

РИСПЕРИДОН ОРГАНИКА

антипсихотическое средство (нейролептик)

Купирование острых приступов
и длительная поддерживающая терапия:

- **острой и хронической шизофрении
и других психотических расстройств;**

Вспомогательная терапия:

- **поведенческих расстройств
у подростков с 15 лет и взрослых**

пациентов (со сниженным интеллектуальным
уровнем или задержкой умственного развития,
в случаях, преобладания деструктивного поведения
в клинической картине болезни).

- **в качестве стабилизатора настроения
при лечении маний, в случаях
биполярных расстройств.**



Для корреспонденции

Ястребов Денис Васильевич – сотрудник отделения новых средств и методов терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского Минздрава России»

Адрес: 119991, г. Москва, Кропоткинский пер., д. 23
 Телефон: (495) 637-17-21
 E-mail: dvystrebov@gmail.com

Д.В. Ястребов

Антипсихотическая терапия с использованием атипичных нейролептиков

Antipsychotic therapy
 with atypical antipsychotics
 D.V. Yastrebov

In a review article discusses aspects of antipsychotic therapy with atypical antipsychotic risperidone and tactics discussed its purpose and consistent management of patients.

Key words: antipsychotic therapy, atypical antipsychotics, risperidone

ФГБУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского Минздрава России», Москва
 The Serbsky Research Centre of Social and Forensic Psychiatry, Moscow

В обзорной статье рассматриваются аспекты антипсихотической терапии с использованием атипичного антипсихотического препарата рисперидона и обсуждается тактика его назначения и последовательного ведения пациентов.

Ключевые слова: антипсихотическая терапия, атипичные нейролептики, рисперидон

Формирование современного понимания роли антипсихотической терапии и тактики ее проведения

Первый препарат антипсихотического действия (нейролептик) хлорпромазин был разработан в 1950 г. лабораторией Rhone-Poulenc. Внедрение хлорпромазина фактически положило начало эре психофармакологии. Несмотря на последующую разработку многочисленных новых препаратов, он продолжает применяться до настоящего времени. Успех хлорпромазина привел к появлению других препаратов сходной (фенотиазиновой) структуры. Ни один из них не превосходил хлорпромазин в отношении основного действия, однако все эти препараты отличались профилями дополнительных и побочных эффектов.

Существенный вклад в разработку антипсихотических препаратов внес бельгийский фармаколог Пауль Янссен. В феврале 1958 г. он синтезировал производное бутирофенона – эталонный нейролептик галоперидол, за которым в течение ряда лет последовала разработка более 10 других препаратов антипсихотического действия. В их числе: галоперидол-деканоат (депонированная форма), флюшиприлен, пимозид и рисперидон.

В отличие от хлорпромазина, открытие галоперидола не было случайным: по словам П. Янссена, идея родилась после того, как он наблюдал интоксикационные психозы у спортсменов, принимавших в качестве допинга амфетамин. Результатом этого был целенаправленный поиск соединений с противоположными амфетамину свойствами, что, по его мнению, должно было помочь пациентам с бредом и галлюцинациями [30].

Термин «нейролептики» (нейролептические средства) был предложен еще в 1967 г., когда разрабатывалась первая классификация психотропных препаратов. Им обозначали средства, предназначенные для лечения тяжелых заболеваний ЦНС (психозов) и вызывающие характерные побочные (нейролептические) эффекты. В последнее время предложено вместо этого термина использовать более предпочтительный – «антипсихотические препараты», поскольку нейролептический синдром является не основным, а нежелательным эффектом, осложняющим основное терапевтическое действие и свойственным лишь первым представителям этой группы лекарственных средств.

Собственно антипсихотическое действие нейролептиков связывается с блокадой D₂-дофаминовых рецепторов в мезолимбической и мезокортикальной областях мозга. Наряду с основным терапевтическим действием антипсихотические препараты обладают и рядом побочных эффектов, связанных с блокадой дофаминергической передачи в тех областях, которые отвечают за неврологические и нейроэндокринные эффекты. Так, блокада дофаминовых рецепторов в экстрапирамидной системе ведет к развитию нежелательных эффектов в виде экстрапирамидных расстройств (ЭПС): паркинсонизм, акатизия, повышение мышечного тонуса, остшая и поздняя дискинезии, наблюдавшихся более чем в 60% случаев при лечении типичными антипсихотиками. Аналогичное действие на тубероинфундабулярные дофаминергические проводящие пути в системе «гипоталамус–гипофиз» приводит к повышению уровня пролактина в крови, что вызывает такие нарушения, как гинекомастия, галакторея, нарушения менструального цикла и половые дисфункции.

В соответствии с такими особенностями действия первоначальная тенденция к назначению нейролептиков в высоких дозах приводила к выраженным и разнообразным ЭПС: не только в виде осложнений, отмечаемых с самого начала терапии, но и в виде так называемой поздней дискинезии, появляющейся отсроченно после длительного курса нейролептической терапии). Для минимизации этих рисков потребовалась разработка тактики назначения антипсихотической терапии.

Впервые определение эффективной дозы было дано Н. Haase и Р. Janssen [18], предложившими использовать в качестве базового критерия начала

нейролептического действия препарата появление инициальных неврологических симптомов, таких как изменение почерка пациента. Так было введено понятие «минимальной эффективной дозы», которая оказывает достаточное терапевтическое воздействие и снижает риск развития развернутых побочных эффектов [18].

Оправданность такого подхода впоследствии была подтверждена с помощью лабораторных и инструментальных фармакологических методик [23]. Было показано, что для антипсихотических препаратов характерен феномен так называемого антипсихотического порога, ниже которого антипсихотическое действие не реализуется и проявляются лишь неспецифические эффекты – снотворный, седативный и противотревожный или, напротив, активирующий и растормаживающий (рис. 1). Для развития антипсихотического действия необходимо достижение уровня блокады дофаминергической активности не менее чем на 60–65% (это касается в первую очередь рецепторов D₂-типа). При этом гиперпролактинемия возникает при блокаде 75% и более рецепторов; экстрапирамидные расстройства – при блокаде 80% и более. Таким образом, получающийся диапазон (блокада 60–80% дофаминовых рецепторов) составляет так называемое терапевтическое окно, в которое при их назначении необходимо уложиться для достижения требуемого действия, с одной стороны, и предотвращения побочных эффектов – с другой [10]. Это положение является наиболее актуальным в отношении антипсихотических препаратов первого поколения, например, галоперидола.

