

# Персоналізований підхід в терапії психічних розладів: Довгострокові перспективи використання низьких доз психотропних препаратів.

Азізе Асанова

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

**Актуальність.** Незважаючи на те, що протягом останніх десятиліть було розроблено і досліджено велику кількість нових психотропних препаратів, психотерапевтичних та інших методів лікування психічних розладів, стало очевидним, що у багатьох пацієнтів є резистентність до лікування або реакція тільки після неодноразової зміни терапії або її комбінації. Наявність діагнозу психічного розладу як такого стало недостатнім для вибору оптимального методу лікування. В медичній галузі існує новий підхід до лікування психічних розладів - «персоналізований підхід», що дозволить лікувати не «діагноз», а «пацієнта».

**Матеріали і методи.** З метою вивчення перспектив використання низьких доз психотропних препаратів (та їх комбінацій) для досягнення більш ефективних результатів лікування, було проведено контент-аналіз з використанням україномовних та англійських публікацій за останні 15 років. Пошук проводився за базами даних Pubmed, CrossRef.

**Результати.** Найбільш ефективний препарат підбирається лікарем, виходячи з клінічного стану і симптомів пацієнта, однак найважливішим фактором у досягненні успішних результатів є індивідуально підібрана ефективна доза. Своєчасна зміна дози задля досягнення бажаної клінічної відповіді, в поєднанні із запобіганням побічних реакцій, є важливим фактором, що підтримує прихильність пацієнта до лікування.

Зниження дози психотропних препаратів до рівнів, нижче рекомендованих в інструкції по застосуванню, може призвести до значних позитивних результатів за рахунок поліпшення медичного обслуговування в цілому з більш ефективним досягненням терапевтичних результатів, зменшення кількості побічних ефектів і зниження витрат пацієнта.

Персоналізований підхід і розумне використання психотропних препаратів не за призначенням вважається невід'ємною частиною безперервного розвитку науки, що враховує клінічний досвід застосування препаратів.

**Висновки.** Існує необхідність корекції дозування психотропних препаратів до мінімально ефективної дози, яка буде відповідати індивідуальним потребам окремого пацієнта, і сприятиме знаходженню балансу між ефективністю і ризиками розвитку побічних явищ і буде обов'язковою підставою для розвитку ефективного персоналізованого підходу в психіатричній практиці.

Оптимізація дозування психотропного препарату є важливим фактором підвищення ефективності системи охорони здоров'я в цілому.

## **Актуальність**

Прогрес в лікуванні психічних розладів став помітним з розвитком психофармакології та психотерапії. Численні рандомізовані клінічні дослідження підтвердили той факт, що ці методи терапії більш ефективні в порівнянні з плацебо. Незважаючи на те, що протягом останніх десятиліть було розроблено і досліджено велику кількість нових психотропних препаратів, психотерапевтичних та інших методів лікування психічних розладів, стало очевидним, що багато пацієнтів все ще залишаються стійкими до лікування або реагують тільки після неодноразової зміни терапії або її комбінації.

Крім того, що процес підбору терапії займає велику кількість часу, багато пацієнтів також відчувають серйозні побічні ефекти, які негативно впливають на якість їхнього життя і прихильність до того чи іншого методу лікування.

У ситуації що склалася, психіатри та інші фахівці в сфері психічного здоров'я продовжують спиратись на «власний» клінічний досвід роботи з пацієнтами, крім використання загальноприйнятих стандартизованих протоколів та настанов, які часто не є ідеальними, і не враховують всіх особливостей пацієнта (біологічних, психологічних і соціальних).

Така невідповідність виникла в зв'язку з тим, що наявність діагнозу психічного розладу як такого стало недостатнім для вибору оптимального методу лікування. Цей факт одночасно демонструє куди більш складного пацієнта з усім його різноманіттям генів, і їх продуктів, що знаходяться в нерозривному зв'язку з навколишнім середовищем, культуральними особливостями та психологією пацієнта, і грає вирішальну роль у відповіді на лікування [1].

У зв'язку з чим, останні кілька років, в медичній галузі назрів новий підхід до лікування психічних розладів - «персоналізований підхід».

В даний час необхідність такого підходу в психіатрії очевидна. За останні кілька років кількість наукових публікацій на тему персоналізованого підходу до психічного здоров'я зросла. Проте, у цього підходу є прихильники і супротивники. Деякі фахівці вважають, що індивідуальний підхід в лікуванні може бути досягнутим [2,3], інші кажуть про те, що психіатрія не може бути по-справжньому персоналізованою, тому що це може коштувати ще більших людських і матеріальних ресурсів [4].

Нові підходи завжди призводять до суперечностей і протистояння прихильників і супротивників. Виникнення персоналізованого підходу в терапії психічних розладів дозволить вирішити тривалу суперечку між прихильниками «сліпого» дотримання протоколів та інструкцій (по застосуванню психотропних препаратів) і прихильниками «персоналізованого» підходу до терапії пацієнта з урахуванням його біологічних, психологічних і соціальних особливостей.

Персоналізований підхід дозволить лікувати не «діагноз», а «пацієнта». Можливий відступ від запропонованих виробниками інструкцій до фармацевтичних препаратів, значно знизить дистрес психіатра, під час вибору тактики лікування.

У даній статті, в ключі персоналізованого підходу, ми вважаємо за необхідне приділити особливу увагу особливостям використання «малих доз психотропних препаратів» під час лікування психічних розладів.

Багаторічна клінічна практика і спостереження спільно з колегами наштовхнули нас на думку про те, що більш ретельне призначення психотропних препаратів в «Малих дозах» може бути більш ефективним.

Нашим завданням є критичне дослідження багатогранної ролі, яку може зіграти оптимізація дози психотропної речовини на здоров'я пацієнта, в зв'язку з позитивною динамікою росту кількості психічних розладів, і відповідно зростаючим споживанням психотропних препаратів.

