

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

CONTEMPORARY THERAPY OF MENTAL DISORDERS

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
№ 4/2013

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)
Гамкредидзе 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)
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. Petersburg)
Ivanets N.N. (Moscow)
Ivanov M.V. (St. Petersburg)
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. Petersburg)
Retyunsky K.Y. (Ekaterinburg)
Sergeev I.I. (Moscow)
Smulevich A.B. (Moscow)
Soldatkin V.A. (Rostov-Don)
Tiganov A.S. (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: **Игумнов А.В.**

Тираж 10000 экз. Зак. № .

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

От разработки эндофеноменологической
классификации депрессии
к дифференцированному назначению
антидепрессивной терапии

*Незнамов Н.Г., Мазо Г.Э., Козлова С.Н.,
Крижановский А.С.* **2**

Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и
некоторые новые терапевтические подходы

Костюкова А.Б., Мосолов С.Н. **8**

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Динамика психопатологических расстройств
у пациентов с острой шизофренией при
применении рисперидона и галоперидола

Завьялова Н.Е. **19**

Опыт применения атипичного антипсихотика
арипипразола (Амдоала) в психиатрической
практике: клинические наблюдения

Дороженко И.Ю. **25**

ПРАКТИКА

Алгоритмы биологической терапии
биполярного аффективного расстройства

*Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ушкалова А.В.,
Шафаренко А.А., Алфимов П.В.* **31**

От разработки эндофеноменологической классификации депрессии к дифференцированному назначению антидепрессивной терапии

Незнанов Н.Г.¹, Мазо Г.Э.¹, Козлова С.Н.², Крижановский А.С.¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

² Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова

РЕЗЮМЕ. В статье рассмотрены эндофеноменологические особенности различных подтипов депрессии на основании современных представлений о нарушении функционирования иммунной и эндокринной систем. Отмечена ключевая роль дисрегуляции на уровне гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси в патогенезе депрессии. Появились исследования, нацеленные на поиск различий в иммунном ответе у пациентов с меланхолической и атипичной депрессией. Представлены данные о влиянии антидепрессантов на иммунологические и эндокринные показатели. На основании этого предлагаются новые дифференцированные подходы к фармакотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: меланхолическая депрессия, атипичная депрессия, иммуно-эндокринные нарушения, фармакотерапия.

КОНТАКТЫ: Незнанов Николай Григорьевич – spbinstb@bekhterev.ru
Мазо Галина Элевна – galina-mazo@yandex.ru
Козлова Светлана Николаевна – senpolia58@yandex.ru
Крижановский Александр Сергеевич – alexkrizha@yandex.ru

Вопросы терапии депрессивного расстройства в настоящее время широко обсуждаются в научной литературе, но анализ результатов не придает оптимизма в решении этой проблемы. Современные данные показывают, что до 15% пациентов, страдающих депрессивным расстройством, не чувствительны к терапии, несмотря на достаточно интенсивные фармакологические вмешательства [37, 4, 5, 3, 2, 1]. До 60% пациентов не достигают полной редукции депрессивной симптоматики [28], только у 30% пациентов регистрируется ремиссия при назначении первого антидепрессанта [77]. В течение последних нескольких десятилетий рынок антидепрессантов существенно расширился, но при этом, как свидетельствуют данные большинства проведенных мета-анализов, существенных различий между отдельными препаратами по эффективности не зарегистрировано [29]. Необходимо отметить, что в подавляющем большинстве сравнительных исследований анализ проводился без учета различий в психопатологической структуре депрессии. В течение многих лет декларируется необходимость дифференцированного подхода к назначению антидепрессантов у пациентов с депрессией. Однако до сих пор не выделено надежных ориентиров для такого подхода. Отчасти это связано с несовершенством существующих классификаций. В МКБ-10 депрессия рассматривается как однородное психопатологическое состояние без выделения отдельных синдромальных подтипов с акцентом на степени тяжести симптоматики. Классификация DSM-IV в большей степени отражает клиническую неоднородность депрессии с выделением подтипов – депрессия с психотической симптоматикой, меланхолическая и атипичная. Выделяются и другие подтипы, например, с кататоническими симптомами, послеродовая, с чертами сезонности и т.д.