Основной профиль клинического действия антипсихотических препаратов позволяет устраниить разнообразную продуктивную психотическую симптоматику и многие проявления шизофрении, в первую очередь позитивную симптоматику (брех, галлюцинации). Антипсихотические препараты второго поколения, называемые атипичными, в дополнение к основному действию также способны влиять на некоторые негативные симптомы: социальная апатия, эмоциональное оскудение, аутизм. Терапевтическое действие антипсихотических препаратов состоит из ряда эффектов, каждый из которых проявляется на определенном этапе лечения: с момента начала (непосредственные эффекты) или на более поздних этапах (отсроченные эффекты) [1, 2] (рис. 2).

Большинство антипсихотических препаратов не только действует на дофаминовые рецепторы, но и блокируют рецепторы других нейромедиаторных систем: серотониновой, гистаминовой, адреналиновой, ацетилхолиновой и ряда других. С некоторыми из этих свойств связан ряд общих побочных эффектов, регистрируемых при их назначении.

Поскольку способность воздействовать на те или иные рецепторы выражена у антипсихотических

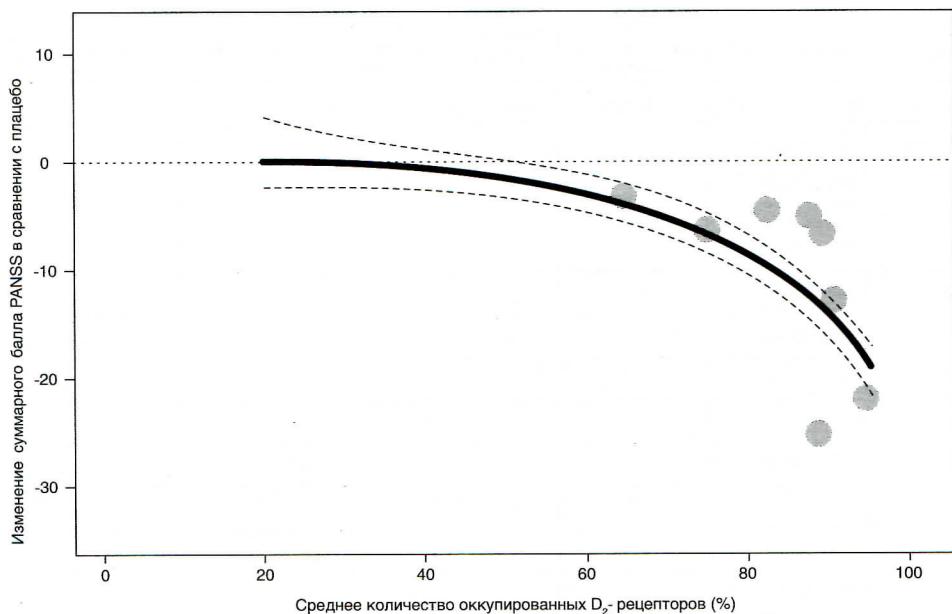


Рис. 1. Корреляция между клиническим эффектом антипсихотической терапии (суммарный балл шкалы PANSS) и количеством оккупированных D₂-рецепторов при назначении рисперидона [15]

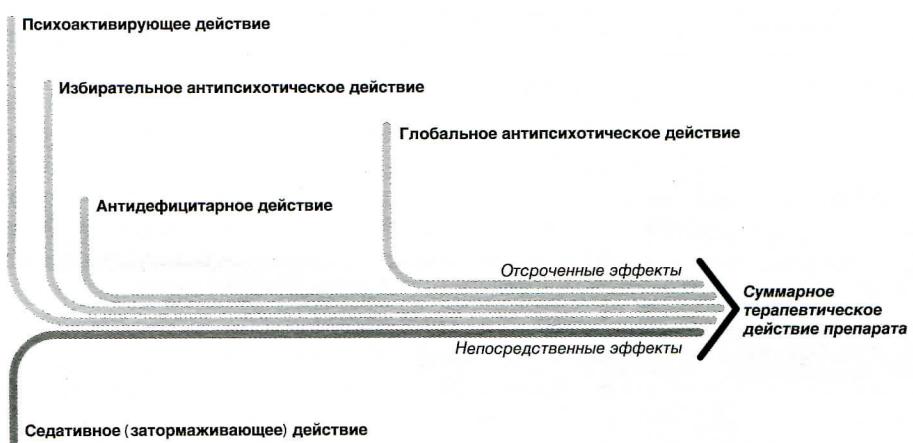


Рис. 2. Терапевтическое действие антипсихотических препаратов [1, 2]

препаратов в разной степени, каждому из них свойственен свой профиль основного терапевтического действия и побочных эффектов (рис. 3, 4).

Атипичные антипсихотические препараты

Уже первое десятилетие использования нейролептиков показало, что их применение сталкивается с целым рядом ограничений. Помимо нежелательных соматотропных эффектов, гормональных и экстрапирамидных нарушений существенным недостатком этих препаратов было то, что общая доля пациентов с удовлетворительным ответом на терапию находилась на уровне примерно 40%; еще

в 30% случаев ответ мог быть расценен лишь как частичный. В случаях лекарственной резистентности эффективность последующих курсов терапии также была невысокой [22].

Создание препаратов, лишенных этих недостатков, считалось насущной необходимостью, так как позволило бы использовать их в большем диапазоне дозировок, при этом избежав назначения корректирующей терапии.

Поиск в этом направлении привел фармакологов к синтезу соединений, обладавших свойствами, иными, чем у традиционных производных фенитиазина. Первым из этих препаратов был клозапин. Особенностью, отличающей его от всех других известных к этому времени нейролептиков,

Класс соединения	Представитель	Анти-психотическое действие	Седативный эффект	Экстрапирамидные нарушения	Антихолинергические эффекты	Увеличение уровня пролактина	Прибавка массы тела
Типичные антипсихотические препараты (первого поколения, или нейролептики)							
Фенотиазины	Хлорпромазин, перфеназин, перициазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин	+++/+++	+++	++	++	++/+++	++
Бутирофеноны	Галоперидол	+++	++	+++	+++	++	+
Атипичные антипсихотические препараты (второго поколения)							
Бензамиды							
	Сульпирид	++	-	+	-	++	+
	Амисульприд	++	-	+	-	++	+
Бензизоксазолы							
	Рисперидон	+++	+	+	+	+	+
	Палиперидон	+++	+	+	+	+	+
Дибензо-диазепины							
	Клозапин	+++	+++	-	++	-	+++
	Оланzapин	+++	++	-	+	-	+++
	Кветиапин	+++	++	-	-	-	+