За нашими спостереженнями, менше не означає «Гірше або Неефективно», можливо, в довгостроковій перспективі «Краще і більш Ефективно»!

## Методи й матеріали

З метою вивчення перспектив використання низьких доз психотропних препаратів (та їх комбінацій) для досягнення більш ефективних результатів лікування, було проведено контент-аналіз з використанням україномовних та англійських публікацій за останні 15 років. Початковий пошук показав 120 статей (Pubmed, CrossRef) Для аналізу залишилось 43 статті. Пошук англійських статей відбувався по ключовим словам: «personalized therapy», "mental disorders", "low doses", "small doses", "psychotropic medications", "treatment", "off-label psychotropic medications". Пошук україномовних статей відбувався по ключовим словам: «персоналізована терапія», «психічні розлади», «низькі дози», «малі дози», «психотропні препарати», «лікування», «використання психотропних препаратів не за рецептурним призначенням».

## Результати

Психотропні препарати широко призначаються в усьому світі і в Україні зокрема. Найважливішими виробниками оригінальних психотропних препаратів є міжнародні фармацевтичні концерни. Крім того, більшість оригінальних психотропних препаратів проходять багаторічні клінічні дослідження, перш ніж надійдуть у продаж. При цьому вони повинні отримати законодавче схвалення відповідних регламентуючих структур, в країнах, в яких будуть продаватися і використовуватися за призначенням для лікування відповідних груп пацієнтів і відповідних нозологій.

Так, наприклад, в США однією з таких структур є - «Управління з продовольства і медикаментів» (FDA), в країнах європейського союзу - «Європейське агентство з лікарських засобів» (EMA), в Україні - «Держфармкомітет» [5,6]. Незважаючи на те, що у кожного препарату існує пряме призначення, дуже часто психотропні препарати призначаються не за рецептурним призначенням і поза діапазоном рекомендованих доз, особливо якщо не існує ефективною альтернативи для їх застосування, як наприклад в геріатричній або дитячій психіатрії, або ж в тих випадках, коли пацієнт потребує нової терапії свого захворювання при резистентності до основної схеми лікування.

Згідно із законом, виробники не можуть просувати використання препаратів не за прямим призначенням і без вказівки діапазону доз. Проте, наукові дані можуть підтримати застосування не за прямим призначенням і виходу за рамки зазначених в інструкціях доз для досягнення кращих клінічних ефектів. Крім того, регламентуючі структури безпосередньо не регулюють клінічне застосування психотропних препаратів і не обмежують персоналізоване призначення [7].

У той самий час, внесення будь-яких нових доповнень до інструкції лікарського засобу, для розширення його застосування процес тривалий і дуже дорогий, оскільки це знов потребуватиме багаторічних, багатоетапних клінічних досліджень [8]. Це може означати, що існує певний не врахований «ефективний клінічний діапазон доз», між тим, який відображений в інструкції психотропного препарату і його ефективністю в реальній клінічній практиці.

Наприклад, більшість антидепресантів (трициклічні, СИЗС і СІОЗСН) є однаково ефективними

в лікуванні депресії [9]. Те ж саме ми можемо сказати і про іншу групу психотропних препаратів, яка часто призначається - атипіві антипсихотики. Передбачається, що найбільш ефективний препарат підбирається лікарем, виходячи з клінічного стану і симптомів пацієнта, однак найважливішим фактором у досягненні успішних результатів є індивідуально підібрана ефективна доза. Крім того, своєчасна зміна дози задля досягнення бажаної клінічної відповіді, в поєднанні із запобіганням побічних реакцій, є важливим фактором, що підтримує прихильність пацієнта до лікування.

Однак не менш важливим є той факт, що доза психотропного препарату, також, грає важливу роль в широкому спектрі не тільки очевидних, але і прихованих побічних ефектів, таких як зростаючі фінансові витрати пацієнта [10].

Так само надмірне використання необґрунтовано високих доз психотропних препаратів, або їх комбінацій цілком може бути викликане зловживанням, або помилковими переконаннями пацієнтів щодо ефективності і безпеки препаратів в прийнятих дозах.

Знижуючи дозу психотропних препаратів до рівнів, нижче рекомендованих в інструкції по застосуванню, терапевтичні цілі можуть бути не тільки досягнуті, а в деяких випадках навіть перевищені в результаті мінімізації побічних ефектів і, отже, досягнуто більшої прихильності до лікування.

Незважаючи на свій зв'язок з використанням не за прямим призначенням, розумне призначення низьких доз психотропних препаратів може призвести до значних позитивних результатів за рахунок: поліпшення медичного обслуговування в цілому з більш ефективним досягненням терапевтичних результатів, зменшення кількості побічних ефектів і зниження витрат пацієнта.

### **Чим обумовлена необхідність персоналізованого підходу при підборі психотропних препаратів?**

При призначенні ліків вони повинні забезпечувати бажаний терапевтичний результат, зводячи до мінімуму несприятливі побічні ефекти і вартість для пацієнта [11]. Побічні ефекти, дозування, частота і простота введення, а також інші чинники, пов'язані з призначенням режимом, також не повинні порушувати дотримання або перешкоджати дотриманню пацієнтом режиму лікування.

Однак для дійсно більш ефективного лікування психічних розладів, та для комплексного і розумного процесу призначення більш низьких доз психотропних препаратів необхідно враховувати додаткові чинники. (Табл. 1, [12]).

