

Фармакотерапия при синдроме Дауна:

актуальное состояние и ближайшие перспективы

Джордж Капон, США¹

Сокращенный перевод Н. А. Урядницкой

«Когнитивной» фармакологии для детей с интеллектуальной недостаточностью в настоящее время практически не существует, клинических парадигм в этой области крайне мало, и, несмотря на значительные продвижения в медицине, основанной на знаниях о геноме, ответственные за формирование различных когнитивных функций механизмы и их нейробиологическую организацию еще только предстоит понять. Ведущие ученые прилагают сегодня значительные усилия для решения вопроса, как фармакологическими средствами достичь значимых улучшений познавательных функций у детей с синдромом Дауна, однако при этом они редко обращают свои взоры на принципиальные цели этих научных исследований. Следовательно, вопрос о необходимости, целях и возможных последствиях подобного воздействия предстоит решать врачам и семьям таких детей. Ведь априори понятно, что медикаментозная терапия не может заменить собою традиционные педагогические и коррекционные методики и другие виды реабилитации. Более того, вопрос расстановки приоритетов, сочетания фармакотерапии и немедикаментозной поддержки и помощи со временем станет одним из основных при работе с каждым ребенком с синдромом Дауна.



¹ Capone G. Pharmacotherapy for children with Down syndrome // Neurocognitive Rehabilitation of Down Syndrome: Early Years / J.-A. Rondal, J. Perera, D. Spiker (Eds.). Cambridge (UK) : Cambridge University Press, 2011. P. 96–116.

Возникновение отдельных психических функций связано с нейробиологическими изменениями, происходящими на протяжении всей жизни, и изменения, лежащие в основе развития познавательных функций и речи, являются наиболее загадочными и наименее исследованными. При этом интеллектуальная недостаточность в структуре сложных генетических синдромов не может рассматриваться как отсутствие или снижение одной или нескольких познавательных функций по сравнению с нормой. Разработка новейших моделей оценки и коррекции предполагает понимание генетически обусловленных биологических и физиологических процессов и их функциональных проявлений в специфических условиях (Dykens & Hodapp, 2007; Beauchaince et al., 2008). У детей с синдромом Дауна эти процессы могут замедляться (особенно в первую декаду жизни) или изменяться в зависимости от возраста и обстоятельств (Carr, 1988; Sigman & Ruskin, 1999). Идентификация нейробиологической основы задержки интеллектуального развития или интеллектуальной недостаточности у этих детей может открыть путь к определению успешной научной стратегии в данной области.

Нейробиологические исследования познания и научения часто концентрируются на изучении синаптической нейротрансмиссии, которая зависит от экспрессии генов.

Нейробиологические особенности трисомии-21 состоят в редукции плотности и пластичности синапсов, дисгенезии проводящих путей спинного мозга (Wisniewski, 1990). Усиление синаптического сигнала и одновременное снижение фонового шума предлагается как основная идея «когнитивной» фармакологии.

Научному изучению эффективности и переносимости препаратов, предположительно улучшающих память и мышление, посвящалось в последние годы большинство клинических испытаний на взрослых с деменцией (в частности, сопровождающей болезнь Альцгеймера) или органическими поражениями головного мозга. В последнее десятилетие ведется активная научная дискуссия о том, могут ли данные препараты быть успешно применены в терапии людей с синдромом Дауна (Sabbagh, 2009; Prasher et al., 2002; Prasher, 2004; Kishnani et al., 2009). Обычно пробные клинические испытания начинаются со взрослой популяции и продолжаются на детях в целях получения данных о безопасности, переносимости и эффективности.

Кроме того, в применении к детям с синдромом Дауна препараты изучаются не только с точки зрения улучшения памяти или обучения, но и в значительной степени с точки зрения их влияния на улучшение произвольного контроля поведения, т. е. функции лобных долей коры головного мозга (Fuster, 2000; Bell & Deater-Deckard, 2007). Это связано с тем, что именно в детском и подростковом возрасте происходит созревание и реорганизация тех специфических префронтальных связей, которые отвечают за разные стороны интеллекта и познавательной сферы в целом. Именно эти зоны коры и складывающиеся в них нервные связи становятся мишенями фармакологического воздействия в первые несколько лет жизни при лечении детей с синдромом Дауна.

Значимые результаты терапии применительно к типично развивающемуся ребенку с синдромом Дауна включают:

- 1) устойчивость, произвольность и переключаемость внимания;
- 2) повышение показателей слухоречевой памяти;
- 3) улучшение сенсомоторных процессов, задействованных в речевом акте. (Vicari et al., 2000, 2004; Fidler, 2005; Baddeley & Jarrod, 2007; Edgin et al., 2010).

