

Лекарственная терапия расстройств аутистического спектра у детей: опыт зарубежных психофармакологов¹

Л.Г. Бородина

За последние десятилетия число детей, страдающих расстройствами аутистического спектра (РАС), возрастает в катастрофических масштабах. Если около 30-ти лет назад частота встречаемости аутизма равнялась 1 на 10 000 [1], то в настоящее время исследования поражают выявляемыми данными: 1 на 110 детей в США [4], 1 % общей популяции [32], 50–100 на 10 000 у отечественных авторов [3]. Роль улучшившейся диагностики аутизма не превышает 1/3 от общего увеличения его случаев [16].

Споры о том, целесообразна ли психофармакотерапия у детей с РАС, продолжают. Если отечественная психиатрическая школа считает ее необходимой и оправданной в большинстве случаев [1, 2, 3], то за рубежом существуют различные мнения на этот счет. Тем не менее, от 35 до 50 % детей с аутизмом в США и Канаде получают как минимум один психотропный препарат, а 50–70 % – различные БАДы и «альтернативные» методы лечения [4]. У 74 % детей используются новые, не одобренные FDA, препараты и средства [63]. В Великобритании ситуация сходная [25]. Исследование, проведенное в Великобритании [25], показало, что антипсихотики при диагнозе РАС назначаются чаще, чем при других формах патологии с интеллектуальной недостаточностью. Скандинавские авторы [33] считают, что наиболее целесообразно назначение антипсихотиков у детей школьного возраста, когда они способны снизить психотическую охваченность и идиосинкразические реакции, препятствующие обучению. Во Франции применение психотропных препаратов ограничено взрослым контингентом больных [7]; у детей же их применение лимитировано тяжелыми случаями, в которых психообразовательный подход недостаточен. Более того, по мнению некоторых французских исследователей [28], витамины – это единственное средство, которое может применяться специализированными командами врачей с согласия родителей.

Большинство исследователей подчеркивают, что не существует фармакологических возможностей для лечения основных (ядерных) симптомов аутизма: нарушений коммуникации и социального взаимодействия, а также речевого дефекта, которые лучше поддаются воздействию поведенческими и образовательными методами. Но есть реальная возможность повлиять на сопутствующие симптомы РАС: агрессивность, гиперактивность, стереотипии, раздражительность, которые могут быть причиной серьезной дезадаптации [4, 9, 19, 41, 44, 45, 49, 56, 64, 71]. При этом под раздражительностью в большинстве статей понимаются такие дезадаптирующие формы поведения как крик, бурные эмоциональные разряды, аутоагрессия, частые изменения настроения, плач, излишняя требовательность. Однако есть мнения, что некоторые психотропные препараты способны через соответствующие нейрохимические процессы воздействовать и на ядерные аутистические симптомы [7, 45, 74]. К таковым французские исследователи (Baghdadli A. et al) в своем обзоре относят следующие: из воздействующих на обмен допамина – нейролептики галоперидол, рisperидон; серотонина – антидепрессанты кломипрамин (анафранил), флюоксетин (прозак), флювоксамин (феварин), сертралин (золофт); опиатов – налтрексон [7]. По мнению Posey D.J. et al, в будущих исследованиях в данном аспекте нуждаются также ингибиторы холинэстеразы (препараты, используемые для лечения болезни Альцгеймера), препараты, действующие на глутаматную систему ЦНС (акатинол-мемантин, амантадин, ламотриджин), гормон окситоцин, противотуберкулезный антибиотик Д-циклосерин. Неэффективными же в отношении ядерных симптомов исследователи считают фенфлюрамин, налтрексон и секретин [59]. Большое разнообразие попыток, по-видимому, свидетельствует о высокой исследова-

¹ Опубликовано в № 4 (39), 2012 г., С. 1–18.

тельской активности ученых и пока что о преобладании в данной области вопросов над ответами. По мнению Zuddas A. et al, эффекты на основные симптомы аутизма отличаются меньшей амплитудой и более отсроченным развитием [74].

Нейролептики (антипсихотики)

Основной точкой приложения действия нейролептиков является блокада дофаминовых рецепторов в головном мозге. На дисрегуляцию обмена дофамина при аутизме указывают многие исследования [19, 49], хотя, возможно, дисфункция является более сложной, чем однозначная гипердофаминэргия, так как агонисты дофаминовых рецепторов (бромокриптин, амантадин) оказываются также эффективны при аутизме, действуя на моторную гиперактивность и дефицит внимания [18]. Атипичные нейролептики, помимо блокады дофаминовых рецепторов, блокируют и серотониновые 5HT₂-рецепторы ЦНС.

