

Қ. Құнанбай, А.Қ. Қайрбеков, Е.Ш. Құдабаев, Н.А. Мырзабаева, А.С. Нурмаханова,
Р.И. Туматова, У.А. Сейдақбар

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті
Клиникалық фармакология кафедрасы

АУТИЗМ БҰЗЫЛЫСЫ БАР БАЛАЛАРДЫ ЕМДЕУДЕГІ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ

Аутизм әлем халықтарының арасында белең алып келе жатқан өзекті мәселелердің бірі. Аутизм жылдан жылға ауру балалар санының үдемелі өсуі байқалады. Осы жағдай біздің елді де айналып өткен жоқ.

Аурудың этиологиясы мен патогенезі нақты анықталмағанмен де, аутизм кезіндегі кейбір ағзадағы бұзылыстар күмәнсіз дәлелденіп отыр. Сол механизмдерге дәрілік заттар арқылы әсер ете отырып, аутизмнің кейбір белгілерін емдеу – психофармакотерапияның басты мақсаттарының бірі. Төмендегі ғылыми мақалада әлемнің дамыған елдерде аутизммен ауыратын балаларға психофармакотерапия жүргізудің алғашқы қадамдары және олардың нәтижелері, қазіргі емдеу ұстанымдарына шолу жасалынған. Әртүрлі дәрілік заттар тобына жеке сипаттама беріліп, психофармакотерапияның мүмкіншіліктері мен жетістіктері, кемшіліктері нақты көрсетілген.

Түйінді сөздер: аутизм, психофармакотерапия, антипсихотиктер, агрессия, жоғары белсенділік, стереотипия

Соңғы 10 жылда аутистикалық спектр бұзылысымен (АСБ) зардап шегетін балалардың саны апатты жағдайға дейін өскен. Егер 30- жыл бұрынғы аутизмнің кездесу жиілігі 10 000-нан 1-ге тең болса, қазіргі зерттеу нәтижесі бойынша АҚШ-та 110 баланың 1-де кездеседі, бұл жалпы популяцияның 1%-ын құрайды, ал Ресейде 10 000-нан 50 -100-де кездеседі [3]. Қазақстанда аутизммен ауыратын балалар саны 2003 жылы 77 болса, 2009 жылы ол 326-ға жетті. 2010 жылы 465 болса, 2011 жылы 706-ға өскен. 2014 жылы Оңтүстік Қазақстан облысында 99 бала болса, 2017 жылы 121 балаға толықты. Аутизм диагнозын қою жалпы кездесу жиілігінен 1/3-де ғана қойылады. [26]

АСБ балаларға психофармакотерапия жүргізу мақсаттылығы әлі күнге дейін пікірталас тудыруда. Біздің отандық психиатриялық мектептер ПФТ жүргізу қажетті және көбіне нәтижелі деп есептесе, шетелде ПФТ – ға қатысты әртүрлі көзқарастар бар. Соған қарамастан, АҚШ пен Канада елдерінде аутизммен ауыратын балалардың 35% -тен 50% -ға дейін кем дегенде бір психотропты дәрі қабылдайды, ал 50-70 %-ы әртүрлі БАҚ- ды және балама емдеу әдістерін қолданады [4]. 74% -балалар жаңа, FDA-мен мақұлданбаған, дәрілік заттарды қолданады. Ұлыбританияда да ұқсас жағдай байқалады. Ұлыбританияда АСБ диагнозы қойылған балаларға антипсихотикалық дәрілер, басқа интеллектуальды жеткіліксіздік бұзылысы бар балаларға қарағанда жиірек тағайындалады. Скандинавиялық авторлар зерттеушілер психотикалық дәрілерді мектеп жасында қолдану тиімді деп есептейді, дәл осы кезең психотикалық өзгерістермен идиосинкразиялық реакцияларды төмендетуге қабілеті бар кезең деп есептеледі. Францияда психотропты дәрілерді қабылдау ересектермен шектелген, ал балаларда өте ауыр жағдайларда ғана қолданылады.

Көптеген зерттеушілер [4,12,22,24] аутизмнің негізгі симптомдарын: коммуникация және әлеуметтік өзара қарым- қатынас бұзылысын, сөйлеу ақауын емдейтін фармакологиялық мүмкіндік жоқ, бұларға тәрбиелеу және білім беру тәсілдері арқылы жақсы әсер етуге болады деген көзқараста. Бірақ АСБ –ның айқын дезадаптация себептері болуы мүмкін – агрессивтілік, жоғары белсенділік, стереотипиялар, тітіркенгіштік секілді қосымша симптомдарын емдеу мүмкіндігі бар.

Тітіркенгіштік – бұл айқай, ауқымды эмоциональды разрядтар, аутоагрессия, көңіл-күй тұрақсыздығы, жылау, шамадан тыс талапшылдық мінездерімен көрінетін өзін-өзі ұстаудың дезадаптациялық формалары. Алайда кейбір психотропты ДЗ-тар сәйкес нейрорхимиялық үрдістер арқылы негізгі аутистикалық симптомдарға әсер ете алады. Бұған француз зерттеушілері [7] өздерінің шолуында келесі мәселерді жатқызады: допамин алмасуына әсер ететін нейрорептиктиктер – галоперидол, рисперидон; серотонин алмасуына әсер ететін антидепрессанттар – клонипрамин (анафранил), флюоксетин (прозак), флювоксамин (феварин), сертралин (золофт); опиаттарға әсер ететін – налтрексон.

Болашақта осылардың қатарында холинэстераза ингибиторлары (Альцгеймер ауруын емдеуге арналған ДЗ-тар), ОЖЖ –де глутамат жүйесіне әсер ететін ДЗ-тар (акатинол-мемантин, амантадин, ламотриджин), окситоцин гормоны, туберкулезге қарсы антибиотик – Д-циклосерин болуы мүмкін.[20]. Зерттеулер бойынша негізгі симптомдарға тиімсіз дәрілерге фенфлюрамин, налтрексон және секретин жатады.

Нейрорептиктиктер (антипсихотиктар).