Кроме того, необходимо учитывать данные, охватывающие изменения в траектории развития когнитивных функций в течение дошкольного детства и начальной школы.

В зависимости от способа оценки отдельных функций 10–15%-ное улучшение их показателей по сравнению с первоначальными может считаться существенным преимуществом для детей с синдромом Дауна.

Оценка терапевтического эффекта требует учета многих вторичных нарушений, свойственных синдрому (поражение слухового анализатора, гипотиреоз, апноэ и т. п.), которые могут маскировать результаты лечения или искажать получаемые данные или их интерпретацию.

Применение ноотропов

Пирацетам – одно из самых хорошо изученных лекарственных средств. Он довольно широко применяется без значимых побочных эффектов в терапии детей с целью коррекции нарушений речевого развития и связанных с ними трудностей обучения. Стандартная дозировка – 80–120 мг на 1 кг веса в день. Действие пирацетама (в дозировке 80–100 мг на 1 кг ежедневно) было изучено и для 18 детей 7–13 лет с синдромом Дауна. Было показано отсутствие значимых результатов по большинству когнитивных и поведенческих показателей, однако у 39 % детей были обнаружены такие побочные эффекты, как раздражительность, ажитация, агрессивность, сексуальное возбуждение, нарушения сна. У детей 6–10 лет 48-недельный курс приема пирацетама (50 мг на 1 кг дважды в день) также не привел к улучшению показателей слухоречевой и моторной памяти, мышления (по Stanford Binet Intelligence Scale – IV). Выявлена лишь тенденция к улучшению показателей пространственного восприятия и памяти. Побочные эффекты были лишь у одного из 10 пациентов. Было показано, что при снижении дозировки до 65 мг на 1 кг в день побочные эффекты не наблюдаются и вновь возвращаются при повышении дозировки до стандартной.

При синдроме Дауна во всех слоях и зонах коры головного мозга имеется врожденная слабость и дисгенезия нейронов, сочетающиеся с поразительной малочисленностью малых интернейронов в 2-м, 3-м и 4-м слоях и пирамидных нейронов



между слоями 3 и 4 (Ross et al., 1984; Wisniewski et al., 1986). Соотношение пирамидных нейронов и интернейронов различно у разных людей с синдромом Дауна, но всегда приводит к некоторой дисфункции торможения (тормозящей дисфункции). Более того, снижение числа или эффективности нейронных связей ниже критического порога подрывает становление синхронизации, которая лежит в основе развития и созревания кортикальных нейронных связей в пренатальном и раннем постнатальном периодах (Grillner et al., 2005; Hensch, 2005). Неустойчивая (противоречивая) или слишком слабая тормозная модуляция в функционировании пирамидных клеток может лежать в основе развития когнитивной дисфункции и/или дезорганизации, наблюдаемой у детей с синдромом Дауна в дошкольном детстве и начальной школе. Модуляция GABA_A-рецепторов постсинаптических пирамидных нейронов может стать достойной стратегией развития когнитивной фармакологии (в настоящее время есть несколько созданных для модуляции GABA_A-рецепторов препаратов, потенциально способных лечить когнитивные нарушения, шизофрению (Vinkers et al., 2010) и другие нарушения развития нейронов, характеризующиеся патологией интернейронов).

Применение психотропных препаратов

Имеются отдельные данные об успешном применении психотропных препаратов (литий, бензодиазепины, трициклические антидепрессанты, селективные серотониновые обратные ингибиторы и др.) в лечении расстройств обсессивно-компульсивного, тревожного циклов, ажитации, психозов у взрослых с синдромом Дауна (Duggirala et al., 1995; Myers & Puschel, 1995; Geldmacher et al., 1997; Pary et al., 1999; Sutor et al., 2006). В отношении детей подобного рода данных нет, вероятно, вследствие низкой переносимости ими препаратов данного спектра.

Детская психиатрия сегодня сосредоточена главным образом на коррекции физиологических механизмов регуляции настроения, эмоций, поведенческих реакций. Проблемы гиперактивности, импульсивности и раздражительности, персеверации, стереотипии являются типичными для значительного числа детей с синдромом Дауна. Эти особенности влияют на обучение и усвоение различных навыков и, соответственно, на когнитивное развитие. Оценки показывают, что от 5 до 15 % детей в возрасте 10–12 лет имеют признаки расстройств аутистического спектра (DiGiuseppi et al., 2010). Может ли редукция нейрофизиологических симптомов, связанных с раздражительностью, стереотипиями и т. п., оказать позитивное влияние как на поведение, так и на последующее развитие детей? Предположительно да, но какова перспектива такого рода терапии?

