

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

CONTEMPORARY THERAPY OF MENTAL DISORDERS

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
№ 1/2014

Главный редактор **Мосолов С.Н.**,

Заслуженный деятель науки РФ, профессор

Ответственный секретарь редакции **Костюкова Е.Г.**

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

EDITORIAL BOARD

Аведисова А.С. (Москва)

Александровский Ю.А. (Москва)

Барденштейн Л.М. (Москва)

Гаврилова С.И. (Москва)

Гамкрелидзе Ш.А. (Тбилиси)

Гофман А.Г. (Москва)

Звартау Э.Э. (Санкт-Петербург)

Иванец Н.Н. (Москва)

Иванов М.В. (Санкт-Петербург)

Казаковцев Б.А. (Москва)

Карпов А.С. (Москва)

Кекелидзе З.И. (Москва)

Краснов В.Н. (Москва)

Малин Д.И. (Москва)

Незнамов Г.Г. (Москва)

Незнамов Н.Г. (Санкт-Петербург)

Ретюнский К.Ю. (Екатеринбург)

Сергеев И.И. (Москва)

Смулевич А.Б. (Москва)

Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону)

Тиганов А.С. (Москва)

Холмогорова А.Б. (Москва)

Цукарзи Э.Э. (Москва)

Avedisova A.S. (Moscow)

Alexandrovsky Y.A. (Moscow)

Bardenstein L.M. (Moscow)

Gavrilova S.I. (Moscow)

Gamkrelidze Sh.A. (Tbilisi)

Gofman A.G. (Moscow)

Zvartau E.E. (St. Peterburg)

Ivanets N.N. (Moscow)

Ivanov M.V. (St. Peterburg)

Kazakovtsev B.A. (Moscow)

Karpov A.S. (Moscow)

Kekelidze Z.I. (Moscow)

Krasnov V.N. (Moscow)

Malin D.I. (Moscow)

Neznamov G.G. (Moscow)

Neznamov N.G. (St. Peterburg)

Retyunsky K.Y. (Ekaterinburg)

Sergeev I.I. (Moscow)

Smulevich A.B. (Moscow)

Soldatkin V.A. (Rostov-Don)

Tiganov A.S. (Moscow)

Kholmogorova A.B. (Moscow)

Tsukarzi E.E. (Moscow)

РОО «Общество семейных консультантов и психотерапевтов»

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи
и охраны культурного наследия.

Рег. номер: ПИ № ФС77-29837 от 5 октября 2007 г.
ISSN 2306-4137

Адрес для корреспонденции:

107076, Москва, ул. Потешная, д. 3
Московский НИИ психиатрии
проф. Мосолову С.Н.

Сайт: www.psypharma.ru

Журнал представлен в Российском индексе научного цитирования
(<http://www.elibrary.ru>)

и на сайте Российского общества психиатров
(<http://www.psychiatr.ru>)

Воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании,
допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов.

Мнение редакции журнала может не совпадать с точкой зрения
авторов статей.

В разделе «Новые лекарственные средства» может печататься
информация о лекарственных средствах, предоставленная
фармацевтическими компаниями.

Дизайн/верстка **Королева С.И.**

Корректор: **Серебрякова С.А.**

Тираж 10000 экз. Зак. №

Отпечатано в ООО «Типография на Тульской»
г. Москва, ул. Амундсена, д. 3, корп. 1.

СОДЕРЖАНИЕ

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Роль дофаминовых D3-рецепторов
в механизме действия современных
антипсихотиков

Мосолов С.Н., Алфимов П.В. 2

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Стратегии перевода больных на длительную
амбулаторную терапию антипсихотическими
препаратами пролонгированного действия
(на примере инъекционного рисперидона в
микросферах)

Мосолов С.Н., Потапов А.В., Рывкин П.В. 11

ПСИХОТЕРАПИЯ

Когнитивно-бихевиоральные модели и методы
лечения генерализованного тревожного
расстройства

Холмогорова А.Б. 19

ПРАКТИКА

Алгоритмы биологической терапии шизофрении

Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. 27

Роль дофаминовых D3-рецепторов в механизме действия современных антипсихотиков

Мосолов С.Н., Алфимов П.В.

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии Минздрава РФ»

РЕЗЮМЕ. В настоящем обзоре литературы кратко приведены общие сведения о вероятных механизмах действия современных антипсихотиков в рамках модифицированной дофаминергической гипотезы шизофрении, в зависимости от основного нейрохимического механизма действия выделено несколько поколений антипсихотических средств, продемонстрировано сравнительное действие препаратов на различные рецепторные мишени и в зависимости от этого предложена их современная нейрохимическая классификация. Особое внимание уделено анализу антагонистического действия препаратов на третий подтип дофаминовых ауторецепторов, их взаимодействию с другими нейромедиаторными системами (в том числе с глутаматергической) в различных структурах мозга и их роли в формировании антипсихотического, прокогнитивного и антинегативного клинических эффектов, а также при лечении синдрома зависимости.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: D3-рецепторы, глутаматные рецепторы, шизофрения, антипсихотики, карипразин.

КОНТАКТ: profmosolov@mtu-net.ru

Базовым фармакологическим классом при лечении как острых, так и хронических проявлений шизофрении, а также при проведении длительной противорецидивной терапии являются нейролептики или антипсихотики, открытые Делеем и Деникером во Франции 60 лет назад. Основной целью применения нейролептиков в рамках клинической модели всегда являлась продуктивная (позитивная) симптоматика, на которую все препараты этой группы оказывают положительное воздействие, т. е. собственно антипсихотический эффект. Традиционно антипсихотический эффект связывали с влиянием лекарственного препарата на дофаминергическую систему (блокада дофаминовых рецепторов, особенно D2-рецепторов в мезолимбической системе). Это положение было подвергнуто сомнению после появления «атипичных» антипсихотиков (антипсихотиков второго поколения (АВП)), которые не являлись классическими дофаминовыми антагонистами и реже, чем традиционные нейролептики, приводили к развитию экстрапирамидных симптомов (ЭПС). В частности, клозапин, один из самых мощных антипсихотических препаратов, является крайне слабым антагонистом D2-рецепторов [3, 34]. В течение последних десятилетий в клиническую практику успешно внедряются новые антипсихотические лекарственные средства. Широкую известность получила гипотеза Meltzer H. и Nash F. [36], в соответствии с которой терапевтическая эффективность АВП обусловлена их действием на рецепторы 5-HT_{2a}, а точнее, коэффициентом, отражающим отношение 5-HT_{2a}-аффинитета к D2-аффинитету. В табл. 1 приведено это соотношение для большинства распространенных антипсихотиков. Препараты из групп IV и V имеют сильный антагонизм в отношении 5-HT_{2a}-рецепторов, поэтому их называют дофамино-серотониновыми антагонистами. Предполагается, что блокада 5-HT_{2a}-рецепторов, широко представленных в мезокортикальных структурах, опосредованно способствует увеличению содержания дофамина в префронтальных корковых структурах, что может

лежать в основе антинегативного и прокогнитивного эффектов.

Схематическое изображение фармакологической эволюции антипсихотической терапии (переход от традиционных нейролептиков к атипичным) представлено на рис. 1.

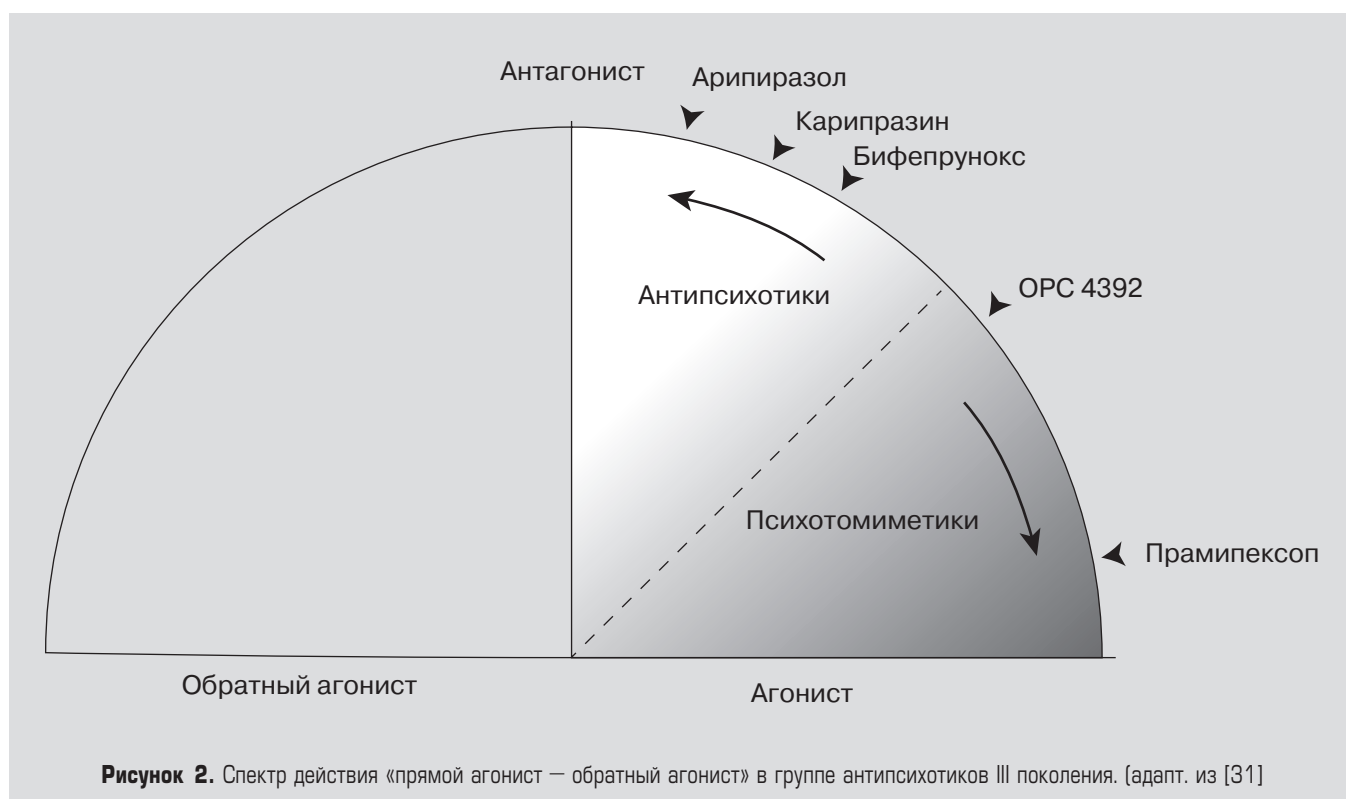
S. Kapur и P. Seeman [30] предположили, что «атипичность» антипсихотиков обусловлена тем, что АВП связываются с постсинаптическими D2-рецепторами с относительно низким аффинитетом и высокой скоростью диссоциации. Предполагается, что АВП «занимают» D2-рецепторы достаточно долго для реализации антипсихотического эффекта, но недостаточно долго для развития ЭПС, гиперпролактинемии или вторичной негативной симптоматики. Быстрая диссоциация с D2-рецепторами отчасти является предиктором низкого риска ЭПС, однако маловероятно, что этот феномен может полностью объяснить факт «атипичности». Например, такие АВП, как оланзапин, рисперидон и zipрасидон имеют высокий аффинитет к D2-рецепторам и низкую скорость диссоциации [44, 35]. Другим возможным объяснением «атипичности» АВП является феномен частичного дофаминового агонизма. У ряда антипсихотических препаратов (в первую очередь, арипипразола, а также, возможно, амисульприда) дофаминергический эффект условно располагается в спектре «прямой D2-агонизм – обратный D2-агонизм» (рис. 2). Эта особенность позволила выделить соответствующие препараты в новую группу антипсихотиков, обозначаемых как «частичные агонисты дофаминовых рецепторов», в которую входят арипипразол и ряд препаратов, проходящих клинические испытания (в том числе карипразин, бифепрунокс). Имеются указания, что амисульприд также является частичным агонистом D2-рецепторов [51]. Предполагается, что частичные агонисты «стабилизируют» дофаминергическую трансмиссию на определенном уровне: при переизбытке дофамина в мезолимбической системе они понижают ее за счет блокады D2-рецепторов, ослабляя проявления психоза, а при его дефиците

Таблица 1. Сравнительная сила блокирующего действия антипсихотиков на рецепторы в головном мозге [5]

Группа	Препарат	D1	D2	D3	D4	5-HT2a	5-HT2a/D2	α1	M1	H1
I	Сульпирид	?	++	++	?	-	1:50	-	-	-
	Амисульприд	-	+++	+++	?	-	1:60	-	-	-
	Галоперидол	+	++++	++	-	+	1:25	+	±	±
II	Трифлуоперазин	++	++	?	+	++	1:1	++	±	+
	Флуфеназин	++	++++	+++	+	++	1:2	+	±	+
	Зуклопентиксол	++	++++	+	?	++	1:3	+	+	+
III	Хлорпротиксен	++	+++	++	+	++++	30:1	+++	++	-
	Тиоридазин	++	++	++	+	+++	5:1	+++	+++	+
	Хропромазин	++	++	++	+	+++	10:1	+++	++	+++
IV	Рisperидон	±	+++	+	±	++++	8:1	+++	-	+
	Сертиндол	±	+++	+	±	++++	2:1	++	±	-
	Зипрасидон	-	+++	+	-	+++	3:1	±	-	+
V	Клозапин	±	+	±	++	+++	30:1	+++	+++	+++
	Оланзапин	+ (+)	++	±	+	+++	50:1	++	+++	+++
	Кветиапин	-	+	±	-	+	1:1	++	+	+++
VI	Арипипразол	±	++++	+++	+	+++	1:10	+	-	+
	Карипразин*	?	++++	++++	-	++	1:40	+	-	++

* По данным [14, 51].





(в префронтальных корковых зонах) стимулируют ее за счет «внутренней» дофаминергической активности молекулы, что может проявляться ослаблением апато-абулической симптоматики и улучшением в когнитивной сфере [11, 12]. Ввиду ограниченного спектра рецепторной активности этой группы препаратов для них характерен низкий риск неврологических и эндокринных побочных эффектов. Данные особенности позволили выделить частичные агонисты дофаминовых рецепторов в группу антипсихотиков III поколения (см. рис. 1). На рис. 2 схематично представлен спектр D2-активности антипсихотиков III поколения. В левой части спектра (обратные агонисты или чистые антагонисты) располагаются традиционные нейролептики с выраженным антидофаминергическим эффектом (в частности, галоперидол). В правой части спектра расположены прямые дофаминовые агонисты (экспериментальные препараты прамипексол и OPC-4392, не прошедшие клинические испытания ввиду своей психотомиметической и выраженной дезингибирующей активности). Ближе к центру в правой части спектра располагаются антипсихотики арипипразол, карипразин и бифепрунокс, являющиеся частичными дофаминовыми агонистами.

В исследованиях бифепрунокса показано, что он является слишком сильным агонистом и слишком слабым антагонистом, что приводит к избыточной активации пациентов и недостаточной антипсихотической активности даже в высоких дозах (препарат не получил регистрацию Федерального агентства США по надзору за лекарственными средствами и продуктами питания [FDA]; [51]).

Ведется активный поиск новых лекарственных средств с антипсихотической активностью, в том числе с недофаминовыми механизмами действия

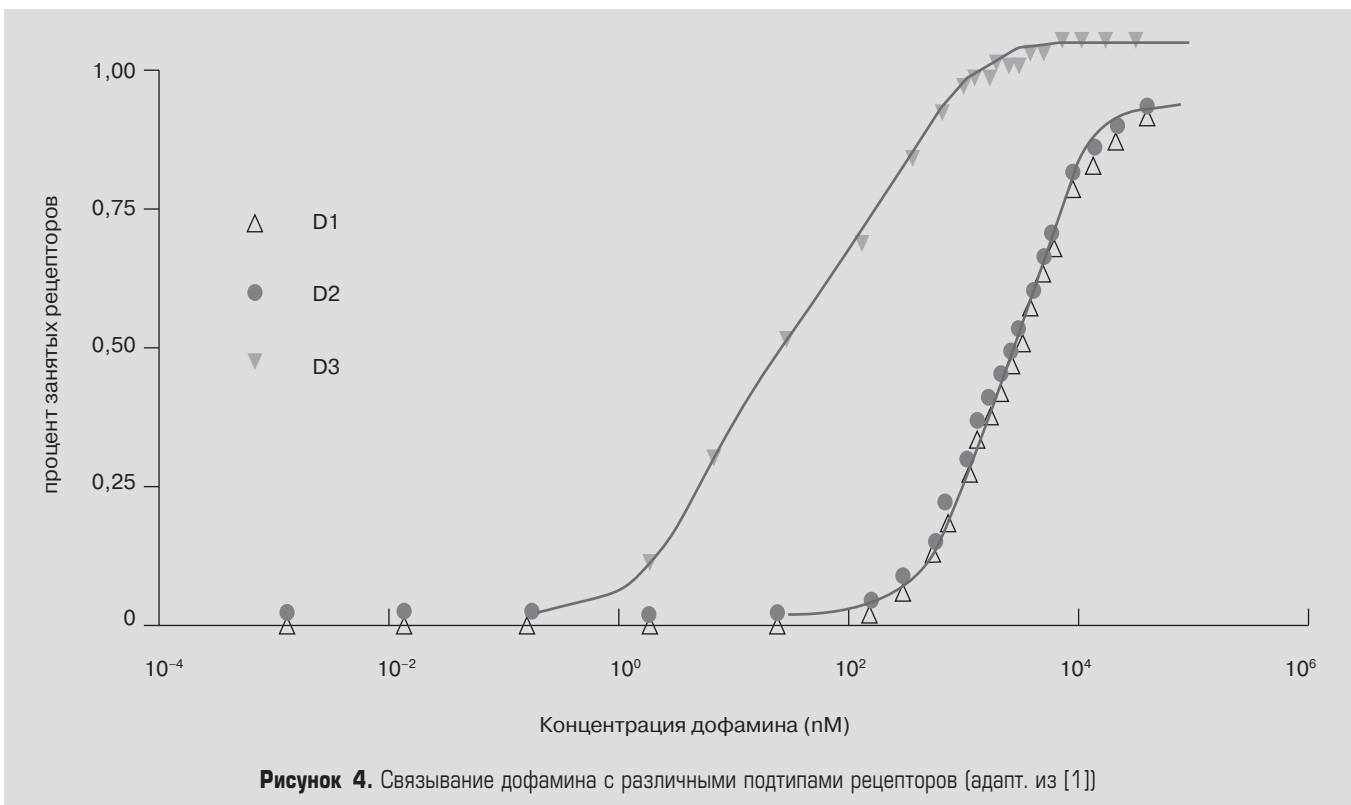
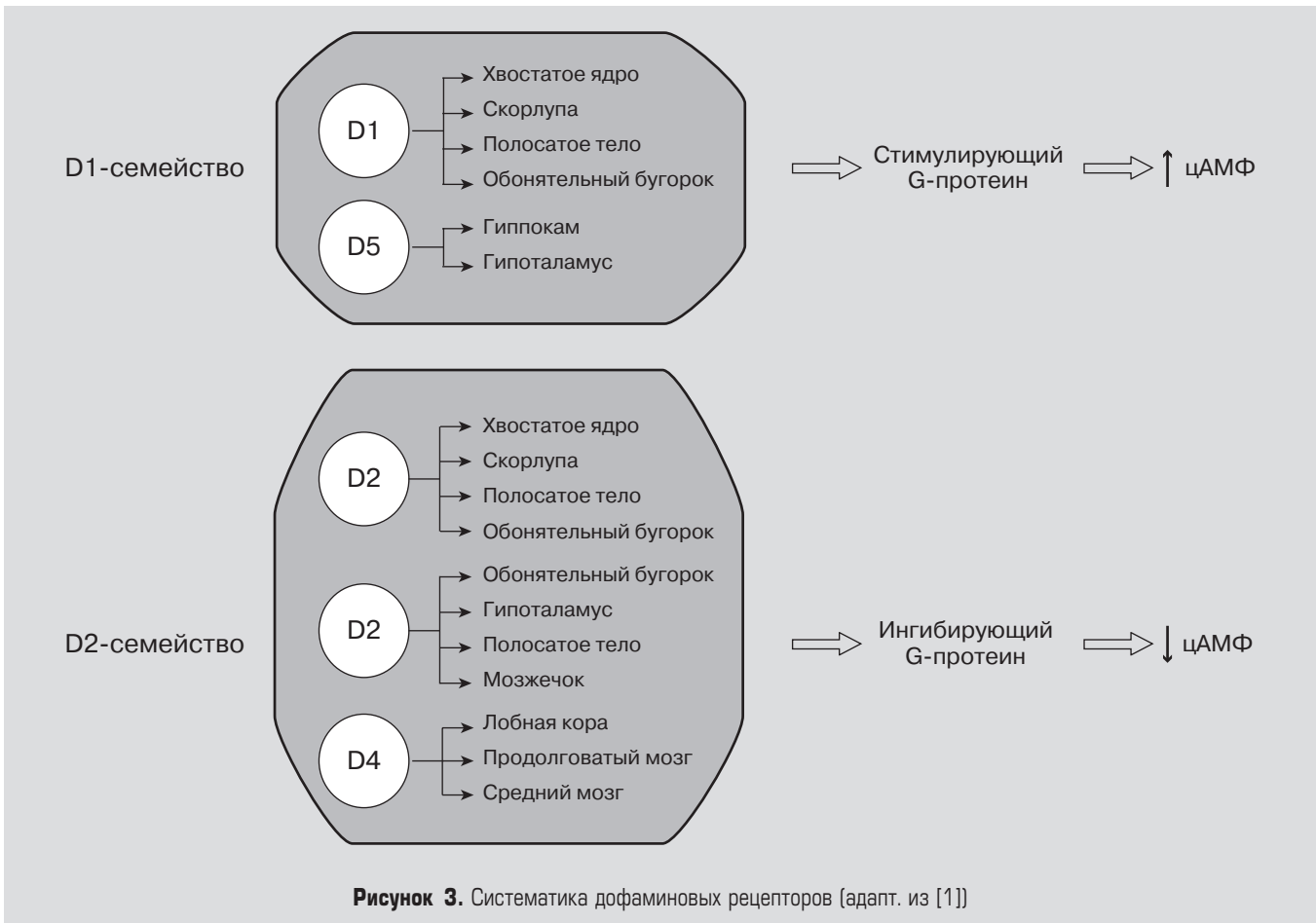
(см. рис. 1), включая различные рецепторные мишени в глутамат-, холин-, серотонин-, ГАМК-ергической, нейропептидной, канабионидной и других нейромедиаторных системах головного мозга [52]. Обзор соответствующих экспериментальных антипсихотических препаратов не входит в задачи настоящей публикации.

Дофаминовые D3-рецепторы

В соответствии с современными нейрхимическими представлениями существует 2 семейства и 5 подтипов дофаминовых рецепторов, имеющих различную функцию и представленность в определенных структурах головного мозга (рис. 3).