Характеристика	Приклад	Можливі реакції
Шлях введення	Перорально, ін'єкційно, черезшкірно	Медикаменти для місцевого застосування є висококонцентрованими і часто мають надмірне застосування
Сила дози	Кількість речовини в препараті	Основна змінна при оптимізації ефективності лікування; причина прихильності пацієнта до лікування; причина побічних реакцій
Форма дози (включає в себе основну речовину та допоміжні речовини)	Капсули, таблетки, краплі, ін'єкції, спеціальні форми пролонгованої дії та повільного вивільнення і т. д.	Впливає на прихильність і визначає дозування препарату
Режим дозування	Кратність дозування та час прийому протягом дня; враховувати тривалість дії (період напіввиведення)	Перевищена добова доза може викликати передозування; складні схеми погіршують прихильність пацієнта
Тривалість (курс лікування)	Довготривале, короткочасне,	Довготривале лікування створює

Характеристика	Приклад	Можливі реакції
	підтримуюче	ризик надмірного лікування для пацієнтів та сприяє зниженню прихильності до лікування, особливо коли кінцеві результати лікування неочевидні для пацієнта; тривале лікування може потребувати періодичних коригувань дози
Титування (швидкість підвищення від нижчої дози)	Ефект «першої дози»	Може призвести до припинення лікування
Час прийому	Біологічні ритми можуть впливати на ефективність та виведення	Неправильний час прийому може посилити виведення або зменшити ефективність (тим самим потребуючи збільшення дози); циркадні ритми часто контролюють біосинтез багатьох білків, які служать рецепторами лікарських засобів
Складність режиму	Складне, неоднорідне, епізодичне дозування; поліфармація; асинхронне дозування; комбінована терапія;	Медикаментозні взаємодії можуть погіршувати симптоми; пацієнт може плутатись в складних призначеннях, що призводить до недотримання лікування
Фармакокінетичний профіль	Визначає ступінь виведення основної речовини та супутніх метаболітів	Деякі препарати виводяться більш інтенсивно, ніж інші; довгодіючі препарати на відміну від короткодіючих покращують прихильність до лікування.
Органолептичні властивості	Смак і запах	Можуть викликати неприхильність до лікування, особливо у дітей

**Таблиця 1.** Основні характеристики, що відносяться до дозування, які можуть бути оптимізовані для зменшення побічних ефектів психотропних препаратів (модиф. Daughton CG, 2013).

Надмірно призначена кількість препаратів або складні схеми лікування, в результаті поліпрагмазії, можуть сприяти:

1. Розвитку побічних (емоційних, соматичних і поведінкових) реакцій;
2. Розвитку залежності, зловживанню або неправильному використанню;
3. Збільшенню ризику отруєнь (особливо актуально в дитячій та геріатричній практиці);
4. Збільшенню фінансових витрат для пацієнта та охорони здоров'я в цілому;
5. Низькій прихильності з подальшим передчасним припиненням терапії.

Сучасна парадигма, яка існує в психіатрії, зазнає змін - коли лікарі і пацієнти все частіше вдаються до альтернативних підходів у лікуванні, наприклад до психотерапії та інших методів [13, 14].

Незважаючи на різноманітність різних підходів в лікуванні психічних розладів, фармацевтичні препарати все ще розглядаються в якості першої лінії терапії.

Однак для лікування хронічних станів, які вимагають більшого контролю і прихильності до терапії, на відміну від гострих станів, що вимагають швидкого контролю симптомів, важливо розглядати нестандартні підходи. І, можливо, одним з таких підходів, може бути персоналізований підхід, який в підсумку може бути більш ефективним.

## **Що можна зробити для того, щоб оптимізувати процес прийняття рішень при призначенні психотропних препаратів?**

До появи стандартизованих клінічних досліджень, в лікуванні пацієнта лікар, здебільшого, спирався на свій клінічний досвід, і лікування пацієнта залежало швидше від майстерності

лікаря, ніж від науки [15]. Завдяки тому, що клінічні дослідження спираються на багаторічні, багатоетапні тестування препарату, ми все частіше керуємося при призначенні ліків підходом, в результаті якого не завжди пам'ятаємо про індивідуальність пацієнта (його біологічних, психологічних особливостей і соціальних - чинників середовища, які впливають на нього) в зв'язку з чим прагнемо суворо дотримуватись «стандартних» доз, зазначених в інструкціях ліків. Намагаємося лікувати не пацієнта, а підігнати його під стандарти терапії. Крім того, страхова медицина, так само, все частіше нас до цього підштовхує [16].

Багато лікарів помилково вважають, що стандартна доза не повинна коригуватися - для забезпечення терапевтичної ефективності. Іноді лікарі побоюються, що корекція дози може мати юридичні наслідки. Ці побоювання, не цілком обґрунтовані, оскільки стандарти лікування щодо дозування препаратів найбільш часто використовуваних класів лікарських препаратів не встановлено. Наприклад, FDA не забороняє нерегламентоване призначення ліків (одним з аспектів яких є доза), в зв'язку з тим, що вона не регулює практику призначення ліків (контрольовані речовини є винятком) [17].

Фактично, персоналізований підхід і розумне використання психотропних препаратів не за призначенням вважається невід'ємною частиною безперервного розвитку науки, що враховує клінічний досвід застосування препаратів. Завдяки персоналізованому підходу при використанні не за призначенням також грає роль в перепрофілюванні ліків для нових цілей, розширюючи його показання [18]. І в даній статті ми говоримо про альтернативну точку зору, що полягає в тому, що універсальне призначення стандартної дози, як це зазначено в інструкції, залишається незмінним і обов'язково означає, що одна або деякі категорії пацієнтів або окремі пацієнти піддаються надмірному лікуванню. Замість цього, розумніше було б якщо ці категорії пацієнтів отримували більш низькі дози, тому що вони показують більш високий ефект при використанні менших доз, ніж зазначено в інструкції. При цьому персоналізований підхід при лікуванні психічних розладів за своєю суттю передбачає, що лікар може запропонувати регулярне спостереження, яке може бути у формі більш частих відвідувань клініки або регулярних телефонних контактів для моніторингу реакцій пацієнта на більш низьку дозу і продовжувати подальшу титрацію дозування препарату.