Выбор нейролептика диктуется не только клиникой и нуждами пациентов, но и особенностями существующего законодательства государств. Так, в США единственным одобренным FDA психотропным препаратом для применения у детей с аутизмом является атипичный нейролептик рисперидон (рисполепт) [64], в России же у детей с 3-х лет разрешены только традиционные галоперидол и перициазин (неулептил), а рисполепт до последнего времени был ограничен возрастом 15 лет [3]. В то время как зарубежная психофармакология практически полностью перешла на нейролептики 2-го поколения, или атипичные, отечественная психиатрическая школа продолжает придерживаться более традиционных подходов в назначении препаратов, что объясняется целым рядом причин. Помимо вопросов маркетинга и продвижения новых лекарств, на ситуацию безусловно влияют разные спектры побочных эффектов этих двух групп нейролептиков. С одной стороны, у атипичных антипсихотиков почти отсутствуют экстрапирамидные побочные эффекты – самые серьезные и частые ограничители переносимости традиционных препаратов; с другой стороны, им в большей степени свойственны метаболические нарушения: повышение уровня глюкозы с риском развития диабета, нарушения липидного обмена, резкое повышение аппетита вплоть до булимии и серьезная прибавка в весе, большие, чем на традиционных нейролептиках, повышение уровня пролактина с такими последствиями как гинекомастия, снижение уровня половых гормонов, другие изменения эндокринного статуса [50]. В любом случае, во многих статьях звучит призыв к тщательному мониторингу безопасности при назначении препаратов и к взвешиванию всех «за» и «против» [7, 18, 44].

До эры атипичных антипсихотиков самым изученным и эффективным препаратом при аутизме считался галоперидол. Он значительно снижает гиперактивность, стереотипии, эмоциональную нестабильность, а также улучшает нарушенные объектные отношения и уменьшает социальную отчужденность. При этом обучаемость улучшается [12]. Исследователи указывают на силу терапевтического действия галоперидола («золотой стандарт нейролептиков») и его безопасность в невысоких дозах (до 4 мг/сут). Низкие дозы и медленное их наращивание сводят риск экстрапирамидных эффектов галоперидола и трифлуоперазина к минимуму [8]. К этому следует добавить, что за рубежом обычно отсутствует практика назначения корректоров экстрапирамидных расстройств с начала лечения; они назначаются только при появлении последних и периодически отменяются для проверки адаптации к лечению. Данный факт по-видимому может обуславливать более частое возникновение этих побочных эффектов в зарубежной практике, чем в отечественной, где корректоры назначаются сразу и непрерывно.

В работе немецкого исследователя Rothenberger A. [67] традиционный малый нейролептик сульпирид (эглонил), широко использующийся в отечественной психиатрии, достоверно уменьшал аутоагрессию у детей с аутизмом.

Самым распространенным нейролептиком, используемым у детей с РАС, является рисперидон (рисполепт) [49]. Он существенно снижает вызывающее (протестное)

поведение, гиперактивность, стереотипии. Процент значительного улучшения при его применении, как указано в обзоре канадских исследователей Elbe D., Lalani Z. [19], равнялся 57 %. В качестве предикторов хорошего эффекта рисперидона авторы выделили следующие: большая тяжесть симптомов, более высокий socioeconomic статус, низкий уровень пролактина и отсутствие коморбидных (сопряженных) расстройств. Прибавка в весе служила предиктором худшего эффекта лечения. Сравнивая высокие (1–3 мг/сут) и низкие (до 1 мг/сут) дозы рисперидона, авторы делают вывод, что низкие дозы так же эффективны, но лучше переносятся.

Имеется сообщение об эффективности рисперидона у двух очень маленьких детей: 29-ти и 23-х месяцев, которые демонстрировали тяжелую агрессию и раздражительность. Помимо значительного снижения выраженности этих симптомов, у детей улучшилось социальное взаимодействие, нарушение которого является ядерным симптомом аутизма [56].

Из побочных эффектов рисперидона большинство исследователей указывают на высокую частоту прибавки в весе, в среднем на 2,7–2,8 кг [44, 49, 54], хотя отмечаются и большие показатели – 5,1 кг [74], повышение уровня пролактина [9, 43], гиперсаливацию [43], тахикардию и удлинение интервала PQ на ЭКГ [56]. Сравнивая рисперидон с другими атипичными антипсихотиками, Newsome J.W. оценивает прибавку в весе на фоне рисперидона как низкую–умеренную, в отличие от высокой на оланзапине и клозапине и минимальной на zipразидоне и арипипразоле [54].