У некоторых детей проявление ранних поведенческих паттернов уменьшается по мере созревания ЦНС, особенно когда сопутствующие медицинские условия, факторы внешней среды и детско-родительские отношения способствуют этому. В других случаях ранние паттерны поведения оказываются настолько физиологически обусловленными, что усиливаются и препятствуют приобретению других навыков, соответствующих возрасту. Учитывая, что медикаменты, известные как антипсихотические лекарства второго поколения (рисперидон, арипипразол), позволяют в настоящее время реально

облегчить симптомы аутистического спектра и их поведенческие проявления у более старших детей, нужно ли профилактически давать эти препараты младшим детям, демонстрирующим такого рода симптомы? Краткосрочные и перспективные эффекты данной терапии у дошкольников с синдромом Дауна остаются пока неисследованными. У детей нередко отмечаются парадоксальные фармакологические эффекты, и не всегда негативные – это палка о двух концах. Учитывая риск нежелательных эффектов лечения, важно знать долгосрочные преимущества, которые могут перевешивать подобные риски. Недавнее исследование использования рисперидона для терапии деструктивного поведения и аутоагрессии у детей с синдромом Дауна, имеющих серьезные интеллектуальные нарушения и аутистический фенотип (Capone et al., 2008; средний возраст $7,8 \pm 2,6$ лет, 20 мальчиков и 3 девочки), показало значимые улучшения по всем 5 субшкалам Aberrant Behavior Checklist. Лечение в среднем длилось $95,8 \pm 16,8$ дней со среднечасовой дозировкой $0,66 \pm 0,28$ мг. Наиболее значительные улучшения отмечены по субшкалам «Гиперактивность, Стереотипии и Летаргия» ($P < 0,001$), «Раздражительность» ($P < 0,02$), «Внеситуативная речь» ($P < 0,04$). Дети с деструктивным поведением и аутоагрессией показали наиболее существенные улучшения. Качество сна у детей с нарушениями сна улучшилось на 88 %. У некоторых детей в период приема препарата отмечено увеличение показателей массы тела (на $2,8 \pm 1,5$ кг). Показано, что указанная дозировка рисперидона хорошо переносится детьми, хотя изменения веса и показателей метаболизма у некоторых из них все же ставят под вопрос его пролонгированное использование для терапевтических целей.

Значительные затруднения в приобретении социально-коммуникативных навыков и стабилизации показателей внимания и вероятность поведенческой дезадаптации нередко становятся аргументами в пользу применения экстраординарных методов терапии. При этом надо понимать, кому, когда и при каких обстоятельствах мы предлагаем фармакологическое воздействие, и прежде, чем применять препараты на детской популяции, необходимо силами ведущих медицинских центров досконально изучить вопросы безопасности и остаточных отсроченных побочных эффектов. На этом и должны быть сосредоточены программы детской психиатрии, которые пытаются применить наработанные во взрослой психиатрии подходы к коррекции ранних симптомов (Slaby & Tancredi, 2001). Кроме того, разработка биологических стратегий, в частности фармакотерапии, должна учитывать существующие педагогические программы и сочетаться с ними.