## **Чи можливо розумно призначати психотропні препарати, відступаючи від інструкцій?**

Сьогодні багато психотропних препаратів застосовуються не за прямими призначеннями, визначеними інструкціями. Часто, психіатри керуються власним клінічним досвідом при призначенні препаратів, що виходять за рамки зазначених в інструкції, таких як: показання до застосування, дозування, загальна добова кількість, кратність прийому, тривалість, вік.

Особливо обмеження у використанні препаратів не за прямим призначенням, стосуються дітей, підлітків і інших груп населення (наприклад, вагітних жінок), які історично були виключені з клінічних досліджень. І в таких випадках використання препаратів не за прямим призначенням вважається не розумним і не схваленим. Однак щоденна клінічна практика показує іншу реальність: в деяких випадках схвалені препарати викликають побічні реакції починаючи з мінімальних доз, прописаних в інструкції, або ж нерозумна підтримуюча терапія необґрунтовано високими дозами, може призводити до передчасного припинення прийому ліків.

У той же час, практичне використання психотропних препаратів не за прямим призначенням, по суті, відкриває можливість для постійного оновлення більш обмеженої бази даних про препарати, що існувала на момент ліцензування препарату [19]. Крім того, розумне призначення не за інструкцією, розширює клінічні показання для застосування. Зростаюче число публікацій про застосування психотропних препаратів не за прямим призначенням забезпечує доступ до інформації про фактичне використання [20]. Наприклад, більшість антипсихотичних препаратів ліцензується для лікування психозів, але також призначаються

для контролю поведінки при інших психічних розладах не за прямим призначенням. У Великобританії антипсихотичні препарати, такі як галоперидол, арипіпразол мають ліцензію на використання у дітей (при шизофренії, біполярній манії), рисперидон (для розладів поведінки), але такі препарати як оланзапін, кветіапін та амисульпірид застосовуються поза межі у зв'язку з тим, що не ліцензовані для використання у дітей. Антипсихотичні засоби використовуються у дітей віком від 5 до 18 років для корекції поведінки [21]. Крім того побічні ефекти сучасних (атипових) антипсихотичних препаратів включають: збільшення ваги, діабет, ожиріння та серцево-судинні захворювання, підвищують ризик судом та можуть негативно впливати на розвиток дитини. Однак навіть при наявності підтверджуючих доказів для призначення, лікар повинен документувати всі нерегламентовані призначення ліків, щоб мінімізувати юридичні наслідки призначень.

Важливо відзначити, що опублікована література по нерегламентованому призначенню зосереджується переважно на препаратах, які використовуються в невідповідній з інструкцією віковій групі населення [22, 23]. Порівняно мало уваги приділяється використанню психотропних препаратів не за інструкцією щодо дозування препарату.

### **Чи може менша доза психотропного препарату бути більш ефективною?**

На початку 21 століття з'явилося ряд публікацій на тему: «Менше означає більше» про поліпшення показників ефективності охорони здоров'я, за рахунок зменшення надмірного застосування медичної допомоги, наприклад шляхом скорочення (необережного) призначення лікарських засобів [24]. Дослідження проведене (Mojtabai R Olfson M, 2010) у великій та репрезентативній вибірці, 13079 візитів до психіатрів в США між серединою 1990-х та серединою 2000-х років, визначило тенденцію до зростання психотропної поліфармації. Проаналізувавши дані, виявили, що середня кількість препаратів призначених при кожному відвідуванні збільшилась на 40,1 % [25].

Таким чином, говорячи про розумне призначення, все ще розуміють зменшення поліпрагмазії, однак все ще відсутні міркування щодо розумних доз.

Призначення психотропних препаратів може бути не розумним або навіть шкідливим, якщо цілеспрямовано призначати препарат не за призначенням, регламентованим інструкцією, а також при недотриманні параметрів, зазначених в інструкції (наприклад, перевищення зазначених діапазонів доз), при відсутності достатніх доказів. З іншого боку, також не розумним може стати суворе дотримання використання препарату за призначенням.

Особливо актуальне розумне призначення психотропних препаратів в педіатричній, геріатричній практиці і у випадках соматично ослаблених пацієнтів. Систематичний огляд 80 досліджень, опублікованих з січня 2000 по жовтень 2015 року, встановив, що більшість людей похилого віку приймають п'ять і більше ліків на день, і їх лікують відразу декілька лікарів. Більше 50% літніх людей, які приймають багато препаратів, а також дотримуються складних терапевтичних схем, не дотримуються призначеної терапії [26].

Дослідження проведене (Garfinkel Mangin D, 2010), показало, що зниження або припинення поліпрагмазії у літніх пацієнтів не призводить до значних ризиків, а скоріше призводить до зниження смертності, поліпшення здоров'я та якості життя [27].

Іншим яскравим прикладом є дослідження (Levinson, 2011), в якому задокументовано поширене необережне та не за призначенням використання атипових антипсихотичних препаратів в будинках для людей похилого віку. В цьому дослідженні було виявлено непотрібне використання антипсихотичних препаратів, не за показанням, або перевищувались дози та тривалість лікування, що свідчить про те що пацієнти піддавалися непотрібним ризикам, а система охорони здоров'я була обтяжена додатковими витратами [28].

У деяких випадках призначення більш низьких доз може сприяти більшій прихильності до терапії, роблячи препарат більш доступним за ціною. Також відомо, що велика прихильність до терапії, зменшує хроніфікацію хвороб, зменшує частоту загострень і відповідно веде до зниження загальних витрат на охорону здоров'я.