Нейрорептиктиктердің әсер ететін негізгі нысаны - мидағы дофамин рецепторларын бұғаттау болып табылады. Аутизм кезінде дофамин алмасуы реттелуі бұзылатынын көптеген зерттеулер дәлелдеді [12,24]. Бірақ біртекті гипердофаминергияға қарағанда, бұзылыс өте күрделі болуы мүмкін, мұны аутизм кезінде дофамин рецепторларының агонисттері (бромкриптин, амантадин) де моторлы жоғары белсенділікке, назар аударушылық жетіспеушілігіне тиімді емдік әсер көрсеткенін дәлелдеген. Атипті нейрорептиктиктер дофамин рецепторын тежеумен қатар ОЖЖ-нің серотониндік 5HT2-рецепторларын да тежейді.

Нейрорептиктиктерді таңдау науқастардың мұқтажына, клиникалық көрінісіне қарай және мемлекеттік заңнамалық ерекшеліктеріне сәйкес жүзеге асырылады. Мысалы, АҚШ- та FDA растаған АСБ бар балаларға жалғыз атипті нейрорептиктик – рисперидон (рисполепт) тағайындалады [25]. Ал Ресейде 3-жастан жоғары балаларға тек дәстүрлі галоперидол және периазинді (неулептил) қолдануға рұқсат етілген. Рисполепт ДЗ болса қазіргі уақытқа дейін 15 жаспен шектеліп келді [3]. Шетелдік психофармакология толықтай дерлік нейрорептиктиктердің 2-ші ұрпағына немесе атипті нейрорептиктиктерге ауысты, ал ТМД елдерінде психиатриялық мекемелер көптеген себептерге байланысты дәстүрлі тәсілдерді ұстануда. Маркетинг мәселесі және жаңа дәрілік заттардың алға дамуынан басқа, бұл жағдайға, осы нейрорептиктиктердің екі тобының да жанама әсерлері ықпал етеді. Бір жағынан, атипті антипсихотиктар дәстүрлі әдісте ең жиі және күрделі болып табылатын – экстрапирамидалық жанама әсерлер көрсетпейді, екінші жағынан, олар зат алмасуға әсер етіп, глюкоза мөлшерінің жоғарылауына байланысты - қант диабетіне, липид алмасуының бұзылысына, тәбеттің күрт өсуіне, тіпті бұлемияға дейін жеткізуі мүмкін. Дәстүрлі нейрорептиктиктермен салыстырғанда жоғары деңгейде салмақ қосу, пролактин мөлшерінің жоғарылауынан гинекомастия, жыныс гормондарының төмендеуі, басқа да эндокриндік жүйе өзгерістеріне әкеледі. Кез келген жағдайда «тағайындауға көрсеткіштер» және «тағайындауға қарсы көрсеткіштерді» мұқият таразыланып, тағайындау қауіпсіздігі мониторингін жүргізу керек [7]. Атипті антипсихотиктар дәуіріне дейін аутизм кезінде тиімді деп – галоперидол саналып келді. Ол жоғары белсенділік немесе гиперактивтілік, стереотипиялар, эмоционалды тұрақсыздық симптомдарын азайтады, сондай-ақ науқастың бұзылған объектілік қарым-қатынас құруы жақсартады және әлеуметтік қиындықты азайтады. Осыдан оқу қабілеті жақсартады. Зерттеушілер галоперидолдың терапевтикалық әсер күшіне («нейрорептиктиктердің алтын стандарты») және төмен дозада (4 мг/күніне дейін) оның қауіпсіздігіне сілтемелейді. Төмен дозада қабылдауды бастап және баяу жоғарылата отырып емдеу галоперидол мен трифлуоперазиннің экстрапирамидалық жанама әсерлерін азайтуға болады. Шетелде экстрапирамидалық әсерді түзету тек ол пайда болғанда ғана жүзеге асырылады. Сондықтан шетелде осы жанама әсер жиі кездеседі. Неміс зерттеушілері өз жұмысында отандық психиатрияда кеңінен пайдаланылатын, дәстүрлі кіші нейрорептиктик - сульпирид (эглонил), аутизм бар балаларда аутоагрессияны айтарлықтай қысқартқаны жайлы мәліметтер келтіреді.

Аутизм бұзылысы бар балаларға қолданылатын ең кең таралған нейрорепетитивтік – рisperидон (рисполепт) болып табылады. Ол наразылық (протестное) мінез-құлқын, жоғары белсенділікті, стереотипияларды айтарлықтай азайтады. Рисперидонды қолданған кездегі ең жақсы көрсеткіштер(57%) канадалық зерттеушілердің [12] шолуында кездеседі. Рисперидонмен емнің тиімділік кепілі ретінде авторлар мыналарды бөліп қарастырады: симптомдары айқын ауыр болуы, әлеуметтік-экономикалық тұрғыдан жоғары статусы, пролактиннің деңгейі төмен болуы және коморбидті бұзылыстар болмауы. Салмақ қосу емнің ең төменгі әсерінің ізашары болды. Рисполепттің жоғары (1-3 мг/тәу.) және төмен (1мг/тәу) дозаларын салыстыра отырып, төмен дозада тиімді және жақсы көретіні анықталды. Рисперидонның ауыр агрессия және тітіркенгіштік белгілері бар өте кішкентай 23 және 29 – айлық балаларға тиімді әсер еткені туралы да мәліметтер бар. Бұл белгілердің төмендеуінен басқа, аутизмнің негізгі белгілерінің бірі - әлеуметтік өзара қарым-қатынас белгісі де азайған.

Рisperидонның жанама әсерлерінің ішінде ең жиі кездесетіні салмақ қосу, орта есеппен 2,7 - 2,8кг-ға дейін (ең жоғары 5,1кг-ға дейін), пролактин деңгейінің жоғарылауы, гиперсаливация, тахикардия, ЭКГ-да PQ интервалының ұзаруы.