Вторым наиболее часто рекомендуемым при аутизме нейролептиком является арипипразол (абилифай), который доказал свою эффективность более чем в половине случаев – в 52 % [19]. Препарат обычно оценивается как более переносимый по сравнению с рисперидоном: прибавка в весе минимальная или отсутствует, нет риска развития диабета и дислипидемии [54]. К сожалению, вследствие недавнего внедрения арипипразола в клиническую практику, работ по его эффективности у детей мало. Есть сообщения, что он достаточно эффективен в определенных случаях и особенно предпочтителен при наличии противопоказаний или побочных эффектов на терапии рисперидоном [71].

В исследовании Stachnik J.M., Nunn-Thompson C. [71] сравнивалась эффективность атипичных антипсихотиков, кроме рисперидона: оланзапина (зипрекса), zipразидона (зелдокса), кветиапина (сероквель), арипипразола (абилифая). Все они показали некоторую эффективность в воздействии на поведенческие симптомы: агрессию, аутоагрессию, гиперактивность. Самым эффективным в данном исследовании показал себя оланзапин, из побочных эффектов которого наиболее частыми были прибавка в весе и седация. Newsome J.W. [54] сравнивал проявления побочных эффектов, а именно – метаболического синдрома (прибавка в весе, гипергликемия, риск развития диабета 2-го типа, дислипидемия) у 8 атипичных антипсихотиков. Самыми безопасными в данном исследовании оказались zipразидон и арипипразол, на которых прибавка в весе минимальная, а риск развития диабета отсутствует. Наибольший процент метаболических нарушений показали клозапин (азалептин) и оланзапин (зипрекса). Рисперидон, кветиапин (сероквель), амисульприд (солиан) и зотепин заняли промежуточное положение. По мнению Barnard L. et al [9], амисульприд и кветиапин не доказали своей эффективности в воздействии на поведенческие нарушения.

Исследование zipразидона [44] показало достаточно высокую эффективность (50 % респондеров) и хорошую переносимость с отсутствием сердечно-сосудистых побочных эффектов. Прибавка в весе наблюдалась лишь у 1 из 12 пациентов, а у 5 вес понизился. Авторы пришли к выводу, что zipразидон потенциально подходит для терапии агрессивности и раздражительности у детей, подростков и молодых взрослых с аутизмом.

Антидепрессанты

Следующей большой группой препаратов, используемых при РАС у детей, являются антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Данные вещества повышают содержание серотонина в ЦНС и его нейротранс-

миссию (передачу от одного нейрона к другому). Необходимо отметить, что нарушенный обмен серотонина – наиболее доказанный и частый факт при аутизме. У 30–40 % детей с аутизмом содержание серотонина в тромбоцитах периферической крови повышено на 25–50 %. Причина этого неясна, так же как и неясна связь между повышенным серотонином периферической крови и содержанием серотонина в ЦНС, так как он не проходит через гематоэнцефалический барьер. Исследователи предполагают, что биологические факторы, вызываемые гиперсеротонинэргией, могут играть роль в раннем развитии аутистического мозга [32]. Антисеротониновый препарат фенфлюрамин, показавший вначале поразительные результаты в единичных случаях, в дальнейшем был изъят из терапевтической практики вследствие своей токсичности и отсутствия доказательных преимуществ перед другими препаратами [7, 38]. Интересно, что у пациентов, получающих нейролептики или антиконвульсанты, уровень серотонина ниже, чем у не получающих лечение [32].

Антидепрессанты из группы СИОЗС составляют 21,4 % от всех психотропных препаратов, назначаемых при аутизме [59]. К ним, прежде всего, относятся: флюоксетин (прозак), флувоксамин (феварин), сертралин (золофт), циталопрам (ципрамил) и др. Их эффективность оценивается по-разному разными авторами. McDougle C.L. et al [44] считают, что флувоксамин в 69 % случаев эффективен в воздействии на стереотипные мысли и поведение, относя их к основным симптомам аутизма. Однако препарат хуже переносился детьми, чем взрослыми. Кломипрамин, влияющий в большей степени на серотониновую систему, превосходит дезипрамин, воздействующий на обмен норадреналина. Сертралин вызвал значительное улучшение в 57 % случаев стереотипного поведения и агрессии. DeLong J.R. et al [17] выделили подгруппу детей с аутизмом, отличающуюся хорошей реакцией на флюоксетин. Для них были характерны: семейные случаи биполярного расстройства, необычные интеллектуальные достижения и гиперлексия. 17 % этих детей дали отличные результаты на флюоксетине, а 52 % – хорошие. У 5 детей в дальнейшем развилось биполярное аффективное расстройство.