Рис. 3. Основные препараты антипсихотического действия и их характеристики

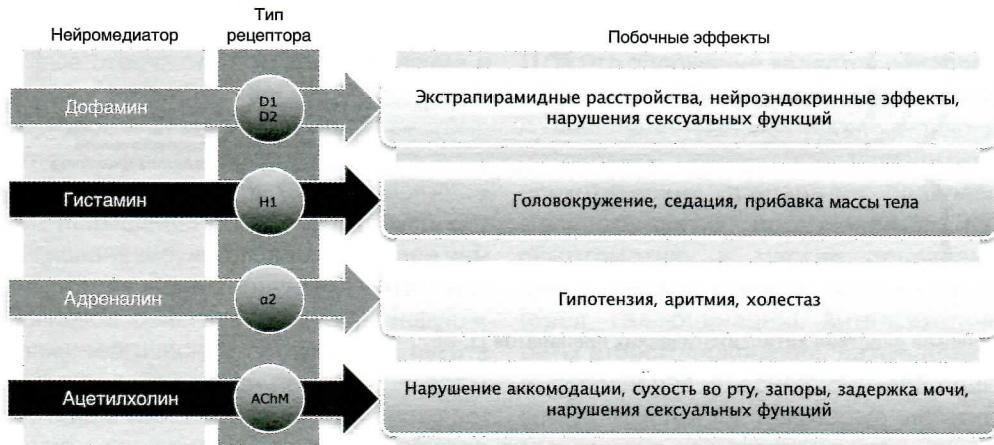


Рис. 4. Побочные эффекты антипсихотических препаратов

было отсутствие каталептического эффекта. И хотя именно такого рода действие наряду с ЭПС считалось в то время обязательной характеристикой антипсихотических средств, исследования клозапина в этом направлении были продолжены. Тем не менее появление клозапина в широкой клинической практике было задержано почти на 30 лет из-за сообщений о возможности развития агранулоцитоза [13]. Только к концу 1990-х гг. эти данные прошли всестороннюю проверку, а повторно зарегистрированный препарат с рядом существенных

ограничений нашел применение в арсенале психофармакологов.

Как уже упоминалось, исследования действия типичных антипсихотических препаратов (первого поколения) показали существование связи между клиническим эффектом, экстрапирамидными побочными эффектами и количеством связанных (оккупированных) дофаминовых рецепторов. Однако клозапин обладал свойством оказывать достаточный терапевтический эффект при соотношении связанных рецепторов ниже уровня 60%.

Такое нарушение существовавших к тому моменту представлений о закономерностях действия антипсихотических препаратов привело к тому, что препараты с указанными свойствами получили название атипичных, а базовая дофаминовая теория шизофрении потребовала пересмотра с учетом новых данных.

Вслед за клозапином появились новые антипсихотические средства этой группы: кветиапин, оланзапин, а также рисперидон, палиперион (являющийся активным метаболитом рисперидона) и ряд других.

Было отмечено, что антипсихотические препараты второго поколения являются антагонистами не только дофаминовых, но и серотониновых рецепторов. Предполагается, что в данном случае серотонинергическая система оказывает дополнительное влияние на дофаминовые синапсы, тем самым усиливая основное действие препарата. Благодаря таким особенностям атипичные антипсихотические препараты отличаются меньшим риском возникновения нейроэндокринных и экстрапирамидных расстройств, что позволяет их использовать длительными курсами, не прибегая к снижению дозы или назначению дополнительных препаратов.

Появление атипичных антипсихотических средств определило переход к новым стандартам переносимости и безопасности. Обладая сравнимыми с типичными нейролептиками показателями терапевтической эффективности, атипичные антипсихотические препараты являются предпочтительными на всех этапах фармакотерапии (основном, поддерживающем и профилактическом) благодаря значительно более низким показаниям развития клинически значимых побочных эффектов. Кроме того, атипичные антипсихотические препараты нередко оказываются эффективными в случаях резистентности к традиционным нейролептикам.

Рисперидон – производное бензизоксазола. Его низкое сродство к H_1 -гистаминовым рецепторам обуславливает слабый седативный эффект препарата и отсутствие выраженного повышения аппетита и массы тела. Рисперидон также не обладает сродством к холинергическим рецепторам, в связи с чем для него не характерно появление периферических (нарушение зрения, сухость во рту, запоры, задержка мочеиспускания, обусловленная спазмом сфинктера и атонией мочевого пузыря, задержка эякуляции, нарушения аккомодации) и центральных (утяжение когнитивных расстройств) антихолинергических эффектов.

Рисперидон метаболизируется изоэнзимом 2D6 системы цитохрома P450 до 9-гидроксирисперидона (палипериона), который обладает аналогичным рисперидону фармакологическим действием и в настоящее время прошел регистрацию в качестве самостоятельного препарата. Период полувыведения рисперидона составляет около 3 ч;

палипериона – 23 ч. Равновесная концентрация рисперидона в организме достигается в течение 1 дня, палипериона – 4–5 дней. Выведение обоих препаратов у пожилых пациентов и у пациентов с почечной недостаточностью замедлено, в то время как концентрации рисперидона в плазме у пациентов с печеночной недостаточностью остаются нормальными.

Экстрапирамидные неврологические побочные эффекты рисперидона носят четкий дозозависимый характер, возникают либо уже в начале терапии, либо при повышении дозировки. В дозах до 8–10 мг/сут их частота не отличается значимо от таковой для других атипичных антипсихотических препаратов. Последующее повышение дозировки рисперидона обычно приводит к необходимости назначения корректирующей терапии. Гипотензивный эффект у препарата представлен минимально. В дозах 1–2 мг/сут рисперидон обладает активирующим действием, в связи с чем в начале терапии может отмечаться нарушение сна.

Тактика назначения антипсихотической терапии

При проведении антипсихотической терапии выделяют 3 этапа (рис. 5):

1) купирующая или активная терапия (acute treatment), направленная на быстрое устранение психотической симптоматики. Продолжительность: 4–12 нед;

2) долечивающая, стабилизирующая или поддерживающая терапия (maintenance treatment), имеющая целью подавление резидуальной продуктивной симптоматики, коррекцию негативных нарушений, восстановление социально-трудовой адаптации и предотвращение или лечение ранних рецидивов. На этом этапе дозировки постепенно снижаются в целях уменьшения седативного эффекта нейролептика. Продолжительность: 3–9 мес;

3) противорецидивная или профилактическая терапия (prophylactic treatment) направлена на предотвращение развития новых приступов и замедление темпа прогредиентности заболевания. Проводится неопределенно долго, но не менее 1–2 лет.