Рisperидон басқа атипті антипсихотиктармен салыстырғанда салмақ қосу жанама әсері оланзапин және клозапин, зипразидон, арипипразолға қарағанда төмен. [28]

Аутизм бұзылысы кезінде ең жиі тағайындалатын екінші дәрі- арипипразол, ол 52% жағдайда өзінің тиімділігін дәлелдеді. Бұл дәрі рисперидонға қарағанда жеңілдігімен: салмақ қосу төмен немесе жоқтығымен, қант диабетінің даму қаупі жоқтығымен, липид алмасуы бұзылысының болмауымен бағаланады. Балалар тәжірибесінде ДЗ-ты қолдану кеш енгізілуіне байланысты оның тиімділігі жайлы мәліметтер аз. Егер рисперидонға қарсы көрсеткіш болса немесе жанама әсері жоғары, тиімділігі төмен болса орнына арипипразол тағайындалады.

Рisperидоннан басқа атипті антипсихотиктар: оланзапин (зипрекс), зипразидон (зелдокс), кветиапин (сероквел), арипипразол (абилия) тиімділігін салыстыру зерттеулері бойынша ДЗ-дың барлығы агрессияға, аутоагрессияға, жоғары белсенділікке тиімді әсер көрсетті. Осылардың ішінде ең тиімді дәрі – оланзапин таңдалды, оның жиі жанама әсері салмақ қосу және седация. [27]. Сегіз антипсихотикалық дәрілердің жанама әсерлерінің ішінде метаболикалық синдромды салыстырғанда: ең қауіпсіз дәрі – зипразидон және арипипразол, бұл дәрілердің май, көмірсу алмасуына әсері төмен. Метаболикалық бұзылыстың жоғары пайызын көрсеткен клозапин (азалептин) және оланзапин (зипрекс) болса, рисперидон, кветиапин (сероквел), амисульприд (солиан) және зотопин орташа пайызды көрсетті [28]. Амисульприд және кветиапин өздерінің тиімділігін дәлелдемеді. Зипразидонды зерттеу нәтижесі жоғары тиімділік және жоғары төзімділік, ЖҚЖ-не әсерінің аздығын көрсетті. Салмақ қосу 12 науқастың 1-де анықталды, және 5-де төмендеді.

Антидепрессанттар.

АСБ қолданатын ДЗ-дың келесі үлкен тобына серотонин кері ұсталуының селективті ингибиторлары (СКҰСИ) болатын антидепрессанттар жатады. Бұл заттар ОЖЖ –де серотонинді мөлшерін және нейротрансмиссиясын (бір нейроннан екінші нейронға өтуін) жоғарылатады. Аутизм кезінде серотонин алмасуының бұзылысы дәлелденген. Аутизммен ауыратын балалардың 30-40% -да шеткі қан тамырындағы тромбоциттерде серотониннің мөлшері 25-50%-ға жоғарылаған. ГЭТ-дан өтпейтіндіктен, шеткі қан тамырындағы серотонин мен ОЖЖ –дегі серотонин мөлшерінің байланысы белгісіз. Зерттеушілердің бөлжамы бойынша серотониннің жоғарылауын шақыратын биологиялық факторлар ерте аутистикалық мидың дамуына әкеледі. Антисеротониндік дәрілік зат фенфлюорамин алғашында өте жақсы нәтижелер көрсеткенімен, кейінірек өте жоғары токсикалық әсеріне және басқа дәрілермен салыстырғанда емдік әсері дәлелденбегендіктен терапиялық тәжірибеден алынып тасталды. Нейрорепетитивтік немесе антиконвульсант қабылдайтын науқастарда ем қабылдамайтындармен салыстырғанда серотонин деңгейі төмен [18].

Аутизм кезінде тағайындалатын антидепрессанттар - СКҰСИ тобы психотропты дәрілердің ішінде 21,4% -ті құрайды. Бұларға бірінші кезекте – флюоксетин (прозак), флувоксамин (феварин), сертралин (золофт), циталопрам (ципрамил) т.б. жатады. Олардың тиімділігі әр авторлармен әртүрлі бағаланады. McDougle C.L флувоксамин аутизмнің негізгі симптомдарына - стереотипті ойлар мен мінез-құлқына 67% жағдайда тиімді әсер көрсетеді. Алайда бұл дәріні балаларға қарағанда ересектер жақсы көтереді.

Жоғары дәрежеде серотонинді жүйеге әсер ететін клопирамин, норадреналин алмасуы арқылы әсер ететін дезипраминнен тиімдірек келеді. Сертралин стереотипті мінез-құлқ пен агрессия кезінде 57% жағдайда тиімділігін көрсеткен. DeLong J.R аутизммен ауыратын балалардың ішінде флюоксетин тиімді әсер көрсеткен балаларды бөліп алды. Оларға: отбасылық биполярлы бұзылыс жағдайы, өзгеше интеллектуальді жетістік және гиперлексия тән еді. Осы балалардың 17%-нда флюоксетинге өте жақсы әсер, 52%-нда жақсы әсер алынды. Ары қарай 5 балада биполярлы аффективті бұзылыс дамыды.

АСБ кезіндегі антидепрессанттардың тиімділігіне байланысты 5-топқа жіктеледі [20]:

1. нәтижелері үміттендіретін;
2. антипсихотиктармен салыстырғанда төмен әсер беретін: дәрілік заттар тиімді (флюоксетин), бірақ қозғалыстың шақыратын жанама әсеріне байланысты дозасын төмендетуге тура келетін дәрілер. Циталопрам тиімсіз;
3. қарама-қарсы нәтижелерге ие: флюоксетин, флувоксамин, сертралин – кейбір жағдайларда әлеуметтік өзін-өзі ұстауын жақсартады және агрессияны төмендетеді;
4. күмәнді нәтижелер, бір зерттеулерде осы топ дәрілері 40% жағдайда тиімсіз әсер көрсеткен, 25% жағдайда асқину және 35% жағдайда жақсы әсер берген;
5. аутизмнің ядролық (негізгі) симптомдарына 69% жағдайда әсер ететін антидепрессанттар нәтижелері.

Психостимуляторлар.