За даними дослідження (Cascade E. 2007), 45 % атипсових антипсихотичних препаратів призначають пацієнтам у віці від 40 до 64 років, 24 % антипсихотичних препаратів застосовують пацієнти віком від 18 до 39 років. На дві інші вікові групи пацієнтів, які не досягли 18 та  $\geq 65$  років, припадало на 14% та 17% антипсихотичних препаратів відповідно [29].

Використання антипсихотичних препаратів, що не застосовуються для пацієнтів, є суперечливим через обмежену доказову базу, а також потенціал виникнення побічних реакцій. Діти та люди похилого віку - це дві групи ризику, для яких антипсихотичні препарати можуть бути корисними і потенційно небезпечними.

Фармацевтичні компанії обмежують маркетингові використання своїх препаратів, дозволених лише для дорослих, в педіатричній практиці, а також використання не за прямим призначенням. Тим не менш, препарати широко використовуються, а потенційний ризик є значним. Поточне використання цих засобів у дітей, підлітків та людей похилого віку слід ретельно продумати з точки зору потенційного ризику та користі. Додаткові дослідження у формі контрольованих клінічних випробувань за участю дітей, підлітків та людей похилого віку повинні бути проведені за ознаками, які демонструють значну перспективу для пацієнта.

### **Яким чином, дозування психотропного препарату може впливати на розвиток побічних явищ?**

Іноді в клінічній практиці ми спостерігаємо реакцію, коли призначена нами доза препарату виявляється надмірною. Іноді розвиток побічних реакцій може бути пов'язаний з індивідуальними біологічними особливостями пацієнта. Наприклад, така реакція може бути викликана швидким накопиченням препарату, в результаті активного зв'язування з білками плазми крові. Персоналізований підбір мінімальної дози, нижчої від мінімальної дози вказаній в інструкції (  $\frac{1}{2}$  або  $\frac{1}{4}$  від мінімальної дози) може запобігти небажаній реакції.

Більш висока, ніж необхідно, доза також може призвести до побічних реакцій, достатніх для того, щоб викликати порушення поведінки і неадекватні емоційні реакції, які можуть спричинити припинення терапії.

Наприклад, некоректно підібрана доза антидепресанту, або антипсихотичного засобу може призвести до посилення і так наявної симптоматики (психічної та соматичної), що так само призводить до різкого припинення прийому або недотримання режиму. У зв'язку з чим, ефект «першої дози» є вкрай важливим для багатьох психотропних препаратів [30].

Зайва висока доза може також призводити до появи побічних реакцій, які помилково приймають за окремі супутні захворювання, і вводять лікаря в оману, приводячи до поліпрагмазії і призначення додаткових препаратів, для поліпшення стану пацієнта, проте призводять, навпаки, до погіршення. Часто, початок психотропної терапії може викликати занепокоєння, симптоми якого можна прийняти за супутні стани або захворювання.

Невиправдано висока доза препарату також може призвести до того, що пацієнт може намагатися самостійно підбирати дозу до більш низької ефективної дози (наприклад, шляхом дроблення таблеток, або менш частого прийому), хоча в кінцевому підсумку це може призвести пацієнта до правильно підібраної дози [31].

Недотримання режиму прийому препарату або різке його припинення може спонукати лікаря



змінити призначений препарат на інший (хоча побічне явище було викликане не неправильно підібраним препаратом, а неадекватно підбраною дозою). Нарешті, посилення і так наявних симптомів (психічних і соматичних), викликане надмірною дозою, може породити недовіру до лікаря, пошук нового фахівця або альтернативних методів лікування.

## **Що ми маємо на увазі, коли призначаємо «низькі» дози психотропного препарату?**

Для того, щоб уникнути плутанини в розумінні терміну «низька доза», важливо розрізняти два його різних значення. Одне включає в себе найнижчу, і має на увазі нижче допустимого діапазону, інше - найменшу дозу зазначену в інструкції препарату.

Клінічний досвід показує, що дозування багатьох психотропних препаратів можуть бути знижені при збереженні терапевтичної ефективності. У той же час виникають ситуації, коли зниження дози не є розумною ідеєю, а дотримання дозування, зазначеного в інструкції по застосуванню, є цілком розумним. Особливо в ситуаціях, коли існує загроза життю, або у випадках, коли зростає вірогідність виникнення токсичних або небажаних явищ (наприклад, токсичні ефекти Літію при перевищенні терапевтичного діапазону доз) експериментувати з титруванням вгору або вниз неприпустимо [32]. Навпаки використання низьких доз може бути неприйнятним в гострих і невідкладних ситуаціях, коли потрібна негайна терапевтична відповідь. Прикладами можуть служити невикористання малих доз при невідкладних станах в психіатрії [33].

У певних критичних ситуаціях вищі, ніж зазвичай, дози можуть бути розумними на самому початку терапії для швидкого підвищення рівня препарату в плазмі крові. У деяких ситуаціях дози, що перевищують дози, вказані в інструкції, можуть бути більш ефективними, наприклад - протиепілептичні препарати, які призначаються для контролю судом [34].

Навіть коли на початку терапії потрібні стандартні дози або максимальне дозування, то подальше «титрування вниз» може бути доцільним для більш тривалого лікування. Або ж «титрування вниз» може в кінцевому підсумку показати, що ліки більше не потрібні, або можуть бути ефективно використані для підтримуючої терапії в меншій від заявленої в інструкції мінімальній дозі.

Для деяких психотропних препаратів використання більш низьких доз може бути більш обґрунтованим на початку терапії, особливо при хронічних, або легких станах, які не потребують невідкладного втручання. Одним з таких прикладів, який викликає явно надмірне призначення ліків, є депресія легкого або помірного ступеня [35], коли розумне призначення може включати початок терапії низькими дозами антидепресантів і тільки потім, якщо необхідно, подальше титрування.