Однако при выделении определенной структуры депрессии отсутствуют действительно специфические симптомы. Так, любые из представленных в диагностических критериях депрессивные симптомы могут в той или иной мере присутствовать при любом подтипе депрессии. В связи с этим диагностическое правило основывается на выделении определенного количества необходимых симптомов. Таким образом, выделение психопатологической структуры депрессии (меланхолической, атипичной), основанное на критериях DSM-IV, можно также признать достаточно условным [62].

Как причину ограниченной эффективности антидепрессантов выделяют и то, что механизм действия практически всех препаратов из этой группы связан с моноаминовой теорией. Изучение патофизиологии депрессии в течение последних 30 лет привело к формированию консолидированного мнения, согласно которому депрессия оценивается как сложный биологический процесс, включающий дисрегуляцию нейроэндокринно-иммунологических процессов [6]. Признание этого способствовало пониманию, что депрессивное расстройство включает в себя группу заболеваний, различающихся не только по клиническим проявлениям, но и по биологическому субстрату. Изучение роли стресса в развитии депрессии подтвердило ключевую роль нарушений гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы в патогенезе депрессии. При этом стало очевидным, что эти нарушения могут проявляться как гиперфункцией, так и гипофункцией [19]. В последнее десятилетие исследовательская активность в вопросах патофизиологии депрессии была сфокусирована на изучении роли иммунной системы. Проведенные многочисленные исследования, изучающие лабораторные маркеры воспаления у пациентов с депрессией, продемонстрировали большое количе-

ство находок и высокую вариабельность результатов. Это привело к существованию двух точек зрения на роль иммунных нарушений в патофизиологии депрессии. Первая – рассматривает депрессию в рамках иммунной супрессии, то есть в ассоциации со снижением иммунного ответа, включающего как врожденный, так и приобретенный иммунитет [30]. Вторая – предполагает, что ключевые изменения при депрессии связаны с иммунной активацией и повышением продукции провоспалительных цитокинов, то есть с гиперактивацией иммунной системы [22, 51]. С этих позиций интерес представляет исследование [65], авторы которого провели анализ у 25 мужчин с депрессией двух иммунологических показателей – IL-6 (интерлейкин-6, в качестве маркера активации иммунной системы) и NKCC (Na-K-Cl котранспортер, в качестве показателя, свидетельствующего о подавлении иммунного ответа). Полученные результаты подтвердили, что при депрессии может регистрироваться повышение IL-6 и понижение NKCC, но эти показатели не связаны друг с другом, и их изменения фиксируются у определенных пациентов. Это исследование дало возможность говорить о том, что при депрессии может регистрироваться как угнетение иммунитета, так и его активация, и эти процессы не связаны между собой. Кроме того, можно сделать предположение, что активация и подавление иммунитета отражают биологические различия в гетерогенной группе пациентов, клинически расцененных в рамках депрессивного расстройства.

Учитывая столь широкий спектр эндокринно-иммунных нарушений, актуален вопрос и об их возможной связи с различными подтипами депрессии. Именно с этих позиций понятен интерес к оценке биологических изменений у пациентов с меланхолической и атипичной депрессией. Действительно, хотя диагностические критерии атипичной депрессии уже в течение многих лет представляют предмет научной дискуссии, феноменологически (прежде всего это относится к соматическим симптомам) ее можно рассматривать как антипод меланхолическому типу депрессии.

Ключевые характеристики, возможно объясняющие феноменологические отличия меланхолической и атипичной депрессии, – это функционирование ГГН-оси. Многолетние исследования показали, что меланхолическая депрессия сопряжена с ее гиперактивацией и гиперкортизолемией [71, 24, 9, 63, 11]. в настоящее время наиболее признанное исследование для оценки гиперкортизолемии – это дексаметазоновый тест. Если для оценки депрессивного расстройства использование этого теста сомнительно, то при присутствии в клинической картине меланхолической симптоматики у более 70% пациентов отмечается положительный результат. Считается, что дексаметазоновый тест имеет чувствительность 67%, а специфичность 96% именно при меланхолической депрессии [17]. Атипичную депрессию, напротив, связывают с подавлением функционирования ГГН-оси и гипокортизолемией [42, 66, 76]. Именно эти различия в функционировании ГГН-системы могут, по мнению авторов, изучавших эту проблему, лежать в основе и клинических отличий в сим-