Біздің елімізде рұқсат етілмеген, алайда АҚШ-та ЖНЖС(жоғары белсенділікпен назар жетіспеушілік (синдромы, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, СДВГ), аутизм және аутизммен ЖНЖС белгілері қосарлана кездескен кезде де қолданылатын психостимуляторлар (метилфенидат, риталин). Гипотезаға сәйкес, қозу медиаторларының (норадреналин және допамин) нейротрансмиссиясын жоғарылата отырып, баланың жоғары белсенділік дамыту қажеттілігін, ыңғайлы жағдайға жетуге дейін төмендетеді. Көптеген зерттеулер бойынша ПС жоғары белсенділік пен тітіркенгіштікке тиімділігі жоғары деп есептеледі, бірақ өздері де жанама әсер ретінде жоғары белсенділік пен агрессия шақыруы мүмкін. Оған қоса тәбетінің, ұйқысының өзгерісіне, мазасыздық, депрессия, бас ауру, диарея себебі болуы мүмкін. Baghdadli A. мәліметтері бойынша кем ақылдылығы бар балаларда метилфенидат парадоксальды әсер тудыруы мүмкін.

Неміс зерттеушілері патофизиологиялық байланыстар мен бұзылыстар арасындағы Нәтижеге байланысты ПС –ды төмен дозадан бастап, өте баяу жоғарылатуды ұсынады.

Ресейде ЖНЖС кезінде ПС - ға жатпайтын атомоксетин (страттера) тағайындауға рұқсат етілген. Аутизм кезіндегі ЖНЖС симптомдарына атомоксетиннің емдік әсері төмен екендігі бірнеше мақалада жарияланды. Атомоксетин тек жоғары функционалды науқастарға және жеңіл жағдайларда ғана әсер етеді [9,10].

Анксиолитиктер.

Транквилизаторлар мидың ГАМК- жүйесіне тежегіш әсер көрсетеді, АСБ кезінде кеңінен қолданылмайды. Осы дәрілік заттарға арналған кішігірім мақалалардан «кататония» деген психопатологиялық термин сөзді кезіктіруге болады, ол қозғалыс бұзылысы, дыбыстау, мутаизм, жалпы психикалық белсенділік, өз-өзіне қызмет ету төмендеуі, тәжірибелік дағдылар төмендеуі дегенді білдіреді. Бір авторлар науқастарда кататония аз кездеседі десе, екіншілері, әсіресе ресейлік ғалымдар, аутизммен ауыратындардың негізгі моторлық бұзылысы кататонияға тән деп есептейді. Кататония еміне бензодиазепинді

транквилизаторлар қолданылады, оның ішінде жиі лоразепам, ол кататония белгілерін 24 сағат бойы басады. Балама емге электрлік тырысуға қарсы терапия жатқызылады (жасөспірімдер мен ересектерге қолданылады) [13].

Транквилизаторлар арасында ерекше орынды – бушпирон алады, бұл ДЗ серотонин нейрондарының ингибиторы, стриатумда серотонин деңгейін төмендетеді, рецепторларда серотонинмен байланысу нүктелер санын азайтады. Сонымен бірге бушпирон дофаминдік, норадреналиндік, ГАМК жүйесіне әсер көрсетеді.

Бушпирон қолданылған аутизммен ауыратын балаларға бақылау нәтижесі бойынша жоғары белсенділікке, мінез-құлқының қарама-қарсы қойылуына тиімді әсері анықталған. Басқа жұмыстарда бушпиронды қолдану аутизммен ауыратын балаларда және жасөспірімдерде мазасыздану симптомдарына тиімді әсер көрсететіні (21 науқастың 16-да оң әсер берсе, 9-да жағдайы айтарлықтай жақсарған, 7-де орташа әсер) анықталған. Классикалық анксиолитиктер аутизммен ауыратын балаларда парадоксальді әсер көрсетеді [32]. Диазепамның 10мг /тәу дозасында мазасыздандудың күшеюі, агрессия, қызуқандылықты шақыруы байқалған, бұл дәріні тоқтатқаннан соң бұл белгілер жойылған.

Гормондар.

Аутизммен ауыратын балаларға ұйқы безінің гормоны секретин тағайындауға көптеген зерттеулер арналған. Зерттеулерге сүйенсек, АСБ-да айқын пайыздық мөлшермен секретин жеткіліксіздігі болады. Секретинмен орынбасушылық терапия жеке жағдайларда тиімділігін көрсетті, бірақ балаларға әсері дәлденбеді. Секретин аутизмнің негізгі белгілеріне тиімді әсер көрсетпеді [20].

Зерттеушілердің [13,20] назарын аударған келесі гормон – мелатонин болып табылады. Мелатонин деңгейі мен аутизм байланысына арналған 9 жұмыстың барлығында дерлік осы гормонның кем дегенде бір бұзылысы кездеседі. Негізгі 7 зерттеу жұмыстары нәтижесінде мелатонин деңгейі қалыпты мөлшерден төмен болғаны келтіріледі, 4 зерттеуде мелатонин деңгейі мен аутистикалық мінез-құлықта оң өзгеріс пайда болды, 5 жұмыста генетикалық ерекшелігіне байланысты бұл бұзылыстардың пайда болғаны белгіленді, 6 зерттеуде балалардың мелатонинді кешке қабылдаған соң таңертеңгі мінез-құлқы жақсара бастағаны байқалса, 18 зерттеуде ұйқының ұзақтығы қалыпқа келе бастауы, түнгі ұйқы бұзылысының азаюы, жанама әсері төмендігі немесе мүлдем болмауы келтірілген.

Негізгі қызметі босану кезінде жатыр жиырылуын қамтамасыз ететін окситоцин гормоны, өзінің әсеріне байланысты сынақ жүргізілді. Науқастарға окситоцин енгізілгеннен кейін қарым-қатынас құруға адамдар таңдай бастаған және сенімділік сезімі арта түскен. Окситоцин аутизмнің этиологиясында басты роль атқаруы мүмкін, оның ішінде әлеуметтік өзін-өзі ұстау симптомында [16]. Guastella A. АСБ бар жас ер балаларға окситоцинді мұрын спреїі түрінде қабылдағанда эмоцияларды тануы жақсарғаны жайлы хабарлайды.

Екі зерттеу бойынша гипофиздың АКТГ-ның аутизм кезінде таңқаларлық нәтиже бергені жайлы мәліметтер бар. Тіпті бір АСБ-сы бар бала жазылған, ал екінші біреуінде АСБ симптомдары жоғала бастаған, осы екінші балаға ем диагноз қойылғаннан кейін 6 жылдан соң басталған. Мұндағы екі балада да аутизм ауыр ото-инфекциядан кейін көрініс берген. Тағы бір зерттеулерде кортикостероидтардың тиімді әсері жайлы мәліметтер бар.