К семейству D2-рецепторов относятся подтипы D2, D3 и D4, которые очень близки по своей белковой структуре и ингибирующей функции на G-протеин и вторичную внутриклеточную трансмиссию. Основное отличие состоит в их разной чувствительности к связыванию с дофамином и представленности на пре- или постсинаптической мембране, а также в различных структурах мозга. При этом в отличие от быстрых нейромедиторов дофамин не открывает ионные каналы, а действует опосредованно через G-протеин и аденилатциклазу; соответственно, действие дофамина во многом зависит от функционального состояния нейрона.

Дофаминовые D3-рецепторы, входящие в группу D2-подобных рецепторов, были обнаружены и клонированы в конце 1980-х годов [49]. Эти протеины экспрессируются совместно с D2-рецепторами, однако они в значительно меньшей степени представлены в головном мозге, чем D2-рецепторы [27].



В настоящее время большая часть сведений о локализации D3-рецепторов и их плотности в различных нейроанатомических областях основывается на исследованиях с животными — соответствующие данные для человека являются дискуссионными [48]. D3-рецепторы относительно широко представлены в коре больших полушарий и стволе головного мозга, однако выше всего их концентрация на дофаминовых нейронах в мезоэнцефалических структурах, а также в прилежащем ядре, что, вероятно, указывает на их важную роль в регуляции дофаминергической передачи в мезолимбической системе, которая в соответствии с доминирующей в настоящее время гипотезой является ключевым нейроанатомическим субстратом развития психотической симптоматики при шизофрении [1, 45]. Представленность D3-рецепторов в периферических тканях мало изучена. Отчасти это связано с низкой селективностью используемых радиолигандов именно к этому подтипу рецепторов [7]. Единственный периферический орган, для которого описана выраженная экспрессия D3-рецепторов, это почка. Считается, что антагонисты D3-рецепторов оказывают ренопротективный эффект в экспериментальных моделях сахарного диабета II типа [20].

Аффинитет D3-рецепторов к дофамину более чем в 60 раз превышает таковой у D2-рецепторов и они значительно быстрее связываются с дофамином, чем D2-рецепторы (рис. 4), а постсинаптические D3-рецепторы в значительной степени удалены от синаптической щели [27]. Эти два факта позволяют предположить, что D3-рецепторы служат высокочувствительными экstrasинаптическими «датчиками» низких концентраций дофамина в лимбической системе, что может указывать на их важную роль в процессах сенситизации к дофамину, а также в тонической регуляции дофаминовой нейротрансмиссии. D3-рецепторы преимущественно являются ауторецепторами, т. е. располагаются на пресинаптической мембране и контролируют дофаминергическую активность по типу отрицательной обратной связи. Получены данные о том, что D3-ауторецепторы (в вентральной покрышечной области) регулируют внеклеточную концентрацию дофамина благодаря взаимодействию с дофаминовым транспортером [54], т. е. также контролируют фазовую (но не тоническую) активность дофаминовых нейронов, и, возможно, участвуют в регуляции поведенческих феноменов, связанных с блокадой глутамат/NMDA-рецепторов [48] (предполагается, что глутамат/NMDA-опосредованная нейротрансмиссия подавляется при шизофрении). D3-рецепторы, по-видимому, обладают способностью контролировать активность глутаматергической системы путем прямого воздействия на NMDA-рецепторы в синапсах терминалей пирамидальных клеток в прилежащем ядре или посредством непрямого модуляционного пресинаптического воздействия дофамина на нейроны префронтальной коры. Это свойство D3-рецепторов уникально, поскольку дофаминовые рецепторы других подтипов не оказывают такого влияния на глутаматергическую систему. Блокада D2-рецепторов в нигростриальной системе коррелирует с антипсихотическим эффектом препаратов, но на уровне корковых структур

блокада D1- и D2-рецепторов нарушает контроль активности пирамидальных клеток в нейронных сетях, что не способствует коррекции негативной симптоматики и когнитивных нарушений при шизофрении. Это отчасти объясняет, почему фокус поиска новых антипсихотических средств в настоящее время сместился на агонисты или позитивные модуляторы метаботропных глутаматных рецепторов 2/3-го типа (mGluR2/3), ингибиторы захвата глутамата 1-го типа или транспортера глицина для коррекции глутаматергической передачи в префронтальной коре [4, 6, 29, 41].

Кроме того, считается, что D3-ауторецепторы в вентральной покрышечной области и черной субстанции регулируют дофаминергическую передачу в проекциях, направляющихся из этих структур к базальным ганглиям, миндалине, гиппокампу и фронтальным корковым зонам, и могут участвовать в координировании связей между этими нейроанатомическими образованиями [16, 19]. Большая распространенность D3-ауторецепторов в вентральных областях стриарного комплекса (по сравнению с дорсальными областями базальных ядер) может также указывать на их преимущественную роль в регулировании дофаминовой нейротрансмиссии в лимбической системе (но не в моторных проекциях). Важно подчеркнуть, что подобное простое функциональное разделение является дискуссионным и в настоящее время носит гипотетический характер [25].

Внутриклеточная передача сигнала D3-рецепторами во многом похожа на таковую у других представителей D2-семейства. Как и D2- и D4-рецепторы, D3-рецепторы через ингибирующий G-протеин оказывают негативное воздействие на внутриклеточную концентрацию цАМФ (см. рис. 3). Обнаружен ряд особенностей, отличающих D3-рецепторы от других представителей D2-семейства: D3-рецепторы сохраняют высокий аффинитет к дофамину и другим агонистам даже при отсутствии связывания с G-протеином; D3-рецепторы обнаруживают минимальное подавление аффинитета при введении ГТФ¹; стимуляция D3-рецепторов *in vitro* может приводить к закислению внеклеточного матрикса, ингибированию функции кальциевых каналов, ингибированию CART-мРНК в прилежащем ядре и др. В настоящее время нейрофизиологический и тем более клинический смысл указанных особенностей внутриклеточной трансмиссии при связывании с D3-рецепторами во многом не ясен (подробный обзор этих механизмов см. в публикациях [19, 48, 50]).

До недавнего времени изучение D3-рецепторов было затруднено в связи с отсутствием препаратов, способных селективным образом связываться с D3-рецепторами (все существующие антипсихотики первого и второго поколений имеют в той или иной степени выраженный аффинитет к D3-рецепторам — см. табл. 1), а также способностью D3-рецепторов к гетеродимеризации с D1- и D2-рецепторами

¹ ГТФ — гуанозинтрифосфат, пуриновый нуклеотид, участвующий в опосредованной G-протеином внутриклеточной трансмиссии.

в патофизиологических условиях². Некоторые D3-агонисты (например, бензамидные производные сульпирид и амисульприд) блокируют D3-рецепторы раньше, чем D2-рецепторы, и в значительно меньших дозах, что в клинических условиях может парадоксально проявляться в виде дезингибирующего (стимулирующего) эффекта вследствие временного облегчения дофаминовой нейротрансмиссии. Этот феномен хорошо известен клиницистам и иногда используется для достижения растормаживающего эффекта при кататонических состояниях или для коррекции апато-абулической дефицитарной симптоматики [2].

Более того, до сих пор остается дискуссионным вопрос, связываются ли большинство имеющихся на рынке антипсихотических препаратов в терапевтических дозах с D3-рецепторами. В частности, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) у больных шизофренией показала, что атипичные антипсихотики в терапевтических дозах слабо связываются с D3-рецепторами в богатых ими областях – бледном шаре и черной субстанции [18, 37]. Уникальную активность в этом отношении при ПЭТ-исследовании показал карипразин, который через 15 дней применения в 3 раза сильнее блокировал D3-рецепторы по сравнению с D2-рецепторами [47]. Вместе с тем прижизненная ПЭТ у приматов обнаружила удовлетворительное связывание клозапина и галоперидола в терапевтических дозах с D3-рецепторами [17], а доклинические фармакологические исследования показывают, что антагонизм к нейрональным D3-рецепторам играет решающую роль в формировании антипсихотического эффекта [50].

Данные доклинических исследований препаратов, высокоселективно связывающих D3-рецепторы (карипразина, а также экспериментальных препаратов SB-277011, АВТ-127, S-33138), показывают, что D3-рецепторы могут являться важной терапевтической мишенью при шизофрении (участвовать в антипсихотическом, прокогнитивном и антинегативном эффектах антипсихотиков), при аффективных расстройствах [21], а также при синдроме зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) [33, 42, 43]. Нельзя исключить, что D3-агонисты снижают влечение и симптомы абстиненции при злоупотреблении психостимулирующими средствами (кокаином, препаратами амфетамина, кофеином, никотином и др.), т. е. средствами, имеющими условно «высокую стоимость» в системе вознаграждения, не влияя при этом на регуляцию обработки условно нейтральных стимулов, т. е. не затрагивают прием пищи (сведения о роли D3-рецепторов в патогенезе синдрома зависимости от ПАВ см. в обзоре Heidbreder С. и соавт. [23, 24]). Эффективность подобного модулирующего механизма посредством влияния

² Гетеродимеризация — это образование макромолекулярных комплексов дофаминовых рецепторов различных подтипов; этот феномен влияет на аффинитет к агонистам, количественные и качественные показатели внутриклеточной трансмиссии. Нельзя исключить, что именно гетеродимеризация объясняет некоторые плохо объяснимые находки в доклинических фармакодинамических и нейровизуализационных исследованиях.

на D3-рецепторы недавно была подтверждена в клиническом исследовании больных с ожирением [38].

Предполагается, что препараты с преимущественным воздействием на D3-рецепторы могут иметь прокогнитивный эффект (эти данные получены в экспериментальных моделях когнитивных нарушений у грызунов [22, 55]. В частности, обнаружено, что селективные D3-антагонисты (и, вероятно, частичные агонисты) усиливают холинергическую нейротрансмиссию во фронтальной коре, что связывают с улучшением показателей рабочей памяти, исполнительных функций и просоциального поведения у грызунов [15, 32, 33].

В одном исследовании [13] показано, что D3-агонист усиливает синаптическую функцию ГАМК-А-рецепторов в прилежащем ядре (клиническая значимость этого механизма в настоящее время остается неуточненной). Также важно упомянуть положительный эффект влияния частичных D3-агонистов на двигательную сферу (изменение чувствительности к леводопе) у крыс [10] и приматов [9], страдающих синдромом Паркинсона, с увеличением экспрессии и функциональной активности D3-рецепторов [53]. Предполагается, что этот эффект обусловлен стимуляцией D3-ауторецепторов в черной субстанции. Эти данные позволяют предполагать, что разрабатываемые в настоящее время D3-агонисты смогут использоваться в качестве средства адъювантной терапии при болезни Паркинсона. Имеются данные о вовлеченности D3-рецепторов в другие нарушения моторной сферы, такие как поздние дискинезии, синдром беспокойных ног, эссенциальный тремор, в том числе связанные с аллельным полиморфизмом экспрессии D3-рецептора по глицину [26].

Заключение

Роль дофаминовых D3-рецепторов в работе головного мозга человека остается по большей части неизвестной. Отчасти сложность изучения этого подтипа дофаминовых рецепторов заключается в том, что практически все современные антипсихотики имеют в той или иной степени выраженный аффинитет как к D3-, так и к родственным D2-рецепторам. Предполагается, что D3-рецепторы участвуют в когнитивных процессах, регуляции аффективной сферы и обработке стимулов в системе вознаграждения (reward system). Данные доклинических исследований показывают, что эффекты частичных агонистов и антагонистов D3-рецепторов значительно отличаются от эффектов традиционных D2-антагонистов, в том числе в отношении модуляции активности глутаматергической системы (в частности, экспериментальные антипсихотики, селективно связывающие D3-рецепторы, не приводят к неврологическим, метаболическим и вторичным негативным симптомам, характерным для D2-блокаторов). Не исключено, что клиническое изучение «селективного» частичного D3-агониста карипразина поможет получить новые важные данные о нейрохимических процессах, имеющих место при шизофрении и других психических расстройствах.

Список литературы

1. Карлссон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей / Под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон: Тейлор и Франсис, 2004. – 167 с.
2. Мосолов С.Н. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи // Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М.: Бино, 2002. – С. 47–81.
3. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейрпатологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 6. – С. 4–12.
4. Мосолов С.Н., Андреев Б.В., Аведисова А.С. и др. Антипсихотический эффект агонистов М-ГЛЮ2/3 рецепторов: новый подход в лечении шизофрении (Российское мультицентровое исследование) // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 7. – С. 16–23.
5. Мосолов С.Н., Капилетти С.Г., Цукарзи Э.Э. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / Под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль. – 2012. – С. 11–60.
6. Alberati D., Moreau J.L., Lengyel J. et al. Glycine reuptake inhibitor RG1678: a pharmacologic characterization of an investigational agent for the treatment of schizophrenia // *Neuropharmacology*. – 2012. – Vol. 62. – P. 1152–1161.
7. Amenta F., Barili P., Bronzetti E. et al. Localization of dopamine receptor subtypes in systemic arteries // *Clin Exp Hypertens*. – 2000. – Vol. 22. – P. 277–288.
8. Auclair A., Cathala A., Sarrazin F. et al. The central serotonin 2B receptor: a new pharmacological target to modulate the mesoaccumbens dopaminergic pathway activity // *J Neurochem*. – 2010. – Vol. 114. – No 5. – P. 1323–1332.
9. Bezard E., Ferry S., Mach U. et al. Attenuation of levodopa-induced dyskinesia by normalizing dopamine D3 receptor function // *Nat. Med.* – 2003. – No 6. – P. 762–767.
10. Bordet R., Ridray S., Carboni S. et al. Induction of dopamine D3 receptor expression as a mechanism of behavioral sensitization to levodopa // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1997. – Vol. 94. – P. 3363–3367.
11. Burris K., Molski T., Xu C. et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2002. – Vol. 302. – P. 381–389.
12. Carlsson A., Waters N., Carlsson M. Neurotransmitter interactions in schizophrenia – therapeutic implications // *Biol Psychiatry*. – 1999. – Vol. 46. – P. 1388–1395.
13. Chen G., Kittler J.T., Moss S.J. et al. Dopamine D3 receptors regulate GABA_A receptor function through a phospho-dependent endocytosis mechanism in nucleus accumbens // *J Neurosci*. – 2006. – Vol. 26. – P. 2513–2521.
14. Citrome L. Cariprazine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*. – 2013. – Vol. 9, No 2. – P. 193–206.
15. Dekeyne A., Di Cara B., Gobert A. et al. Blockade of dopamine D3 receptors enhances frontocortical cholinergic transmission and cognitive function in rats // *Soc Neurosci Abstr*. – 2004. – Vol. 29. – P. 776.
16. Fujisawa S., Buzsaki G. A 4 Hz oscillation adaptively synchronizes prefrontal, VTA, and hippocampal activities // *Neuron*. – 2011. – Vol. 72. – P. 153–165.
17. Giris R.R., Xu X., Miyake N. et al. In vivo binding of antipsychotics to D3 and D2 receptors: a PET study in baboons with [¹¹C]-(+)-PHNO // *Neuropsychopharmacology*. – 2011. – Vol. 36. – P. 887–895.
18. Graff-Guerrero A., Mamo D., Shammi C.M. et al. The effect of antipsychotics on the high-affinity state of D2 and D3 receptors: a positron emission tomography study with [¹¹C]-(+)-PHNO // *Arch Gen Psychiatry*. – 2009. – Vol. 66. – P. 606–615.
19. Gross G., Drescher K. The Role of Dopamine D3 Receptors in Antipsychotic Activity and Cognitive Functions / M.A. Geyer and G. Gross (eds.) // *Novel Antischizophrenia Treatments, Handbook of Experimental Pharmacology*. – Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012.
20. Gross M., Koch A., Muhlbauer B. et al. Renoprotective effect of a dopamine D3 receptor antagonist in experimental type II diabetes // *Lab Invest*. – 2006. – Vol. 86. – P. 62–274.
21. Grunder G. Cariprazine, an orally active D2/D3 receptor antagonist, for the potential treatment of schizophrenia, bipolar mania and depression // *Curr Opin Investig Drugs*. – 2010. – Vol. 11, No 7. – P. 823–832.
22. Gyertyan I., Kiss B., Saghy K. et al. Cariprazine (RGH-188), a potent D3/D2 dopamine receptor partial agonist, binds to dopamine D3 receptors in vivo and shows antipsychotic-like and procognitive effects in rodents // *Neurochem Int*. – 2011. – Vol. 59, No 6. – P. 925–935.
23. Heidbreder C., Gardner E., Xi Z. et al. The role of central dopamine D3 receptors in drug addiction: a review of pharmacological evidence // *Brain Res Brain Res Rev*. – 2005. – Vol. 49. – P. 77–105.
24. Heidbreder C., Newman A. Current perspectives on selective dopamine D(3) receptor antagonists as pharmacotherapeutics for addictions and related disorders // *Ann N Y Acad Sci*. – 2010. – Vol. 1187. – P. 4–34.
25. Humphries M., Prescott T. The ventral basal ganglia, a selection mechanism at the crossroads of space, strategy, and reward // *Prog Neurobiol*. – 2010. – Vol. 90. – P. 385–417.
26. Jeanneteau F., Funalot B., Jankovic J. et al. A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2006. – Vol. 103. – P. 10753–10758.
27. Joyce J. Dopamine D3 receptor as a therapeutic target for antipsychotic and antiparkinsonian drugs // *Pharmacol Ther*. – 2001. – Vol. 90. – P. 231–259.
28. Joyce J., Millan M. Dopamine D3 receptor antagonists as therapeutic agents // *Drug Discov Today*. – 2005. – Vol. 10. – P. 917–925.
29. Kantrowitz J., Javitt D.C. Glutamatergic transmission in schizophrenia: from basic research to clinical practice // *Curr Opin Psychiatry*. – 2012. – Vol. 25. – P. 96–102.
30. Kapur S., Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis // *Am J Psychiatry*. – 2001. – Vol. 158. – P. 360–369.
31. Kim D., Stahl S. Antipsychotic Drug Development / N.R. Swerdlow (ed.) *Behavioral Neurobiology of Schizophrenia and Its Treatment, Current Topics in Behavioral Neurosciences*. – Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010.
32. Lacroix L., Hous M., Shah A. et al. Selective antagonism at dopamine D3 receptors enhances monoaminergic and cholinergic neurotransmission in the rat anterior cingulate cortex // *Neuropsychopharmacology*. – 2003. – Vol. 28. – P. 839–849.
33. Laszy J., Laszlovszky I., Gyertyan I. Dopamine D3 receptor antagonists improve the learning performance in memory-impaired rats // *Psychopharmacology*. – 2005. – Vol. 179. – P. 567–575.
34. Leucht S., Komossa K., Rummel-Kluge C. et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2009. – Vol. 166, No 2. – P. 152–163.
35. Meltzer H. What's atypical about atypical antipsychotic drugs? // *Curr Opin Pharmacol*. – 2004. – Vol. 4, No 1. – P. 53–57.
36. Meltzer H., Nash F. Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors // *Pharmacol Rev*. – 1991. – Vol. 43, No 4. – P. 587–604.
37. Mizrahi R., Agid O., Borlido C. et al. Effects of antipsychotics on D3 receptors: a clinical PET study in first episode antipsychotic naive patients with schizophrenia using [¹¹C]-(+)-PHNO // *Schizophr Res*. – 2011. – Vol. 131. – P. 63–68.
38. Nathan P., O'Neill B., Mogg K. et al. The effects of the dopamine D(3) receptor antagonist GSK598809 on attentional bias to palatable food cues in overweight and obese subjects. // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2012. – Vol. 15. – P. 149–161.
39. Newman-Tancredi A. The importance of 5-HT_{1A} receptor agonism in antipsychotic drug action: rationale and perspectives // *Curr Opin Investig Drugs*. – 2010. – Vol. 11, No 7. – P. 802–812.
40. Newman-Tancredi A., Kleven M. Comparative pharmacology of antipsychotics possessing combined dopamine D2 and serotonin 5-HT_{1A} receptor properties // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2011. – Vol. 216, No 4. – P. 451–473.
41. Patil S., Zhang L., Marteny F. et al. Activation of mGlu_{2/3} receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized phase 2 clinical trial // *Nat Med*. – 2007. – Vol. 13, P. 1102–1107.
42. Reavill C., Taylor S., Wood M. et al. Pharmacological actions of a novel, high-affinity, and selective human dopamine D3 receptor antagonist, SB-277011-A // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2000. – Vol. 294, No 3. – P. 1154–1165.
43. D3 dopamine receptor, behavioral sensitization, and psychosis / N. Richtand, S. Woods, S. Berger, S. Strakowski // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2001. – Vol. 25. – P. 427–443.
44. Schmidt A., Lebel L., Howard H. et al. Ziprasidone: a novel antipsychotic agent with a unique human receptor binding profile // *Eur J Pharmacol*. – 2001. – Vol. 425, No 3. – P. 197–201.
45. Schwartz J., Diaz J., Pilon C. et al. Possible implications of the dopamine D3 receptor in schizophrenia and in antipsychotic drug actions // *Brain Res Brain Res Rev*. – 2000. – Vol. 31. – P. 277–287.
46. Seeman P. Brain dopamine receptors // *Pharmacol. Rev*. – 1980. – Vol. 32. – P. 229–243.
47. Slifstein M., Abi-Dargham A., D'Souza D.C. et al. Cariprazine demonstrates high dopamine D3 and D2 receptors occupancy in patients with schizophrenia: A clinical PET study with [¹¹C]-(+)-PHNO // *Neuropsychopharmacol*. – 2013. – Vol. 38. – P. 520–521.
48. Sokoloff P., Diaz J., Le Foll B. et al. The dopamine D3 receptor: a therapeutic target for the treatment of neuropsychiatric disorders // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. – 2006. – Vol. 5, No 1. – P. 23–43.

49. Sokoloff P., Giros B., Martres M. et al. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor D3 as a target for neuroleptics // *Nature*. – 1999. – Vol. 347. P. 146–151.
50. Sokoloff P., Leriche L., Diaz J. et al. Direct and indirect interactions of the dopamine D3 receptor with glutamate pathways: implications for the treatment of schizophrenia // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. – 2013. – Vol. 386. – P. 107–124.
51. Stahl S. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. – 4th ed. – Cambridge: Cambridge University Press, 2013.
52. Tandon R., Nasrallah H., Keshavan M. Schizophrenia, "just the facts" 5. Treatment and prevention. Past, present, and future // *Schizophr Res*. – 2010. – Vol. 122 (1–3). – P. 1–23.
53. Visanji N., Millan M., Brotchie J. Actions at sites other than D(3) receptors mediate the effects of BP897 on L-DOPA- induced hyperactivity in monoamine-depleted rats // *Exp. Neurol*. – 2006. – Vol. 202. – P. 85–92.
54. Zapata A., Shippenberg T. D3 receptor ligands modulate extracellular dopamine clearance in the nucleus accumbens // *J Neurochem*. – 2002. – Vol. 81. – P. 1035–1042.
55. Zimnisky R., Chang G., Gyertyan I. et al. Cariprazine, a dopamine D(3)-receptorpreferring partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2013. – Vol. 226, No 1. – P. 91–100.