Каждый из указанных этапов предъявляет свои требования к назначаемому нейролептику. Если на первом этапе активной терапии определяющими являются выраженность антипсихотического действия и скорость наступления терапевтического эффекта, то на втором этапе на первый план выходят способность препарата влиять на негативную симптоматику и возможность плавного изменения дозировок. Существенную роль играют и дополнительные терапевтические эффек-

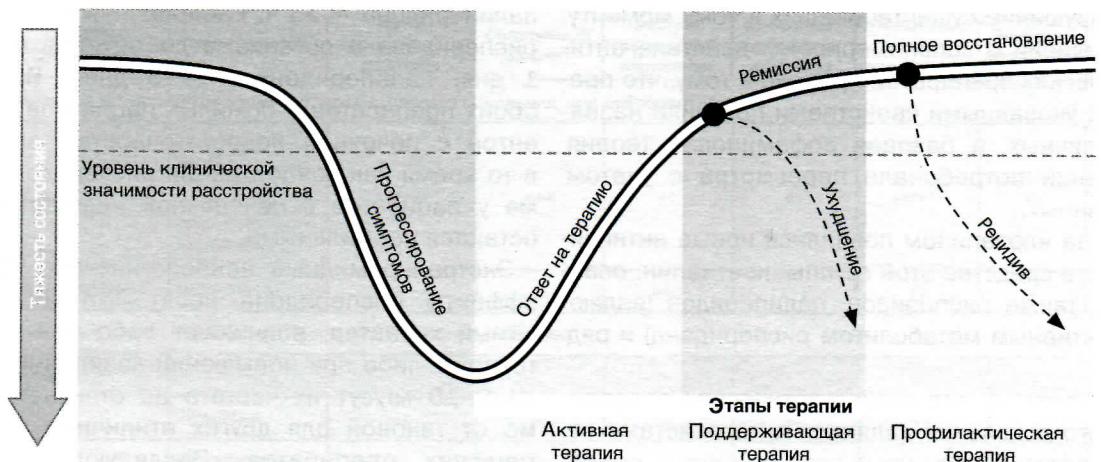


Рис. 5. Этапы антипсихотической терапии

ты препарата, что позволяет избежать комбинаций с другими лекарственными средствами для купирования коморбидных нарушений. Для третьего этапа антипсихотической терапии наиболее важными являются положительные профили безопасности и переносимости препарата, а также фармакоэкономические факторы.

Вопросы смены антипсихотической терапии

Необходимость смены терапии, обусловленная недостаточной эффективностью или неудовлетворительной переносимостью первоначально назначенного антипсихотического препарата, возникает достаточно часто. При этом следует учитывать тот факт, что сам момент «переключения» одного антипсихотического препарата на другой является критическим в отношении как психотической или побочной симптоматики, так и в отношении уровня лекарственного комплайненса. Именно к событиям начала или смены антипсихотической терапии приурочено наибольшее количество отказов от лечения. С учетом этого при смене терапии необходимо сохранить интенсивность терапевтического воздействия, с одной стороны, и соблюсти правила минимизации нежелательных последствий этой смены – с другой [9, 11].

Существует 4 основных варианта смены препарата антипсихотической терапии:

- назначение нового препарата с последовательным достижением эффективной терапевтической дозы и постепенной отменой предыдущей терапии;
- одномоментное прекращение предыдущей терапии с одновременным назначением новой;
- постепенное титрование нового препарата с одномоментной отменой старого;

г) постепенная отмена предыдущей терапии с назначением нового препарата сразу в полной дозе.

Каждый из этих вариантов имеет свои преимущества и недостатки, в зависимости от конкретной ситуации с приоритетом подхода, предполагающего наилучшее соотношение эффективности/безопасности. При отмене предыдущей терапии рекомендуется учитывать возможность возникновения различных вариантов лекарственного ригошета (например, ригошетной дискинезии).

Исследования, сравнивающие указанные 4 варианта при замене типичных нейролептиков (таких как галоперидол) на оланzapин, показали, что наиболее предпочтительным в плане эффективности и безопасности является вариант с постепенной отменой галоперидола и одновременным одномоментным назначением оланzapина в терапевтической дозе. Его преимуществами перед другими вариантами являлись как эффективная редукция показателей, так и положительный профиль ЭПС-симптоматики, редуцировавшейся в результате проведенной замены. Указывается, что именно постепенная отмена первоначально назначенного антипсихотического препарата позволяет минимизировать вышеупомянутые риски, связанные с возможностью возникновения «лекарственного ригошета» [12, 25]. Подбор оптимальной дозы атипичного антипсихотического препарата должен сопровождаться мониторингом транзиторных побочных эффектов.

При необходимости замены антипсихотического препарата длительного действия (депонированные формы) на атипичный антипсихотик рекомендуется тактика перекрестной замены. Показано [28], что постепенная перекрестная титрация обоих препаратов в течение месяца переносится лучше, чем другие подходы, предусматривающие одномомен-

ментную отмену первоначального препарата или однокомпонентное назначение вновь назначенного антипсихотика. В одном из исследований пациенты, получавшие галоперидол-деканоат или флуеназин-деканоат в течение по меньшей мере 3 лет, переводились на пероральный оланzapин либо продолжали первоначальную терапию. Процесс замены препарата проводился в течение месяца с последующей 2-месячной оценкой результатов замены. Обнаружено, что у пациентов, переведенных на пероральную форму, не было зарегистрировано увеличения количества нежелательных явлений в сравнении с контрольной группой, продолжившей первоначальную терапию. Вместе с тем у пациентов, переведенных на оланzapин, отмечено существенное снижение показателей PANSS в сравнении с контрольной группой. Субъективная оценка показала также, что пациенты предпочитали оральный оланзапин пролонгированным инъекционным формам типичных нейролептиков [28].

В большинстве случаев эффект от замены типичных нейролептиков на пероральные атипичные антипсихотические препараты проявляется в снижении выраженности психотической симптоматики наряду с уменьшением экстрапирамидных расстройств, включая симптомы поздней дискинезии. Другими преимуществами этой замены являются повышение уровня лекарственного комплайенса и улучшение общего прогноза. Назначение атипичного антипсихотического препарата в минимальной начальной дозе должно начинаться на рубеже остаточного действия препарата пролонгированного действия; в последующем проводится подбор оптимальной дозы нового препарата.