Осы жоғарыдағы жағдайларды ескере отырып ғалымдарда аутизм негізінде созылмалы аутоиммунды үрдістің болуы мүмкін деген ой туады. Зерттеулерде АСБ бар балалардың және аналарының қанынан ми ақуыздарына қарсы аутоантитенелер табылған. Авторлардың пікірінше, аналарында аутоантитененің анықталуы аутизм қаупі биомаркері болып, болашақта аурудың алдын-алуға және емдеуге мүмкіндік береді [15].

Зерттеу бойынша, аутизм иммундық жүйенің бұзылысымен, нейроглияның белсенді белгілерімен, АІЖ қабынуымен жүреді [8]. Нейроглиялық үрдіс – нейрокабынулық үрдіс болып табылады. Аутизммен ауыратын науқастардың ми тінінде қабыну алды кезеңі жүретіні зерттелген [11]. Бұл генетикалық аппараттағы жүйкелік және иммунды жүйеге жауапты гендердің өзгерісіне байланысты болуы да мүмкін.

Холинэстераза ингибиторлары.

Аутизм кезінде қолданылатын емнің бірі – холинэстераза ферментінің ингибиторлары, олар ОЖЖ-де ацетилхолин деңгейін жоғарылатады. Бұл ДЗ-тар Альцгеймер емінде қолданылады. Оған галантамин (реминил) жатады. Аутизмнің бір түрі – «Геллер деменциясы» клиникалық Альцгеймер ауруына ұқсас. Бұл зерттеуде галантамин аутизмнің тітіркенгіштік белгісіне орташа тиімділік көрсетті. Бақылау кезінде жоғары белсенділіктің төмендеуін, көзбен байланыс орнату, сөйлеудің адекваттылығы жоғары болды. Rossignol D.A АСБ емдеудің жаңа әдістеріне, оларды дұрыс тәсілмен қолдануға, дәлелділігіне қарай отырып, холинэстераза ингибиторларын мелатонин мен налтрексонмен қатар ең тиімді бірінші орындағы ДЗ-ға жатқызды. Бұл дәрілерді сынау кем дегенде 2 келешегі бар рандомизирленген бақылаудағы зерттеуден және бір жүйелі шолудан өткен. Rossignol D.A жіктеуі бойынша екінші орында карнитин, тетрагидробиоптерин, С витамині, альфа-2 адренергия агонисті, иммуномодулятор және қабынуға қарсы терапия, окситоцин, гипербариялық оксигенация секілді жаңа әдістер көрсетілген (1 келешегі бар рандомизирленген бақылаудағы зерттеу немесе рандомизирленбеген бақылаудағы зерттеулер).

Үшінші орында – карнозин, мультивитаминді кешен, пирацетам, көп қанықпаған май қышқылы, В6- витамині, магнийге бай тағамдармен емдеу, хелирлеу, цитропептадин, фамотидин, глутамат антагонисті секілді заттарды жатқызады (1 рандомизирленбеген бақылаудағы зерттеу немесе 2 сериялар жиынтығы) [25].

Глутаматэргиялық дәрілер.

Глутамат нейромедиаторының алмасуына әсер ете отырып өз функциясын атқаратын бұл дәрілер, аутизмде ғана емес жалпы психофармакологияда да өзінен зор үміт күттіреді. Психикалық бұзылыстар патогенезіндегі глутаматтың ролі әлі зерттелуде. Глутамат – бұл қозу нейромедиаторы, нейронның пластикалық және жоғары когнитивті қызметінде маңызды болып есептеледі. Зерттеулерге сүйенсек, аутизм кезінде глутамат рецепторлары жоғары стимулденген, ал ГАМК жүйесі басылған. Глутаматэргиялық дәрілік заттар аутизмнің ядрелік белгілеріне әсер ете алатын, жаңа ДЗ-тар [20].

NMDA-рецепторларының антагонисттері (глутамат рецепторларының подтипі) зерттелуде, бұған Альцгеймер кезінде қолданылатын, NMDA-рецепторының тікелей емес антагонисті мемантин дәрілік заты жатады. Деректер бойынша аутизмнің 70% жағдайында сөйлеуді жақсартқан, 71% жағдайда науқастардың әлеуметтік өзін-өзі ұстауын жақсартқан және аутостимуляцияны азайтқан, дегенмен соңғы әсер төмен дәрежеде байқалған. Тиімділік механизмі анықталмаған. Тышқандарға жүргізілген тәжірибеде мемантин дендриттердің жетілуіне, синапстардың қалыптасуына, қозу синапстарының қайта қалпына келуіне әкелген. Глутаматэргиялық қасиеттері бар амантадин - жоғары белсенділік пен жөнсіз сөйлеуге тиімді әсер береді. NMDA-рецептор антагонисті, жөтелге қарсы дәрілік зат – декстрометорфан - АСБ бар балаларға қолданылған (алайда дәрілік зат тиімсіз нәтиже көрсетті). Жаңа дайындалған дәрі, NMDA-рецепторының глицин бөлімінің парциальді агонисті – GLYX-13, егеуқұйрықтарға жасалған тәжірибеде әлеуметтік жетіспеушілік белгілерін азайтқан.

Эпилепсияға қарсы дәрілер.

Кейбір зерттеулер бойынша тырысуға қарсы дәрілік заттар аутизм белгілеріне тиімді әсер көрсетеді, бірақ бұл үлкен қарама-қайшылық туғызатын мәліметтер болып табылады. Вальпрой қышқылы (депакин) – аутистикалық белгілерге жалғыз тиімді антиконвульсант [12]. Тітіркенгіштік терапиясында вальпрой қышқылының тиімділігі – 62,5% көрсетеді.

Ламотриджин (ламиктал) және леветирацетам (кепра) тиімсіз [12] деген және керісінше, леветирацетамның жоғары белсенділік пен ашуланшақтық, эмоциональдық тұрақсыздық, агрессияға тиімді [21] деген мәліметтер де бар. Топирамат (топамакс) жоғары белсенділік пен стереотипияларға әсер ету мүмкіндігі бар, карбамазепин (финлепсин) және вальпроаттарды тек қиркды аффективті жағдайларда ғана қолдану ұсынылады.