Dopamine D-3 receptors role in modern antipsychotic drugs mechanism

S. Mosolov, P. Alfimov

Moscow Research Institute of Psychiatry Minzdrava Rossii

SUMMARY. This paper provides a review of the apparent mechanisms of action of modern antipsychotic drugs, within modified hypothesis on dopaminergic schizophrenia. Several generations of antipsychotic drugs have been defined based on primary neurochemical mechanism of action. Various receptor targets for antipsychotic action and modern neurochemical classification of antipsychotic drugs have been discussed. Special attention paid to the D3 autoreceptors antagonism and to their interaction with other neurotransmitter systems (including glutamatergic system) in various brain structures and their roles in antipsychotic, pro-cognitive and antinegative clinical effects, and their application in dependence syndrome treatment.

KEY WORDS: D3-receptors, glutamatergic receptors, schizophrenia, antipsychotics, cariprazine.

CONTACTS: profmosolov@mtu-net.ru

Анонс

К 50-летию юбилею отдела терапии психических заболеваний Московского НИИ психиатрии Минздрава под редакцией профессора С.Н. Мосолова вышел в свет очередной сборник оригинальных работ «Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике)». Освещаются теоретические и практические аспекты применения новых медикаментозных и нелекарственных методов лечения психических расстройств. Особое внимание уделяется систематическому анализу данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), отвечающих требованиям доказательной медицины, с целью обобщения этих сведений в виде конкретных клинических рекомендаций, терапевтических алгоритмов и практических советов по ведению отдельных категорий психически больных. Из этих же практических соображений по каждому психофармакологическому классу приводятся клинико-биологические классификации, современные научные данные по фармакодинамике и фармакокинетике препаратов.



Книга содержит несколько глав по терапии основных психических заболеваний, включая шизофрению, рекуррентную депрессию, биполярное аффективное расстройство, тревожные расстройства, а также главы по резистентности и интолерантности к психофармакотерапии и по нелекарственным методам терапии. Последняя целиком посвящена современным методам стимуляции мозга – электросудорожной терапии и транскраниальной магнитной стимуляции. Каждую главу предваряет обзорная статья по проблеме с приведением данных систематических обзоров (мета-анализов) и имеющихся в доступной литературе РКИ. В ней также даются необходимые сведения по основным группам применяемых при этом заболевании психотропных препаратов. В каждом разделе приводятся также результаты собственных терапевтических исследований по оценке сравнительной эффективности и переносимости новых лекарственных средств и методов лечения на различных этапах терапии.

Книга предназначена прежде всего для практических врачей-психиатров, но также будет интересна научным сотрудникам, преподавателям вузов, неврологам, фармакологам и врачам других специальностей.

Книгу можно приобрести в интернет-магазине. Электронный адрес: <http://www.mbookshop.ru>.

Редакция

Стратегии перевода больных на длительную амбулаторную терапию антипсихотическими препаратами пролонгированного действия (на примере инъекционного рисперидона в микросферах)

Мосолов С.Н., Потапов А.В., Рывкин П.В.

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии Минздрава РФ»

РЕЗЮМЕ. На основании данных литературы анализируются преимущества и недостатки применения пролонгированных форм антипсихотических препаратов. На примере рисперидона пролонгированного действия (РПД) обсуждаются перспективы внедрения пролонгированных форм атипичных антипсихотиков, предлагаются определенные показания и стратегии перевода больных хроническими формами шизофрении на РПД с возможностью дополнительной редукции симптоматики и достижения ремиссии. Особое внимание уделяется подбору адекватной дозы препарата. В оригинальном когортном фармакотерапевтическом исследовании сравнивались стабильные больные двух одинаковых участков ПНД, в одном из которых продолжалась натуралистическая терапия (35 больных) преимущественно традиционными антипсихотиками, в том числе пролонгированными (13 больных), а в другом исследовании 42 пациента были переведены на РПД. В обеих группах преобладали больные с параноидной формой шизофрении, средняя длительность заболевания – $16,8 \pm 11,7$ и $15,7 \pm 12,3$ лет соответственно. Через 12 месяцев терапии в группе РПД число больных, достигших международных критериев ремиссии, было существенно выше (19 %), чем в контрольной группе (5,7 %) ($p < 0,001$), а редукция суммы баллов по PANSS составила 13,8 % против 6,8 % соответственно ($p < 0,01$). В группе РПД улучшение социального и повседневного функционирования по шкале PSP составило 15,6 %, а в контрольной группе – 4,5 % ($p < 0,01$). Была выявлена статистически значимая редукция некомплаентности по шкале ROMI в группе РПД, которая составила 10,5 % против 2,4 % в контрольной группе ($p < 0,001$).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, длительная терапия, антипсихотики пролонгированного действия, ремиссия, инъекционный рисперидон длительного действия.

КОНТАКТ: автор для переписки: profmosolov@mtu-net.ru

Основные задачи лечения больных шизофренией – купирование актуальной психопатологической симптоматики с достижением ремиссии, предотвращение рецидивов и восстановление оптимального уровня функционирования, что является главной предпосылкой для создания условий социального выздоровления больного [1]. Шизофрения требует длительного медикаментозного лечения, и пропуск доз препаратов больными шизофренией – явление распространенное. В годовом исследовании частоты возобновления рецептов только 50–55 % амбулаторных пациентов с диагнозом «шизофрения» или другим психотическим заболеванием вовремя обращались к врачу за новым рецептом [2]. Более 35 % пациентов начинают нарушать режим терапии в течение первых 4–6 недель лечения, а в течение 2 лет только 75 % больных частично соблюдают рекомендованный режим [3]. В исследовании М. Vueryly с соавторами [4] с помощью микроэлектронной мониторинговой системы (MEMS), вмонтированной в крышечку лекарственной упаковки, показано, что только 38 % аккуратно соблюдали режим терапии, тогда как по оценкам врачей 95 % пациентов были комплаентными. Низкая приверженность больных шизофренией к медикаментозной терапии приводит к более частым госпитализациям вследствие преждевременных рецидивов и увеличивает общую стоимость лечения [5–7].

Наиболее эффективным способом контроля приема терапии и снижения частоты рецидивов является назначение больным инъекционных лекарственных форм пролонгированного действия [1, 8, 9].

В терапии шизофрении первые подобные препараты появились уже в 60–70-х годах прошлого века, что существенно облегчило проведение длительной амбулаторной терапии. Препараты пролонгированного действия назначают в форме инъекций с интервалом в 2–4 недели, что устраняет необходимость в ежедневном приеме. При прямом сравнении традиционных депонированных и таблетированных форм нейролептиков у пациентов с хроническим течением шизофрении обнаружено, что пролонгированные формы не только не уступают в эффективности пероральным, но имеют ряд преимуществ [10–13]. В частности, имеются убедительные доказательства того, что дюранные антипсихотики способствуют более строгому соблюдению режима и схемы лечения и снижают частоту рецидивов и госпитализаций [9, 12, 14, 15]. Последние систематические анализы ретроспективных и проспективных исследований с когортным или так называемым зеркальным дизайном, когда у одного и того же больного оцениваются сопоставимые по времени периоды до и после назначения исследуемого препарата, показывают, что пролонгированные формы антипсихотических средств по сравнению с пероральными существенно снижают частоту рецидивирования [9, 16–19]. По сравнению с обычными лекарственными формами препараты пролонгированного действия позволяют обеспечить максимальную непрерывность действия, уменьшение суточных колебаний плазменной концентрации препарата, что, в свою очередь, способствует повышению эффективности и безопасности [11, 20, 21], обеспечивает надежный контроль

за приемом антипсихотика и более низкую общую стоимость лечения [22]. Основные преимущества пролонгированных лекарственных форм нейролептиков по сравнению с пероральными [23] приведены ниже:

- максимальная непрерывность терапевтического воздействия и более высокая эффективность при длительном применении;
- надежный контроль за приемом нейролептика, регулярное посещение врача;
- более стабильная и низкая концентрация нейролептика в крови, с чем, вероятно, связана меньшая выраженность побочных явлений;
- отсутствие эффекта «первого прохождения через печень и кишечник», более предсказуемый метаболизм и редкие лекарственные взаимодействия;
- более низкая суммарная доза препарата, необходимого для терапевтического воздействия, что снижает риск развития поздних дискинезий, требует значительно меньших доз корректоров и уменьшает общую стоимость лечения;
- более удобный для работающих больных лекарственный режим, что имеет важное психотерапевтическое значение, поскольку сглаживает ощущение привязанности к лекарственным средствам;
- более низкая курсовая стоимость лечения (фармакоэкономическая эффективность при длительном приеме с учетом снижения числа рецидивов и госпитализаций).

Тем не менее дюрантные формы традиционных нейролептиков обладают всеми недостатками этого класса, включающими низкую эффективность в отношении негативных симптомов и когнитивных нарушений, а также плохую неврологическую переносимость, ограничивающую их применение.

Антипсихотики второго поколения (АВП) обладают несколько лучшим действием на негативную симптоматику и когнитивные нарушения и практически не вызывают экстрапирамидных побочных эффектов [16, 23]. Вместе с тем ожидания улучшения комплаенса и снижения уровня рецидивов при длительной терапии АВП нельзя считать оправданными.

Рисперидон пролонгированного действия (РПД) является антипсихотиком с уникальной технологией длительного высвобождения препарата с поверхности постепенно биodeградирующих полимерных микросфер. Он первым объединил в себе преимущества дюрантной формы с эффективностью и безопасностью атипичных антипсихотиков. В нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых и открытых исследованиях подтверждено, что препарат уменьшает выраженность позитивных и негативных симптомов шизофрении [23–32]. Кроме того, лечение РПД хорошо переносится, уровень отказа от терапии по причине нежелательных явлений или неудобства от инъекций относительно невелик и составляет 1–16 % [15, 33].

Важно также, что гарантированный способ доставки препарата позволяет достичь пациентам ремиссии [34, 35], которая ассоциируется со сниженным риском рецидива, более высоким уровнем социального и повседневного функционирования, а также лучшим осознанием собственного заболевания [34–39]. Так, в исследовании R. Lasser et al. [40] показано, что при переводе на РПД у 20,8 % стабильных пациентов вне ремиссии в течение одного года терапии возможно достижение симптоматического

критерия ремиссии, что также способствует улучшению качества жизни [40]. Поддерживающая антипсихотическая терапия и удержание ремиссии считается ключевым элементом в предупреждении рецидивов [1, 7]. В исследовании R. Lasser с соавторами [40] 84,8 % пациентов, находящихся в ремиссии на момент включения, удержали ее в течение 12 месяцев терапии.

В нашем собственном когортном фармакотерапевтическом исследовании [41–43] группе стабильных больных шизофренией, выявленных в процессе популяционного исследования, на одном участке ПНД № 21 г. Москвы назначался РПД, а на втором участке, который служил контрольным, терапия оставалась неизменной. Были обследованы все пациенты с диагностированной шизофренией (F20.0, F20.1, F20.2, F20.3, F20.5, F20.6) и шизоаффективным расстройством (F25) по МКБ-10. Оценка состояния и уровня социального функционирования проводилась с помощью международных критериев ремиссии [44], валидизированной русскоязычной версии шкалы PANSS [45, 46] и Шкалы личностного и социального функционирования PSP [47]. Комплаентности оценивали с помощью шкалы ROMI [48]. Для оценки выраженности экстрапирамидных явлений использовалась шкала SAS [49]. Оценка динамики состояния в группах проводилась на момент включения в исследование и на 3, 6 и 12-м месяцах терапии. Стабильность определялась как отсутствие изменения суммарного балла по PANSS более 20 % и/или более 1 балла по пунктам позитивной подшкалы PANSS – P1, P2, P3 и P6 вне зависимости от исходной тяжести симптомов. На первом участке было выявлено 42 стабильных пациента, которым был назначен РПД. 35 пациентов со второго участка по-прежнему продолжали получать назначенную в ПНД натуралистическую (рутинную) терапию, в которой в основном преобладала монотерапия традиционными нейролептиками – 24 (68,6 %) больных (4 – флуфеназин деканоат, 5 – галоперидол деканоат, 7 – галоперидол, 3 – триофлуперазин, 2 – зуклопентиксол деканоат, 2 – флупентиксол деканоат, 1 – хлорпромазин); 6 (17,1 %) больных получали комбинированную терапию (1 – флуфеназин деканоат и клозапин, 1 – галоперидол деканоат и хлорпромазин, 2 – галоперидол и хлорпромазин, 1 – зуклопентиксол деканоат и триофлуперазин и 1 – рисперидон и триофлуперазин); 5 (14,3 %) – монотерапию АВП (2 – рисперидон, 2 – клозапин и 1 – кветиапин). Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям. Средний возраст был равен $43,7 \pm 13,4$ лет в первой группе и $45,4 \pm 14,2$ года во второй, средняя длительность заболевания – $16,8 \pm 11,7$ и $15,7 \pm 12,3$ лет соответственно. В обеих группах преобладали больные с параноидной формой шизофрении, 71,4 % в группе РПД и 68,5 % в контрольной группе. Средний суммарный балл по шкале PANSS в группе РПД составлял $65,7 \pm 11,3$, в группе получавших терапию, назначенную врачом в ПНД, – $68,3 \pm 10,5$. Средний балл по шкале PSP был равен $52,3 \pm 13,4$ в первой группе и $54,4 \pm 12,9$ во второй. В обеих группах наблюдались нежелательные экстрапирамидные явления – $4,4 \pm 5,7$ и $4,9 \pm 5,2$ баллов по шкале SAS соответственно.

При использовании международных критериев ремиссии как показателя эффективности терапии



были получены следующие результаты. В группе РПД симптоматическому критерию на 12-м месяце соответствовали 21,4 % ($p < 0,0001$) пациентов, а симптоматическому и временному (не менее 6 месяцев) критериям ремиссии – 19,0 % ($p < 0,05$). В контрольной группе к концу исследования только 5,7 % больных достигли ремиссии. Между группами были статистически значимые различия на 12-м месяце – $p < 0,001$ (рис. 1).

В группе РПД редукция суммы баллов по PANSS на 12-м месяце терапии составила 13,8 % ($p < 0,0001$). В контрольной группе уменьшение суммарного балла PANSS на 12-м месяце было равно 6,8 % (межгрупповые различия $p < 0,01$). В группе РПД редукция балла PANSS по подшкалам позитивной, негативной и общей симптоматики достигла статистической значимости в конце исследования, в то время как в контрольной группе статистически значимое уменьшение балла было зафиксировано только по подшкалам позитивной и общей симптоматики. Различия между группами по всем подшкалам PANSS на 12-м месяце исследования достигли статистической значимости.

В группе РПД улучшение социального и повседневного функционирования по шкале PSP на 12-м месяце терапии составило 15,6 % ($p < 0,0001$). В контрольной группе максимальное улучшение наблюдалось также в конце исследования – 4,5 % ($p < 0,01$). Статистические различия на 12-м месяце исследования были наибольшими ($p < 0,0001$). Средний балл по PSP у пациентов, достигших ремиссии, составил $73,8 \pm 12,4$, а у пациентов, не соответствующих критериям ремиссии, – $56,6 \pm 12,0$ ($p < 0,01$).

В группе, получающей РПД, выраженность экстрапирамидных симптомов по шкале SAS на 12-м месяце исследования уменьшилась на 71,4 % ($p < 0,001$). В контрольной группе редукция по данной шкале составила только 13,7 %. В группе РПД в ходе исследования повышение массы тела более чем на 7 % по сравнению с фоном наблюдалось у 23,8 % больных,

в контрольной группе – только у 8,6 % ($p = 0,08$). Была выявлена статистически значимая редукция некомплаентности по шкале ROMI в группе РПД на 12-м месяце терапии, которая составила 10,5 % ($p < 0,001$). В контрольной группе уменьшение некомплаентности не достигло статистической значимости и было равно 2,4 % (статистические различия между группами – $p < 0,001$).

Высокая приверженность лечению отмечается также в сравнительных исследованиях РПД с пероральным оланзапином, вследствие чего пациенты, получающие пролонг, более длительно удерживались на терапии [50, 51]. Кроме того, в 12-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показано, что пациенты, получавшие РПД, достигли достоверно значимого улучшения качества жизни по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, по пяти шкалам опросника SF-36 (интенсивность боли, общее состояние здоровья, социальное функционирование, ролевое функционирование и психическое здоровье) [52]. С фармакоэкономической точки зрения число пациентов, нуждающихся в госпитализации, уменьшилось с 38 до 12 % после назначения РПД, что привело к значительному сокращению расходов системы здравоохранения [53].

Согласно существующим клиническим рекомендациям, терапию РПД следует начинать с 25 мг каждые 14 дней [54]. Считается, что данная доза может обеспечить оптимальный баланс между безопасностью и эффективностью, так как уровень нежелательных явлений при ее применении в 12-недельном исследовании был сопоставимым с эффектом плацебо [26]. Несмотря на начальную инъекцию РПД, пациенты, получающие пероральный антипсихотик, и те, кто до этого не получал антипсихотической терапии, должны принимать таблетированную форму антипсихотика в течение трех недель. Именно эти три недели необходимы для того, чтобы первая доза

РПД поступила в кровь [54]. Более подробные клинические рекомендации [54] приведены ниже.

1. Рекомендуются стартовые дозы для взрослых пациентов, страдающих шизофренией, – 25 мг каждые 14 дней.

2. Назначение пробного лечения для выявления индивидуальной чувствительности (1–2 мг перорального рисперидона в течение двух дней подряд).

3. У пациентов, ранее получавших депонированный традиционный нейролептик, инъекцию РПД выполняют вместо предстоящей согласно расписанию инъекции.

4. Установление стабильной концентрации РПД происходит после четырех последовательных инъекций, т. е. после восьми недель с момента первой инъекции.

5. Регулирование пропущенных доз РПД:

- до достижения стабильной концентрации препарата в плазме крови:

- если более двух недель пропущено с момента последней инъекции РПД, необходимо провести инъекцию как можно быстрее и обеспечить получение перорального антипсихотика в течение трех недель;

- после достижения стабильной концентрации препарата в плазме крови:

- если 3–6 недель пропущено с момента последней инъекции РПД, необходимо сделать инъекцию как можно быстрее;

- если 6 недель и более было пропущено с момента последней инъекции РПД, необходимо сделать инъекцию как можно быстрее и обеспечить получение перорального антипсихотика в течение трех недель.

6. Отмена сопутствующей антихолинергической терапии:

- если пациент ранее получал пероральный антипсихотик, необходимо продолжить антихолинергическую терапию до тех пор, пока экстрапирамидные побочные эффекты ассоциируются с ранее получаемым антипсихотиком. Затем в течение трех недель после отмены таблетированного антипсихотика необходимо, постепенно уменьшая дозы препарата, отменить корректор нейролептической терапии;

- если пациент ранее получал депонированный традиционный нейролептик, необходимо в течение одного месяца после последней инъекции пролонга традиционного антипсихотика, постепенно уменьшая дозы препарата, отменить корректоры нейролептической терапии (некоторые пациенты требуют более длительного периода отмены).

7. Возможная сопутствующая симптоматическая терапия включает транквилизаторы, антидепрессанты, а также дополнительную антипсихотическую терапию при эксацербации симптомов основного заболевания.

Необходимо принимать во внимание предыдущую историю дозирования антипсихотиков. Так, пациентам с первым эпизодом заболевания рекомендуется начинать терапию с дозы 25 мг каждые 14 дней, но следует тщательно наблюдать за возможностью возникновения нежелательных явлений, в частности экстрапирамидных расстройств. Редки случаи, когда для пациентов с резистентной шизофренией при применении высоких доз традиционных нейролептиков в анамнезе стартовая доза должна составлять 37,5 или 50 мг каждые 14 дней, но даже тогда предпочтительно отдаваться дозе 37,5 мг [54].

Однако результаты более поздних исследований заставляют подвергнуть сомнению рекомендацию о необходимости начала терапии преимущественно с дозы 25 мг. Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании оценивали эффективность фиксированных доз РПД 25 или 50 мг каждые 14 дней у стабильных амбулаторных пациентов [55]. Несмотря на отсутствие статистически значимой разницы между группами по шкалам клинической и функциональной оценки, результаты исследования показали, что в течение 52 недель терапии в группе получавших 25 мг РПД рецидивы развивались в 21,6 % случаев, а в группе получавших 50 мг – 14,9 % ($p = 0,059$).

В Европейском исследовании StoRMi [56] из 1876 пациентов, клинически стабильных на предыдущей терапии в течение как минимум одного месяца перед включением, 83 % были переведены на РПД в дозе 25 мг каждые 14 дней. Однако к концу 6-го месяца исследования только 44 % пациентов получали РПД в дозе 25 мг, тогда как 37,5 и 50 мг получали 26 и 30 % больных соответственно. Также отметим, что в данное исследование включали как амбулаторных, так и госпитализированных (35 %) пациентов, страдающих шизофренией и шизоаффективным расстройством, и к концу исследования только 16 % больных находились на стационарном лечении. Эффективность РПД у стабильных пациентов с хроническим течением шизофрении подтверждает и заключение Кохрановского обзора [57].

В другом открытом исследовании [58] изучена эффективность и переносимость терапии РПД у 336 пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством, переведенных с предшествующей терапии пероральным рисперидоном. Пациенты были переведены на РПД в начальных дозах 25, 50 и 75 мг каждые 14 дней, в дальнейшем имелась возможность гибкого подбора дозы в зависимости от клинического ответа. Стартовую дозу РПД подбирали в зависимости от дозы принимаемого перорального рисперидона: для получающих 1–2 мг в сутки стартовая доза составляла 25 мг, 3–4 мг в сутки – 50 мг, более 4 мг в сутки – 75 мг. Авторы исследования отмечают, что схема перевода с перорального рисперидона на РПД была создана на основании приблизительной оценки фармакокинетического эквивалента полной суточной дозы перорального рисперидона. Результаты исследования показали, что пациенты, начавшие терапию РПД в дозе 25 мг, имели исходно более низкий балл по шкалам PANSS ($61,9 \pm 16,7$), в то время как в группах пациентов, получавших 50 и 75 мг, исходные значения PANSS были более высокими ($63,4 \pm 15,8$ и $67,6 \pm 19,6$ соответственно). При таком неслучайном подборе у пациентов с более выраженными симптомами или хуже отвечающих на терапию дозы должны быть, несомненно, выше.

Нами был выполнен частичный анализ применяемых дозировок РПД на популяции стабильных амбулаторных больных шизофренией, не соответствующих международным критериям ремиссии [39]. Применялся более гибкий алгоритм в выборе начальной дозы по сравнению с существующими клиническими рекомендациями [54]. Мы учитывали тяжесть психопатологической симптоматики, форму заболевания, а также равноценность ранее проводимой терапии по сравнению с назначаемой в пересчете на хлорпромазиновый эквивалент. В анализ

был включен 31 пациент, все больные находились на терапии РПД от 3 до 6 месяцев. Первоначально 10 (32,3 %) больным был назначен РПД в дозе 25 мг, 9 (29,0 %) – 37,5 мг и 12 (38,7 %) – 50 мг. Средний суммарный балл по шкалам PANSS составил 58,6 для пациентов, получающих 25 мг, 64,3 – 37,5 мг и 72,5 – 50 мг. В группе больных, которым был назначен РПД в дозе 50 мг, практически у всех было диагностировано непрерывное течение шизофрении, преимущественно параноидной формы. В группах же с начальной дозировкой 25 и 37,5 мг преобладали пациенты с эпизодическим течением заболевания. За данный отрезок времени только 4 (12,9 %) человека остались на дозе 25 мг, 3 больных из данной группы вышли из исследования (2 по причине неэффективности и 1 по причине нежелательных явлений) и 3 была повышена доза препарата до 37,5 мг. Из пациентов, которым на момент включения была назначена доза 37,5 мг, только 1 пациент выбыл из исследования по причине неэффективности терапии, 2 пациентам доза была повышена до 50 мг. Из 12 пациентов, которым первоначально была назначена доза 50 мг, 3 прекратили терапию по причине неэффективности, 1 больному доза была снижена до 37,5 мг.