Назначение антипсихотических препаратов при лечении шизофрении и биполярного расстройства

При назначении активной терапии главной ее целью является редукция основной психотической симптоматики галлюцинаторно-бредового круга, купирование ажитации и других нарушений поведения. В большинстве случаев выбор антипсихотического препарата не зависит от выбранного режима лечения (стационарного или амбулаторного). В последние десятилетия интенсивность фармакологического лечения последовательно возрастала; при этом предполагается, что перерывы в антипсихотической терапии после достижения первоначальной ремиссии в значительной степени ухудшают прогноз в отношении общего течения заболевания. Аналогичным образом раннее начало терапии считается фактором, способным в существенной мере повлиять на последующий исход.

Стоит отметить, что появление новых антипсихотических препаратов сделало первоначальный выбор основного лекарственного средства достаточно сложным и комплексным решением, требующим учета большого количества разнородных факторов. В сравнении с типичными нейролептиками, обладающими сходным профилем действия (кроме побочных эффектов), новые препараты (рисперидон, кветиапин и оланzapин) отличаются улучшенным профилем безопасности и переносимости. Кроме того, в ряде случаев их эффективность оказывается предпочтительной. Эти аргументы могут стать решающими при выборе терапии уже на ранних этапах, особенно при ее назначении пациентам с низким уровнем лекарственного комплайенса (рис. 6–7).

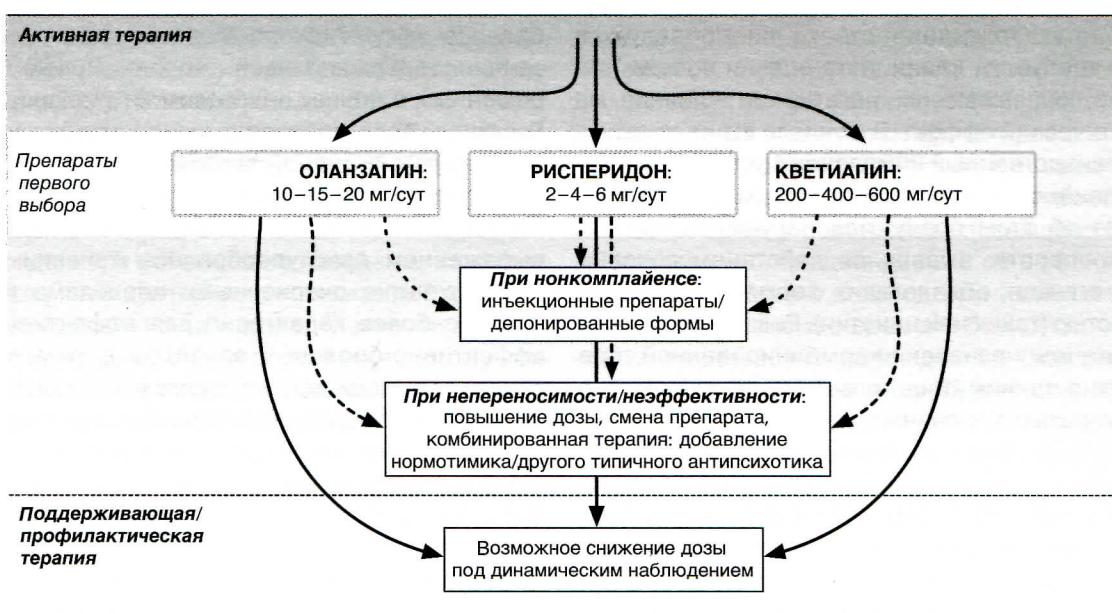


Рис. 6. Алгоритм назначения антипсихотической терапии при шизофренических психозах

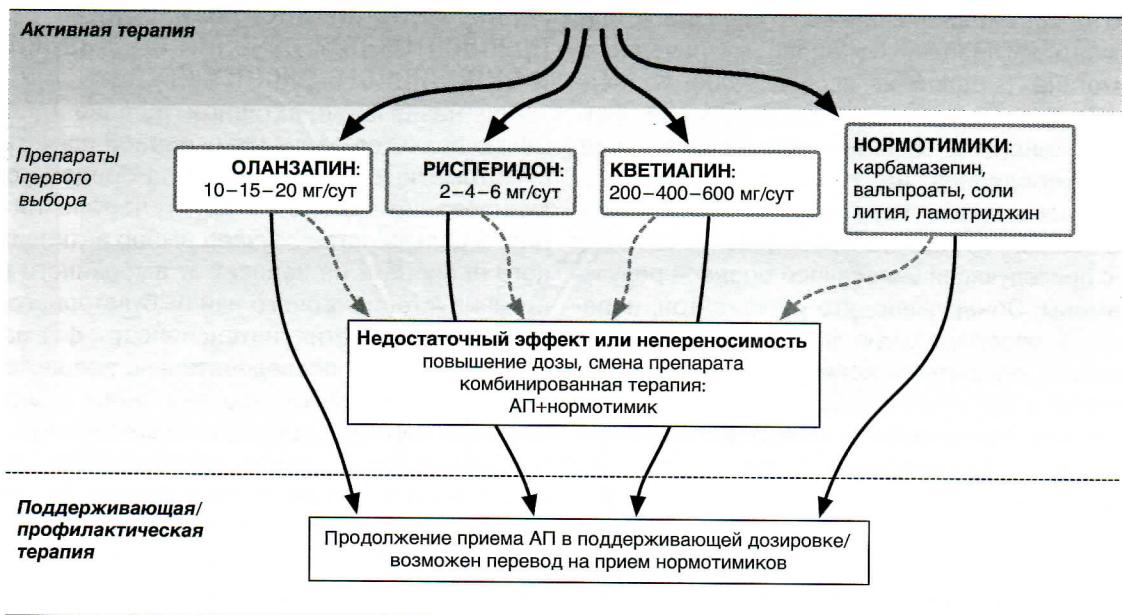


Рис. 7. Алгоритм назначения антипсихотической терапии при лечении биполярного расстройства

Большая эффективность антипсихотических препаратов нового поколения предполагает, что их выбор в большинстве случаев является оправданным. Потребность в смене антипсихотической терапии возникает, если есть выраженные побочные эффекты (например, эстропирамидные симптомы при назначении рисперидона или увеличение массы тела при назначении оланzapина/кветиапина) или если терапевтический ответ может быть оценен как неадекватный. В целом временные рамки для принятия решения о неэффективности препарата ограничиваются сроком от нескольких дней до 3–4 нед. Отсутствие ответа на проводимую терапию требует от клинициста оценки возможных факторов, оказывающих негативное влияние на терапевтический эффект. В их числе стоит отметить плохой лекарственный комплайанс (пациент не принимает лекарства, но по тем или иным причинам не сообщает об этом врачу) или нарушение метаболизма препарата, вызванное действием дополнительных агентов, обладающих фармакологической активностью (таких как никотин). Решение о замене препарата или назначении комбинированной терапии должно приниматься только после исключения этих возможных влияний.