Испан зерттеушілері АСБ, анамнезінде регрессия белгілері және ұйқы кезіндегі ЭЭГ-мониторингта эпилептиформды белсенділігі бар балаларға тырысуға қарсы дәрілік заттардың тиімділігін зерттеп көреді. Нәтижесінде вальпроат, этосуксимид, клобазам, окскарбазепин, сультиам, леветирацетам, топирамид, ламотриджин секілді дәрілерімен емдеу емшарасында балалардың толықтай жазылғанын айтады. Сол себепті ламотриджин осы топтағы балаларға ең тиімді тырысуға қарсы дәрілік зат болып есептеледі.

Тағы бір топқа АСБ және тырысу ұстамалары бар балалар жатады. Frye R.E барлық тырысуға қарсы дәрілік заттар мен әдістерін үш топқа бөледі: дәстүрлі дәрілік заттар, эпилепсияға қарсы емес дәрілік заттар, дәстүрлі емес дәрілік заттар. Осы ДЗ-дың әрқайсысын АСБ және ұстамасы бар балаларға беріп, ата-аналарынан бақылауын сұрайды. Ата-аналар арасында қай дәрі ұстама мен аутистикалық бұзылысқа тиімді әсер ететіні туралы сауалнамада – 1-ші орында 50 балада вальпроат қышқылы, 1/3 –де ламотриджин, ¼-і дәрілердің біріккен түрінде: ламотриджин, леветирацетам, карбамазепин, топирамат, окскарбазепин тиімді деп жауап берген [14].

Ата-аналарға жүргізген сауалнама бойынша, дәстүрлі ДЗ-тар тырысу мен ЭЭГ белгілеріне тиімді әсер еткенін, бірақ аутизмнің клиникалық белгілеріне: ұйқысы, байланысы, іс-әрекеті, назар қоюы, көңіл-күйі секілді белгілерге қолайсыз әсер еткен. Эпилепсияға қарсы емес ДЗ-тар тобына витамин В6, стероидтар, кетогенді емдәм жатқызылады. Нәтижесінде тырысуға аз болса да, ал аутистикалық белгілерге жақсы әсер көрсеткен. Дәстүрлі емес дәрілер тобына: витамин В12, глютеин-казеинсіз емдәм, L-карнитин және магний жатқызылды. Нәтижесі күмәнді болып бағаланды.

Басқа дәрілер.

Зерттеушілер α-адренэргиялық агонисттер яғни клонидин және жаңа дәрі гуанфацин АСБ бар балаларда жоғары белсенділік, тітіркену, агрессия кезінде тиімділігі жайында бірнеше рет хабарлаған. Гуанфацин – 24% балаларда жоғары белсенділік, ұйқысыздық, назар аудару бұзылысында тиімді әсер етіп, ал АҚК мен пульске әсер етпейді [29].

Тетрагидроптерин (ВН4) - АСБ-да бұзылатын метаболикалық үрдістерге қатысатын маңызды кофермент болып табылады. Ол фенилаланиннің- тирозинге, тирозиннің- L-ДОПА-ға, жалғасы допаминге, триптофан - 5-гидрокситриптофанға (серотонинге) айналуына қатысады. ВН4 - азот оксидінің өндірілуін реттейді, азот оксиді өз кезегінде қан тамырыларымен жүйке тінінің байланысына қатысады, иммунды жауаптың және қабынудың негізгі медиаторы болып табылады. Аутизммен ауыратын балалардың жұлын сұйықтығында ВН4 деңгейі 42%-ға төмендеген. ВН4-ті қолдана отырып аутизмді емдеу жүргізіп көрген алғашқы ғалымдар - жапон зерттеушілері [13] Нәтижесінде 63% балада оң әсер байқалды. Әсіресе когнитивті бұзылыстар, коммуникативті дағдылар, адаптация және сөйлеу бұзылыстарына жақсы әсер етеді. ВН4 5 жастан төмен балаларға өте жақсы әсер ететінін ескере кету керек. Кейіннен ВН4 дофаминнің Д2-рецепторымен байланысуын төмендететін механизмі, позитронды - эмиссионды томографияда анықталған. Емнің жанама әсерлері: бас ауру, іш ауру, жоғары тыныс жолының инфекциясы, жұтқыншақтағы ауру сезімі, жүрек айну, құсу, одан басқа ұстама шақырып оны үдету мүмкіндігі, тітіркенгіштікті күшейтуі де анықталған. Аутизмді бар 451 баланың ішінде – ұйқы бұзылысы, қозу, зәрдің жиілеуі, энурез, полурия, сұйық нәжіс секілді жанама әсерлер де байқалған. Дегенмен, бұл жанама әсерлер өте сирек байқалады деп бағаланды.

Ципрогептадин- аллергияға қарсы антигистаминдік дәрілік зат, сонымен қатар антисеротониндік белсенділікке ие. Зерттеулерде оны негізгі антипсихотикалық дәрі – галоперидолға қосады. Бұл екі ДЗ-ты бірге қолданғанда жақсы әсер көрсететіні анықталған [12].

Спинолактон (верошпирон) - қабынуға қарсы, зәр айдағыш, иммуномодуляторлық, андрогенді төмендететін әсер көрсетеді. Дәрінің соңғы қасиеті аутизм кезінде қолдану мүмкіншілігін түсіндіреді. Өкінішке орай, бір жағдайда ғана тиімділігі байқалған.

Зерттеулерде пентоксифиллиннің (трентал) оң әсері жайлы мәліметтер бар. Трентал аутизм кезіндегі гиперсеротонинемия нәтижесінде болатын тромбоциттер агрегациясын төмендетеді. Пентоксифиллинді негізгі антипсихотикпен бірге қолданғанда емнің тиімділігі артқан [12].

