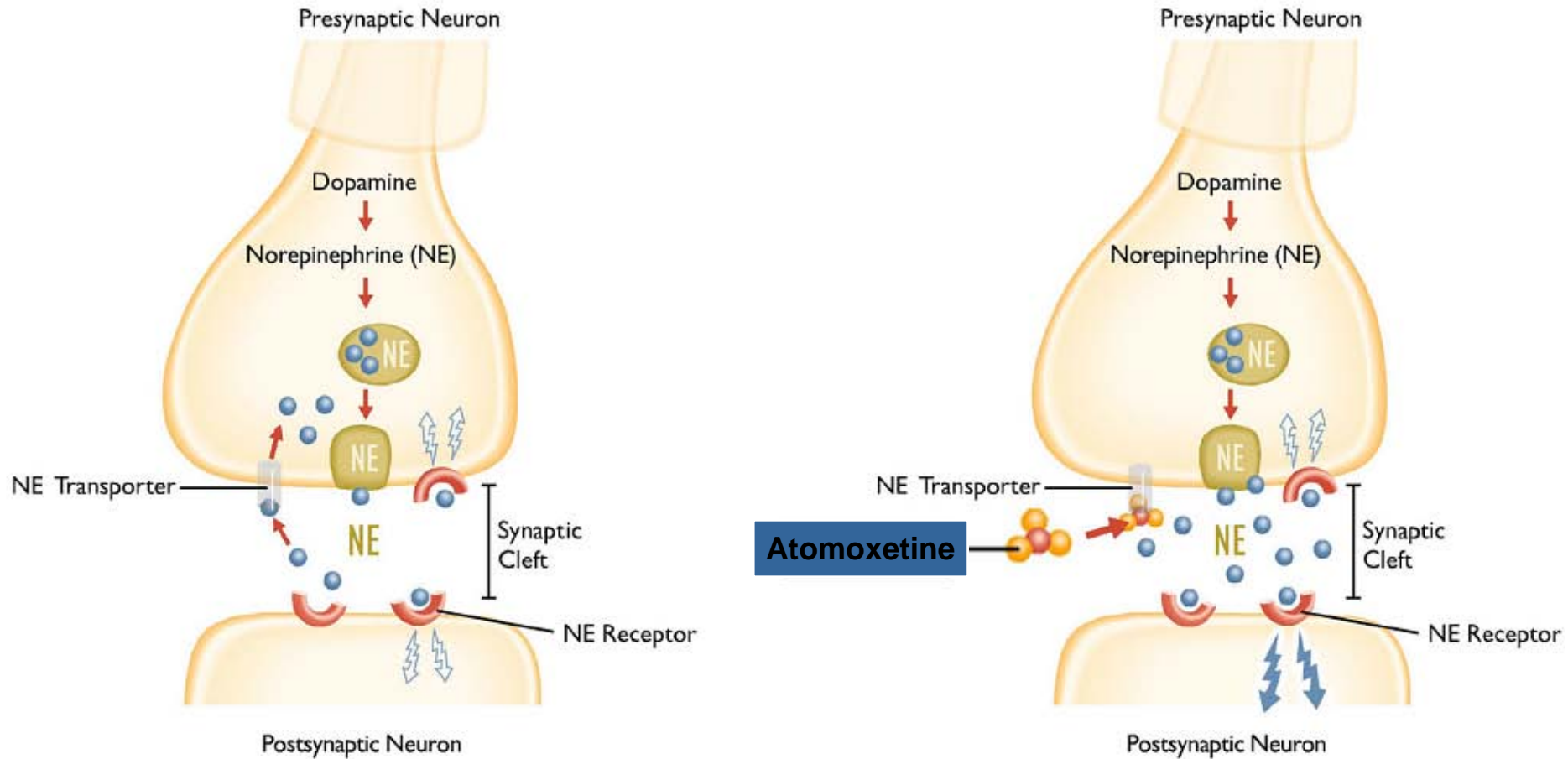


Почему лекарственная терапия?

- Лечение стимуляторами и атомоксетином является наиболее эффективным из доступных методов терапии СДВГ, о чем свидетельствует наибольшее число исследований
- Их безопасность – установленный факт
- С их помощью улучшение наступает в 70-90% клинических случаев, нормализация - в 50-60% таких случаев
- Они удобны в применении, которое требует минимум усилий по сравнению с не медикаментозным лечением, особенно учитывая режим дозирования - раз в день
- Их можно применять годами даже во взрослом возрасте
- Их можно применять даже в ситуации, когда отсутствуют люди, обеспечивающие уход, необходимый при активных формах терапии (индивидуальные мероприятия, вождение машины в одиночку или с друзьями, свободное время в школе, езда в автобусе и т.д.)