Литература

- Beauchaine, T.P., Neuhaus, E., Brenner, S.L., Gatzke-Kopp, L.* Ten good reasons to consider biological processes in prevention and intervention research // *Developmental Psychopathology*. 2008. Vol. 20. P. 745–774.
- Bell, M. A., Deater-Deckard, K.* Biological systems and the development of self-regulation: integrating behavior, genetics, and psychophysiology // *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2007. Vol. 28. P. 409–420.
- Baddeley, A., Jarrold, C.* Working memory and Down syndrome // *Journal of Intellectual Disability Research*. 2007. Vol. 51. P. 925–931.
- Carr, J.* Six weeks to twenty-one years old: A longitudinal study of children with Down's syndrome and their families // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1988. Vol. 29. P. 407–431.
- Capone, G., Grados, M., Goyal, P., Smith, B., Kammann, H.* Risperidone use in children with Down syndrome, severe intellectual disability and comorbid autistic spectrum disorder // *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*. 2008. Vol. 29. P. 106–116.
- DiGuiseppi, C., Hepburn, S., Davis, J. M., et al.* Screening for autism spectrum disorders in children with Down syndrome: population prevalence and screening test characteristics // *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*. 2010. Vol. 31. P. 181–191.
- Duggirala, C., Cooper, S., Collacott, R. A.* Schizophrenia and Down's syndrome // *Irish Journal of Psychological Medicine*. 1995. Vol. 12, № 1. P. 30–33.
- Dykens, E., Hodapp, R.* Three steps toward improving the measurement of behavior and behavioral phenotype research // *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2007. Vol. 16. P. 617–630.
- Edgin, J. O., Pennington, B. F., Mervis, C. B.* Neuropsychological components of intellectual disability: the contributions of immediate, working, and associative memory // *Journal of Intellectual Disability Research*. 2010. Vol. 54. P. 406–417.
- Geldmacher, D., Lerner, A., Voci, M., et al.* Treatment of functional decline in adults with Down syndrome using selective serotonin-reuptake inhibitor drugs // *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 1997. Vol. 10. P. 99–104.
- Grillner, S., Markram, H., De Schutter, E., Silbeberg, G., LeBeau, F. E.* Microcircuits in action—from CPGs to neocortex // *Trends in Neurosciences*. 2005. Vol. 28. P. 525–533.
- Fidler, D. J.* The emerging Down Syndrome behavioral phenotype in early childhood // *Infants & Young Children*. 2005. Vol. 18. P. 86–103.
- Fuster, J. M.* Memory networks in the Prefrontal cortex // *Progress in Brain Research*. 2000. Vol. 122. P. 309–316.
- Hensch, T. K.* Critical period plasticity in local cortical circuits // *Nature Reviews in Neuroscience*, 2005. Vol. 6. P. 877–888.
- Kishnani, P.S., Sommer, B. R., Handen, B. L., et al.* The efficacy, safety, and tolerability of donepezil for the treatment of young adults with Down syndrome // *American Journal of Medical Genetics*, 2009. Pt. A. Vol. 149. P. 1641–1654.
- Myers, B. A., Pueschel, S. M.* Major depression in a small group of adults with Down syndrome // *Research in Developmental Disabilities*. 1995. Vol. 16. P. 285–299.
- Ross, M., Galaburda, A., Kemper, T.* Down's syndrome: is there a decreased population of neurons? // *Neurology*. 1984. Vol. 34. P. 909–916.
- Pary, R. J., Friedlander, R., Capone, G.* Bipolar disorder and Down syndrome: six cases // *Mental Health Aspects of Developmental Disabilities*. 1999. Vol. 2. P. 1–5.
- Prasher, V. P., Huxley, A., Haque, M. S.* A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Down syndrome and Alzheimer's disease – pilot study // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2002. Vol. 17. P. 270–278.
- Prasher, V. P.* Review of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for the treatment of dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: implications for the intellectual disability population // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2004. Vol. 19. P. 509–515.
- Sabbagh, M. N.* Drug development for Alzheimer's disease: where are we now and where are we headed? // *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2009. Vol. 7. P. 167–185.
- Sigman, M., Ruskin, E.* Continuity and change in the social competence of children with autism, Down syndrome and developmental delays // *Monographs of the Society for Research in Child Development*. 1999. Vol. 64. P. 1–113.
- Slaby, A. E., Tancredi, L. R.* Micropharmacology: treating disturbances of mood, thought, and behavior as specific neurotransmitter dysregulations rather than as clinical syndromes // *Primary Psychiatry*. 2001. Vol. 8. P. 28–32.
- Sutor, B., Hansen, M. R., Black, J. L.* Obsessive compulsive disorder treatment in patients with Down syndrome: a case series // *Down Syndrome Research and Practice*. 2006. Vol. 10. P. 1–3.
- Vicari, S., Caselli, M. C., Tonucci, F.* Asynchrony of lexical and morphosyntactic development in children with Down syndrome // *Neuropsychologia*. 2000. Vol. 38. P. 634–644.
- Vicari, S., Marotta, L., Carlesimo, G. A.* Verbal short-term memory in Down's syndrome: an articulatory loop deficit? // *Journal of Intellectual Disability Research*. 2004. Vol. 48. P. 80–92.
- Vinkers, C. H., Mirza, N. R., Olivier, B., Kahn, R. S.* The inhibitory GABA system as a therapeutic target for cognitive symptoms in schizophrenia: investigational agents in the pipeline // *Expert Opinion in Investigational Drugs*. 2010. Vol. 19, № 10. P. 1217–1233.
- Wisniewski, K. E., Laure-Kamionowska, M., Connell, F., Wen, G. Y.* Neuronal density and synaptogenesis in the postnatal stage of brain maturation in Down syndrome // *The Neurobiology of Down Syndrome* / C. J. Epstein (ed.). New York : Raven Press, 1986. P. 29–45.