Posey D.J. et al [59] в своем обзоре подразделяют все мнения об эффективности антидепрессантов при РАС на 5 групп: 1) результаты обнадеживающие [59]; 2) результаты менее обещающие, чем у антипсихотиков: препараты эффективны (флюоксетин), но имеют побочным действием возбуждение, из-за которого приходится снижать дозы; циталопрам неэффективен [4]; 3) результаты противоречивые: флюоксетин, флувоксамин, сертралин в некоторых случаях улучшают социальное поведение и снижают агрессию [7]; 4) результаты, оставляющие вопросы [60]: в одном исследовании [11] препараты данной группы оказались неэффективными в 40 % случаев, в 25 % вызвали ухудшение и в 35 % – улучшение; 5) результаты, свидетельствующие о том, что антидепрессанты способны действовать на ядерные симптомы аутизма в 69 % случаев [44].

Психостимуляторы

Психостимуляторы (метилфенидат, риталин), не разрешенные в нашей стране, традиционно используются в США не только при СДВГ, но и при аутизме, в том числе при «аутизме с симптомами СДВГ». Повышая нейротрансмиссию возбуждающих медиаторов (норадреналина и дофамина), они, согласно гипотезе, снижают потребность ребенка развивать гиперактивность для достижения комфортного состояния. По данным многих исследователей, ПС эффективны в борьбе с гиперактивностью и раздражительностью, хотя сами могут иметь побочными эффектами раздражительность и агрессию [4, 19, 57]. Кроме того, они могут быть причиной изменений аппетита и сна, тревоги, депрессии, головной боли и диареи [49]. По данным Baghdadli A. et al [7], у детей с умственной отсталостью метилфенидат может давать парадоксальные эффекты.

Немецкие исследователи [8], предполагая патофизиологические связи между расстройствами, советуют использовать меньшие дозы психостимуляторов и более медленное их наращивание.

В России разрешен препарат для лечения СДВГ, не относящийся к психостимуляторам, – атомоксетин (страттера). Несколько статей показали малую эффективность атомоксетина в лечении симптомов СДВГ при аутизме [13, 14]. По мнению одного из этих авторов [13], атомоксетин может дать эффект только у высокофункционалирующих пациентов или в наиболее легких случаях.

Анксиолитики

Транквилизаторы (анксиолитики), действующие на тормозящую ГАМК-систему головного мозга, не нашли широкого применения у больных с РАС. В немногих статьях, посвященных этой группе препаратов, появляется психопатологический термин «кататония» [21, 38], под которой авторы подразумевают моторные нарушения, вокализации, мутизм, ухудшение в общих паттернах активности, самообслуживания и практических навыках. При этом одни авторы считают, что кататония встречается у меньшей части больных [38], другие же подчеркивают, что практически все описания аутизма высвечивают наличие моторных симптомов, характерных для кататонии [21], что более соответствует взглядам отечественной психиатрической школы [1, 2, 3]. В качестве терапии кататонии предлагаются большие дозы бензодиазепиновых транквилизаторов, в частности, лоразепама [21], которые способны редуцировать симптомы кататонии даже в течение 24-х часов. Альтернативой медикаментам является электросудорожная терапия (в статье речь идет о подростках и взрослых) [38].

Особое место среди транквилизаторов занимает препарат бушпирон, обладающий способностью ингибировать серотониновые нейроны, понижать уровень серотонина в стриатуме, уменьшать количество точек связывания серотонина в рецепторах. Кроме того, бушпирон воздействует на допаминовую, норадреналиновую и ГАМК-системы. В статье на малом числе наблюдений показана некоторая эффективность бушпирона в отношении гиперактивности у детей с аутизмом, что противопоставлено поведенческой токсичности метилфенидата и недостаточной эффективности фенфлурамина [68]. В другой работе [74] также указывается на эффективность бушпирона в воздействии на симптомы тревоги у детей и подростков с аутизмом, при этом положительная реакция на препарат наблюдалась у 16-ти из 21-го пациента, у 9-ти улучшение было значительным, у 7-ми – умеренным.

Классические анксиолитики могут давать парадоксальные реакции у детей с аутизмом, как было показано в работе Matrosu F. et al [42]. Так, диазепам в дозе 10 мг/сут вызвал драматическое усиление тревоги, агрессивности и взрывчатости, которые прошли сразу после отмены препарата.

Гормоны

Немалое число работ посвящено использованию гормона поджелудочной железы секретина у детей с аутизмом. Согласно данным, значительный процент детей с РАС имеют недостаточность секретина. Заместительная терапия секретинном давала эффект в отдельных случаях, однако он не подтвердился у детей [7]. По мнению Posey D.J. et al, секретин не эффективен в воздействии на основные симптомы аутизма [59].