Все эти данные позволяют предположить, что многим пациентам следует начинать терапию с более высоких доз, чем 25 мг каждые 14 дней. Однако для того, чтобы понять возможные причины частичной неэффективности данной дозы, необходимо более подробно рассмотреть фармакокинетические свойства препарата. Рисперидон метаболизируется в печени с помощью системы цитохромов P-450, в основном изоферментов 2D6 и 3A4 [59, 60]. Плазменные концентрации рисперидона и его активного метаболита 9-гидроксирисперидона (ОН) рисперидона могут сильно изменяться в зависимости от особенностей индивидуального метаболизма [61]. В среднем при приеме перорального рисперидона концентрация 9-гидроксирисперидона в плазме крови в 22 раза выше, чем самого рисперидона [61]. В случае РПД соотношение 9-гидроксирисперидон / рисперидон в плазме выражено не столь значительно. Считается, что фармакологическая активность рисперидона и 9-гидроксирисперидона идентична [62], однако этому нет прямых доказательств. Более того, в исследованиях на животных была показана разница в распределении рисперидона и 9-гидроксирисперидона в мозге крыс [63]. При применении РПД плазменная концентрация рисперидона плюс 9-гидроксирисперидона составляла: 38 нмоль/л после инъекции 25 мг каждые 14 дней, 67 нмоль/л после инъекции 37,5 мг каждые 14 дней, 99 нмоль/л после инъекции 50 мг каждые 14 дней и 148 нмоль/л после инъекции 75 мг каждые 14 дней [64]. При прямом сравнении пациентов, получающих пероральный рисперидон и РПД, не наблюдалось статистически значимых различий между средними значениями плазменной концентрации рисперидона и его активного метаболита в стандартных рекомендованных дозах (25–50 мг каждые 14 дней для РПД и 2–6 мг в сутки для таблетированного рисперидона). Однако около 25 % пациентов, получающих РПД, показали общую концентрацию препарата ниже установленной области значений (30–120 нмоль/л) даже после стабильной плазменной концентрации, в то время как в группе перорального рисперидона было только 6 %

таких пациентов [65]. Таким образом, концентрация депонированного препарата в плазме крови может сильно колебаться. В исследовании R. Nesva'g et al. [66] сравнивали плазменные концентрации рисперидона и 9-гидроксирисперидона при применении перорального рисперидона в дозах 2, 4 и 6 мг и РПД в дозах 25, 37,5 и 50 мг соответственно. Так, при сопоставлении 2 мг рисперидона и 25 мг РПД средние плазменные концентрации рисперидона плюс 9-гидроксирисперидона были равны $40,9 \pm 16,1$ и $32,9 \pm 16,7$ соответственно. Соотношение 9-гидроксирисперидон/рисперидон для перорального рисперидона в сравнении с РПД было равно 9,9 ($p < 0,001$), т. е. содержание 9-гидроксирисперидона в плазме крови было больше при применении пероральной формы. Данное исследование демонстрирует, что при дозе 25 мг РПД концентрации рисперидона и его главного метаболита 9-гидроксирисперидона у части пациентов достигают, по-видимому, только субтерапевтических значений. Также отметим, что в более высоких дозах РПД (37,5 и 50 мг) концентрация 9-гидроксирисперидона и рисперидона плюс 9-гидроксирисперидона, хотя и была более низкой по сравнению с таблетированной формой ($p < 0,001$ и $p < 0,009$), тем не менее достигла установленного уровня значений у всех пациентов.

Сильная корреляция плазменной концентрации и клинического эффекта была обнаружена для перорального галоперидола [67], в то время как для депонированных традиционных нейролептиков [68] и перорального рисперидона [69] такой зависимости не найдено. Однако была обнаружена зависимость между плазменной концентрацией и возникновением экстрапирамидных побочных эффектов [69].

Известно, что для развития антипсихотического эффекта необходима блокада около 65 % D2-рецепторов в мезолимбической системе [70]. Пероральный рисперидон в дозах 3–6 мг/сут блокирует 53–85 % D2-рецепторов [71]. При достижении стабильной плазменной концентрации РПД в дозах 25, 50 и 75 мг блокада D2-рецепторов составляет 25–48 %, 59–83 % и 62–72 % соответственно, в то время как плазменные концентрации – 4,4–8,8, 15,0–31,1 и 22,5–26,3 нг/мл соответственно [72]. В дальнейших исследованиях с помощью позитронно-эмиссионной томографии обнаружено, что степень блокады D2-рецепторов положительно коррелирует с дозой введенного препарата, а также колеблется относительно времени инъекции. Так, проведена оценка рецепторной D2-блокады при применении 25, 50 и 75 мг РПД в течение пяти дней перед инъекцией и трех дней после инъекции. Средние показатели пре- и постинъекционной D2-блокады были равны соответственно: 71 и 54 % для 25 мг; 74,4 и 65,4 % для 37,5 мг; 81,5 и 75 % для 50 мг. Ожидаемая плазменная концентрация, ассоциирующаяся с 50 %-ной блокадой D2-рецепторов, составила 11,06 нг/мл [70].

Исходя из изложенного можно предположить, что при применении дозы РПД 25 мг каждые 14 дней в связи с индивидуальными особенностями метаболизма не у всех пациентов наблюдается концентрация препарата на уровне установленной области значений (30–120 нмоль/л); кроме того, уровень блокады D2-рецепторов не всегда соответствует установленному для развития антипсихотического эффекта (60–

65 %). При отсутствии соответствующей коррекции дозировок РПД это повышает вероятность развития рецидива заболевания. Кроме того, благодаря особенностям фармакокинетики биоэквивалентность различных форм препарата не всегда сопоставима, в связи с чем стратегия перевода пациентов с пероральных антипсихотиков, в том числе с перорального рисперидона на РПД, также представляет некоторые сложности.

В большинстве премаркетинговых клинических исследований РПД применяли в дозе 25, 50 и 75 мг. При этом, основываясь на исследованиях о биоэквивалентности [73], пациентов, получавших пероральный рисперидон в дозе 2 мг в сутки, переводили на 25 мг каждые 14 дней, при дозе 4 мг – на 50 мг, 6 мг – 75 мг. В дальнейшем дозу 75 мг каждые 14 дней исключили из исследований, так как было обнаружено, что она не обладает более высокой эффективностью по сравнению с меньшими дозами. Возникает закономерный вопрос: как определить эквивалентную дозу для переключения с перорального рисперидона на РПД?

В 48-недельном рандомизированном сравнительном слепом исследовании Y. Bai с соавторами [74] изучена эффективность и безопасность различных доз перорального рисперидона и РПД, а также адекватность предложенного авторами алгоритма перевода пациентов на РПД. Оценивали динамику симптоматики по психометрическим шкалам, а также фармакокинетические показатели, в частности, плазменные концентрации рисперидона и его активных метаболитов. Ориентировочная стратегия перевода на РПД была разработана авторами исходя из сообщений о том, что средние дозы перорального рисперидона для большинства пациентов составляют около 4 мг в сутки [75] и экспертного консенсуса об адекватности дозы 25 мг каждые 14 дней для начала терапии [54]. Таким образом, пациенты, получавшие 4 мг и менее в сутки рисперидона, были переведены на 25 мг каждые 14 дней, от 4 до 6 мг в сутки – на 37,5 мг каждые 14 дней, более 6 мг в сутки – на 50 мг каждые 14 дней.

Пероральный рисперидон в первоначальной дозе пациенты продолжали получать в течение трех недель для достижения РПД терапевтической концентрации в плазме крови. Дополнительный прием перорального рисперидона был разрешен при развитии у пациента обострения, также разрешалось увеличивать дозу РПД на 12,5 мг до максимальной дозы 50 мг. В исследование включали симптоматически стабильных госпитализированных пациентов с диагнозом шизофрении по DSM-IV, суммарным баллом по PANSS менее 80 и оценкой каждому из следующих симптомов менее 4: дезорганизация мышления, галлюцинаторное поведение, подозрительность и необычное содержание мыслей.

Пациенты должны были получать терапию пероральным рисперидоном по крайней мере в течение трех месяцев. Пациенты были рандомизировано распределены в группы перорального рисперидона и РПД. Динамику состояния оценивали по шкалам PANSS, CGI-S (шкала глобальной оценки состояния), GAF (шкала глобальной оценки функционирования), безопасность – с помощью шкал AIMS (шкала патологических произвольных движений), SAS (шкала Симпсона – Ангуса), BAS (шкала акатизии Барнса),

UKU (шкала оценки побочного действия). Для мониторинга переносимости терапии проводили общий и биохимический анализы крови, а также определяли уровень пролактина. Качество жизни оценивали с помощью опросника сокращенной версии SF-36. В исследовании не обнаружено статистической разницы между группами по средним значениям шкал PANSS, CGI, GAF и опросника SF-36, т. е. не было выявлено преимуществ в клинической эффективности пролонга в сравнении с таблетированной формой. Однако в группе РПД наблюдали достоверно меньше экстрапирамидных побочных явлений по шкалам UKU ($p = 0,048$), SAS ($p = 0,028$), а также менее значимое влияние на уровень пролактина ($p = 0,046$), что еще раз подтвердило лучшую переносимость пролонга. Также группы не различались по влиянию на метаболический профиль, в обеих наблюдали его умеренное снижение.

Отдельного рассмотрения заслуживают результаты исследований фармакокинетики. Так, в группе РПД обнаруживались более низкие плазменные концентрации 9-гидроксирисперидона ($p = 0,003$) и для всех метаболитов рисперидона эта тенденция не достигла статистической значимости ($p = 0,081$). Также результаты показывают, что у пациентов, получавших дозу 37,5 мг каждые 14 дней, имеются наиболее низкие концентрации 9-гидроксирисперидона ($p = 0,023$) и всех метаболитов рисперидона ($p = 0,028$), а также увеличение балла по PANSS ($p = 0,058$) по сравнению с другими группами, получавшими другие дозы РПД. Представляется интересным выявленное в данном исследовании снижение эффективности при применении доз менее 50 мг каждые 14 дней, так как пациенты, получавшие 25 и 37,5 мг, демонстрировали повышенную тенденцию к рецидивам вследствие снижения концентрации активных метаболитов в плазме крови. Для оценки эквивалентных доз для перевода пациентов с перорального рисперидона на РПД было проведено сравнение динамики балла по PANSS и плазменных концентраций метаболитов рисперидона, что несколько не согласуется с данными об отсутствии положительной связи между терапевтическим ответом и плазменными концентрациями активных веществ препарата. По мнению авторов, эквивалентные пороговые дозы для переключения на РПД должны составлять: для тех пациентов, которые получали 3 мг и менее в сутки перорального рисперидона – 25 мг каждые 14 дней, более 3 и менее 5 мг в сутки – 37,5 мг каждые 14 дней, более 5 мг в сутки – 50 мг каждые 14 дней.

Таким образом, многим пациентам, по-видимому, следует начинать терапию РПД с более высоких доз, чем 25 мг каждые 14 дней, так как не у всех достигается достаточная терапевтическая концентрация активных веществ в плазме крови и D2-рецепторная блокада, что, возможно, определяет недостаточную противорецидивную эффективность. В выборе дозы необходимо ориентироваться не только на номер эпизода и анамнестические указания на эффективность высоких доз антипсихотиков, но и на тяжесть психопатологической симптоматики, переносимость нейрорепетической терапии, а также, в более отдаленных перспективах, на особенности индивидуального метаболизма. Кроме того, РПД преимущественно должен использоваться на этапе поддерживающей (противорецидивной) терапии у стабильных паци-

ентов с хронической шизофренией. Также следует отметить недостаток доказательной базы в отношении дозы 37,5 мг и биоэквивалентности различных форм препарата, поскольку большинство полученных данных касались дозировок 25, 50 и 75 мг. Ясно, что в связи с первичным метаболизмом пероральной формы в печени соотношение исходного вещества и его метаболитов в плазме крови будет кардинально изменяться, в то время как пролонгированные формы менее подвержены эффекту первого прохождения через печень. Следовательно, возникает вопрос о биоэквивалентности различных форм, так как даже незначительное изменение в структуре вещества мо-

жет менять его психофармакологические свойства. В связи с этим трудно переоценить важность проведения дальнейших исследований, направленных на разработку алгоритмов выбора начальных дозировок и стратегии перевода пациентов на РПД, поскольку это было первичной целью не всех исследований либо имели место методологические погрешности, такие как недостаточная или неоднородная выборка. Данные клинические разработки были бы, бесспорно, полезны практикующим врачам и способствовали формированию более устойчивой приверженности терапии больных шизофренией при длительном амбулаторном лечении.

Список литературы

1. Мосолов С.Н., Капилетти С.Г., Цукарзи Э.Э. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / Под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 11–60.
2. Dolder C.R., Lacro J.P., Dunn L.B., et al. Antipsychotic medication adherence: is there a difference between typical and atypical agents? // *Am J Psychiat.* – 2002. – No 159. – P. 103–108.
3. Bloch Y., Mendlovic S., Strupinsky S. et al. Injections of depot antipsychotic medications in patients suffering from schizophrenia: do they hurt? // *J Clin Psychiat.* – 2001. – No 62. – P. 855–859.
4. Byerly M., Fisher R., Rush A.J. et al. Comparison of clinician vs electronic monitoring of antipsychotic adherence in schizophrenia (poster) // Presented at the 41st annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. – Dec. 10, 2002. – San Juan, Puerto Rico.
5. Weiden P.J., Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1995. – No 21 (3). – P. 419–429.
6. Lacro J.P., Dunn L.B., Dolder C.R., et al. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of the recent literature // *J Clin Psychiatry.* – 2002. – No 63 (10). – P. 892–909.
7. Marder S.R. Overview of partial compliance // *J Clin Psychiat.* – 2003. – No 64 (Suppl. 16). – P. 3–9.
8. Мосолов С.Н. Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М., 2002. – 622 с.
9. Leucht C., Heres S., Kane J.M. et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia: a critical systematic review and meta-analysis of randomized long-term trials // *Schizophr Res.* – 2011. – No 127 (1–3). – P. 83–92.
10. Hogarty G.E., Schooler N.R., Ulrich R. et al. Fluphenazine and social therapy in the aftermath of schizophrenia patients: Relapse analyses of a two-year controlled study of fluphenazine decanoate and fluphenazine hydrochloride // *Arch General Psychiat.* – 1979. – No 36. – P. 1283–1294.
11. Kane J.M., Aguglia E., Altamura A.C. et al. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia: European Neuropsychopharmacology // Consensus Conference in Siena, Italy. *Eur Neuropsychopharmacol.* – 1998. – No 8. – P. 55–66.
12. Adams C.E., Fenton M.K., Quraishi S., David A.S. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia // *Brit J Psychiat.* – 2001. – No 179. – P. 290–299.
13. Altamura A.C., Sasselva F., Santini A. et al. Intramuscular preparations of antipsychotics: Uses and relevance in clinical practice // *Drugs.* – 2003. – No 63. – P. 493–512.
14. Nasrallah H.A. The case for long-acting antipsychotic agents in the post-CATIE era // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2007. – Vol. 115. – P. 260–267.
15. Fleischhacker W.W. Second-generation antipsychotic long-acting injections: systematic review // *Br J Psychiatry Suppl.* – 2009. – No 52. – P. S29–S36.
16. Leucht S., Tardy M., Komossa K. et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* – 2012. – 379 (9831). – P. 2063–2071.
17. Kishimoto T., Nitta M., Borenstein M. et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image and cohort studies // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2012. – No 22 (Suppl. 2). – P. 5335–5336.
18. Tiihonen J., Haukka J., Taylor M. et al. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 2011. – No 168 (6). – P. 603–609.
19. Kirson N.Y., Weiden P.J., Yermakov S. et al. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs [published online ahead of print April 19, 2013] // *J Clin Psychiatry.* doi:10.4088/jcp.12r08167
20. Ereshefsky L., Mascarenas C.A. Comparison of the effects of different routes of antipsychotic administration on pharmacokinetics and pharmacodynamics // *J Clin Psychiat* 2003. – No 64 (Suppl. 16). – P. 18–23.
21. Eerdeken M., Van Hove I., Remmerie B., Mannaert E. Pharmacokinetics and tolerability of long-acting risperidone in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2004. – No 70 (1). – P. 91–100.
22. Edwards N.C., Locklear J.C., Rupnow M.F., Diamond R.J. Cost effectiveness of long-acting risperidone injection versus alternative antipsychotic agents in patients with schizophrenia in the USA // *Pharmacoeconomics.* – 2005. – No 23 (Suppl. 1). – P. 75–89.
23. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении (мета-анализ оригинальных исследований оланзапина, рисперидона, кветиапина, клозапина и галоперидола). // Новые достижения в терапии психических заболеваний / Под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2002. С. 82–94.
24. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В., Кабанов С.О., Четвертных И.И. Сравнительное рандомизированное исследование эффективности и толерантности рисперидона и галоперидола при купировании острых состояний у больных шизофренией и шизоаффективным психозом // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 6.
25. Csermanský J.G., Mahmoud R., Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia // *N Engl J Med.* – 2002. – No 346. – P. 16–22.
26. Kane J.M., Eerdeken M., Lindenmayer J.P. et al. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic // *Am J Psychiat.* – 2003. – No 60. – P. 1125–1132.
27. Fleischhacker W.W., Eerdeken M., Karcher K. et al. Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic // *J Clin Psychiat.* – 2003. – No 64 (10). – P. 1250–1257.
28. Taylor D.M., Young C.L., Mace S., Patel M.X. Early clinical experience with risperidone long-acting injection: a prospective, 6-month follow-up of 100 patients // *J Clin Psychiat* 2004. – No 65 (8). – P. 1076–1083.
29. Lindenmayer J.P., Eerdeken E., Berry S.A., Eerdeken M. Safety and efficacy of long-acting risperidone in schizophrenia: a 12-week, multicenter, open-label study in stable patients switched from typical and atypical oral antipsychotics // *J Clin Psychiat.* – 2004. – No 65 (8). – P. 1084–1089.
30. Lasser R., Bossie C.A., Gharabawi G. et al. Efficacy and safety of long-acting risperidone in stable patients with schizoaffective disorder // *J Affect Disord.* – 2004. – No 83 (2–3). – P. 263–275.
31. Lauriello J., McEvoy J.P., Rodriguez S. et al. Long-acting risperidone vs. placebo in the treatment of hospital inpatients with schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2005. – No 72 (2–3). – P. 249–258.
32. Parellada E., Andrezina R., Milanova V. et al. Patients in the early phases of schizophrenia and schizoaffective disorders effectively treated with risperidone long-acting injectable // *J Psychopharmacol.* – 2005. – No 19 (5 Suppl.). – P. 5–14.
33. Müller H.J. Long-acting risperidone: focus on safety // *Clin Ther.* – 2006. – No 28 (5). – P. 633–51.
34. Kissling W., Heres S., Lloyd K. et al. Direct transition to long-acting risperidone – analysis of long-term efficacy // *J Psychopharmacol.* – 2005. – No 19 (5 Suppl.). – P. 15–21.
35. Canuso C.M., Zhu Y., Bossie C.A., Grossman F. Remission with risperidone in combination with mood stabilizers in acute bipolar mania // *Risperidol: Poster Book. Janssen-Cilag Organon*, 2005. – P. 9.
36. Sárosi A. Maintenance pharmacotherapy of schizophrenia: remission and the effectiveness of long-acting risperidone therapy // *Neuropsychopharmacol Hung.* – 2006. – No 8 (4). – P. 179–187.
37. Потапов А.В., Дедюрина Ю.М., Ушаков Ю.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Ремиссия при шизофрении: результаты популяционного и фармакотерапевтического исследований // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т. 20, № 3. – С. 5–12.
38. De Hert M., van Winkel R., Wampers M. et al. Remission criteria for schizophrenia: evaluation in a large naturalistic cohort // *Schizophr Res.* – 2007. – 92 (1–3). – P. 68–73.
39. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / Под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – 1076 с.
40. Lasser R.A., Bossie C.A., Gharabawi G.M., Kane J.M. Remission in schizophrenia: Results from a 1-year study of long-acting risperidone injection // *Schizophr Res.* – 2005. – 77 (2–3). – P. 215–227.

41. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Дедюрина Ю.М., Ушаков Ю.В., Цукарзи Э.Э. Валидизация международных критериев ремиссии при шизофрении на популяции амбулаторных больных // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 5. – С. 71–75.
42. Mosolov S.N., Potapov A.V., Ushakov U.V. Remission in schizophrenia: results of cross-sectional with 6-month follow-up period and 1-year observational therapeutic studies in an outpatient population // *Annals of General Psychiatry*. – 2012. – No 11. P. 1–11. doi:10.1186/1744-859X-11-1
43. Mosolov S.N., Potapov A.V., Ushakov U.V., Shafarenko A.A., Kostukova A.B. Design and validation of standardized clinical and functional remission criteria in schizophrenia // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2014. – No 10. – P. 167–181.
44. Andreasen N.C., Carpenter W.T. Jr, Kane J.M., Lasser R.A. et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus // *Am J Psychiatr*. – 2005. – No 162. – P. 441.
45. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1987. – Vol. 13. – P. 261.
46. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 237 с.
47. Morosini P.L., Magliano L., Brambilla L. et al. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2000. – Vol. 101. – P. 323–329.
48. Weiden P., Rapkin B., Mott T. et al. Rating of medication influences (ROMI) scale in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* – 1994. – Vol. 20, No 2. – P. 297–310.
49. Simpson G.M., Angus J.W.S. A rating scale for extrapyramidal side effects // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1970. – Vol. 212, No 1. – P. 11–19.
50. Keks N.A., Ingham M., Khan A., Karcher K. Long-acting injectable risperidone v. olanzapine tablets for schizophrenia or schizoaffective disorder. Randomised, controlled, open-label study // *Br J Psychiatr*. – 2007. – No 191. – P. 131–139.
51. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Потапов А.В. Сравнительная эффективность, переносимость и влияние на социальное функционирование пролонга рисперидона (Конста) и оланзапина при длительном лечении шизофрении и шизоаффективного расстройства (рандомизированное контролируемое исследование) // Современная терапия психических расстройств. – 2008. – № 2. – С. 10–19.
52. Nasrallah H.A., Duchesne I., Mehnert A. et al. Health-related quality of life in patients with schizophrenia during treatment with long-acting, injectable risperidone // *J Clin Psychiatr*. – 2004. – No 65 (4). – P. 531–6.
53. Leal A., Rossillon D., Mehnert A. et al. Healthcare resource utilization during 1-year treatment with long-acting, injectable risperidone. *Pharmacoeconom Drug Saf.* – 2004. – No 13. – P. 811–816.
54. Marder S.R., Conley R., Ereshefsky L. et al. Clinical guidelines: Dosing and switching strategies for long-acting risperidone // *J Clin Psychiatr*. – 2003. – No 64 (Suppl. 16). – P. 41–46.
55. Simpson G.M., Mahmoud R.A., Lasser R.A. et al. A 1-year double-blind study of 2 doses of long-acting risperidone in stable patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatr* 2006. – No 67 (8). – P. 1194–1203.
56. Moller H.J., Llorca P.M., Sacchetti E. et al. Efficacy and safety of direct transition to risperidone long-acting injectable in patients treated with various antipsychotic therapies. *Int Clin Psychopharmacol* 2005. – No 20. – P. 121–130.
57. Hosalli P., Davis J.M. Depot risperidone for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2003. – CD00461.
58. Lasser R.A., Bossie C.A., Gharabawi G.M., Baldessarini R.J. Clinical improvement in 336 stable chronically psychotic patients changed from oral to long-acting risperidone: a 12-month open trial // *Internat J Neuropsychopharmacol*. – 2005. – No 8. – P. 427–38.
59. Scordo M.G., Spina E., Facciola G. et al. Cytochrome P450 2D6 genotype and steady state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone // *Psychopharmacology*. – 1999. – No 147. – P. 300–305.
60. Bork J.A., Rogers T., Wedlund P.J., de Leon J. A pilot study on risperidone metabolism: the role of cytochromes P450 2D6 and 3A // *J Clin Psychiatr*. – 1999. – No 60. – P. 469–476.
61. Aravagiri M., Marder S.R., Nuechterlein K.H., Gitlin M.J. Intra- and interindividual variations in steady-state plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in schizophrenic patients treated chronically with various doses of risperidone // *Ther Drug Monit.* – 2003. – No 25. – P. 657–664.
62. Ereshefsky L., Mannaert E. Pharmacokinetic profile and clinical efficacy of long-acting risperidone: potential benefits of combining an atypical antipsychotic and a new delivery system // *Drugs R D*. – 2005. – No 6 (3). – P. 129–137.
63. Van Beusterveldt L.E., Geerts R.J., Levens J.E. et al. Regional brain distribution of risperidone and its active metabolite 9-hydroxy-risperidone in the rat // *Psychopharmacology*. – 1994. – No 114. – P. 53–62.
64. Castberg I., Spigset O. Serum concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone after administration of the long-acting injectable form of risperidone: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service // *Ther Drug Monit.* – 2005. – No 27 (1). – P. 103–106.
65. Nesvåg R., Tanum L. Therapeutic drug monitoring of patients on risperidone depot // *Nord J Psychiatr*. – 2005. – No 59 (1). – P. 51–55.
66. Nesvåg R., Hendsset M., Refsum H., Tanum L. Serum concentrations of risperidone and 9-OH risperidone following intramuscular injection of long-acting risperidone compared with oral risperidone medication // *Acta Psychiatr Scand.* – 2006. – No 114 (1). – P. 21–26.
67. Ulrich S., Wurthmann C., Brosz M., Meyer F.P. The relationship between serum concentration and therapeutic effect of haloperidol in patients with acute schizophrenia. *Clin Pharmacokinet* 1998; – No 34 (3). – P. 227–63.
68. Jann M.W., Ereshefsky L., Saklad S.R. Clinical pharmacokinetics of the depot antipsychotics // *Clin Pharmacokinet*. – 1985. – No 10 (4). – P. 315–33.
69. Spina E., Avenoso A., Facciola G. et al. Relationship between plasma risperidone and 9-hydroxyrisperidone concentrations and clinical response in patients with schizophrenia // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2001. – No 153 (2). – P. 238–43.
70. Remington G., Mamo D., Labelle A. et al. A PET study evaluating dopamine D2 receptor occupancy for long-acting injectable risperidone // *Am J Psychiatr*. – 2006. – 163 (3). – P. 396–401.
71. Nyberg S., Eriksson B., Oxenstierna G. et al. Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D2 and 5-HT2A receptor occupancy in schizophrenic patients // *Am J Psychiatr*. – 1999. – No 156 (6). – P. 869–875.
72. Gefvert O., Eriksson B., Persson P. et al. Pharmacokinetics and D2 receptor occupancy of long-acting injectable risperidone (Risperdal Consta) in patients with schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2005. – No 8 (1). – P. 27–36.
73. Mannaert E., Vermeulen A., Remmerie B. et al. Pharmacokinetic profile of long-acting injectable risperidone at steady-state: comparison with oral administration // *Encephale*. – 2005. – No 31 (5 Pt 1). – P. 609–615.
74. Bai Y.M., Ting Chen T., Chen J.Y. et al. Equivalent switching dose from oral risperidone to risperidone long-acting injection: a 48-week randomized, prospective, single-blind pharmacokinetic study // *J Clin Psychiatr*. – 2007. – No 68 (8). – P. 1218–1225.
75. Lane H.Y., Chang Y.C., Chiu C.C. et al. Fine-tuning risperidone dosage for acutely exacerbated: clinical determinants // *Psychopharmacology*. – 2004. – No 172. – P. 393–399.

The switch strategies of long-term antipsychotic treatment (on the example of risperidone long acting injectable)

Mosolov S.N., Potapov A.V., Ryvkin P.V.

Moscow Research Institute of Psychiatry Minzdrava Rossii

SUMMARY. On the example of risperidone long-acting injectable (RLAI) the advantages and the limitations of long-term treatment of chronic schizophrenia by prolonged antipsychotics were discussed. The main purpose of this treatment is achieving and maintaining remission by assurance of better compliance and adherence. Special attention should be paid to the adequate dosing. In original cohort pharmacotherapeutic study all stable patients form two care services of the one regular city outpatient clinic were assessed monthly by International remission criteria (IRC) in period of 12 months prospective observation. 35 patients of one care service received naturalistic treatment with conventional antipsychotics including 13 patients on long-acting injectable ones, and 42 patients from the other care setting were switched to RLAI. In both groups the patients with chronic paranoid schizophrenia were dominated, the mean illness duration was $16,8 \pm 11,7$ and $15,7 \pm 12,3$ years respectively. In 12 months the number of patients, who met the IRC, was greater in RLAI group (19 %) than in control group (5,7 %) ($p < 0,001$), and the reduction of total PANSS score was $16,8 \pm 11,7$ vs $15,7 \pm 12,3$ respectively ($p < 0,01$). In RLAI group there were also greater improvement in social functioning by PSP scale (15,6 % vs 4,5%, $p < 0,01$), and less level of non-compliance was revealed by ROMI (10,5 % vs 2,4 % respectively, $p < 0,001$).

KEY WORDS: schizophrenia, long-term treatment, remission, long-acting antipsychotics, risperidone long-acting injectable (RLAI).

CONTACTS: profmosolov@mtu-net.ru

Когнитивно-бихевиоральные модели и методы лечения генерализованного тревожного расстройства

Холмогорова А.Б.

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии Минздрава РФ»

РЕЗЮМЕ. В статье приведена история выделения генерализованного тревожного расстройства (ГТР) как отдельного вида расстройств, рассмотрены феноменологические и количественные критерии ГТР и их динамика в современных классификациях, дана характеристика феномена хронического беспокойства как центрального симптома ГТР и сформулированы критерии его отличия от других интрузивных мыслей. Описаны наиболее известные когнитивно-бихевиоральные модели ГТР (Т. Борковика, Э. Велса, М. Дагаса), представлено описание протокола когнитивно-бихевиоральной терапии ГТР с доказанной эффективностью, дана краткая характеристика каждому из шести модулей этого протокола.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: генерализованное тревожное расстройство, феномен беспокойства, интрузивные мысли, когнитивно-бихевиоральные модели, когнитивно-бихевиоральная терапия.

КОНТАКТ: e-mail: psyllab2006@yandex.ru

Актуальность и краткая история изучения ГТР

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) долго не могло обрести своего места в классификации. Его прообраз впервые можно встретить в описаниях З. Фрейда. В 1894 г. Фрейд дал свое первое описание тревожного невроза (Angstnevrose). Он выделил три критерия, позволяющих отделить тревожный невроз от неврастении: 1) внезапный наплыв или «атака» тревоги (сейчас принято говорить о панической атаке); 2) ожидание или предвосхищение наплыва тревоги; 3) вторичное фобическое избегание.

Уже в то время он отметил возможность одновременного присутствия разных болезненных состояний или, выражаясь современным языком, коморбидность различных тревожных синдромов между собой и другими неврозами. Но если тревожный невроз, который в современных классификациях получил название панического расстройства, был описан им ярко и в деталях, то симптоматику хронической тревоги он лишь обозначил, дав этому состоянию название общей раздражимости (allgemeine Reizbarkeit) или тревожного ожидания (ängstliche Erwartung). Тем не менее, будучи блестящим феноменологом, Фрейд достаточно точно отразил в этом названии главную черту генерализованной тревоги – постоянные тревожные предчувствия, носящие генерализованный характер, т. е. касающиеся самых разных жизненных ситуаций.

Многие пациенты, описанные З. Фрейдом, отличались особой чувствительностью к определенным внешним факторам и страдали от разных форм повышенной тревоги, как острой, так и хронической. Он подчеркнул внезапность наступления атак страха при тревожном неврозе, а группа пациентов с хронической тревогой или беспокойством была выделена им по «остаточному принципу», так как не демонстрировала столь ярких симптомов. Обе группы были описаны внутри категории тревожного невроза, при котором, в отличие от простых фобий, отмечается плохо определенная или так называемая плавающая тревога. Такие больные часто акцентировали физиологические ощущения: затруднения дыхания, сердечной

деятельности, воспринимаемые как физическая угроза, а не как следствие тревоги. «Неудивительно, что описание симптомов для классификации тревожных расстройств восходит к работам Фрейда – невролога, а не классических психиатров, работавших над классификацией психических расстройств в это время. Исторически больные с тревожными расстройствами чаще появлялись в амбулаторной практике, каковой и была частная практика Фрейда, а не в психиатрических клиниках, где лечились более тяжелые больные, описанные Крепелиным и другими» [19].

И в наше время больные тревожными расстройствами часто обращаются в общесоматическую сеть и представляют большую сложность при постановке диагноза для врачей общей практики. При этом степень тяжести этих расстройств и негативных последствий для жизни пациентов не вполне осознавалась специалистами до самого последнего времени. Наибольшие трудности диагностики тревожных расстройств связаны именно с ГТР. Между тем получены данные, свидетельствующие о том, что по сравнению с другими тревожными расстройствами больные ГТР являются наиболее активными пользователями услуг специалистов первичной медицинской сети (особенно это касается услуг кардиологов и гастроэнтерологов). По данным разных исследований около 70 % этих пациентов обращались к этим специалистам [31], причем гораздо чаще посещали их, чем больные депрессией [32]. При этом лишь 14 % были проконсультированы специалистами в области психического здоровья [20] и менее 10 % получили адекватную психологическую или психофармакологическую помощь [32].

ГТР, подобно социальной фобии, долго представляло собой мало изученную и явно недооцениваемую категорию в плане его распространенности и влияния на жизнь людей. Важные причины этого – высокая коморбидность ГТР с другими расстройствами аффективного спектра, в частности, с паническими атаками и депрессией, что нередко приводит к «зашумлению» генерализованной тревоги как источника депрессивного состояния и диагностики ее наличия лишь в случае отсутствия других коморбидных расстройств.

Немало противоречий связано и с поиском наиболее адекватных критериев выделения, начиная с введения этого расстройства в американскую классифи-

кацию DSM-III в 1980 г. и вплоть до нашего времени. Менялись феноменологические критерии, отражающие характер беспокойства: от первоначального акцента на постоянстве и нереалистичности опасений к акценту на их чрезмерности и преувеличенности, а также трудности их контроля. В феноменологическом отношении наиболее важным изменением представляется признание того, что содержание беспокойства при ГТР может быть достаточно реалистичным и мало отличаться от такового у здоровых людей, зато имеют место большие трудности контроля и преувеличенность опасений.

Менялись также количественные критерии, отражающие длительность состояния беспокойства: от одного месяца (DSM-III) до шести (DSM-III-R; DSM-IV), а в проекте планируется опять снизить длительность до трех месяцев (DSM-V). Появились данные исследований о том, сколько времени в течение суток больной проводит в состоянии беспокойства. Оказалось, что в среднем шесть часов, т. е. почти целый рабочий день люди с ГТР переживают беспокойство, что в несколько раз дольше по сравнению с подобными состояниями здоровых, но склонных к беспокойству людей.

Таким образом, можно говорить об определенном прогрессе в изучении феноменологии этого расстройства и акцентировании таких критериев, как хронический характер течения, преувеличенность и меньшая контролируемость беспокойства по сравнению с нормой. Несмотря на упомянутый прогресс диагностика ГТР и на сегодняшний день остается наиболее дискуссионной среди диагностик всех тревожных расстройств [11].

Хотя российские исследователи посвятили уже немало работ этому расстройству [1, 2, 4], до сих пор среди отечественных специалистов (впрочем, как и среди западных) достаточно распространено мнение о том, что ГТР является относительно легким расстройством. Однако современные данные опровергают такой взгляд. Пациенты, страдающие этим расстройством, значительно чаще по сравнению со здоровыми людьми остаются одинокими или разводятся, чаще получают пособие по нетрудоспособности и имеют меньший доход в течение года [8]. Важный результат в аспекте высокой значимости ГТР для качества жизни и трудоспособности получен в эпидемиологическом исследовании, выполненном при поддержке фонда Макаруров (так называемый MIDUS survey), включавшем как соматические, так и психические заболевания [21]. Список из пяти расстройств, связанных с наибольшим количеством дней нетрудоспособности в течение последнего месяца, возглавило ГТР – 6 дней (стероидные расстройства – 5,8 дней; туберкулез – 5,4 дня; варикоз – 5,4 дня, паническое расстройство – 5,3 дня). Оба тревожных расстройства, вошедших в эту пятерку, генерализованное и паническое, вошли и в большую шестерку расстройств с наиболее сильным негативным эффектом по нетрудоспособности. Оценка общих экономических потерь в виде утраты активности под непосредственным влиянием всех тревожных расстройств составляет более 4 млрд долл. США в год. На особое место ГТР претендует еще по одной важной причине – по оценкам исследователей оно является самым резистентным к лечению из всех тревожных расстройств.

Феноменология и когнитивно-бихевиоральные модели ГТР

Сильно выраженное, длительное и слабо поддающееся контролю беспокойство по поводу самых разных ситуаций – вот типичное описание феноменологии ГТР, в котором центральным является слово «беспокойство» (worry), ставшее визитной карточкой этого вида тревожного расстройства. Не тревога или страх, а именно беспокойство как наиболее точный русский аналог английского worry. Если точно передавать клинический и психологический смысл понятия, то можно говорить о хроническом неконтролируемом беспокойстве. В немецком языке это также не страх (Angst), а озабоченность (Sorgen), носящая постоянный и неконтролируемый характер (ständige unkontrollierbare Sorgen). Важно подчеркнуть, что речь идет не о двух-трех, а именно о многочисленных ситуациях, так что пациентам нередко бывает непросто перечислить все свои страхи, на это приходится отводить специальное время по ходу сеанса. Так, пациент М., страдающий генерализованным тревожным расстройством, совместно с психотерапевтом составляет следующий внушительный список:

1. Страх негативной оценки меня со стороны людей.
 2. Страх негативной оценки результатов моей работы.
 3. Страх начальника, все время боюсь показаться глупым, общаюсь с большим напряжением.
 4. Страх проверок.
 5. Боязнь чтения и боязнь написания. Все время идет оценка – сколько прочитал, достаточно ли страниц, была ли хорошая скорость.
 6. Страх своей необразованности – плохое знание музыки, живописи, подумают, что я ничего не знаю.
 7. Страх публичных выступлений.
 8. Страх собак – очень мучительный страх, перехожу на другую сторону, в постоянном напряжении, жду встреч с собаками.
 9. Страх несчастного случая. Например, смерти моего ребенка.
 10. Страх, связанный с возможной смертью моих родителей.
 11. Страх потери жены.
 12. Страх вождения машины и даже езды на машине. Боюсь неправильного поведения за рулем, столкновения, что собою пешехода.
 13. Страх потери лица – выглядеть глупо, иметь какие-то неполадки в одежде.
 14. Страх высоты – стоять где-то на краю.
 15. Страх потери контроля над собой. На краю платформы всегда есть страх – или меня толкнут, или я сам упаду.
 16. Страх воды, плавания. Представляю эту морскую бездну, и что она меня поглощает.
 17. Страх за будущее своего ребенка, что он недостаточно образован, что я ему что-то недодал.
- Но список может далеко не исчерпываться этими пунктами, которые пациент называет один за другим практически на одном дыхании. Важным диагностическим вопросом может быть вопрос о том, часто ли пациент или пациентка беспокоится по поводу мелких вещей и событий – что купить, что приготовить,

как сварится суп, как провести выходные, какой подарок купить и т. п. Если ответ на этот вопрос утвердительный, то высока вероятность диагноза ГТР, если нет – то этот диагноз можно исключить. Беспокойство такого рода свойственны многим людям, но все же они не занимают так много времени и не так мучительны у людей, не страдающих ГТР. Как мы уже упоминали, переживания беспокойства по разным поводам у пациентов с ГТР могут занимать до шести часов в день. Значительная часть этого времени связана с *беспокойством по поводу будущих сложностей и неприятностей, т. е. с событиями, которые не наступили и могут вовсе не произойти*. Например, пациентка с ГТР рассказывает о своих опасениях во время беременности: «Мой сын еще не успел родиться, а я уже боялась, что не смогу дать ему высшее образование». Этот феномен можно обозначить как «жизнь в негативном будущем» с постоянным вопрошанием неизвестно кого: «А что, если?» [14, 16]. Такая особенность мышления создает еще одну серьезную проблему – невозможность находиться в настоящем и получать удовольствие даже от очень приятных вещей. Например, вечер с любимым человеком может быть оравлен беспокойством по поводу того, что в будущем он может разлюбить, вечеринка с другом – мыслями о несделанных делах дома, приятный выходной день и поездка за город – мыслями о предстоящей рабочей неделе и возможных трудностях и т. п. Это приводит к истощению и усталости, а нередко к присоединению депрессивного состояния.

Профессор Пенсильванского университета Том Борковик – один из первых исследователей ГТР, предложивший бихевиоральную модель этого расстройства, получившую широкую известность и признание [9]. Ему принадлежит *концептуализация функции беспокойства как формы избегания неприятных образов и чувств, в первую очередь острой тревоги*. Борковик рассматривал беспокойство как преимущественно вербальную психическую активность, мало связанную с образами неприятных событий, что, по его мнению, в меньшей степени ведет к соматическим реакциям и острой тревоге и тем самым служит негативным подкреплением беспокойства. То есть согласно модели Т. Борковика беспокойство ситуативно помогает избежать острой тревоги и закрепляется в качестве поведенческой стратегии хронического беспокойства на основе механизма отрицательного подкрепления. Позднее его исследовательский коллектив начал разрабатывать более сложную и комплексную когнитивно-бихевиоральную модель, в которую входят разные компоненты, такие как дезрегуляция эмоций в форме плохого понимания и трудностей высказывания своих чувств и потребностей и связанные с этим трудности в интерперсональных отношениях [10]. Соответственно, предложенная им и его коллегами модель психотерапии предполагает развитие различных поведенческих навыков (регуляции эмоций, коммуникативных навыков, а также навыков релаксации) и перестройку когнитивных схем, содержащих неадаптивные убеждения относительно эмоций, в первую очередь тревоги и беспокойства.

Близкими по механизмам являются модели тревожных расстройств как *страха по поводу страха – fear of fear* [13] и *сезитивности к тревоге – anxiety sensitivity* [25]. Указанные механизмы заставляют

пациентов с тревожными расстройствами вырабатывать защитные стратегии. В случае ГТР такая защитная стратегия выражается в усиленном избегании состояний острой тревоги с помощью стратегии хронического беспокойства. Наконец, согласно модели эмоциональной дезрегуляции [23] в основе страха перед эмоциями в случае ГТР лежит *общий дефицит способности к регуляции своих эмоциональных состояний, начиная с понимания и идентификации собственных эмоций и кончая навыками управления ими*. Все перечисленные модели не исключают, а скорее дополняют друг друга и получили определенное эмпирическое подтверждение в исследованиях.

Позднее группой канадских исследователей под руководством Михаэля Дагаса была выдвинута гипотеза, согласно которой в основе генерализованной тревоги может лежать такая психологическая особенность, как *очень низкая толерантность к неопределенности (intolerance of uncertainty)* [14–16]. Конечно, эта особенность свойственна и другим тревожным расстройствам, однако уже в первом эмпирическом исследовании выяснилось, что больные ГТР отличаются более низкой толерантностью к неопределенности, чем группа пациентов с другими тревожными расстройствами, включавшая обсессивно-компульсивное и паническое расстройства, социальную фобию и посттравматическое стрессовое расстройство [22]. Разумеется, оказалось также, что в группе перечисленных тревожных расстройств толерантность к неопределенности ниже, чем в выборке психически здоровых. Позднее была поставлена задача сравнения уровня толерантности к неопределенности при ГТР и других тревожных расстройствах в отдельности. Например, было показано, что при паническом расстройстве показатели толерантности к неопределенности выше, чем при ГТР, причем в обеих группах они высоко коррелировали с уровнем беспокойства, но не с выраженностью симптомов паники у больных паническим расстройством [16]. По мнению авторов исследования, это указывает на внутреннюю связь низкой толерантности к неопределенности со склонностью к беспокойству (*worry*) как специфической форме тревоги, которая может быть в разной степени выражена у больных с разными тревожными расстройствами, но всегда является высокой и определяющей специфику состояния у больных с ГТР.

Предикторы ГТР по данным разных исследований – страх перед эмоциями (особенно перед тревогой), избегание нового, страх перед неопределенностью. В последних разработках группы М. Дагаса к этим трем предикторам добавлен еще один – *наличие позитивных убеждений относительно беспокойства как стратегии обеспечения безопасности*. Этот последний критерий стал центральным в *метакогнитивной модели ГТР*, принадлежащей еще одному известному исследователю ГТР Эдриану Велсу [29]. Согласно его модели именно меткогнитивные процессы (т. е. процессы, которые надстраиваются над когнитивными и ответственны за выработку представлений об их протекании), играют важную роль в том, какие именно когнитивные паттерны закрепляются. Оказалось, что для больных ГТР характерно убеждение в необходимости и пользе беспокойства как когнитивного паттерна. Именно это открытие позволило объяснить тот известный факт, что пациенты с ГТР часто прерывают терапию и являются более резистентными к лечению

по сравнению с пациентами, страдающими от других тревожных расстройств. Ведь лечение направлено на снижение беспокойства, что неизбежно вызывает сопротивление у пациентов, так как беспокойство является их стратегией безопасности. Э. Велс в своей метакогнитивной модели подчеркивает, что у больных ГТР имеет место конфликт убеждений: с одной стороны, беспокойство представляется им полезным и необходимым для обеспечения безопасности, с другой – они уверены, что беспокойство подтачивает их физическое и психическое здоровье, не дает жить так, как живут другие люди и т. п. Этот конфликт убеждений делает работу с данной категорией больных особенно затруднительной для специалистов, так как далеко не все из них способны его обнаружить, и тем более по-мочь преодолеть.