Механизм действия



Терапия стимуляторами

■ Наиболее изученные в психиатрии препараты

- Применяются в течение 40+ лет; 350+ исследований; тысячи случаев

■ Стимуляторы

■ Метилфенидат

- Риталин IR, SR, LA, Метадат CD,
- Концерта, Фокалин IR & XR

■ Аддералл & XR (d-, l-амфетамин)

■ Декседрин (d- амфетамин)

■ Цилерт (пемолин)(снят с производства)

Эффект

77%+

76%+

74%+

73%+

■ Применялись все стимуляторы

90%+ ?

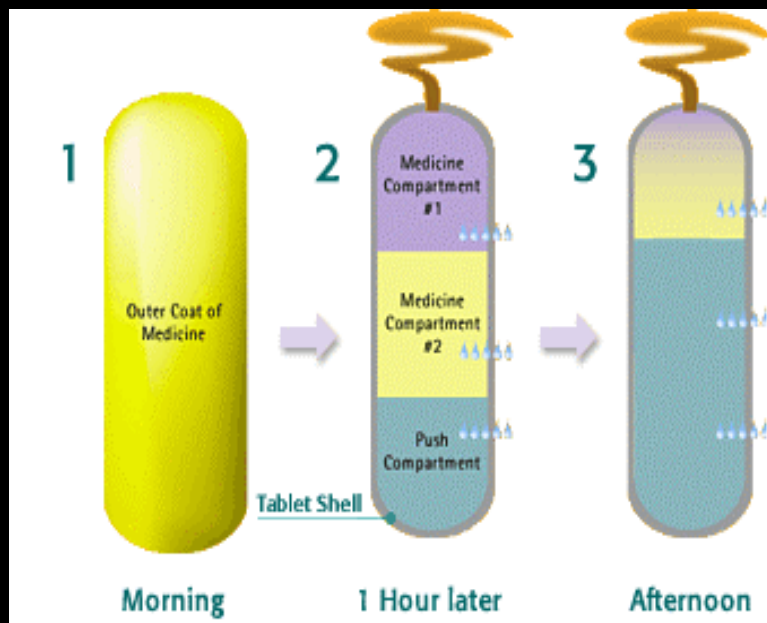


Применение стимуляторов в дошкольном возрасте

- В исследовании NIMH - PATS участвовали 169 дошкольников, каждого из них предварительно обучали родители
- Был назначен метидфенидат в дозе от 1,25 до 7,5 мг 3 раза в день в течение 9 недель
- Выраженность побочных действий была меньше (0,5-0,7), чем у детей школьного возраста
- Побочные эффекты, выраженные, возможно, в большей степени
 - Более 8% не переносили препарат (по сравнению с 3% школьников)
 - В остальном, побочные эффекты были схожи у детей дошкольного и школьного возраста (бессонница, плохой аппетит, эмоциональные вспышки)
- Применение препаратов у дошкольников считается безопасным



Concerta (Консерта): НОВАЯ СИСТЕМА ДОСТАВКИ



- Использована технология OROS для создания осмотического насоса
- Активируется при абсорбции воды в желудочно-кишечном тракте
- Давление обеспечивает непрерывный поток жидкого метилфенидата
- Продолжительность 10-12+ часов
- По действию и побочным эффектам не отличается от обычного метилфенидата