Гормон сна мелатонин, вырабатываемый шишковидной железой, также привлек внимание исследователей. Rossignol D.A., Frye R.E. [65] в своем обзоре исследований по мелатонину указывают, что все 9 работ, оценивавших уровень мелатонина или его метаболитов при аутизме, сообщили хотя бы об одном нарушении его обмена. В 7-ми исследованиях уровень гормона был ниже нормы, а в 4-х исследованиях выявлялась положительная корреляция между содержанием мелатонина и выраженностью аутистического поведения. Кроме того, в 5-ти работах говорилось о генетической обусловленности этих нарушений. В 6-ти исследованиях сообщили об улучшении дневного поведения детей после вечернего приема мелатонина. 18 исследований выявили улучшение самого сна: его продолжительности, латентности, уменьшения числа ночных пробуждений. При этом побочные эффекты были минимальны или отсутствовали.

Еще один гормон – окситоцин, основная функция которого состоит в обеспечении сократительной деятельности матки во время родов, – был испробован по его действию на аутистические симптомы. После введения окситоцина пациенты в игре начинали выбирать для взаимодействия наиболее общительного партнера и сообщали о возросшем чувстве доверия. При этом удлинялось внимание к самой информативной части лица – глазам [5]. Green J.J., Hollander E. [26] высказывают предположение, что окситоцин может играть роль в этиологии аутизма, особенно социального поведения. Guastella A. et al [27] в своем исследовании обнаружили, что применяемый в виде носового спрея окситоцин улучшал распознавание эмоций у молодых мужчин с РАС.

Два исследования [23, 43] сообщают о поразительном эффекте адренкортикотропного гормона гипофиза (АКТГ), регулирующего продуцирование надпочечниками кортикостероидов – важнейших эндогенных противовоспалительных и противоаллергических агентов – у детей с аутизмом. К сожалению, это были сообщения о единичных случаях. В одном исследовании назначение АКТГ привело к полному выздоровлению одного ребенка при немедленном начале терапии и к частичному улучшению у второго, когда терапия была начата спустя 6 лет после манифестации аутистической симптоматики. В обоих случаях начало аутизма последовало за тяжелой бактериальной отитинфекцией. Второе исследование [23] сообщает также об эффекте самих кортикостероидов при аутизме на малом числе наблюдений.

Подобного рода находки наталкивают ученых на мысль: не стоит ли за фасадом аутистической симптоматики хронический аутоиммунный процесс [43]. По мнению Goiness P., Van de Water J. [24], наиболее впечатляющим открытием в этой области было нахождение аутоантител к белкам мозга и у детей с РАС, и у их матерей. Авторы считают, что обнаружение таких аутоантител у матери может служить биомаркером риска аутизма у ребенка, а также способствовать разработке будущих методов лечения и профилактики.

Как указывает Bradstreet J.J. et al [10], аутизм характеризуется, в том числе, дисрегулирующей иммунной системы, включая признаки активации нейроглии, и воспалением в желудочно-кишечном тракте. Нейроглиальный процесс при этом расценивался как нейровоспаление. Chez M.J., Guido-Estrada N. [15] также сообщают, что в мозговой ткани, полученной от больных аутизмом, обнаруживаются признаки хронического субвоспалительного состояния. Это может быть обусловлено дефектом генетического аппарата с вовлечением генов, ответственных одновременно и за нервную, и за иммунную системы, и сбоям их сигнальной функции.

Ингибиторы холинэстеразы

Перспективным направлением в разработке новых методов лечения аутизма считается использование ингибиторов фермента холинэстеразы, которые повышают содержание ацетилхолина в ЦНС. Данные препараты известны как средства для лечения болезни Альцгеймера. К ним относится, в частности, галантамин (реминил). По мнению немецких исследователей Niederhofer H. et al [55], как минимум один подвид аутизма – деменция Геллера (дизинтегративное расстройство детского возраста по МКБ-10), – клинически очень похож на болезнь Альцгеймера. В данном исследовании галантамин показал умеренную эффективность в краткосрочной терапии раздражительности у детей с аутизмом. Наблюдалось некоторое снижение гиперактивности, повышение адекватности глазного контакта и речи.

Rossignol D.A. et al [64], анализировавшие новые появляющиеся методы лечения РАС и классифицировавшие их в зависимости от правильности методологии и степени научной доказательности самих исследований, принесли работы по ингибиторам холинэстеразы к самому доказательному классу исследований по их классификации, наряду с мелатонином и налтрексоном. Испытания этих препаратов были подтверждены как минимум двумя проспективными рандомизированными контролируемые исследованиями или одним систематизированным обзором.