Необходимо отметить, что все упомянутые здесь модели ГТР так или иначе восходят к идеям А. Бека и Д. Кларка относительно природы тревожных расстройств в целом [6]. Эти классики когнитивных исследований психических расстройств предположили, что в результате определенных негативных событий жизни у людей, подверженных тревожным расстройствам, возникают убеждения об опасностях и угрозах, исходящих от жизни, с одной стороны, и своей способности справляться с этими опасностями – с другой. В ответ на это люди развивают разные стратегии совладания с такой картиной мира, порождающей сильную тревогу. В случае ГТР это стратегия беспокойства, направленная на предвосхищение возможных неприятностей и опасностей. Психологические модели не отрицают важную роль биологических факторов. Биопсихосоциальная природа тревожных расстройств, включая ГТР, признается большинством представителей когнитивно-бихевиорального подхода. В качестве биологических факторов рассматриваются особенности нервной системы, представляющие собой уязвимость к заболеванию; имеются также концепции, подчеркивающие роль конституции в экзакцербации заболевания [5].

Одновременно с ростом интереса к ГТР и признанием его в качестве весьма распространенного, трудного для терапии и тяжелого по своим последствиям расстройства предметом специальных исследований стала специфика беспокойства как одного из видов интрузивных мыслей. Прежде всего отметим, что были проведены исследования, направленные на выявление различий между нормальным

и патологическим беспокойством [26], эмпирически доказавшие, что здоровые и больные беспокоятся по поводу сходных вещей, однако количество таких вещей у больных гораздо больше, кроме того, у них сильнее выражено ощущение неконтролируемости этого беспокойства.

В связи со всем вышесказанным о важности феномена беспокойства для ГТР представляется необходимым по возможности дифференцировать феномен беспокойства от целого ряда других, близких к нему по ряду параметров, также относящихся к классу интрузивных (вторгающихся) мыслей.

Например, обсуждаются различия между беспокойством и руминациями, особенно характерными для депрессивных пациентов, которые вновь и вновь фокусируются на своих негативных чувствах и симптомах, что, согласно модели депрессии А. Бека, является важным механизмом развития депрессии. Исследователи подчеркивают, что беспокойство и руминации различаются как по критерию временной ориентации, так и по содержанию негативных мыслей: руминации ассоциируются с депрессией и прошлыми потерями и неудачами, а беспокойство направлено на вероятные будущие угрозы и опасности [27]. То, что беспокойство и руминации близкие, но различные конструкты, подтвердили данные факторного анализа [24].

Беспокойство и обсессии также различаются по ряду параметров при всей их близости как проявлений тревоги и способов совладания с ней. Сравнительный анализ показал, что беспокойство связано с повседневными жизненными обстоятельствами и чаще является эго-синтонным, а степень переживания неконтролируемости при беспокойстве несколько ниже, чем при обсессиях [28].

Когнитивно-бихевиоральная терапия генерализованного тревожного расстройства

При работе с больными ГТР успешно применяются многие классические техники КБТ. Например, ниже приводится техника колонок, направленная на улавливание триггеров беспокойства, формулировку характерных для беспокойства интрузивных мыслей в провоцирующих ситуациях и, наконец, на выработку альтернативного взгляда на эти ситуации.

Таблица. Пример работы с больной ГТР

Ситуация	Чувства	Мысли	Альтернативный взгляд
У ребенка горячий лоб	Тревога	Надо же, неужели заболел. Ой, вдруг страшная болезнь, может даже умереть. А вдруг какие-то тяжелые осложнения. Наверное, это воспаление легких или еще какая-то тяжелая болезнь	Ну, заболел, ничего страшного. Всю зиму не болел. Имеет ребенок право поболеть. Все дети болеют, без этого не обходится. Поболит – выздоровеет. Что заранее рисовать себе ужасы. Буду решать проблемы по мере их поступления
Сотрудники в моем кооперативе возобновили после ремонта помещения работу, а мне не позвонили	Тревога, негодование, страх	Начальник хочет от меня избавиться. Вдруг останусь без работы, а на одну зарплату не проживешь – полная нищета. Не смогу нормально кормить и одевать детей. Наша семья будет хуже других, будет ненормальная семья, ненормальная жизнь	Возможно, начальнику неловко было приглашать меня выйти в новое помещение, где такие плохие условия. Может быть, ему неловко за эти условия передо мной – единственной женщиной. Нужно позвонить ему самой. В конце концов, я могу найти и другую работу, у меня уже есть вариант. Нет худа без добра – это подтолкнет моего мужа

Высокий процент больных, прерывающих психотерапию, а также уже упоминавшийся факт высокой резистентности к лечению у этих больных заставили исследователей искать более специфические формы работы, основанные на специфических моделях ГТР. Эти формы должны были дополнить классические техники работы с тревожными расстройствами.

Модель канадских ученых признана наиболее полно разработанной и хорошо обоснованной [17]. На ее основе авторами модели был предложен протокол лечения, получившей широкое признание, его эффективность нашла подтверждение в ряде исследований. Модель включает четыре компонента – предиктора ГТР, которые одновременно являются важнейшими мишенями психотерапии: 1) *низкая толерантность к неопределенности*; 2) *позитивные убеждения относительно беспокойства*; 3) *отсутствие ориентации на решение проблем*; 4) *когнитивное избегание*.

Протокол лечения включает шесть модулей: 1) психообразовательный модуль, направленный на понимание сути и лучшее осознание собственного беспокойства; 2) модуль, направленный на осознание собственной низкой толерантности к неопределенности и на применение метода экспозиции с целью тренировки способности терпеть неопределенность; 3) переоценка убеждений о пользе беспокойства; 4) тренинг решения проблем; 5) модуль, направленный на преодоление когнитивного избегания и развитие способности выносить неприятные образные представления на основе метода экспозиции; 6) профилактика рецидивов заболевания.

1. *Психообразовательный модуль, направленный на понимание сути и осознание беспокойства, включает:* а) информацию о сути когнитивно-бихевиоральной терапии как эффективного метода лечения тревожных расстройств; б) информацию о природе ГТР, включающую его описание и характеристики, прежде всего склонность к хроническому преувеличенному и плохо контролируемому беспокойству; в) представление когнитивной модели ГТР и «нормализацию» его симптомов как лишь преувеличенное выражение того, что есть и в норме; г) тренинг по осознанию беспокойства, который подразумевает регулярные записи (три раза в день) информации о том, какое именно беспокойство испытывает клиент и какова тема этого беспокойства, в том числе фиксация временной направленности (относится беспокойство к сегодняшним проблемам или же к возможным будущим проблемам).

2. *Модуль, направленный на осознание собственной низкой толерантности к неопределенности и на ее преодоление, включает:* а) помощь клиенту в улавливании связи между низкой толерантностью к неопределенности и преувеличенным беспокойством; б) помощь клиенту в осознании и принятии неизбежности ситуаций неопределенности в человеческой жизни, подведение его путем сократического диалога к неизбежности выбора между избеганием и болезнью с одной стороны и развитием способности переносить неопределенность и полноценной жизнью – с другой; в) развитие способности распознавать различные ситуации манифестации состояния нетолерантности к неопределенности; г) выявление ситуаций, провоцирующих состояния беспокойства по поводу неопределенности, и погружение в них на основе метода экспозиции.

Например, очень важно проинформировать клиента о том, что повышение толерантности к неопределенности ведет к уменьшению уровня беспокойства, а само беспокойство можно определить как попытку предвосхитить все возможные будущие ситуации, несущие угрозу, т. е. снизить неопределенность за счет обдумывания всех возможных вариантов негативного развития событий. Это заставляет человека непродуктивно тратить огромное количество времени и сил на подобные просчеты и прогнозы вместо того, чтобы решать реальные проблемы. Очень важно, чтобы пациент глубоко осознал непродуктивность и негативные последствия низкой толерантности к неопределенности для своей жизни. Для этого в когнитивно-бихевиоральной терапии ГТР разработаны специальные приемы и упражнения.

3. *Модуль, направленный на переоценку ценности беспокойства, предполагает:* а) выявление всех аргументов в пользу беспокойства; б) выявление контраргументов и анализ негативных последствий беспокойства для жизни клиента; в) формулировку новых убеждений относительно беспокойства как неэффективной стратегии совладания с опасностью.

При работе на этом этапе очень важно зафиксировать, что беспокойство может быть полезным и реально помогать предвидеть опасность. Однако у здоровых людей беспокойство имеет другой, более конструктивный характер. У больных возможная польза беспокойства полностью перекрывается его негативными последствиями, которые значительно превышают возможные выгоды от беспокойства.

4. *Модуль, направленный на решение проблем, основан на тренинге решения проблем [18] и предусматривает следующие шаги:* а) подготовку к неизбежности неопределенности в процессе решения проблем; б) определение существующих проблем и формулировка целей по их преодолению; в) выработку различных возможных путей достижения этих целей; г) выбор наиболее подходящего пути; д) применение выработанных средств и оценку результата. Здесь работает простой принцип: решать реальные проблемы лучше, чем бесконечно беспокоиться обо всех вероятных.

5. *Модуль, направленный на преодоление когнитивного избегания и выработку способности переносить неприятные чувства и образы, предполагает:* а) обсуждение образов пугающих ситуаций; б) описание чувств и субъективную оценку уровня тревоги; в) тренировку устойчивости к этим образам и чувствам на основе метода экспозиции.

6. *Модуль, направленный на профилактику рецидивов, предусматривает:* а) закрепление всех полученных знаний и навыков; б) обсуждение с пациентом возможных триггеров и провокаций, который могут способствовать возвращению старого неэффективного стиля совладания в виде постоянного беспокойства и избегания конструктивного решения возникающих проблем; в) обсуждение способов поведения в этих ситуациях.

В заключение отметим, что существует ряд исследований, доказавших высокую эффективность описанного выше протокола когнитивно-бихевиоральной психотерапии ГТР [27]. Следует подчеркнуть, что важным фактором клинически значимого улучшения при лечении ГТР оказалось повышение

толерантности к неопределенности в процессе лечения. Иными словами, клинически значимые улучшения симптоматики отмечалось у тех пациентов, которым в процессе лечения удавалось повысить свою толерантность к неопределенности. Это еще раз подтверждает важность низкой толерантности к неопределенности как психологического механизма болезни и мишени психотерапии.

Эффективность метакогнитивной психотерапии ГТР, сфокусированной на разрешение конфликта убеждений по поводу беспокойства, также получила солидное эмпирическое подтверждение [30].

Таким образом, данное расстройство, представляющее серьезный вызов для специалистов, стало объектом пристального внимания представителей когнитивно-бихевиоральной традиции. Был разра-

ботан целый ряд моделей этого расстройства, которые прошли эмпирическую проверку. Разработанные на основе этих моделей методы лечения обладают доказанной эффективностью и могут успешно использоваться специалистами в практической работе, помогая преодолеть резистентность к терапии и снизить процент пациентов, прерывающих лечение. Вместе с тем многолетний опыт работы с тревожными расстройствами специалистов лаборатории клинической психологии и психотерапии Московского НИИ психиатрии показывает, что при выраженной тяжести расстройства важным условием успешности лечения является присоединение к психофармакотерапии и когнитивно-бихевиоральной терапии семейной психотерапии. Обоснованию этого тезиса посвящена специальная статья [3].

Список литературы

1. Аведисова А.С. Тревожные расстройства // Александровский Ю.А. Психические расстройства в общемедицинской практике и их лечение. – М: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – С. 66–73.
2. Вельтищев Д.Ю., Марченко А.С. Проблемы диагностики, прогноза и психофармакотерапии // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 1. – С. 17–23.
3. Гаранян Н.Г., Холмогорова А.Б. Интеграция семейной системной и когнитивно-бихевиоральной психотерапии в лечении больных с хронифицированными формами тревожных расстройств // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 1. – С. 34–40.
4. Лесс Ю.Э. Генерализованное тревожное расстройства типология и коморбидные состояния // Российский психиатрический журнал. – 2008. – № 2. – С. 40–45.
5. Akiskal H.S. Toward a definition of generalized anxiety disorder as an anxious temperament type // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 1998. – Vol. 98. – P. 66–73.
6. Beck A.T., Clark D.A. An information processing model of anxiety: Automatic and strategic processes // Behaviour Research and Therapy. – 1997. – Vol. 35. – P. 49–58.
7. Beck A.T., Emery G. Anxiety disorders and phobias: A cognitive perspective. – New York: Basic Books, 1985.
8. Blazer D.G., Hughes D., George L.K., Schwartz M., Boyer R. Generalized anxiety disorder // Robins L.N., Regier D.A. (Eds.). Psychiatric disorders in America. The Epidemiologic Catchment Area Study. – New York: Free Press, 1991. – P. 180–203.
9. Borkovec T.D., Inz J. The nature of worry in generalized anxiety disorder: A predominance of thought activity // Behaviour Research and Therapy. – 1990. – Vol. 28. – P. 153–158.
10. Borkovec T.D., Newman M.G., Pincus A.L., Lytle R. A component analysis of cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder and the role of interpersonal problems // Journal of Consulting and Clinical Psychology. – 2002. – Vol. 70. – P. 288–298.
11. Brown T.A., Di Nardo P.A., Lehman C.L., Campbell L.A. Reliability of DSM-IV anxiety and mood disorders: Implications for classification of emotional disorders // Journal of Abnormal Psychology. – 2001. – Vol. 110. – P. 49–58.
12. Chambless D.L., Gracely E.J. Fear of fear and the anxiety disorders // Cognitive Therapy and Research. – 1989. – Vol. 13. – P. 9–20.
13. Goldstein, A. J., Chambless, D. L. A reanalysis of agoraphobia // Behavior Therapy. – 1978. – V. 9. – P. 47–59.
14. Dugas M.J., Freeston M.H., Ladouceur R. Intolerance of uncertainty and problem orientation in worry // Cognitive Therapy and Research. – 1997. – Vol. 21. – P. 593–606.
15. Dugas M.J., Gosselin P., Ladouceur R. Intolerance of uncertainty and worry: Investigating specificity in a nonclinical sample // Cognitive Therapy and Research. – 2001. – Vol. 25. – P. 551–558.
16. Dugas M.J., Hedayati M., Karavidas A., Buhr K., Francis K., Phillips N.A. Intolerance of uncertainty and information processing: Evidence of biased recall and interpretations // Cognitive Therapy and Research. – 2005. – Vol. 29. – P. 57–70.
17. Dugas M., Robichaud M. Cognitive-Behavioral Treatment for Generalized Anxiety Disorder: From Science to Practice. – New-York, London: Routledge, 2007.
18. D'Zurilla T.J., Nezu A.M. Problem-solving therapy: A social competence approach to clinical intervention. – New York: Springer, 1999.
19. Frances A., Miele G.M., Widger T.A., Pincus H.D., Manning D., Davis W.W. The classification of panic disorders: from Freud to DSM-IV // J. Psychiat. Res. – 1993. – Vol. 27. – P. 4.
20. Hunt C., Issakidis C., Andrews G. DSM-IV generalized anxiety disorder in the Australian National Survey of Mental Health and Well-Being // Psychological Medicine. – 2002. – Vol. 32. – P. 649–659.
21. Kessler R., Mickelson K., Barber C. et al. The chronic association between medical conditions and work impairment // Rossi A. (Ed.) Caring and doing for others: social responsibility in the domains of family, work and community. – Chicago: University of Chicago Press, 2001.
22. Ladouceur R., Blais F., Freeston M.H., Dugas M.J. Problem solving and problem orientation in generalized anxiety disorder // Journal of Anxiety Disorders. – 1998. – Vol. 12. – P. 139–152.
23. Mennin D.S., Heimberg R.G., Turk C.L., Fresco D.M. Applying an emotion regulation framework to integrative approaches to generalized anxiety disorder // Clinical Psychology: Science and Practice. – 2002. – Vol. 9. – P. 85–90.
24. Muris P., Roelofs L., Meesters C., Boomsma P. Rumination and worry in nonclinical adolescents // Cognitive Therapy and Research. – 2004. – Vol. 28. – P. 539–554.
25. Reiss S., McNally R.J. Expectancy model of fear // Reiss S., Bootzin R.R. Theoretical issues in behavior therapy. – New York: Academic Press, 1985. – P. 107–121.
26. Ruscio A.M., Borkovec T.D., Ruscio J. A taxometric investigation of the latent structure of worry // Journal of Abnormal Psychology. – 2001. – Vol. 110. – P. 413–422.
27. Segerstrom S.C., Tsao J., Alden L.E., Craske M.G. Worry and rumination: Repetitive thought as a concomitant and predictor of negative mood // Cognitive Therapy and Research. – 2000. – Vol. 24. – P. 671–688.
28. Turner S.M., Beidel D.C., Stanley M.A. Are obsessional thoughts and worry different cognitive phenomena // Clinical Psychology Review. – 1992. – Vol. 12. – P. 257–270.
29. Wells A. Metacognitive therapy for worry and generalized anxiety disorder // Davey G.C., Wells A. (Eds.) Worry and psychological disorders: Theory, assessment and treatment. Chichester, U.K.: Wiley, 2006. – P. 259–272.
30. Wells A. Advances in Metacognitive Therapy // International Journal of Cognitive Therapy. – 2013. – Vol. 6 (2). – P. 186–201.
31. Wittchen H.-U., Zhao Z., Kessler R., Eaton W. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey // Archives of General Psychiatry. – 1994. – V. 51. – P. 355–364.
32. Wittchen H.-U. Generalized anxiety disorder: Prevalence, burden, and cost to society // Depression and Anxiety. H.-U. 2002. – Vol. 16. – P. 162–171.
33. Wittchen H.-U., Kessler R.C., Beesdo K., Krause P., Hoyer J. Generalized anxiety and depression in primary care: Prevalence, recognition, and management // Journal of Clinical Psychiatry. – 2002. – Vol. 63. – P. 24–34.

Cognitive-behavioral models and methods for treating generalized anxiety disorder

Kholmogorova A.B.

MRI of Psychiatry of Roszdrav

SUMMARY. The present article covers the history of GAD and its evolution into a separate disorder. The phenomenological and quantitative criteria of the GAD diagnosis and their dynamics in current disorder classifications are discussed. The phenomenon of chronic worry is defined as the central symptom of GAD and the criteria for differentiating it from other intrusive thoughts are given. The most significant cognitive-behavioral models of GAD are described (T. Borovikov, A. Wells, M. Dugas). The article also includes a discussion of the CBT protocol for treating GAD and a short summary is given to all six modules of the protocol.

KEY WORDS: generalized anxiety disorder, worry phenomenon, intrusive thoughts, cognitive-behavioral models, cognitive-behavioral therapy.

CONTACTS: e-mail: psy/lab2006@yandex.ru

Алгоритмы биологической терапии шизофрении

Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В.

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии Минздрава РФ»

РЕЗЮМЕ. Настоящая публикация представляет собой краткий обзор алгоритмов биологической терапии шизофрении, составленных по стандартной схеме, принятой в секции биологической терапии психических расстройств Российского общества психиатров. При составлении алгоритмов использовались актуальные на момент публикации данные литературы (систематические обзоры, мета-анализы) и клинические рекомендации международных экспертных групп (в частности, Всемирной федерации обществ биологической психиатрии – WFSBP). Представлены четыре алгоритма: алгоритм фармакотерапии обострения шизофрении, алгоритм терапии депрессии при шизофрении, алгоритм терапии возбуждения и агрессии, а также алгоритм выбора антипсихотика в различных клинических ситуациях. Рекомендации в отдельных клинических ситуациях, а именно при манифестном приступе, терапевтически резистентных состояниях, рекомендации по поддерживающей терапии, терапии когнитивных, негативных и кататонических симптомов приведены в кратком виде в тексте (с указанием категорий доказательности).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алгоритм, шизофрения, острый эпизод и длительная терапия, терапевтическая резистентность, возбуждение и агрессия, кататония, депрессия при шизофрении, когнитивные и негативные симптомы.

КОНТАКТ: profmosolov@mtu-net.ru

Категории доказательности

А. Доказательства получены на основе хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с воспроизводимыми результатами. Получено подтверждение в мета-анализах.

В. Доказательства получены на основе ограниченного числа РКИ с неоднородными результатами, несовершенством методологии и (или) недостаточным количеством пациентов.

С. Доказательства получены преимущественно на основе открытых нерандомизированных исследований или на основе РКИ с противоречивыми результатами. Опубликованы сведения об успешном клиническом применении.

Д. Достоверных доказательств эффективности в настоящее время не получено. Рекомендации к применению основаны только на консенсусе экспертов.

Сокращения и условные обозначения

АВП – антипсихотики второго поколения
АД – антидепрессанты
АПП – антипсихотики первого поколения
БТ – быстрая транквилизация
ЗНС – злокачественный нейролептический синдром
ИКТ – инсулинокоматозная терапия
СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
ТЦА – трициклические антидепрессанты
ХПЭ – хлопромазиновый эквивалент
ЭПС – экстрапирамидные симптомы
ЭСТ – электросудорожная терапия
ЭЭГ – электроэнцефалограмма

Введение

Настоящая публикация представляет собой краткий обзор алгоритмов биологической терапии шизофрении. При составлении алгоритмов использовались данные литературы (систематические обзоры, мета-анализы) и клинические рекомендации международных экспертных групп (в частности, Всемирной федерации обществ биологической психиатрии – WFSBP).

Представлены четыре терапевтических алгоритма: алгоритм фармакотерапии обострения шизофрении (рис. 1), алгоритм терапии депрессии при шизофрении (рис. 2), алгоритм терапии возбуждения и агрессии (рис. 3), а также алгоритм выбора антипсихотика в различных клинических ситуациях (рис. 4). Рекомендации в отдельных клинических ситуациях, а именно при манифестном приступе, терапевтически резистентных состояниях, рекомендации по поддерживающей терапии, терапии когнитивных, негативных и кататонических симптомов приведены в кратком виде в тексте публикации (с указанием категорий доказательности).

Общие замечания

Цели и стратегии лекарственной терапии определяются фазой и тяжестью заболевания. Базовым фармакологическим классом для лечения острых симптомов шизофрении и длительной противоречивой терапии являются антипсихотические препараты (нейролептики). Несмотря на то, что все современные стандарты рекомендуют придерживаться монотерапии, многообразие клинических проявлений шизофрении и многочисленные сопутствующие заболевания в реальности нередко требуют применения комбинаций различных препаратов, что существенно увеличивает риск развития лекарственных взаимодействий, побочных эффектов и общую преждевременную смертность больных. В этих случаях побочные эффекты и клиническая эффективность должны оцениваться чаще.