Іншим прикладом надмірного призначення ліків може стати межовий розлад особистості. Цей розлад пов'язаний з довгостроковими несприятливими наслідками, які включають стійкі функціональні порушення, велике навантаження на сім'ю, коморбідні психосоматичні захворювання, передчасну смертність, включаючи 8% самогубств. Люди з межовим розладом особистості потребують лікування протягом тривалого часу. Наприклад в Австралії лікування межового розладу найдорожче і займає друге місце після шизофренії. Психотерапевтичне лікування є основною терапією, але доступність такого лікування обмежена. Незважаючи на ефективність психотерапевтичного лікування, часто зберігаються такі психопатологічні симптоми як депресія та тривога. Крім того, завжди простіше надавати рецепти, ніж психотерапевтичне лікування [36].

Також доступні методи для прогнозування ефективних доз препаратів на основі особистої фармакокінетики пацієнта [37].

У деяких ситуаціях, коли необхідно збільшити дозу препарату, можливо використовувати інший ефективний спосіб. Наприклад, використовувати психотропні препарати з однієї групи (два нейрореплетика в меншій дозі), але з різними механізмами дії.

Цікавим дослідженням в напрямку персоналізованого підходу до лікування психічних розладів є вивчення біомаркерів, які відображають хворобу. Пацієнти, у яких абсолютні значення мРНК вище запропонованих, можуть бути спрямовані вже на початкових етапах терапії до лікування більш потужними антидепресантами, включаючи додавання інших антидепресантів або протизапальних препаратів. Ідентифікація біомаркерів, які прогнозують реакцію на лікування, має вирішальне значення для зменшення соціальних та економічних збитків від депресії та покращення якості життя пацієнтів [38].

Альтернативно, низька доза в поєднанні зі змінами в способі життя і іншими формами поведінки (наприклад, здорове харчування, фізичні вправи, або уникнення ризикованої поведінки, такої як куріння або вживання алкоголю), часто є ефективним підходом до лікування, хоча зазвичай більш складним для пацієнта. В **Таблиці 2** наведені особистісні характеристики пацієнта, які можуть впливати на дозування психотропних препаратів.

Характеристика	Приклад	Можливі реакції
Індивідуальні фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості	Генетичний поліморфізм визначає прискорений або уповільнений метаболізм; чутливість або нечутливість до препарату	Можуть призвести до посиленого, зменшеного або іншим чином непотрібного виділення біоактивних хімічних речовин в залежності від речовини
Прихильність та дотримання лікування	Недотримання схеми лікування; спричиняє різноманітну поведінку – від цілеспрямованого дотримання лікування до несвідомого припинення лікування	Дотримання та прихильність до лікування є одними з основних факторів, що обумовлюють частоту та тяжкість побічних реакцій, що призводять до передозування або залежності.
Поліфармація	Надмірна кількість різних медикаментів, що використовуються для декількох станів; може бути результатом багаторазової монотерапії або комбінованої терапії; може бути результатом прийому призначень декількох лікарів	Надмірна кількість ліків сприяє недотриманню та припиненню терапії; ефективна комунікація між лікарем і пацієнтом може зменшити частоту поліфармації
Дієта, харчування, зв'язок з прийомом їжі	Алкоголь, нікотин	Взаємодія лікарських речовин та поживних речовин впливає на фармакокінетику та фармакодинаміку, знижуючи ефективність або спричиняючи побічні реакції – все це призводить до не дотримання лікування
Соматичний стан	Ниркова, печінкова, легенева, серцево-судинна дисфункція	Порушена функція може глибоко впливати на виведення ліків
Стать, вік, раса, етнічна приналежність, вага тіла	Основні показники, що впливають на фармакодинаміку та фармакокінетику дози	Діти та люди похилого віку можуть бути незвичними вимагають менші дози
Біомаркери специфічного психічного захворювання	Абсолютні значення мРНК	Дозволяє припустити прогноз захворювання і визначити ефективну тактику лікування

**Таблиця 2.** Характеристики пацієнта які можуть впливати на дозування психотропного препарату (модиф. Daughton CG, 2013)

## У чому перевага призначення більш низьких доз психотропних препаратів?

Не всі лікарі знають про переваги, призначення низьких доз психотропних препаратів. Велика

кількість побічних явищ, порушення якості життя, і як наслідок менша прихильність до терапії, як правило відбуваються в результаті неоптимального призначення ліків, і в той же час призначення більш низьких доз може стати більш ефективним терапевтичним рішенням.

Призначення більш низьких доз може бути корисним як для пацієнта (зменшення фінансових витрат в результаті призначення більш низьких доз, зменшення побічних реакцій), так і для лікаря (поліпшена терапевтична ефективність) [39].

За даними FDA, рекомендовані для застосування дози для багатьох лікарських препаратів, найчастіше в майбутньому коригуються в сторону зменшення. Наприклад, оцінка 71% нових молекулярних речовин, затверджених FDA за період з 1980 року по 1999 рік, показали, що 21% пізніше зазнали змін у дозуванні. Із 73 змінених - 79% були скориговані в сторону зменшення. Більшість з них, 27%, склали психотропні препарати. [40].

Одним з очевидних факторів, мотивуючих до початку лікування більш низькими дозами, є лікарські засоби з дуже вузьким терапевтичним діапазоном, де терапевтичні ефекти і токсичність тісно пов'язані з кривою доза-відповідь.