На втором месте по доказательности, согласно классификации Rossignol D.A. et al, стоят такие новые предложения как карнитин, тетрагидробиоптерин, витамин С, альфа-2-адренергические агонисты, иммуномодулирующая и противовоспалительная терапия, окситоцин, гипербарическая оксигенация (одно рандомизированное проспективное контролируемое или два нерандомизированных контролируемых исследования). На третьем месте – карнозин, мультивитаминные комплексы, пирацетам, полиненасыщенные жирные кислоты, витамин В6/магний, диеты, хелирование, ципрогептадин, фамотидин, глутамат-антагонисты (одно нерандомизированное контролируемое исследование или две серии случаев).

Глутаматергические препараты

Средства, воздействующие на обмен нейромедиатора глутамата, считаются перспективными в лечении аутизма и в психофармакологии вообще. Роль глутамата в патогенезе психических расстройств изучается. Глутамат является преимущественно возбуждающим нейромедиатором, важным для нейронной пластичности и высших когнитивных функций. По имеющимся данным, глутаматные рецепторы при аутизме гиперстимулированы, а ГАМК-система, напротив, подавлена [72]. Posey D.J. et al [59] относят глутаматергические препараты к новым средствам, способным воздействовать на ядерные симптомы аутизма. Изучаются препараты – антагонисты NMDA-рецепторов (подтипа глутаматных рецепторов); к ним относятся мемантин – неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов, использующийся при болезни Альцгеймера. Было показано, что он улучшил речь в 70 % случаев аутизма, в 71 % случаев – социальное поведение пациентов и уменьшил аутостимуляцию, хотя последний эффект был выражен в меньшей степени [59]. Механизм эффекта неясен. В эксперименте на мышах мемантин способствовал созреванию дендритов, формированию синапсов и восстановлению возбуждающих синапсов [72].

Амантадин, имеющий глутаматергические свойства, был эффективен в лечении гиперактивности и речевой неадекватности. Декстрометорфан, противокашлевый препарат с NMDA-антагонизмом, также использовался у детей с РАС (результаты показали его неэффективность). Новый разрабатывающийся препарат – парциальный агонист глициновых участков NMDA-рецепторов, – GLYX-13, в эксперименте на крысах оказался действенным в уменьшении симптомов социального дефицита [53].

Противоэпилептические препараты

Некоторые исследования показывают эффективность противосудорожных препаратов в терапии симптомов аутизма, хотя эти данные отличаются большой противоречивостью. Elbe D., Lalani Z. [19] приводят вальпроевую кислоту (депакин) в качестве единственного антиконвульсанта, эффективного в отношении аутистических симптомов – 63 % респондеров. Hollander E. et al [29], в свою очередь, приводят сходные цифры эффективности вальпроата в терапии раздражительности – 62,5 %.

Posey D.J. et al [59] расценивают эффективность ламотриджина как сомнительную и связывают попытки его использования со способностью препарата потенцировать высвобождение глутамата. Elbe D., Lalani Z. [19] также расценивают ламотриджин (ламиктал) и леветирацетам (кеппра) как неэффективные. Напротив, Ruginio T.A., Samsok T.C. [68] сообщают об эффективности леветирацетама в воздействии на гиперактивность, импульсивность, эмоциональную нестабильность и агрессивность, предупреждая, что назначению препарата не должна предшествовать недавняя отмена других лекарственных средств.

Baghdadli A. et al [7] сообщают о способности топирамата (топамакса) воздействовать на стереотипии и гиперактивность. Poustka L. et al [59] рекомендуют использовать карбамазепин (финлепсин) и вальпроаты только при наличии у пациентов циклической аффективной симптоматики.

Испанский исследователь Garcia-Penas J.J. [23] изучал эффективность противоэпилептических препаратов у детей с РАС, регрессом в анамнезе и эпилептиформной

активностью на видео-ЭЭГ мониторинге сна. Он приводит ссылки на сообщения о полном выздоровлении таких детей после курсов вальпроатов, этосуксимида, клобазама, окскарбазепина, сультиама, леветирацетама, топирамата и ламотриджина. При этом ламотриджин признается самым эффективным противосудорожным средством для данной подгруппы детей.

Отдельную группу составляют дети с РАС и судорожными приступами. Frye R.E. et al [21] подразделили все противоэпилептические средства и методы на три группы: традиционные препараты, непротивоэпилептические препараты и нетрадиционные средства и опросили родителей на предмет эффективности каждой группы по воздействию на судороги и аутистическую симптоматику. По сообщениям родителей, вальпроевая кислота была препаратом № 1 у 50 % детей, ламотриджин – у 1/3 детей. Четверть детей улучшалась на комбинации препаратов: ламотриджина, леветирацетама, карбамазепина, топирамата, окскарбазепина. Традиционные противоэпилептические препараты действовали на судорожные приступы и ЭЭГ-признаки, но, по мнению родителей, ухудшали другие клинические показатели аутизма: сон, коммуникацию, поведение, внимание, настроение. Средства, не относящиеся к группе противосудорожных, были представлены витамином В6, стероидами и кетогенной диетой. Они, по отзывам родителей, были менее, но эффективны в отношении судорожной активности и при этом облегчали аутистические проявления. К нетрадиционным авторы отнесли витамин В12, безглутеново-безказеиновую диету, L-карнитин и магний. Результаты были оценены как сомнительные.