В проведении медикаментозной терапии шизофрении выделяют три этапа. Первый этап – **купирующая терапия** – начинается сразу же после постановки предварительного диагноза и заканчивается установлением клинической ремиссии, т. е. продолжается до существенной или полной редукции психоза. При адекватной антипсихотической фармакотерапии этот этап может длиться от нескольких недель до нескольких месяцев (для достижения полного терапевтического контроля за состоянием обычно требуется 6–8 недель). Основными задачами являются редукция тяжести психоза, коррекция нарушений поведения и сопутствующих симптомов (возбуждения, агрессии, суицидальных тенденций, кататонических и аффективных симптомов). Эффективность фармакотерапии тем выше, чем больше выражены признаки остроты психоза, изменчивость, калейдоскопичность симптоматики и динамическая нестабильность состояния в целом. Эффективность ниже при постепенном развитии заболевания, наличии в преморбидном периоде личностных изменений, негативной симптоматики и когнитивных нарушений, при систематизированном интерпретативном бреде, гебефренической симптоматике, отсутствии признаков критического отношения к болезни, пассивности поведения, при застывших, малоподвижных формах с редукцией динамического потенциала и снижением реактивности.

Второй этап – **долечивание или стабилизация** – заключается в продолжении эффективной антипсихотической терапии вплоть до достижения ремиссии с полной или значительной редукцией продуктивной симптоматики, воздействии на негативную симптоматику и когнитивные нарушения, восстановлении, по возможности, прежнего уровня социальной адаптации больного. Этап может продолжаться от 3 до 9 месяцев (в среднем около 6 месяцев) от начала острой фазы заболевания. Обычная схема предполагает постепенное уменьшение дозы антипсихотика после установления ремиссии. Важны раннее выявление возможного рецидива и своевременное усиление антипсихотической терапии. При персистировании резидуальной негативной симптоматики необходимо ослабление седативного влияния препаратов, применявшихся в остром периоде, и подключение антипсихотических средств с дезингибирующей активностью с целью создания оптимального лекарственного режима для проведения психотерапии, налаживания интерперсональных связей и социально-трудовой реабилитации.

С учетом того что шизофрения обычно характеризуется хроническим и рецидивирующим течением, для большинства больных требуется переход к третьему этапу – **длительной амбулаторной или противорецидивной терапии**, которая направлена на удержание стабильной ремиссии, предотвращение развития новых психотических эпизодов (приступов) и замедление темпа прогрессивности заболевания. Обычно после двух и более психотических эпизодов терапия проводится неопределенно долго, но не менее 1–2 лет, чтобы можно было оценить ее эффективность. Этап включает в себя сохранение достигнутой редукции позитивной симптоматики, влияние на негативные и когнитивные расстройства, обеспечение

противорецидивного эффекта, а также поддержание высокого уровня социального функционирования пациента.

Первый эпизод шизофрении (манифестный приступ)

Антипсихотическая терапия должна проводиться с большой осторожностью ввиду высокого риска развития экстрапирамидной симптоматики (ЭПС). В связи с этим оптимальным является постепенная титрация дозы антипсихотика, сопровождающаяся стремлением использовать минимально возможную эффективную дозировку. У пациентов с первым эпизодом шизофрении эффективная терапевтическая доза антипсихотика может быть ниже по сравнению с хроническими больными (*категория доказательности А*). Препаратами первого выбора могут быть как антипсихотические препараты первого поколения (АПП), так и антипсихотические препараты второго поколения (АВП) (*категория доказательности А*). В связи с меньшим риском развития экстрапирамидных симптомов в случае первого эпизода шизофрении предпочтение должно быть отдано АВП (*категория доказательности С*). Особое внимание на этом этапе заболевания должно уделяться созданию оптимального лекарственного режима для проведения психотерапевтических и социально-реабилитационных мероприятий, а также для формирования приверженности терапии.

Шизофрения с повторными эпизодами (рецидив)

Выбор антипсихотической терапии должен основываться на предыдущем опыте лечения с учетом эффективности и переносимости прежних методов терапии, лекарственной формы препарата, наличия коморбидных психических и соматических расстройств, а также потенциальных лекарственных взаимодействий с сопутствующей терапией. К сожалению, доказательных исследований по изучению дифференцированного воздействия различных антипсихотиков на отдельные клинические синдромы и формы течения шизофрении не проводилось. Большая часть их была проведена на пациентах с параноидной формой шизофрении. Однако имеются отдельные доказательные данные по лечению больных с кататонией (кататонической формой шизофрении), большим удельным весом депрессивной, негативной симптоматики (резидуальная и простая форма шизофрении), а также при терапевтической резистентности (см. раздел «Терапевтически резистентная шизофрения»). Доказательных исследований по терапии гебефренической и других рано начавшихся (ядерных) форм шизофрении не проводилось. Тем не менее имеется экспертное мнение о преимуществе в данных случаях АПП и АВП, обладающих более мощным глобальным антипсихотическим эффектом (галоперидол, зуклопентиксол, клозапин, оланзапин, рисперидон). В целом все АВП и АПП могут быть терапией выбора у пациентов с острым психотическим эпизодом (см. рис. 1) (*категория доказательности А*). АВП характеризуются меньшим риском развития

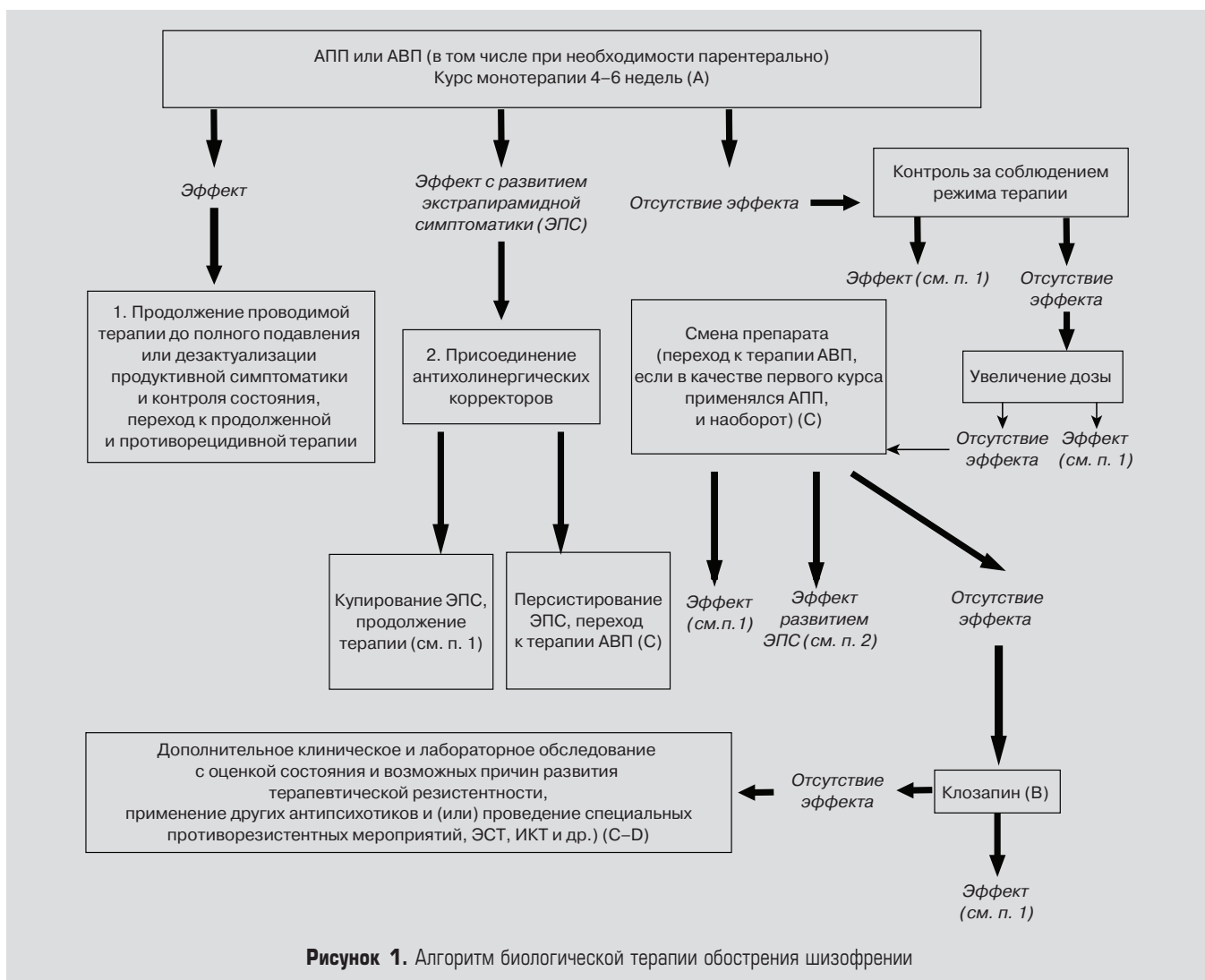


Рисунок 1. Алгоритм биологической терапии обострения шизофрении

неврологических (экстрапирамидных) побочных эффектов, особенно поздней дискинезии и злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС). Более того, у АВП существуют определенные преимущества в отношении лучшей комплаентности и преждевременного прекращения терапии (*категория доказательности В/С*). Некоторые АВП могут иметь преимущество перед другими АВП и АПП в отношении общей эффективности и в отдельных клинических ситуациях (см. рис. 4) (*категория доказательности В/С*).

Необходимость смены препарата рассматривается только после того, как терапия настоящим антипсихотиком в случае отсутствия противопоказаний и хорошей переносимости была проведена в течение как минимум 4–6 недель в оптимальной терапевтической дозировке (*категория доказательности С*). В качестве промежуточного шага при отсутствии терапевтического эффекта целесообразно повышать дозу антипсихотика до максимально разрешенной в действующей на территории РФ инструкции по препарату. Достаточно часто проведение антипсихотической терапии сопровождается развитием экстрапирамидной симптоматики (ЭПС). В этом случае необходимо организовать терапевтические меро-

приятия по ее купированию. При персистировании ЭПС в дальнейшем, несмотря на ее коррекцию, целесообразен перевод на другой антипсихотик с более благоприятным профилем неврологической переносимости (см. рис. 1).

В случае достижения терапевтического эффекта при приеме АПП без развития выраженных побочных явлений не рекомендуется смена АПП на АВП (*категория доказательности С*). В то же время при неэффективности АПП целесообразен перевод на терапию АВП (*категория доказательности В*) (см. рис. 1). При неэффективности второго курса антипсихотического препарата психотическая симптоматика оценивается как терапевтически резистентная с необходимостью проведения специальных лечебных мероприятий (см. раздел «Терапевтически резистентная шизофрения» и рис. 1).

Терапевтически резистентная шизофрения

Терапевтически резистентная шизофрения диагностируется при отсутствии уменьшения выраженности психопатологической симптоматики и (или) иных ключевых симптомов на фоне терапии двумя

антипсихотиками различных химических классов (как минимум, один из антипсихотиков должен быть АВП) в рекомендуемых терапевтических дозировках на протяжении как минимум 6–8 недель каждым препаратом. Первым шагом при указании на терапевтическую резистентность должен быть контроль приема терапии, в том числе контроль путем определения концентрации лекарственных средств в плазме крови. У пациентов с терапевтически резистентной шизофренией клозапин должен быть рассмотрен в качестве средства первой линии выбора (*категория доказательности В*) (см. рис. 1). Целевая дозировка клозапина распределяется в диапазоне 100–900 мг/сут (*категория доказательности В/С*). У пациентов, получающих терапию клозапином, необходимо контролировать гематологические и кардиологические побочные эффекты, а также следить за изменениями на ЭЭГ (снижением порога судорожной готовности). Комбинирование клозапина с другим АВП (предпочтительно амисульпридом [С], рисперидоном [С], арипипразолом [D]) может иметь преимущества по сравнению с монотерапией.

В определенных случаях при отсутствии эффекта терапии могут быть использованы другие терапевтические альтернативы, такие как иные АВП, стратегии аугментации (антидепрессанты, нормотимики) с учетом ключевых симптомов, комбинированная терапия антипсихотиками с ЭСТ; также может применяться ТМС. Однако доказательства эффективности данных стратегий ограничены (*категория D*). Также в качестве одного из последних терапевтических вариантов можно применять инсулинокоматозную терапию (ИКТ). Необходимо отметить ограниченность доказательных данных об эффективности ИКТ, особенно по сравнению с другими противорезистентными методиками (*категория доказательности С*). Малоизученными являются аспекты безопасности ИКТ, в том числе отдаленные (*категория доказательности D*).

Терапия негативных симптомов

При терапии негативных симптомов шизофрении следует дифференцировать первичные и вторичные негативные симптомы. Невозможно сделать выводы об общем превосходстве АВП над АПП в отношении терапии вторичных негативных симптомов, однако некоторые АВП имеют преимущество в отношении терапии первичных негативных симптомов (*категория доказательности В*). Имеются достаточные данные об эффективности амисульприда/оланзапина (*категория доказательности А*) и некоторые данные об эффективности кветиапина/зипрасидона (*категория доказательности В*) в терапии больных шизофренией с преимущественно негативной (первичной) симптоматикой.

АПП также эффективны в терапии вторичных негативных симптомов, за исключением связанных с ЭПС (*категория доказательности А*), при этом нет достаточных данных об их эффективности у больных с преобладанием первичной негативной симптоматики.

Имеются ограниченные и в целом противоречивые данные об эффективности некоторых антидепрессантов (преимущественно СИОЗС) при их

комбинированном назначении с антипсихотиками (*категория доказательности D*). Более убедительные результаты получены при применении миртазапина в комбинации с АПП и АВП (*категория доказательности В*).

Терапия когнитивных симптомов

Наличие когнитивных нарушений является основной преградой для социальной и профессиональной реабилитации больных шизофренией. Когнитивный дефицит наиболее выражен у пациентов с отчетливой дефицитарной симптоматикой и при поздних дисконезиях. Антипсихотические препараты обладают небольшой либо умеренной эффективностью в отношении когнитивных нарушений (*категория доказательности В*). Результаты сравнения АПП и АВП являются противоречивыми. В некоторых исследованиях приводятся данные о превосходстве АВП, в то время как в других — данные об отсутствии отличий. Тем не менее ни в одном из исследований не приводятся данные о преимуществе АПП, в связи с чем может быть рекомендовано преимущественное назначение АВП с некоторыми ограничениями доказательных данных (*категория доказательности С*). Имеются данные об эффективности некоторых ингибиторов холинэстеразы (донепезил и галантамин) при их присоединении к антипсихотику (*категория доказательности С*).

Терапия депрессивных симптомов

Депрессивные симптомы могут встречаться на всех этапах шизофрении, а именно в продромальной фазе, в структуре психоза и после наступления ремиссии, в виде резидуальных симптомов шизофрении. Депрессивные симптомы необходимо дифференцировать от побочных эффектов антипсихотической терапии (в первую очередь от нейролептической дисфории, акинезии и акатизии) и первичных негативных симптомов шизофрении (см. рис. 2). Однако первым диагностическим шагом в данном случае является выявление возможных проявлений психоза, которые могут обуславливать депрессию. В этом случае единственным терапевтическим выбором должно быть усиление антипсихотической терапии. Еще одним первостепенным диагностическим шагом является определение суицидального риска. Оно включает в себя направленное клиническо-анамнестическое обследование с последующим выявлением и динамической оценкой факторов риска суицида (по Колумбийской шкале суицидального риска и шкале SAD-PERSON). При выявлении факторов риска суицидального поведения, особенно при сопряженности их с имеющейся психотической симптоматикой, целесообразна замена антипсихотика на клозапин (*категория доказательности В*).

Также необходимо выявить возможную связь депрессии с реактивными механизмами и дезадаптацией. В данном случае показано проведение психотерапии и реабилитационных мероприятий. Показанием к коррекции терапии, в первую очередь, является длительность и тяжесть депрессивных симптомов (см. рис. 2). Преимущественно может быть рекомендован перевод на некоторые АВП,

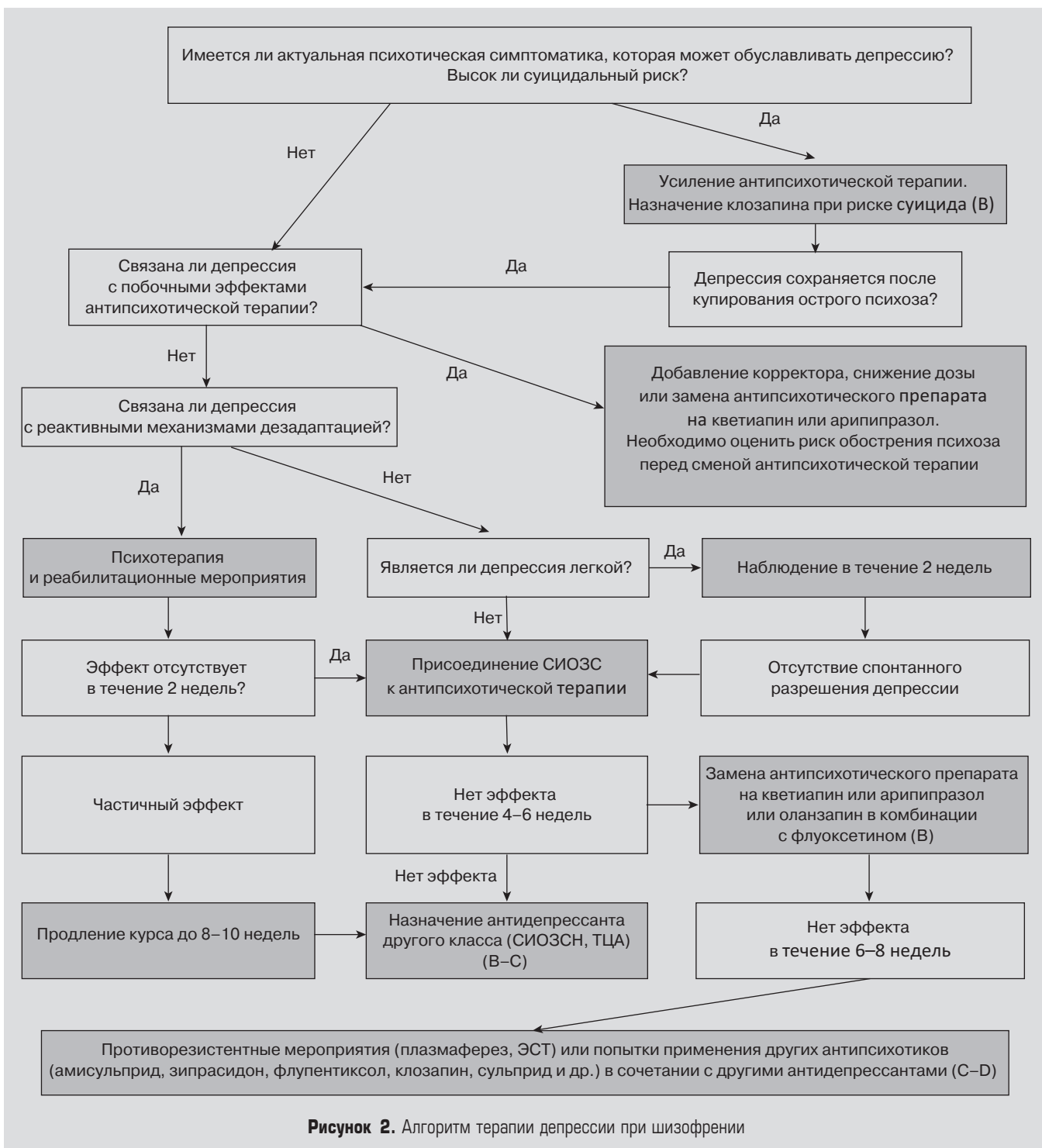
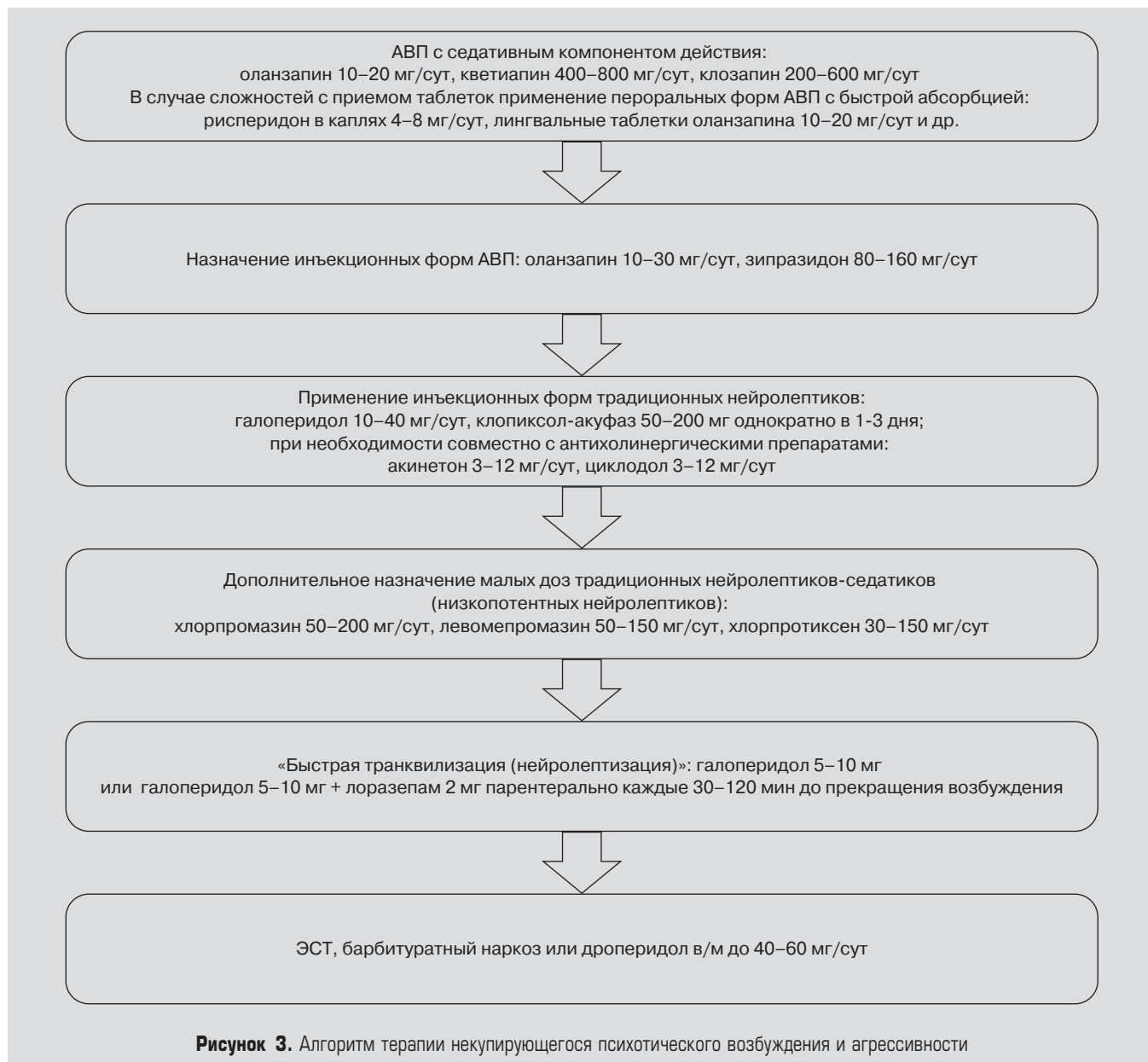


Рисунок 2. Алгоритм терапии депрессии при шизофрении

в большей степени обладающие эффективностью по отношению к депрессивной симптоматике (категория доказательности B/C). Назначение антидепрессантов преимущественно ограничивается так называемыми постпсихотическими депрессиями при неэффективности других терапевтических мероприятий. Предпочтительно назначение СИОЗС, а при их неэффективности – СИОЗСН и ТЦА (категория доказательности B/C). При терапевтической рефрактерности депрессивной симптоматики необходимо проведение противорезистентных мероприятий (категория доказательности C/D) (см. рис. 2).