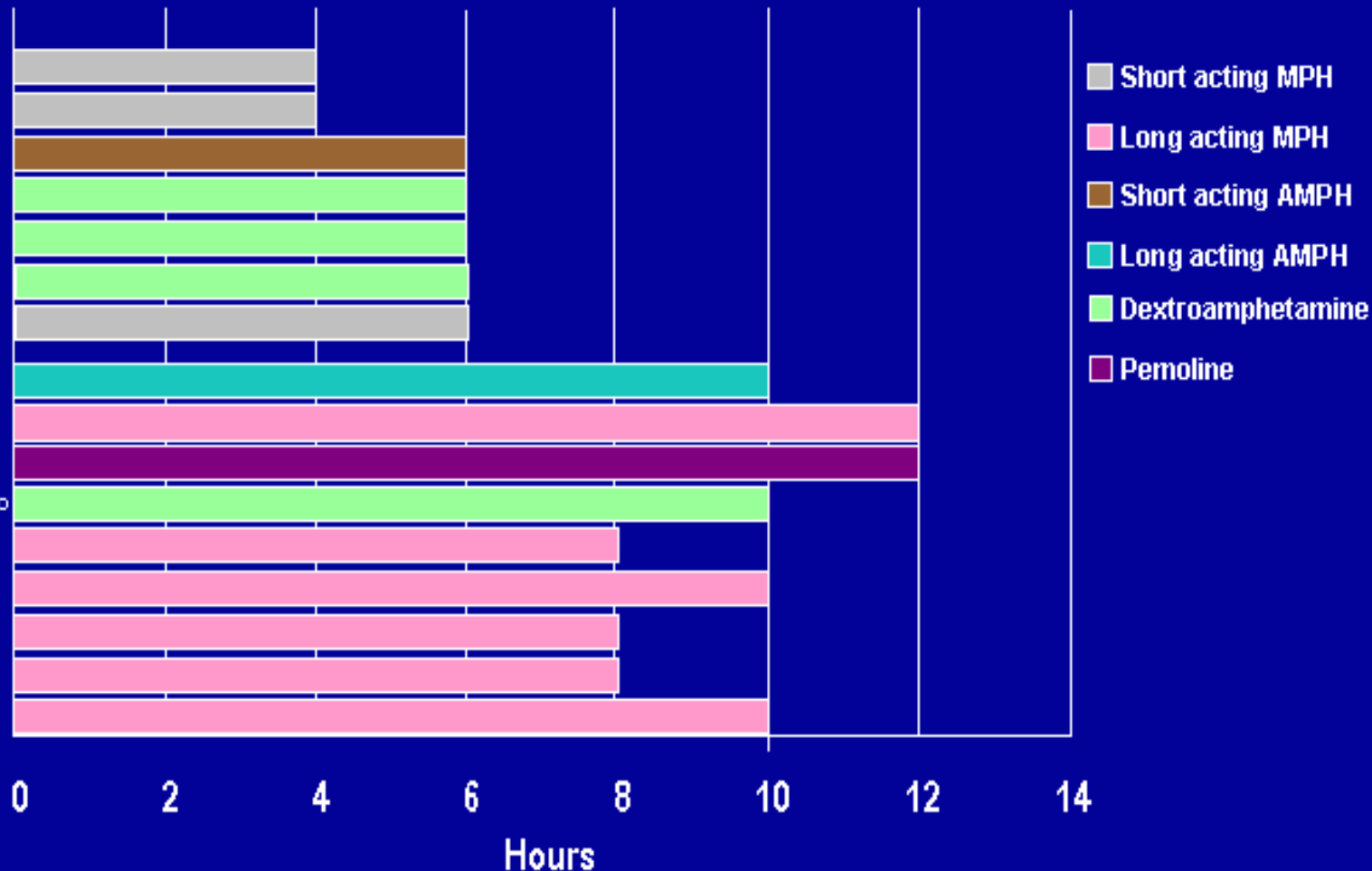
Stimulants: Duration of Action

Short-acting

Methylin[®]
 Ritalin[®]
 Adderall[®]
 Dexoxyn[®]
 Dexedrine[®]
 Dextro Stat[®]
 Focalin[®]

Long-acting

Adderall XR[®]
 Concerta[®]
 Cylert[®]
 Dexedrine Spansules[®]
 Metadate[™] ER
 Metadate[®] CD
 Methylin[™] ER
 Ritalin-SR[®]
 Ritalin[®] LA



Adapted from Physician's Desk Reference, 2002.

Стимуляторы: поведенческие эффекты

- Повышение концентрации внимания и настойчивости
- Снижение импульсивности и гиперактивности
- Повышение продуктивности (~правильности)
- Улучшение эмоционального контроля
- Снижение агрессивности и случаев вызывающего поведения /ОВР/кондуктивного расстройства
- Большая податливость и следование правилам
- Улучшение рабочей памяти и усвоения языка
- Улучшение почерка и координации моторики
- Повышение самооценки
- Уменьшение числа наказаний со стороны других лиц
- Улучшение отношения со стороны друзей-сверстников и взаимодействий с ними
- Улучшение понимания игры в спорте
- Улучшение водительских навыков



Стимуляторы: побочное действие

- Действуют мягко; <5% прекращают прием из-за вредных воздействий
- Все побочные эффекты зависят от дозы препарата
- Наиболее часто возникающие:
 - Нарушения сна (50% +)
 - Потеря аппетита (50%+)
 - Головные боли (20-40%)
 - Боли в животе (20-40%)
- Раздражительность, слезливость (<10%)
- Нервные привычки и манеризмы (<10%)
 - Тики (<3%) и синдром де ля Туретта (редко)
- Незначительная потеря веса (в среднем = 1-4 фунтов (ок. 0,4–1,6 кг; преходящая)
- Слабое воздействие на рост в первый год (около 1 см)