Фамотидин – H2-гистаминдік рецепторларының блокаторы, асқазан және 12-елі ішек жарасында қолданылады. Соңғы уақытта шизофренияның жетіспеушілік симптомдарында тиімділігі байқалған. Шизофрения мен аутизмнің ұқсастығын ескеріп, 9 балаға зерттеу нәтижесінде оң әсер анықталған. Алынған нәтиже ОЖЖ-нің тежегіш гистаминдік рецепторларының тежелуімен байланысты [30].

Аутизм кезінде пируват, митохондрияльді алмасу биомаркері – L-карнитин төмендейтіні, ал аммоний және аланин деңгейі жоғарылайтыны анықталған. Жалпы популяциямен салыстырғанда митохондрияльді қызмет бұзылысы АСБ бар балаларда жоғары. Тіпті, «митохондриялық аутизм» термині бар. Митохондрияльді дисфункция маркерлері: лактат, пируват, лактат/пируват арақатынасы, убихинон, аланин, аланин/лизин қатынасы, ацилкарнитин, КФК, карнитин, АсАТ, АлАТ, аммоний болып табылады. Митохондрияльді дисфункция белгілері (11): атаксия, кардиомиопатия, летаргия/әлсіздік, АІЖ бұзылысы, өсуінің кешеуілдеуі, гипотония, моторлы кешеуілдену, миопатия, регресс, тырысулар, жыныстық арасалмақ. МД емі үшін карнитин, коэнзим-Q10, жоғары дозада В тобының дәрумендері ұсынылады. Карнитиннің ұсынылатын дозасы – 50 мг/кг/тәул. ұзақтығы – Зай. Ем нәтижесінде CARS және когнитивті шкалалар бойынша жағдайлары айқын жақсарған, және саусақ бұлшықеттері өсіп, күшейген.

АСБ-да Омега-3 май қышқылына бай емдәм қолданылады. Алайда 1950-2010жж аралығында барлық плацебо-бақылаушы рандомизирленген зерттеулер жасаған мета-анализге сүйенсек, осы биоқоспаның байланысқа, стереотипияларға, әлеуметтік арақатынасқа, жоғары белсенділікке әсері дәлелденбеген. Аутизмде глютеин-казеинсіз емдәм қолдану ұзақ жылдар бойы жалғасып келеді. Алайда жеткілікті зерттелмеген және көбісі ата-аналарының пікірлерінен алынған жағдайлар. Бұл емдәмнің жанама әсері нәруыздық ашығу болуы мүмкін [31].

Қорытынды:

- Аутизмнің жоғары белсенділік, тітіркенгіштік симптомдарына қарсы атипті антипсихотиктар мен психостимуляторлар тиімділігі туралы дәлелдемелер жетерлік;
 - СКҰСИ (серотонин кері ұсталуының селективті ингибиторлары) тобына жататын антидепрессанттар әлі де сенімді нәтиже бермеді;
 - Аутизмды зерттеуде қызығушылығымызды жоғалтпаған бөлімдерге: глутамин және ГАМК-жүйесі, нейропептидтар (окситоцин), иммунды жүйе бұзылыстары жатады;
 - Бағалану үстіндегі балама әдістер: мелатонинді, кейбір дәрумендерді, омега-3 май қышқылын қолдану;
 - Басқа дәрілермен әсерлесу қауіпсіздігіне байланысты сұрақ тудыратын сенімсіз, демонстративті тиімді әдіс - хелирлеу;
- Осылайша шетелде АСБ-да фармакотерапия кеңінен қолданылады. Дәстүрлі бағыттағы зерттеулер мен кенет батыл жобалар да бар. Көптеген жұмыстар аутизмнің негізгі симптомдарына тиімді әсер етуге болатынын көрсетеді. Бірақ аутизмнің этиологиясы мен патогенезі белгісіз болғандықтан, оны бастапқы дәрежесінде тоқтату мен алдын алу қиын болатынын мойындау керек, сол себепті балалармен психо-педагогикалық жұмыс нәтижесіз.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Башина В.М., Симашкова Н.В. Аутизм в детстве // Лечение и реабилитация. — М.: Медицина, 2011. — №7. - С. 171-206.
- 2 Козловская Г.В., Калинина М.А., Горюнова А.В., Проселкова М.Е. Опыт применения rispолепта при лечении раннего детского аутизма и шизофрении у детей // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2010. - Т. 1. – С. 88-96.
- 3 Симашкова Н.В. Эсеривная фармакотерапия и реабилитация больных с расстройствами аутистического спектра // Неврология и психиатрия. – 2011. — № 3. — С. 14-22.
- 4 Anagnostou E., Hansen Rl. Medical treatment overview: traditional and novel psychopharmacological and complementary and alternative medications // Curr Opin Pediatr. – 2011. - №23(6). – P. 621-627.
- 5 Andari E., Duhamel J.R., Zolla T., et al. Promoting social behavior with oxytocin in high functioning autism spectrum disorder // Proc Natl Acad Sci USA. – 2010. - №107(9). – P. 4389-4394.
- 6 Anderson L.T., Campbell M., Adams P., et al. The effects of haloperidol on discrimination. – 2008. – 367 p.
- 7 Banaschewski T., Poustka L., Holtmann M. Autism and ADHD across the life span. Differential diagnoses or comoridity? // Nervenarzt. – 2011. - №82(5). – P. 573-580.
- 8 Bradstreet J.J., Smith S., Granpeesheh D. et al. Spirolactone might be a desirable immunologic and hormonal intervention in autism spectrum disorders // Med Hypotheses. – 2007. - №68(5). – P. 979-987.
- 9 Chanizadeh A. Atomoxetine for Treating ADHD symptoms in Autism: a Systematic Review // J Atten Disord. - 2012. - №2. – P. 51-57.
- 10 Charnsil C. Efficacy of atomoxetine in children with severe autistic disorders and symptoms of ADHD: an open-label study // J Atten Disord. – 2011. - №15(8). – P. 684-689.
- 11 Chez M.G., Guido-Estrada N. Immune therapy in autism: historical experience and future directions with immunomodulatory therapy // Neurotherapeutics. – 2010. - №7(3). – P. 293-301.
- 12 Elbe D., Lalani Z. Review of the pharmacotherapy of irritability of autism // J Can Acad Child Adolesc Psychiatry. – 2012. - №21(2). – P. 130-146.
- 13 Frye R.E., Huffman L.C., Elliott G.R. Tetrahydrobiopterin as a novel therapeutic intrvtntion for autism // Neurotherapeutics. – 2010. - №7(3). – P. 241-249.
- 14 Frye R.E., Sreenivasula S., Adams J.B. Traditional and non-traditional treatments for autism spectrum disorders with seizures: an on-line survey // BMC Pediatr. – 2011. - №3. – P. 11-37.
- 15 Goiness P., Van de Water J. The immune system's role in the biology of autism // Curr Opin Neurol. – 2010. - №23(2). – P. 111-117.
- 16 Green J.J., Hollander E. Autism and oxytocin: new developments in translational approaches to therapeutics // Neurotherapeutics. – 2010. - №7(3). – P. 250-257.
- 17 Huffman L.S., Sutcliffe T.L., Tanner I.S., et al. Management of symptoms in children with autism spectrum disorders: a comprehensive review of pharmacologic and complementary — alternative medicine treatments // J Dev Behav Pediatr. – 2011. - №32(1). – P. 56-68.
- 18 Janusonis S. Origin of the blood hyperserotoninemia of autism // Theor Biol Med Model. – 2008. - №3(1). – P. 355-362.
- 19 Kaplan G., McCracken J.T. Psychopharmacology of autism spectrum disorders // Pediatr Clin North Am. – 2012. - №59. – P. 175-187.
- 20 Posey D.J., Erickson C.A., McDougle C.J. Developing drugs for core social and communication impairment in autism // Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. – 2008. - №17(4). – P. 787-794.
- 21 Rugino T.A., Samsoc T.C. Levetiracetam in autistic children: an open-label study // J Dev behave Pediatr. – 2002. - №23(4). – P. 22-30.
- 22 McDougle C.L., Kem D.L., Posey D.G. Case series: use of ziprasidone for maladaptive symptoms in youth with autism // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. – 2002. - №41(8). – P. 921-927.
- 23 McKinney C., Renk K. Atypical antipsychotic medications in the management of disruptive behaviors in children: safety guidelines and recommendations // Clin Psychol Rev. – 2011. - №31(3). – P. 465-471.
- 24 McPheeters M.L., Warren Z., Sathe N. A systematic review of medical treatments for children with autism spectrum disorders // Pediatrics. – 2011. - vol. 127, №5. – P. 1312-1321.
- 25 Rossignol D.A. Novel and emerging treatments for autism spectrum disorder: a systematic review // Ann Clin Psychiatry. – 2009. - №21(4). – P. 213-236.
- 26 <https://rus.azattyq.org/a/shymkent-deti-s-autizmom/28477498.html>
- 27 Stachnik J.M., Nunn-Thompson C. Use of atypical antipsychotics in the treatment of autistic disorder // Ann Pharmacother. – 2007. - №41(4). – P. 626-634.
- 28 Newcomer J.W. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review // CNS Drugs. – 2005. - №19, suppl. 1. – P. 81-93.
- 29 Posey D.J., Puntney J.L., Sasher T.M., et al. Guanfacine treatment of hyperactivity and inattention in pervasive developmental disorders: a retrospective analysis of 80 cases // J Child Adolesc Psychopharmacol. – 2004. - №14(2). – P. 233-241
- 30 Linday L.A. Oral famotidine: a potential treatment for children with autism // Med Hypotheses. – 1997. - №48(5). – P. 381-386.
- 31 Hjeij H., Doyen C., Couprie C., Kaye K., et al. Substitutive and dietic approaches in childhood autistic disorder: interests and limits // Encephale. – 2008. - №34(5). – P. 496-503.
- 32 Zuddas A., Di Martino A., Muglia P., et al. Long-term risperidone for pervasive developmental disorder: efficacy, tolerability, and discontinuation // J Child Adolesc Psychopharmacol. – 2000. - №10(2). – P. 79-90.