Терапия возбуждения и агрессии

Терапевтические подходы при возбуждении и агрессии должны быть дифференцированными. Проявления агрессии, а также состояния с высоким риском ее развития требуют проведения urgentных терапевтических мероприятий. Они включают применение быстрой транквилизации (БТ), а при необходимости – фиксации или изоляции. Наряду с этим необходимо применение методик поведенческой терапии. В случае нетяжелых проявлений агрессии (вербальная агрессия и т. д.) и быстрого успокоения пациента проведение БТ может быть нецелесоо-



бразно. При проведении БТ нужно обладать навыками оценки рисков, сопряженных с возможным достижением глубокой седации (развитие артериальной гипотонии и угнетения дыхания). Также желательно обеспечить техническими средствами, необходимыми для ургентной помощи при развитии побочных эффектов, в том числе возможность назначения флумазенила (антагониста бензодиазепиновых рецепторов).

При нетяжелом возбуждении и комплаентности пациента пероральные формы лекарственных средств с седативным компонентом действия могут быть более предпочтительны. В начале терапии препараты должны быть назначены в наиболее низких эффективных дозировках, которые в случае необходимости могут быть постепенно повышены. Более тяжелые формы возбуждения требуют применения парентеральной терапии (см. рис. 3). При купировании возбуждения желательно, чтобы терапевтический эффект был достигнут на уровне успокоения или легкой седации. При необходимости до-

пускается достижение глубокой седации или даже анестезии. Применение для контроля возбуждения БТ рассматривается как средство последней линии. Однако при крайне тяжелом возбуждении, сопряженном с рисками агрессии, ее следует применять незамедлительно.

Бензодиазепины (лоразепам) и АПП демонстрируют сравнимую эффективность в терапии возбуждения и агрессии (*категория доказательности С*). Назначение диазепама, феназепама и других бензодиазепинов (кроме лоразепама), а также низкопотентных антипсихотиков (хлорпромазина, левомепромазина и хлорпротиксена) для терапии возбуждения рекомендуется с осторожностью, поскольку это связано с худшей переносимостью и более длительным периодом полувыведения (*категория доказательности С*). Парентеральные формы АВП не уступают по эффективности внутримышечной форме галоперидола (*категория доказательности А*), но вызывают меньшее число неврологических побочных эффектов (*категория доказательности А*).

Комбинированное назначение парентеральных форм бензодиазепинов (диазепама, феназепама) или лоразепама вместе с антипсихотиком может быть рекомендовано для пациентов с выраженным возбуждением и агрессией (*категория доказательности С*). При этом необходимо учитывать повышенный риск развития побочных эффектов. В связи с риском развития дыхательной недостаточности необходимо избегать комбинированного назначения внутримышечной формы бензодиазепинов с клозапином. Ввиду риска развития внезапной смерти следует избегать комбинированного назначения внутримышечной формы оланзапина и бензодиазепинов.

Применение ЭСТ при некупирующемся психическом возбуждении показано при наличии в клинической картине кататонических симптомов, острого чувственного бреда и циркулярного аффекта (*категория доказательности С/D*).

Фиксация и изоляция могут применяться только в кризисных ситуациях. Необходимость их назначения должна быть тщательно документирована и объяснена пациенту.

Терапия кататонических симптомов

Применение АПП может сопровождаться утяжелением кататонической симптоматики, а также развитием ЗНС. Для лечения кататонических симптомов предпочтительно применять АВП с благоприятным профилем неврологической переносимости, а также сульпирид (*категория доказательности С*). Препаратами выбора являются также бензодиазепины (диазепам, лоразепам) (*категория доказательности С*). Вместе с тем доказательных исследований в этом отношении не проводилось. При наличии кататонических симптомов и недостаточного эффекта терапии, а также при необходимости быстрой редукции симптомов (например, злокачественной кататонии) необходимо рассмотреть возможность более раннего применения ЭСТ (*категория доказательности С*).

Длительная (противорецидивная) терапия

Антипсихотики являются эффективными препаратами для профилактики рецидивов (*категория доказательности А*). При этом вероятность развития рецидива по сравнению со случаем применения плацебо сокращается в несколько раз. АПП и АВП не различаются между собой по степени редукции симптоматики при длительной терапии (*категория доказательности А*). Имеется ряд данных в пользу отдельных АВП по показателям частоты прекращения терапии и профилактике рецидивов (*категория доказательности В*). Снижение риска развития неврологических побочных эффектов (в частности, поздней дискинезии) является преимуществом АВП (*категория доказательности С*). При длительной терапии, когда вторичная негативная симптоматика становится менее выраженной, некоторые АВП

обладают рядом преимуществ в отношении коррекции негативной симптоматики (*категория доказательности С*).

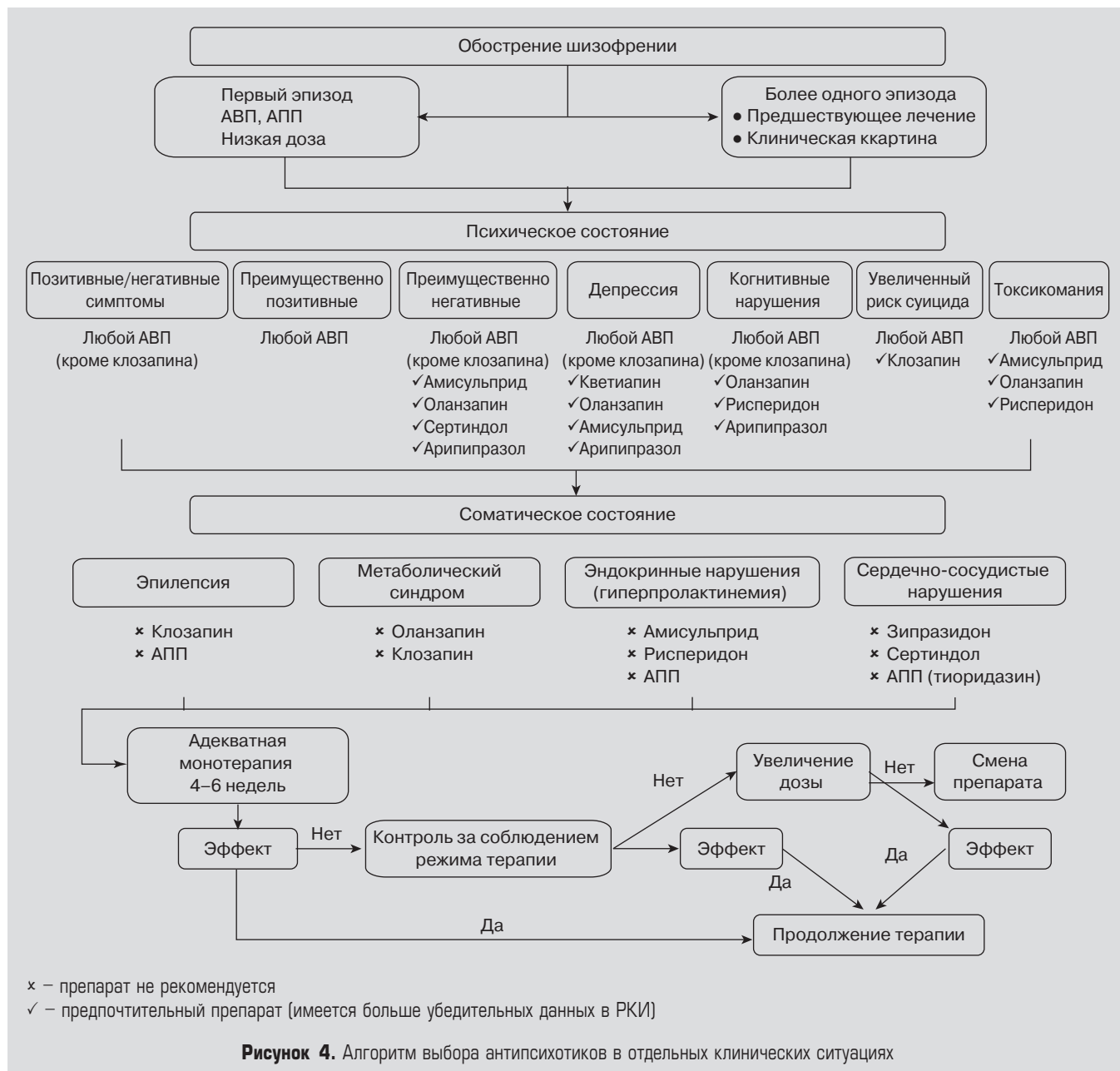
При длительной терапии поздняя дискинезия и метаболические побочные эффекты наиболее сильно влияют на состояние здоровья пациента. Необходимо непрерывный мониторинг, раннее выявление и лечение этих побочных эффектов.

При проведении длительной противорецидивной терапии необходимо использовать тот антипсихотический препарат, который обладал наилучшим эффектом и переносимостью у данного пациента в ходе купирования эпизода обострения и в процессе стабилизации состояния, т. е. на первых этапах терапии. Подбор антипсихотического препарата для каждого пациента необходимо проводить индивидуально с учетом предшествующего применения определенных групп препаратов и профиля побочных эффектов.

Длительность терапии

В случае прекращения терапии в течение 1–2 лет после острого психоза наблюдается высокий риск рецидива. У пациентов с первым эпизодом шизофрении рекомендуется применять непрерывную антипсихотическую терапию в течение, по крайней мере, одного года (*категория доказательности С*). У пациентов с несколькими эпизодами следует решить вопрос о поддерживающей терапии на протяжении 2–5 лет (при сохраняющейся симптоматике и частых рецидивах – пожизненная терапия) (*категория С*). Прежде всего, многолетняя терапия показана при непрерывном течении шизофрении, при ее злокачественных и раноначавшихся формах. При приступообразном течении длительность противорецидивной терапии определяется принципом разумной достаточности. Тем не менее длительность лечения необходимо определять индивидуально с учетом мотивации пациента, психосоциальной ситуации и некоторых других факторов. У пациентов с попытками суицида или грубым агрессивным поведением и частыми рецидивами также рекомендуется продолжать антипсихотическую терапию на протяжении неопределенно долгого срока.

Во всех случаях для профилактики рецидива рекомендуется применять непрерывную антипсихотическую терапию (*категория доказательности А*). Стратегии прерывистой терапии могут подходить только пациентам с шизофренией, которые отказываются от непрерывного поддерживающего режима или имеют противопоказания к непрерывной поддерживающей терапии. При проведении длительной противорецидивной терапии у больных с низкой комплаентностью рекомендуется применять антипсихотические препараты пролонгированного действия. В настоящее время имеются достаточные данные в поддержку использования антипсихотических препаратов-депо первого поколения для профилактики рецидивов шизофрении (*категория доказательности А*), тем не менее невозможно выявить достоверные различия в эффективности между пероральными препаратами и лекарственными формами-депо (*категория доказательности А*).



Имеется достаточный объем данных в поддержку использования инъекционной формы рисперидона и палиперидона длительного действия для лечения шизофрении (*категория доказательности А*). Существует также ряд данных в поддержку превосходства клинической эффективности лекарственной формы-депо по сравнению с пероральным препаратом (*категория доказательности С*).

Дозы препаратов

При первичном назначении антипсихотика необходимо тщательный сбор аллергического анамнеза и при возможности применение пробной (небольшой) тестовой дозы. При терапии АПП и АВП терапевтическая дозировка препарата может быть достигнута достаточно быстро. Во многих случаях повышение дозы не должно быть быстрым в целях

превенции потенциально опасных побочных эффектов. В целом в терапии острого эпизода шизофрении желательно стремиться использовать более низкие терапевтические дозировки препаратов (*категория доказательности С*). Стратегии быстрого наращивания дозировок, использование высоких ударных доз и дозировок, превосходящих рекомендуемые, не демонстрируют большей терапевтической эффективности, но сопряжены с увеличением числа побочных эффектов. Суточные дозировки ниже 300 мг хлорпромазинового эквивалента (ХПЭ) в большинстве случаев недостаточны для обеспечения оптимального терапевтического эффекта, а дозировки выше 900 мг хлорпромазинового эквивалента не обеспечивают прироста эффекта в сравнении с использованием препаратов в дозировках в диапазоне 500–900 мг ХПЭ (*категория доказательности А*).

Приложение 1 — Алгоритм выбора антипсихотика в отдельных клинических ситуациях

Важнейшим параметром, определяющим выбор антипсихотика, является предполагаемое соотношение эффективности и переносимости препарата конкретным пациентом. В отдельных клинических ситуациях имеются доказательства преимущества тех или иных антипсихотических препаратов. Эти данные для АВП суммированы на рис. 4. Например, клозапин в качестве препарата первого выбора рекомендуется применять только в двух случаях: при терапевтической резистентности (*категория доказательности В*) и увеличении суицидального риска (*категория доказательности В*). При преобладании первичной негативной симптоматики убедительные данные имеются в отношении амисульприда и, в меньшей степени, ряда других антипсихотиков (см. раздел «Терапия негативных симптомов»). При большом удельном весе депрессивной симптоматики целесообразен выбор кветиапина и арипипразола (см. раздел «Терапия депрессии при шизофрении» и рис. 4). Кроме того, при первичном выборе антипсихотика следует учитывать индивидуальные

особенности соматического и неврологического состояния пациента. Например, при повышенной массе тела, диабете 2-го типа и метаболическом синдроме не рекомендуется назначать оланзапин и клозапин (*категория доказательности В/С*), при нейроэндокринных нарушениях, связанных с гиперпролактинемией, не рекомендуется назначать АПП, амисульприд и рисперидон (*категория доказательности С*), при нарушениях сердечного ритма – сертиндол, zipразидон и тиоридазин (*категория доказательности С*), а при судорожном синдроме или снижении порога судорожной готовности – клозапин и некоторые АПП (*категория доказательности В/С*).

Далеко не во всех психотических эпизодах можно рассчитывать на достижение полной редукции симптоматики. Это относится лишь к терапии острых психозов, в структуре которых наиболее полно представлены проявления чувственного бреда и циркулярный аффект. При большом удельном весе параноидной симптоматики и признаках непрерывного течения можно рассчитывать лишь на редукцию психоза. В случаях неустойчивости достигнутой ремиссии при проведении долечивающей или стабилизирующей антипсихотической терапии дозы эффективного антипсихотика остаются прежними или снижаются незначительно. В этом случае также возможен перевод на антипсихотики пролонгированного действия.

Список литературы

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. – 2-е изд. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
2. Джонс П.Б., Бакли П.Ф., Мосолов С.Н. Шизофрения: Клинич. руководство / Пер. с англ. под общ. ред. С.Н. Мосолова. – М., 2008.
3. Краснов В.Н., Гурович И.Я., Мосолов С.Н. и др. Психиатрическая помощь больным шизофренией: Клинич. руководство / Под ред. В.Н. Краснова, И.Я. Гуровича, С.Н. Мосолова, А.Б. Шмуклера. – 2-е изд. – М., 2007.
4. Мазо Г.Э., Шманева Т.М. Минимизация риска развития метаболических нарушений при использовании атипичных антипсихотиков // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 2. – С. 2–8.
5. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13. – № 2. – С. 162–172.
6. Мосолов С.Н., Калинин М.В., Еремин А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении (мета-анализ оригинальных исследований оланзапина, рисперидона, кветиапина, клозапина, галоперидола) // В кн.: Новые достижения в терапии психических заболеваний / Под ред. С.Н. Мосолова. – М., – 2002. С. 82–94.
7. Мосолов С.Н., Кузавкова М.В., Калинин В.В. и др. Анализ влияния атипичных антипсихотиков на 5-факторную модель шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13. – № 3. – С. 45–51.
8. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996. – 288 с.
9. Мосолов С.Н., Рыжков П.В., Потапов А.В. и др. Метаболические нарушения при лечении больных шизофренией // Современная терапия психических расстройств. – 2008. – № 3. – С. 4–14.
10. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12. – № 10. – С. 646–652.
11. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Капилетти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / Под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 11–61.
12. Фалкай П., Воброк Т., Либман Д. и др. Рекомендации Всемирной федерации обществ биологической психиатрии по биологической терапии шизофрении. Лечение острого периода шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2011. – № 1. – С. 5–25.
13. Хасан А., Фалкай П., Воброк Т. и др. Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP). Ч. 1. Терапия острого приступа шизофрении и терапевтически резистентных случаев // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – Тематич. вып. 1. – С. 3–40.
14. Хасан А., Фалкай П., Воброк Т. и др. Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP). Ч. 2. Длительная терапия шизофрении и тактика ведения пациентов с индуцированными антипсихотическими препаратами побочными эффектами // Современная терапия психических расстройств. – Тематич. вып. 2. – 2014. – С. 2–36.
15. Цукарзи Э.Э. Суицид: оценка рисков и первая помощь // Современная терапия психических расстройств. – 2011. – № 2. – С. 30–39.
16. Цукарзи Э.Э. Неотложная помощь при агрессивном поведении. Часть II. Ведение пациентов // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 2. – С. 31–40.
17. Adams C.E., Fenton M., Quraishi S. et al. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia // Br. J. Psychiatry. – 2001. – Vol. 179. – P. 290–299.
18. Blumer D. Catatonia and the neuroleptics: Psychobiologic significance of remote and recent findings // ComP. Psychiatry. – 1997. – Vol. 38, No 4. – P. 193–201.
19. Dixon L.B., Perkins B., Calmes C. Guideline watch (September 2009): Practice Guideline for the treatment of patients with schizophrenia. – APA, 2009.
20. Fenton M., Coutinho E., Campbell C. Zuclopenthixol acetate in the treatment of acute schizophrenia and similar serious mental illnesses (Cochrane Review) // The Cochrane Library. Issue 2. – Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd., 2004.
21. Johnsen E., Jorgensen H.A. Effectiveness of second generation antipsychotics: a systematic review of randomized trials // BMC Psychiatry. – 2008. – Vol. 8. – P. 31.
22. Kishimoto T., Agarwal V., Kishi T., Leucht S. et al. Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics // Mol. Psychiatry. – 2011. – Vol. 12. – P. 432–436.
23. Leucht S., Corves C., Arbter D., Engel R., Li C., Davis J. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 31–41.
24. Mishara A.L., Goldberg T.E. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book // Biol. Psychiatry. – 2004. – Vol. 55. – P. 1013–1022.
25. NICE. Guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care (updated ed.). – London, 2010.
26. Peterson K., Carson S., McDonagh M. et al. Drug Class Review. Atypical Antipsychotic Drugs 2010. – Oregon Health & Science University Portland, Oregon Final Update. – July 2010.
27. Rabinowitz J., Levine S., Barkai O. et al. Dropout Rates in Randomized Clinical Trials of Antipsychotics: A Meta-analysis Comparing First- and Second-Generation Drugs and an Examination of the Role of Trial Design Features // Schizophrenia Bulletin. – 2009. – Vol. 35, No 4. – P. 775–788.

28. Rummel-Kluge C., Komossa K., Leucht S. et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // Schizophr Res. – 2010. – November. – No 123 (2–3). – P. 225–233.
29. Rummel-Kluge C., Komossa K., Leucht S. et al. Second-Generation Antipsychotic Drugs and Extrapyramidal Side Effects: A Systematic Review and Meta-analysis of Head-to-Head Comparisons // Schizophrenia Bulletin. – 2012. – Vol. 38, No 1. – P. 167–177.
30. Rund B.R. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients // Schizophr. Bull. – 1998. – Vol. 24. – P. 425–435.
31. Tandon R., Moller H.J. Belmaker R.H. et al. World Psychiatry Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia // Schizophr. Res. – 2008. – Vol. 100. – P. 20–38.
32. Uchida H., Suzuki T., Takeuchi H. et al. Low Dose vs Standard Dose of Antipsychotics for Relapse Prevention in Schizophrenia: Meta-analysis // Schizophrenia Bulletin. – 2011. – Vol. 37, No 4. – P. 788–799.
33. Volz A., Khorsand V., Gillies D. et al. Benzodiazepins for schizophrenia // Cochrane database Syst. Rev. – 2007. – CD006391.
34. Wahlbeck K., Cheine M., Essali A. et al. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // Am. J. Psychiatry. – 1999. – Vol. 156. – P. 990–999.
35. Weinmann S., Read J., Aderhold V. Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: systematic review // Schizophr. Res. – 2009. – Vol. 113. – P. 1–11.
36. Whitehead C., Moss S., CardNo A. et al. Antidepressants for the treatment of depression in schizophrenia: a systematic review // Psychol. Med. – 2003. – Vol. 33. – P. 589–599.
37. Wolkowitz D.M. Pickar D. Benzodiazepine in the treatment of schizophrenia: a review and reappraisal // Am. J. Psychiatry. – 1991. – Vol. 148. – P. 714–726.

Algorithms for biological treatment of schizophrenia

S. Mosolov, E. Tsukarzi, P. Alfimov

Moscow research institute of psychiatry Minzdrava Rossii

SUMMARY. This paper provides an overview of algorithms of biological therapy in schizophrenia. The algorithms were compiled using a standardized method adopted by the Section of biological therapy of mental disorders of Russian Society of Psychiatrists. The algorithms were drafted using current literature data (systematic reviews and meta-analyses) as well as clinical recommendations of international expert groups (in particular, the World Federation of Societies of Biological Psychiatry – WFSBP). Four algorithms are presented: algorithm for acute schizophrenia, algorithm for depression in schizophrenia, algorithm for agitation and aggression, and algorithm of choosing the appropriate antipsychotic in various clinical situations. Recommendations for some clinical scenarios (manifest episode, treatment-resistant conditions, maintenance therapy, treatment of cognitive, negative and catatonic symptoms) are presented in summary form in the text of the paper (with the categories of evidence).

KEY WORDS: schizophrenia, algorithm, acute episode, long-term treatment, agitation, catatonia, negative and cognitive symptoms, depression, therapy-resistance.

CONTACTS: profmosolov@mtu-net.ru

Бланк бесплатной подписки на журнал «Современная терапия психических расстройств»					
Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Должность					
Телефон					
Почтовый адрес					
Индекс		Республика, край область			
Город		Улица			
Дом №		Корп.	Кв. №		
Адрес электронной почты					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ психиатрии, проф. Мосолову С.Н. или по e-mail: ekostukova@gmail.com					