Не дивлячись на це, використання більш низьких доз має багато потенційних переваг. Часто від нашої уваги приховуються такі переваги як: розширення прав і можливостей пацієнтів, що дозволяють заохочувати пацієнта до самостійного титрування до найнижчих ефективних доз. Це, в свою чергу, може викликати прихильність пацієнта до лікування, відчуття більшої безпеки, і в кінцевому результаті досягненню терапевтичних цілей. Крім того, важливо пам'ятати про те, що, призначаючи достатньо низькі дози психотропних препаратів, частина дії препарату може бути викликана ефектом плацебо внаслідок ефективної комунікації лікаря і пацієнта [41].

### **Деякі приклади лікарських засобів, які підтверджують терапевтичну ефективність низьких, більш низьких, або субтерапевтичних доз психотропних препаратів.**

В статті приведено багато прикладів щодо ефективності та переваг лікування низькими дозами, включаючи той факт, що «менше може бути краще».

Окремі класи психотропних препаратів привертають увагу у зв'язку з потенційною терапевтичною важливістю використання більш низьких доз. Найчастіше призначуваними психотропними препаратами є антидепресанти [42].

Огляд літератури щодо використання СІЗЗС сімейними лікарями, неврологами та психіатрами для лікування депресії від легкого до середнього ступеня, вказує на суперечливість у відношенні доз. СІЗЗС часто призначають у початкових або підтримуючих дозах нижче самої низької бажаної дози - часто в запропонованих субтерапевтичних дозах [43]. Фактичні дані часто показують незначний додатковий терапевтичний ефект від СІЗЗС в порівнянні з плацебо при легкому та помірному депресивному розладі, тоді як обидва методи лікування дають значну користь у порівнянні з відсутністю лікування. У цій ситуації лікування низькими дозами препаратів може служити практичною реалізацією прихованого лікувального ефекту плацебо, викликаного лікуючим лікарем, і в той же час також може використовуватись для того, щоб уникнути побічних ефектів від використання звичайних доз.

### **Висновки**

1. Необхідна корекція дозування психотропного препарату до мінімально ефективної, яка буде відповідати індивідуальним потребам окремого пацієнта, і сприяти знаходженню балансу між ефективністю і ризиками розвитку побічних явищ і бути

обов'язковою підставою для розвитку ефективного персоналізованого підходу в психіатричній практиці.

2. Персоналізований підбір дози психотропного препарату також дозволяє поліпшити терапевтичні результати, одночасно знижуючи частоту побічних реакцій і зменшуючи фінансові витрати пацієнта.
3. Оптимізація дозування психотропного препарату є важливим фактором підвищення успішності лікування, покращення прихильності до нього, а також підвищення якості психіатричної допомоги та життя хворого.
4. Отримані результати підкреслюють, що терапевтичні схеми і протоколи є важливими, але недосконалими посібниками для лікарів при прийнятті рішень про призначення препарату. Це особливо важливо в психіатрії, враховуючи, що діагностичні схеми, які лежить в їх основі, не завжди точні.
5. Однією з важливих проблем є той факт, що при проведенні клінічних досліджень психотропних препаратів компанії використовують стандартизовані діагностичні методики, які не враховують всіх індивідуальних особливостей пацієнта.
6. Без доступу до поточних даних про ефективність низьких доз, не ефективно лікування пацієнта очевидне. Для цього буде потрібно значно поліпшити поширення серед лікарів даних щодо нових досліджень ефективності низьких доз.
7. Крім того, психіатр або інший фахівець в сфері психічного здоров'я, який виписує рецепт не повинен забувати, що кожен з виписаних їм препаратів може мати непередбачені побічні ефекти, які можуть виходити за рамки охорони здоров'я і переходити в площину юридичної відповідальності.

## Додаткова інформація

### Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів.

### Посилання

1. Asanova A, Khaustova O. Typical difficult situations in doctor-patient interactions. *Psychosomatic medicine and general practice*. 2018;3(3):1-12. doi:<https://doi.org/10.26766/pmgp.v3i3.125>
2. Ozomaro U, Wahlestedt C, Nemeroff C. Personalized medicine in psychiatry: problems and promises. *BMC Med*. 2013;11. doi:<https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-132>
3. Menke A. Precision pharmacotherapy: psychiatry's future direction in preventing, diagnosing, and treating mental disorders. *J Pharmgenomics Pers Med*. 2018;11:211-22. doi:<https://doi.org/10.2147/PGPM.S146110>
4. Alda M. Personalized psychiatry: many questions, fewer answers. *Psychiatry Neuroscience*. 2013;38(6):363-5. doi:<https://doi.org/10.1503/jpn.130221>
5. *European Medicines Agency and US Food and Drug Administration Strengthen Collaboration in Pharmacovigilance Area*. European Medicines Agency; 2014.
6. *On Approval of the Statute of the State Enterprise "State Pharmacological Center" Of the Ministry of Health of Ukraine Order of July 10, 2008 N 149-O*. MHU; 2008.
7. Khanra S, Das B. Off-label Psychotropics Use: Isn't it Now an Inevitable and a "Norm" in Psychiatry? *Indian J Psychol Med*. 2018;40(4):390-1. doi:[https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM\\_563\\_17](https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_563_17)
8. Stafford R. Regulating off-label drug use—rethinking the role of the FDA. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(14):1427-9. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmp0802107>
9. *Depression: How Effective Are Antidepressants*. IQWiG; 2015.
10. Huskamp H. Pharmaceutical cost management and access to psychotropic drugs: The US context. *Int J Law Psychiatry*. 2005;28(5):484-95. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijlp.2005.08.004>