**Қ. Құнанбай, А.Қ. Қайрбеков, Е.Ш. Құдабаев, Н.А. Мырзабаева, А.С. Нурмаханова,
Р.И. Туматова, У.А. Сейдақбар**

*Қазақстан Республикасының Медицина Университетінің
Қазақстан Республикасының Медицина Университетінің
Кафедра клиникалық фармакологиясы*

РЕЗУЛЬТАТЫ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С АУТИЗМОМ

Резюме: Аутизм является одной из важных проблем среди народов мира, который стремительно набирает актуальность. Из года в год число детей, страдающих от этого заболевания бурно растет. Данный случай не обошел и нашу страну. Этиология и патогенез данного заболевания неясен, но некоторые нарушения в организме несомненно, доказаны. Влияние на эти же нарушения посредством ЛС, можно лечить некоторые симптомы аутизма. Это и является одной из главных целей психофармакотерапии. В данной научной статье приведены научные исследования, их результаты и современные подходы к лечению с РАС детей в зарубежных, ведущих странах мира. Даны описания лекарственных средств различных групп, также указывается достижения и возможности, недостатки психофармакотерапии аутизма.

Ключевые слова: аутизм, психофармакотерапия, антипсихотики, агрессия, гиперактивность, стереотипия

K. Kunanbai, A.K. Kairbekov, E.Sh. Kudabaeb, R.I. Tumatova, A.S. Nurmakhanova, U.A. Seydakbar
Asfendijarov Kazakh National medical university
Department of Clinical Pharmacology

RESULTS OF PSYCHOPHARMACOLOGICAL STUDIES IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH A AUTISM

Resume: Autism is one of the most important problems among the peoples of the world, which is rapidly gaining relevance. Year after year, the number of children suffering from this disease is growing rapidly. This case did not bypass our country.

The etiology and pathogenesis of this disease is unclear, but some disorders in the body are undoubtedly proven. Affecting these same disorders through drugs, you can treat some symptoms of autism. This is one of the main goals of psychopharmacotherapy. This scientific article presents scientific research, their results and current approaches to treatment of children with RACES in foreign, leading countries of the world. This description of drugs of different groups, you also specify the achievements and possibilities, disadvantages pharmacotherapy of autism.

Keywords: autism, psychopharmacotherapy, antipsychotics, aggression, hyperactivity, stereotype.