Другие препараты

Непривычным для отечественной психиатрии являются частые упоминания препарата клонидина (клофелина), основным применением которого является терапия артериальной гипертензии, для лечения поведенческих расстройств у детей с аутизмом. Тем не менее, исследователи сообщают об эффективности α -2-адренэргических агонистов, к которым относится клонидин и более новый препарат гуанфацин, в терапии гиперактивности, агрессии и раздражительности при РАС [19, 57]. Гуанфацин был эффективен у 24 % детей, воздействовал на гиперактивность, нарушения внимания, бессонницу, тики и не приводил к значительным изменениям артериального давления или пульса [58].

Тетрагидроптерин (ВН4) – кофермент, участвующий в ряде важнейших метаболических процессов, которые, согласно сообщениям, нарушены при РАС. Он способствует превращению фенилаланина в тирозин, тирозина – в L-ДОПА и впоследствии, в допамин, триптофана – в 5-гидрокситриптофан (серотонин). Кроме того, ВН4 регулирует продукцию оксида азота, отвечающего за связи в сосудистой и нервной тканях и являющегося ключевым медиатором воспаления и иммунного ответа. Концентрации ВН4 в цереброспинальной жидкости у детей с аутизмом снижены на 42 % [21]. Попытки использования ВН4 для лечения аутизма начали 25 лет назад японские исследователи (цит. по Frye R.E. et al [21]). Было обнаружено, что 63 % детей дают положительную реакцию на его применение. Наибольшее улучшение происходит в сфере коммуникации, когнитивных способностей, адаптации и речи. Лучше реагируют на ВН4 дети младше 5 лет. Позднее по данным позитронно-эмиссионной томографии было обнаружено, что ВН4 снижает повышенное связывание допамина D2-рецепторами. Побочными эффектами терапии были: головная боль, боль в животе, инфекции верхних дыхательных путей, боли в горле, тошнота и рвота. Кроме того, препарат мог вызвать судороги или усилить судорожные проявления, способствовать усилению раздражительности. На выборке из 451 пациента с РАС препарат также имел в качестве побочных эффектов нарушения сна, возбуждение, учащенное мочеиспускание, энурез, полиурию, жидкий стул. При этом его переносимость расценена как хорошая, а побочные действия – умеренные и неопасные.

Ципрогептадин – противоаллергический препарат, обладающий, кроме антигистаминной, ещё и антисеротониновой активностью. В исследованиях его присоединяют к ведущей

му антипсихотику – галоперидолу. Сочетание галоперидола и ципрогептадина дает значительно больший процент улучшений, чем сочетание галоперидола и плацебо [19].

Спиринолактон (верошпирон) – мочегонное средство с потенциальным противоспалительным и иммуномодулирующим действием. Именно последнее его свойство объясняет предложение Bradstreet J.J. et al [10] использовать спиринолактон при аутизме. Кроме того, препарат имеет антиандрогенные качества, а у части детей с аутизмом повышен уровень андрогенов. К сожалению, авторы сообщают лишь об одном случае улучшения.

По-видимому, наличием мягких иммуносупрессивных свойств и у сосудистого препарата пентоксифиллина (трентала) обуславливается его пробное использование при аутизме в добавление к основной нейрорепитивной терапии. Кроме того, трентал понижает агрегацию тромбоцитов, повышенную у больных аутизмом вследствие гиперсеротонинемии. Сочетание антипсихотика с пентоксифиллином оказывалось эффективнее, чем сочетание АП с плацебо [19].

Фамотидин, блокатор гистаминовых H-2-рецепторов, используется для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Последние результаты показывают, что он также эффективен в отношении дефицитарных симптомов шизофрении. Исходя из сходства шизофрении и аутизма, Linday L.A. [39] исследовал эффект фамотидина у больных аутизмом и обнаружил улучшение. Автор связал полученные результаты с блокадой тормозных гистаминовых рецепторов ЦНС. В своей более поздней работе [40] Linday L.A. с соавторами также выявили улучшение поведения у 44 % (4 из 9 детей) пациентов; не дали положительного эффекта дети с выраженными стереотипиями. Однако авторы не исключают, что улучшение поведения было связано с излечением асимптомного эзофагита.