Длительная антипсихотическая терапия

Поддерживающая терапия с последующим переходом к профилактической начинается после минимизации психотической симптоматики. На этом этапе часто возникает вопрос: является ли необходимым продолжение терапии при отсутствии или минимальной выраженности остаточной симпто-

матики? Такого рода вопросы задаются не только самими пациентами, но и специалистами. В связи с этим необходимо отметить, что первоначальной целью поддерживающей и профилактической терапии является минимизация риска рецидива, а общая длительность должна согласовываться с этими требованиями и составляет от нескольких месяцев до нескольких лет. С учетом того что при назначении атипичных антипсихотических препаратов риск развития таких побочных эффектов, как поздняя дискинезия, по сравнению с типичными нейролептиками минимален, вопрос о сохранении баланса эффективность/безопасность при назначении поддерживающей терапии можно считать решенным в пользу необходимости ее проведения. В случае, если дозировка основного антипсихотика во время активной терапии была высокой, при переходе к поддерживающей терапии она обычно снижается. Такая тактика обычно оправдана при выраженному приступообразном течении заболевания с четко очерченными периодами обострения (что более характерно для аффективных или аффективно-брэдовых эпизодов в рамках биполярного или шизоаффективного расстройства). При ее выборе следует избегать интермиттирующего приема антипсихотических препаратов с перерывами и последующими возобновлениями приема, поскольку эффективность терапии при этом заметно падает [11].

При более заметной тенденции к континуальному течению заболевания с наличием широкого круга остаточных симптомов (включая негативные), а также если дозировка препарата в период активной терапии была невысокой (для оланzapина:

5–15 мг/сут), такое снижение может оказаться нецелесообразным [29].

Появление атипичных антипсихотических препаратов обозначило еще одну важную точку приложения поддерживающей терапии: негативные расстройства и симптомы когнитивного дефицита. Высокая эффективность атипичных антипсихотиков в отношении негативной симптоматики определяет необходимость длительной поддерживающей терапии для достижения уровня деятельности пациента, максимально близкого к доболезненному.

Обсессивно-фобическая симптоматика у больных шизофренией – дополнительное показание к назначению рисперидона

Симптоматика тревожного круга рассматривается в качестве одного из осевых, хотя и неспецифических симптомов шизофрении. Этот факт во многом обусловлен тем, что встречаемость тревожной симптоматики у больных шизофренией очень высока. Часто в структуре нарушений психотического уровня регистрируются тревожно-фобические (panicальное расстройство, агорафобия и социальная тревога) и обсессивно-компульсивные расстройства (ТФР и ОКР).

Как минимум, один из так называемых ассоциированных синдромов (депрессия, ТФР, ОКР) регистрируется примерно у 76–85% пациентов с имеющимся диагнозом шизофрении. Показатели встречаемости рассматриваемых нарушений в течение жизни у больных шизофренией также достаточно высоки: 30–60% для ОКР и 15–30% для панического расстройства.

Зачастую успешной диагностике ТФР и ОКР у больных шизофренией мешает диагностический редукционизм, заложенный в современную иерархически ориентированную систематику психических расстройств и позволяющий относить невротические симптомы к психотическим. Вследствие этого ОК-расстройства поглощаются бредовыми или кататоническими, панические расстройства и фобии относятся на счет психотической тревоги и возбуждения, а избегающее поведение ставится в один ряд с негативными симптомами. Это становится возможным из-за неопределенности в критериях, которые целиком предоставляют самому клиницисту решение вопроса о том, в какой взаимосвязи находятся те или иные расстройства с активным эндогенным заболеванием. Другим аспектом этой проблемы является недостаточность самого клинического подхода, поскольку правильное определение указанных феноменов может быть затруднено вследствие их психотической переработки самим пациентом [7, 78].

Попыткой разрешения такого противоречия является концепция, предполагающая наличие самостоятельных промежуточных форм расстройств

шизофренического спектра, которые проявляются ведущими ТФР и ОКР при отсутствии признаков манифестного психоза, с одной стороны, и своеобразием клинической картины и течения – с другой. Для обозначения этих форм предложен ряд предварительных терминов (психотическое ОКР, ОК-шизофрения, шизообсессивное расстройство, шизопаническое расстройство, шизофрения с ТФР и др. [20, 21, 35, 36]).

Сложившееся понимание проблемы коморбидности ОКР/ТФР с расстройствами шизофренического спектра изначально базируется на своеобразии клинической картины и динамики невротических симптомов. При этом в первом случае акцент делается на особенностях обсессивно-фобических расстройств (ОФР), существующих автономно и характеризующихся некоторыми проявлениями, свидетельствующими о появлении изменений, сходных с негативными. К ним относятся: отсутствие элементов борьбы и преодолевающего поведения с формированием выраженного ограничения активности, аутации и массивного избегания, а также не обратимый стереотипный, монотонный и ригидный характер невротической симптоматики и ее усложнение за счет появления обширной системы ритуалов с замысловатой и не всегда объяснимой мотивацией. В качестве характерной особенности указывается изменение личности пациентов с появлением парадоксального поведения, подозрительности, конфликтности. Такое понимание ОФР в рамках шизофрении предполагает наличие самостоятельных расстройств шизофренического круга с собственным невротическим манифестом. Таким образом, клиническая картина на всем протяжении заболевания ограничивается внепсихотическими рамками и схожа с эндогенным процессом лишь в отношении постепенного формирования изменений негативного круга, тесно переплетенных с продуктивной невротической симптоматикой на отдаленных этапах течения, которое в большинстве случаев определяется как непрерывное.

Несмотря на то что проблеме шизообсессивного и шизотревожных расстройств посвящено большое количество публикаций, данные об эффективности препаратов разных классов при их лечении невелики и до настоящего времени базируются на отдельных клинических наблюдениях (максимальное количество пациентов в одной выборке не превышает десяти). Малое количество данных о лечении рассматриваемых состояний может являться еще одним следствием поглощения диагнозов, равно как и стремлением клиницистов избежать полифармакотерапии, при предположении, что антипсихотическая терапия может иметь точкой приложения и менее клинически значимые расстройства. Этот последний аргумент до настоящего времени в значительной мере сдерживал исследования комбинированной терапии шизопанического расстройства,

поскольку изначально предполагалось, что анксиолитического действия антипсихотических препаратов в большинстве случаев будет достаточно.