Стимуляторы: побочное действие

- Ускорение сердечного ритма (3-10 уд. в мин.),
- Повышение артериального давления (1,5-14 мм.рт.ст.)
 - Большой риск побочного действия возникает у мужчин афро-американцев
- У <3% развивался психоз
- Явных длительных неблагоприятных последствий на сегодняшний день не выявлено
 - Изъятие Аддерола XR органами здравоохранения Канады было избыточной реакцией, не основанной на фактах (20 внезапных смертей; из них 14 детей, 6 взрослых). Базовое соотношение 1 на 100,000 пациентов в год
- Пемолин – необходимо часто проводить мониторинг печеночных ферментов
- Возможное взаимодействие алкоголя и метилфенидата приводит к образованию этилфенидата, который может потенцировать действие метилфенидата или усиливать удовольствие



Стимуляторы: распространенные мифы

- Вызывают привыкание, если применять в соответствии с назначениями
 - Нет, их нужно использовать в виде ингаляций или инъекций
- **Эти препараты выписывают чаще, чем нужно**
 - 2-4 % получают препараты при распространенности заболевания 5-8%
- Вызывают агрессивность, асоциальное поведение
 - Нет, снижают агрессию и антисоциальные поступки
- Повышают риск возникновения судорог (Нет)
 - Только в очень, очень больших дозах
- Вызывают синдром де ля Туретта (Нет)
 - Частота появления тиков может увеличиться на 30%; уменьшается на 35%



Другие мифы о стимуляторах

■ Повышают риск возникновения зависимости в дальнейшем

- Нет, в 14 исследованиях подобный эффект не отмечен; в нескольких работах выявлено снижение подобного риска, если лечение продолжалось в подростковом возрасте

■ Не улучшают академическую успеваемость

- Не улучшают, если подразумевать академические знания
- Улучшают продуктивность выполняемой работы
- Улучшают поведение в классе и следование правилам
- Улучшают взаимоотношения с одноклассниками
- Могут улучшиться оценки
- Уменьшается число наказаний



Предпосылки для эффективного лечения стимуляторами (метилфенидат)

- Возраст: в школьном возрасте эффективность лечения и степень улучшения выше
- Тяжесть: в более тяжелых случаях СДВГ улучшение более выражено
- Сопутствующее нарушение математических навыков снижает результаты лечения с 75% до 35%
- Анамнез при СДВГ: хорошие результаты отмечены, если СДВГ в семье страдает большее число ближайших родственников
- DAT1: у гетерозигот по 480bp с полиморфизмом (9/10) эффект лечения лучше, чем у гомозигот(10/10).



Стимуляторы: рекомендации

- Не торопясь дайте родителям разъяснения по препарату
- Обязательно обеспечьте родителей инструкцией по применению препарата
- Используйте характеристики родителей/учителей при титровании доз
- Начинать – с однократного ежедневного приема
- Начинать – с самых низких дозировок (низко-медленно-к цели)
- Ежеженедельно увеличивайте дозу
- Максимальная доза определяется состоянием пациента
- Титрование доз идет по восходящей до тех пор, пока не появились побочные эффекты или улучшилось состояние



Стимуляторы: рекомендации

- Если необходимо, препарат можно принимать с опозданием (35%+ будут это делать)
- Если состояние не улучшается, попробуйте другой стимулятор или иную схему лечения или же переведите больного на Strattera (страттера)
- Вес не имеет большого значения при выборе дозы
- Когда необходимо, препарат можно применять в выходные
- Когда необходимо, препарат можно применять в летнее время
- Всегда начинайте новый учебный год с медикаментозной поддержкой
- В октябре попробуйте отменить препарат (на 2-5 дней)
- Получите оценку состояния пациента родителями и учителями (Окт.)
- Применяйте препарат столько лет, сколько нужно



Strattera

Страттера (атомоксетин)

- Эксклюзивный ингибитор обратного захвата норадреналина
- Не содержится в Перечне (Перечень II); отсутствует зависимость
- Утвержден в США в январе 2003 Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США; прошел испытания, применялся в более чем 6,000 случаях в разных странах
- Применялся для лечения более чем 3,4 миллиона пациентов
- Эффективен для лечения СДВГ у детей, подростков и взрослых
- По эффективности равен метилфенидату у вновь заболевших и у не леченных; у детей, ранее получавших стимуляторы, эффект несколько ниже (эффективность несколько ниже 0,6-0,8 по сравнению с 0,7-1,0)
- 75%+ - позитивная динамика показателей у вновь заболевших, 55% - у ранее принимавших стимуляторы
- Улучшение поддерживалось в период до 3 лет
- Улучшение состояния более выражено в период приема препарата
- Можно назначать раз в день (в первой половине дня) или разделить на два приема (первая половина дня/вторая половина дня)