Содержание L-карнитина, биомаркера митохондриального обмена, так же как и пирувата, у детей с аутизмом достоверно снижено, а аммония и аланина – повышено. Rossignol D.A., Frye R.E. [66] указывают, что процент митохондриальной дисфункции (МД) у детей с РАС значительно выше, чем в общей популяции (5 % против 0,01 % соотв.), причем эта дисфункция, возможно, вторичная в большинстве случаев. Приводится даже термин «митохондриальный аутизм». К биохимическим маркерам МД относятся: лактат, пируват, соотношение лактат/пируват, убихинон, аланин, соотношение аланин/лизин, ацил-карнитин, КФК, карнитин, АсАТ, АлАТ и аммоний. МД при аутизме имеет 11 клинических признаков: атаксия (58 % в группе детей с РАС и МД), кардиомиопатия, слабость/летаргия (54 %), желудочно-кишечные нарушения (рефлюкс и запор – 74 %), задержка роста, гипотония, соотношение полов, моторная задержка (51 %), миопатия, регресс (52 %) и судороги. Для лечения МД предлагается карнитин (препарат элькар), коэнзим Q10, высокие дозы витаминов группы В (В1 или В2) [65]. Предлагаемая доза карнитина – 50 мг/кг/сут, длительность – 3 месяца. В результате лечения достигнуто значительное улучшение по шкале CARS и когнитивным шкалам, а также возростание мышечной силы кистей.

L-карнозин – дипептид, состоящий из фрагментов β-аланина и гистидина и содержащийся в мышцах и тканях мозга, также исследовался при аутизме. Он может усиливать функцию лобных долей и быть нейропротектором, уменьшать окислительный стресс; кроме того, карнозин снижает воздействие неблагоприятных факторов экологии, улучшает кровоснабжение мозга и миокарда, укрепляет иммунитет. Карнозин назначался в дозе 800 мг/сут в течение 8 недель. Результатом было значительное улучшение по шкалам поведения, социализации и коммуникации [18]. Однако исследования по карнозину не соответствуют строгим требованиям научной методологии [64].

Омега-3 жирные кислоты предлагались в качестве диетотерапии аутизма. Проведенный на эту тему с 1950 по 2010 гг. мета-анализ всех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований не подтвердил наличия какого-либо эффекта этой биодобавки на коммуникацию, социальное взаимодействие, стереотипии и гиперактивность у детей с аутизмом [33].

Безглютеново-безказеиновая диета имеет долгую историю применения при аутизме. Тем не менее, большинство ученых указывают на недостаток правильно проведенных исследований в этой области. Большинство данных относится к отдельным сообщениям родителей об их самостоятельном опыте применения этой диеты. Milward С. et al обнаружили два методически приемлемых исследования с общим числом наблюдений $n=35$. Несмотря на то, что авторы сообщают об улучшении трех показателей (общие аутистические черты, социальная изоляция и общая способность к коммуникации и взаимодействию) в этих исследованиях, данные об эффективности диеты оцениваются ими как скудные. Нјіеј Н. et al [28] подчеркивают, что малые выборки, использование разных диагностических критериев, гетерогенность оценки мешают анализу данных и их интерпретации, что заставляет профессионалов быть осторожными с этим методом. Некоторые работы сообщают о регрессе симптомов аутизма на диете. Побочным эффектом может быть белковое голодание [28].

В заключение было бы показательно привести обобщенные данные канадских исследователей Anagnostou E., Hansen R. [4]:

- накоплено достаточно данных о том, что атипичные антипсихотики и психостимуляторы эффективны в терапии раздражительности и гиперактивности при аутизме;
- антидепрессанты из группы СИОЗС дают менее обнадеживающие результаты;
- сферу интереса составляют: глутаминовая и ГАМК-системы, нейропептиды (окситоцин) и иммунные нарушения;
- альтернативными методами, находящимися в процессе оценки, являются мелатонин, некоторые витамины и омега-3 жирные кислоты;
- другие средства, такие как хелирование, вызывают вопросы о безопасности без убедительно продемонстрированной эффективности.

Таким образом, фармакотерапия при аутизме применяется за рубежом достаточно широко. Имеются как исследования в традиционных направлениях, так и смелые и неожиданные проекты. Многие работы подтверждают эффективность препаратов в воздействии на ядерные (коммуникационные и речевые) симптомы аутизма, что особенно ценно в условиях резко возросшей требовательности к методологии исследований. Однако приходится признать, что пока этиология и патогенез расстройства остаются неясными, оспаривать первостепенное значение упорной психолого-педагогической работы с детьми вряд ли представляется разумным.