Поскольку ТФР/ОКР при шизофрении представляют собой достаточно гетерогенную группу состояний, можно предположить, что подходы к их терапии должны учитывать эту особенность и быть построены на дифференцированной основе. Тем не менее до настоящего времени большинством авторов предлагаются достаточно общие терапевтические алгоритмы, которые могут быть разделены на две основные группы: монотерапия антипсихотическими препаратами и сочетанное назначение антипсихотических средств и серотонинергических антидепрессантов. Монотерапию шизообсессий антидепрессантами не рекомендует практически никто из авторов [32].

Исследования эффективности комбинированной терапии показали, что подобные терапевтические схемы могут быть достаточно эффективными в отношении ОК-симптоматики. Использование таких препаратов, как флуоксамин (до 200 мг/сут) и кломипрамин (50–300 мг/сут), позволяет достичь быстрой редукции идеобесессий в виде навязчивых сомнений и уменьшить активность ритуального поведения. Эта положительная динамика также коррелирует с улучшением отдельных показателей негативной симптоматики [31, 33].

К сожалению, использование комбинированной терапии ограничено из-за способности ряда антидепрессивных средств провоцировать ухудшение психотической симптоматики, а также приводить к росту агрессивности у пациентов с расстройствами импульсного контроля. Кроме того,

комбинированная терапия поднимает вопрос о лекарственном взаимодействии и возможности наложения нежелательных эффектов антидепрессантов и антипсихотических препаратов (кардиоваскулярные эффекты, увеличение массы тела и ряд других [19, 27].

Перспективы монотерапии шизообсессивного и шизопанического расстройств рисперидоном

Из-за неэффективности типичных нейролептиков препаратами выбора для лечения ОКР/ПР при шизофрении являются антипсихотики второго поколения. Имеются указания на эффективность различных препаратов этой группы: оланzapина, арипипразола и рисперидона (рис. 8) [3, 16, 17].

Существующие на текущий момент рекомендации по назначению атипичных антипсихотических препаратов сформулированы следующим образом [32]:

1. Атипичные антипсихотические препараты являются средствами первого выбора для терапии шизообсессивного и шизопанического расстройств. При этом эффективность ряда этих средств требует уточнения.

2. В случае недостаточного эффекта следующим тактическим решением должно быть присоединение селективных серотонинергических антидепрессантов. Эти препараты должны назначаться только пациентам, чье состояние расценивается как стабильное в отношении продуктивной психотической симптоматики. Следует избегать назначения антидепрессантов пациентам с расстройствами

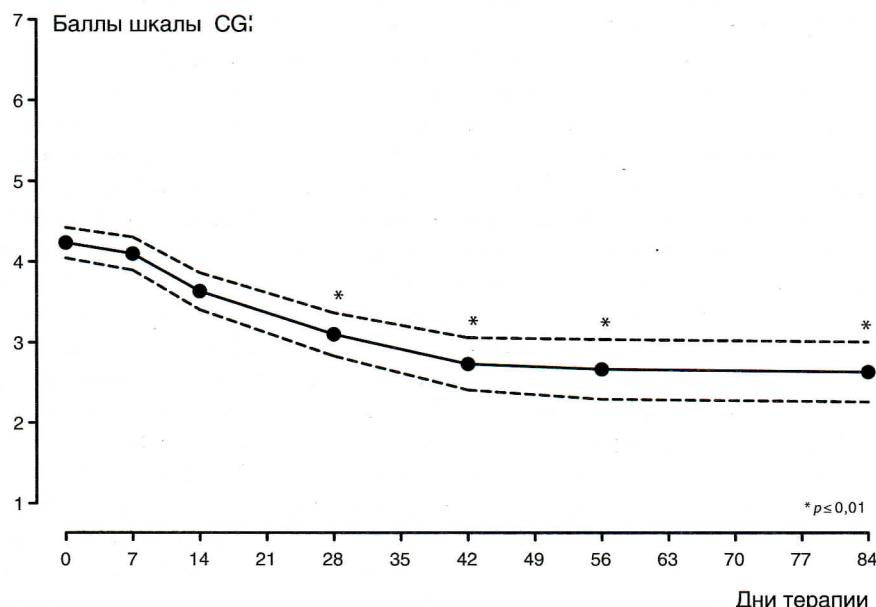


Рис. 8. Эффективность рисперидона при лечении шизоаффективного/шизопанического расстройств [3]

импульсного контроля и агрессивным поведением в анамнезе.

3. При отсутствии ответа на комбинированную терапию целесообразно присоединение препаратов-антиконвульсантов (например, ламотриджина) или использование методов биологической терапии.

Достаточно часто упоминается способность препаратов антипсихотического действия при монотерапии провоцировать усиление ОК-симптоматики. Тем не менее в большинстве работ, посвященных тактике терапии, данные об этом до настоящего времени базируются на отдельных наблюдениях [5, 6, 16, 24, 34]. Согласно этим наблюдениям, вероятность указанного осложнения повышается при назначении низкопotentных традиционных нейролептиков, а также таких препаратов, как клозапин и оланзапин. В сообщениях также указывается, что для потентных блокаторов D₂-рецепторов (галоперидол, рисперидон), возможно, существует «окно риска» при переходе из диапазона низких доз к высоким. Оба варианта тактики: отмена препарата, равно как и дальнейшее повышение его

дозировки (для рисперидона: до 3–4 мг/сут) – приводят к редукции ОК-симптомов, обострившихся на меньших дозировках [26].

Существующие данные, обобщающие результаты использования препаратов доз на больших выборках пациентов, показывают, что назначение рисперидона в широком диапазоне не приводит к экзацербации ОК-симптоматики, в отличие от клозапина и оланзапина. Также стоит отметить, что применение антипсихотических препаратов с высоким сродством к D₂-рецепторам, показавших свою эффективность при всем спектре расстройств с моторными/двигательными нарушениями, может быть оправданным и при более широком круге обсессивных состояний, не коморбидных шизофрении. При этом предполагается что именно преобладание в состоянии аффективно заряженной тревоги вне зависимости от степени ее выраженности является прогностически благоприятным фактором, определяющим возможность успешного ответа на монотерапию рисперидоном в дозе 2–4 мг/сут без необходимости комбинирования с препаратами других классов [3, 16, 17].