Strattera

Страттера

- Уменьшает проявления СДВГ, ОВР и агрессии
- Уменьшает интернализацию симптомов
- Увеличивает школьную продуктивность
- Улучшает поведение в своей социальной среде
- Улучшает самооценку
- Улучшает взаимоотношения с родителями
- Способствует появлению «сухих ночей» при ночном недержании мочи
- Улучшает поведение “наутро после...”
- Реже возникают нарушения сна (7%), чем при приеме метилфенидата (30-50%). Сон наступает быстрее
- Отсутствует эмоциональная тупость — уменьшается гнев



Побочное действие

- **Повышение артериального давления (2 мм.рт.ст. диастолическое; 3 мм.рт.ст. систолическое); Ускорение пульса (8 уд. в мин.);**
- **Временное снижение веса тела (1-5 фунтов) на ранних стадиях терапии – первый год; далее снижение веса прекращается**
- **Транзиторное незначительное влияние на рост**
- **В редких случаях влияет на функцию печени (1 на 3,4 миллионов)**
- **Предостережение «в черной рамке», сделанное Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США о суицидальных помыслах, было чрезмерной реакцией. Редко, если возникают, с корреляцией ($5/1357 = 0,37\%$). У 6% детей и 20-30% подростков возникают суицидальные мысли.**
- **Генотип CYP2D6 влияет на развитие недостаточности метаболических процессов с 2-3х уровнем в крови экстенсивных метаболитов, разница в переносимости или прерывании при этом отсутствует**



Когда назначать Strattera: Характеристики пациентов

- Нет необходимости быстрой реакции на препарат в тяжелых случаях
- Поведенческие проблемы перед сном или утром
- Новые случаи – пациенты, слишком разборчивые в еде, или ранее имевшие проблемы, связанные с едой
- Подростки или учащиеся колледжа, которые неправильно или во вред себе пользуются временем отдыха
- Предшествующая наркотическая зависимость или злоупотребление
- Сопутствующий тик
- Сопутствующая тревога/депрессия
- Сопутствующий энурез



Проблемы, связанные с использованием стимуляторов

- В застарелых случаях отсутствует реакция на стимуляторы
- Нежелательные реакции на стимуляторы
- Существенные нарушения сна, связанные с приемом стимуляторов
- Существенные утренние проблемы, связанные с приемом стимуляторов
- Существенное снижение аппетита, связанное с приемом стимуляторов
- Существенное притупление или уменьшение нормальных эмоций под действием стимуляторов (отсутствующий вид, робтоподобное поведение)



Другие препараты

- **Modafinil (модафинил)** – используется для лечения нарколепсии; может быть эффективен при СДВГ у детей, но в меньшей степени по сравнению со стимуляторами (ES = 0,76)
(Swanson, 2006, *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 137-147; N=190 child ADHD patients)
- Трициклические антидепрессанты (применение сокращается):
 - **Norpramin (норпрамин) – Desipramine (дезипрамин)**
(Наибольшее число исследований)
- **Другие норадренергические препараты:**
 - **Wellbutrin(велбутрин)- bupropion (бупропион)**
(Несколько исследований – значительный позитивный эффект; не столь эффективен как стимуляторы)
- **SSRIs – Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина** - не эффективны при СДВГ



Гипотензивные препараты: Clonidine (клонидин) и Guanfacine (гуанфацин)

- Не утверждены Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США для использования при СДВГ
- Применяются в последнюю очередь; оба требуют ЭКГ мониторинга; могут применяться в комбинации со стимуляторами
- Могут быть оптимальны при агрессивно-взрывном поведении и тяжелой гиперактивности
- Оба агонисты альфа-2 адренорецепторов, но могут оказывать действие при СДВГ, воздействуя на норэпинефрин
- Оба улучшают состояние при СДВГ, ОВР, кондуктивном расстройстве, но не так эффективны как стимуляторы;
 - guanfacine (гуанфацин) более эффективен при сопутствующем тике
- Обладают седативным действием (клонидин в большей степени) и могут вызвать обратное действие - гипертензию; клонидин может восстановить нарушения сна, возникающие при СДВГ или в связи с приемом стимуляторов