11. Mitchell A, Selmes T. Why don't patients attend their appointments, Maintaining engagement with psychiatric services. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2007;13(6):423-34. doi:<https://doi.org/10.1192/apt.bp.106.003202>
12. Daughton C, SueRuhoy I. Lower-dose prescribing: Minimizing "side effects" of pharmaceuticals on society and the environment. 2013;443(15):324-337. doi:<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.10.092>
13. Hyland M. A tale of two therapies: psychotherapy and complementary and alternative medicine (CAM) and the human effect. *Clin Med*. 2005;5:361-7. doi:<https://doi.org/10.7861/clinmedicine.5-4-361>
14. Lake J, Turner M. Urgent Need for Improved Mental Health Care and a More Collaborative Model of Care. *Perm J*. 2017;21:17-024. doi:<https://doi.org/10.7812/TPP/17-024>
15. Bloch S. The art of psychiatry. *World Psychiatry*. 2005;4(3):130-4.
16. Woolf S, Grol R, Hutchinson A. Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ*. 1999;318(7182):527-30. doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.318.7182.527>
17. Rosoff P, Coleman D. The case for legal regulation of physician's off label prescribing. *Notre Dame Law Review*. 2011;86:649-92.
18. Gardner D. Competent Psychopharmacology. *Can J Psychiatry*. 2014;59(8):406-11. doi:<https://doi.org/10.1177/070674371405900802>
19. O'Brien P, Cummings N, Mark TO-LP of PM, 2005-2013: AE of PI. *Psychiatr Serv*. 2017;68(6):549-58. doi:<https://doi.org/10.1176/appi.ps.201500482>
20. Pies R. Should Psychiatrists Use Atypical Antipsychotics to Treat Nonpsychotic Anxiety? *Psychiatry (Edgmont)*. 2009;6(6):29-37.
21. Brophy S, Kennedy J, Fernandez-Gutierrez F. Characteristics of Children Prescribed Antipsychotics: Analysis of Routinely Collected Data. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018;28(3):180-91. doi:<https://doi.org/10.1089/cap.2017.0003>
22. Varma S, Sareen H, Trivedi J. The Geriatric Population and Psychiatric Medication. *Mens Sana Monogr*. 2010;8(1):30-51. doi:<https://doi.org/10.4103/0973-1229.58818>
23. Xu Y. 'Less is more' in the Chinese context. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2015;27(6):371-3. doi:<https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.215106>
24. Paris J. *The Use and Misuse of Psychiatric Drugs, an Evidence-Based Critique*. John Willey&Sons Ltd; 2010.
25. Mojtabai R, Olfson M. National Trends in Psychotropic Medication Polypharmacy in Office-Based Psychiatry. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(1):26-36. doi:<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.175>
26. Pérez-Jover V, Mira J, Carratala-Munuera C, et al. Inappropriate Use of Medication by Elderly, Polymedicated, or Multipathological Patients with Chronic Diseases. *J Environ Res Public Health*. 2018;15(2). doi:<https://doi.org/10.3390/ijerph15020310>
27. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility Study of a Systematic Approach for Discontinuation of Multiple Medications in Older Adults: Addressing Polypharmacy. *Arch Intern Med*. 2010;170(18):1648-54. doi:<https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.355>
28. Levinson D. *Testimony before the United States Senate Special Committee on Aging "Overprescribed: The Human and Taxpayers' Costs of Antipsychotics in Nursing Homes"*. Dirksen Senate; 2011.
29. Cascade E, Kalali A, Citrome L. Antipsychotic Use Varies by Patient Age. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007;4(7):20-3.
30. Stroup T, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*. 2018;17(3):341-56. doi:<https://doi.org/10.1002/wps.20567>
31. Semahegn A, Torpey K, Manu A. Psychotropic medication non-adherence and its associated factors among patients with major psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2020;9(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s13643-020-1274-3>
32. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord*. 2016;4(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s40345-016-0068-y>
33. Chaban O, Khaustova O, Omelianovych V. *Emergency Care in Psychiatry and Narcology: Monograph*. Publishing House Knyha; 2019.
34. Perucca E. Extended-Release Formulations of Antiepileptic Drugs: Rationale and

- Comparative Value. *Epilepsy Curr.* 2009;9(6):153-7.  
doi:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19936129/>
35. Díaz-Caneja C, Espliego A, Parellada M, Arango C, Moreno C. Polypharmacy with antidepressants in children and adolescents. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(7):1063-82. doi:<https://doi.org/10.1017/S1461145712001265>
  36. Chanen A, Thompson K. Prescribing and borderline personality disorder. *Aust Prescr.* 2016;39(2):49-53. doi:<https://doi.org/10.18773/austprescr.2016.019>
  37. Green B, Korell J, Remmerie B. Optimizing Antipsychotic Patient Management Using Population Pharmacokinetic Models and Point-of-Care Testing. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017;6(9):573-5. doi:<https://doi.org/10.1002/psp4.12212>
  38. Cattaneo A, Ferrari C, Uher R, et al. Absolute Measurements of Macrophage Migration Inhibitory Factor and Interleukin-1 $\beta$  mRNA Levels Accurately Predict Treatment Response in Depressed Patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2016;19(10). doi:<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw045>
  39. Ingersoll K, Cohen J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. *J Behav Med.* 2008;31(3):213-24. doi:<https://doi.org/10.1007/s10865-007-9147-y>
  40. McCormack J, , Allan G. Is bigger better, an argument for very low starting doses. *CMAJ.* 2011;183(1):65-9. doi:<https://doi.org/10.1503/cmaj.091481>
  41. Kampermann L, Nestoriuc Y, Shedden-Mora M. Physicians' beliefs about placebo and nocebo effects in antidepressants – an online survey among German practitioners. 2017;12(5). doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178719>
  42. Coupland C, Hill T, Morriss R. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in people aged 20–64 years: cohort study using a primary care database. *BMC Medicine.* 2018;16(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12916-018-1022-x>
  43. Berney P. Dose-response relationship of recent antidepressants in the short-term treatment of depression. *Dialogues Clin Neurosci.* 2005;7(3):249-62.