Литература

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
2. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996. – 288 с.
3. Ястребов Д.В. Терапия обсессивных и тревожных расстройств у больных с непсихотическими формами шизофрении // Психиатрия и психофармакотер. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 38–47.
4. Ястребов Д.В. Монотерапия рисперидоном (ридонексом) обсессивных и тревожных расстройств у больных шизофренией // Совр. тер. псих. расстройств. – 2012. – № 1. – С. 22–30.
5. Alevizos B., Lykouras L., Zervas I.M. et al. Risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms: a series of six cases // J. Clin. Psychopharmacol. – 2002. – Vol. 22. – P. 461–467.
6. Baker R.W., Ames D., Umbricht D.S. et al. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a comparison of olanzapine and placebo // Psychopharmacol. Bull. – 1996. – Vol. 32. – P. 89–93.
7. Cutler J., Siris S.G. «Panic-like» symptomatology in schizophrenic and schizoaffective patients with postpsychotic depression: observations and implications // Compr. Psychiatry. – 1991. – Vol. 32. – P. 465–473.
8. Cutler J. Panic attacks and schizophrenia: assessment and treatment // Psych. Ann. – 1994. – Vol. 24. – P. 473–476.
9. Esock S.M., Covell N.H., Davis S.M. et al. Effectiveness of switching antipsychotic medications // Am. J. Psychiatry. – 2006. – Vol. 163 (12). – P. 2090–2095.
10. Farde L., Nordstrom A.L., Wiesel F. A. et al. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects // Arch. Gen. Psychiatry. – 1992. – Vol. 49. – P. 538–544.
11. Gaebel W., Riesbeck M., Wolwer W. et al. Relapse prevention in first-episode schizophrenia – maintenance vs intermittent drug treatment with prodrome-based early intervention: results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia // J. Clin. Psychiatry. – 2011. – Vol. 72 (2). – P. 205–218.
12. Ganguli R. Rationale and strategies for switching antipsychotics // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2002. – Vol. 59. – P. S22–S26.
13. Gautam D., Han S.J., Hamdan F.F. et al. A critical role for beta cell M3 muscarinic acetylcholine receptors in regulating insulin release and blood glucose homeostasis in vivo // Cell Metab. – 2006. – Vol. 3 (6). – P. 449–461.
14. Ghaemi S.N., Zarate C.A., Popli A.P. et al. Is there relationship between clozapine and obsessive compulsive disorder? A retrospective chart review // Compr. Psychiatry. – 1995. – Vol. 36. – P. 267–270.
15. de Greet R., Maloney A., Olsson-Gislekog P. et al. Dopamine D2 Occupancy as a Biomarker for Antipsychotics: Quantifying the Relationship with Efficacy and Extrapyramidal Symptoms // AAPS J. – 2011. – Vol. 13, N 1. – P. 121–130.
16. de Haan L., Beuk N., Hoogenboom B. et al. Obsessive-compulsive symptoms during treatment with olanzapine and risperidone: a prospective study of 113 patients with recent-onset schizophrenia or related disorders // J. Clin. Psychiatry. – 2002. – Vol. 63. – P. 104–107.
17. de Haan L., Linszen D. H., Gorsira R. Clozapine and obsessions in patients with recent-onset schizophrenia and other psychotic disorders // J. Clin. Psychiatry. – 1999. – Vol. 60. – P. 364.

18. Haase H.J., Janssen P.A.J. The Action of Neuroleptic Drugs. – Chicago, IL: Year Book Medical, 1965.
19. Hiemke C., Weigmann H., Hartter S. et al. Elevated levels of clozapine in serum after addition of fluvoxamine // J. Clin. Psychopharmacol. – 1994. – Vol. 14. – P. 279–281.
20. Hwang M.Y., Opler L.A. Schizophrenia with obsessive-compulsive features: assessment and treatment // Psych. Ann. – 1994. – Vol. 24. – P. 468–472.
21. Insel T.R., Akiskal H.S. OCD with psychotic features: a phenomenologic analysis // Am. J. Psychiatry. – 1986. – Vol. 143. – P. 1527–1533.
22. Kane J., Honigfeld G., Singer J. et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine // Arch. Gen. Psychiatry. – 1988. – Vol. 45. – P. 789–796.
23. Kapur S., Zipursky R.B., Remington G. et al. 5-HT2 and D2 receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation // Am. J. Psychiatry. – 1998. – Vol. 155. – P. 921–928.
24. Khullar A., Chue P., Tibbo P. Quetiapine and obsessive-compulsive symptoms (OCS): case report and review of atypical antipsychotic-induced OCS // J. Psychiatry Neurosci. – 2001. – Vol. 26. – P. 55–59.
25. Kinon B.J., Basson B.R., Gilmore J.A. et al. Strategies for switching from conventional antipsychotic drugs or risperidone to olanzapine // J. Clin. Psychiatry. – 2000. – Vol. 61. – P. 833–840.
26. Mahendran R. Obsessive-compulsive symptoms with risperidone // J. Clin. Psychiatry. – 1999. – Vol. 60. – P. 261–263.
27. Margetis B. Aggravation of schizophrenia by clomipramine in a patient with comorbid obsessive-compulsive disorder // Psychopharmacol. Bull. – 2008. – Vol. 41. – P. 9–11.
28. Masand P.S. A review of pharmacologic strategies for switching to atypical antipsychotics. Prim Care Companion // J. Clin. Psychiatry. – 2005. – Vol. 7. – P. 121–129.
29. McEvoy J.P., Lieberman J.A., Perkins D.O. et al. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison // Am. J. Psychiatry. – 2007. – Vol. 164 (7). – P. 1050–1060.
30. Oransky I. Paul Janssen // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 251.
31. Poyurovsky M., Weizman A. Intravenous clomipramine for a schizophrenic patient with obsessive-compulsive symptoms // Am. J. Psychiatry. – 1998. – Vol. 155. – P. 1993.
32. Poyurovsky M. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: clinical characterization and treatment // Clinical Obsessive-Compulsive Disorders in Adults and Children / Eds R. Hudak, D.D. Dougherty. – Cambridge Univ. Press, 2011. – P. 71–91.
33. Reznik I., Sirota P. Obsessive and compulsive symptoms in schizophrenia: a randomized controlled trial with fluvoxamine and neuroleptics // J. Clin. Psychopharmacol. – 2000. – Vol. 20. – P. 410–416.
34. Reznik I., Yavin I., Stryjer R. et al. Clozapine in the treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia patients: a case series study // Pharmacopsychiatry. – 2004. – Vol. 37. – P. 52–56.
35. Samuels J., Nestadt G., Wolyniec P. et al. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // Schizophr. Res. – 1993. – Vol. 9. – P. 139.
36. Zohar J., Kaplan Z., Benjamin J. Clomipramine treatment of obsessive compulsive symptomatology in schizophrenic patients // J. Clin. Psychiatry. – 1993. – Vol. 54. – P. 385–388.