птоматике. Однако снижение функционирования ГГН-системы при атипичной депрессии признается не всеми исследователями. Имеются данные о сравнимых результатах по уровню кортизола у пациентов с атипичной депрессией со здоровым контролем [19], а некоторые исследователи утверждают о регистрации и гиперкортизолемии [60]. Действительно, если предполагать, что именно снижение уровня кортизола – ключевой биологический механизм при атипичном подтипе депрессии, то и базовые ее проявления должны не противоречить этому механизму. Но, анализируя данный вопрос, мы столкнулись с противоречием. Повышение аппетита, стремление к употреблению высококалорийных углеводосодержащих продуктов, нарастание избыточной массы тела – часто регистрируемые симптомы при атипичной депрессии. Конечно, регуляция потребления пищи и формирование обменных нарушений – сложный биологический процесс, в котором задействованы разнообразные механизмы. Но в отношении функционирования ГГН-системы – повышение количества потребляемой пищи и нарастание массы тела в большей степени ассоциируются с гиперфункцией ГГН-оси и гиперкортизолемией [14].

Интересна и другая точка зрения, отражающая различия в нейроэндокринном функционировании – «switch-гипотеза», которая акцентирует возможные различия в функционировании ГГН-оси при атипичном и меланхолическом подтипе депрессии [60]. Ее суть – как при меланхолической, так и при атипичной депрессии существует гиперфункция ГГН-оси и, как следствие, гиперкортизолемия, но при этом имеются отличия в механизмах ее формирования. Базовые положения основываются на оценке роли CRH (кортикотропин-рилизинг гормон) и AVP (аргинин-вазопрессин) в ответ на стрессовые воздействия. Оба эти гормона синтезируются в гипоталамусе, CRH регулирует ответ на острый стресс, а AVP – преимущественно на хронический стресс. При длительном стрессе изменяется чувствительность глюкокортикоидных рецепторов, что способствует нарушению принципа обратной связи. При этом доминирующим становится влияние AVP на секрецию кортизола. Switch-гипотеза предполагает переход от биологических механизмов, определяющих ответ на острый стресс, к механизмам, контролирующим ответ на хронический стресс. При этом как ключевое изменение, которое может определять клиническую картину – переход от доминирующего влияния CRH на выброс кортизола, к доминирующему влиянию AVP. Гипотеза предполагает, что поведенческие реакции, сопряженные с повышением уровня CRH или AVP отличаются и могут быть определяющими в формировании клинических проявлений депрессии. Так, увеличение секреции CRH влечет нарастание тревоги, снижение реактивности настроения, суточную динамику в состоянии с подавленным настроением утром, нарушение непрерывности сна, психомоторные изменения, снижение аппетита и либидо, а также когнитивные нарушения [19]. Полагают, что эффекты централизованного выброса CRH происходят при посредничестве CRH-R1 и R2 рецепторов

в лимбической области: гиппокампе и миндалинах, а также афферентных нейронах голубого пятна и дорсального шва [34, 19, 10].

Исследований по изучению поведенческих нарушений при повышении уровня AVP не так много, в основном – это результаты, полученные в экспериментах у животных: повышение сонливости, нарушение ритма сна и бодрствования и повышение аппетита [60]. Таким образом, согласно switch-гипотезе, при сочетании повышенного CRH и гиперкортизолемии формируется меланхолический подтип депрессии, а при низких значениях CRH, но повышении уровня AVP в сочетании с гиперкортизолемией – атипичный подтип депрессии. Авторы предполагают, что именно этот механизм может объяснить тенденцию к хроническому течению, которая более присуща пациентам с атипичной депрессией. Обращает на себя внимание, что большинство положений switch-гипотезы авторы подкрепляют результатами изучения поведенческих нарушений в моделях на животных, но сформулированное ими предположение весьма интересно и требует дальнейшего изучения. Ведь, как известно, диагностическая стабильность меланхолической депрессии весьма невысока, ее оценивают в пределах 22–33% [49, 8], причем причины развития при повторных приступах атипичной или других подтипов депрессии не изучены.

В течение последних лет появились исследования, нацеленные на поиск различий в иммунном ответе у пациентов с меланхолической и атипичной депрессией [35]. Но оценка полученных результатов всегда спорна из-за методологических сложностей. Множественные факторы (возраст, длительность аффективного заболевания, количество перенесенных депрессивных эпизодов, соматическое состояние пациента, недавно перенесенные инфекции, курение, уровень физической нагрузки, пол, прием антидепрессантов в прошлом и др.) могут определять тип иммунного ответа. Причем, полученные результаты не всегда могут отражать суть патофизиологических депрессивных нарушений, являясь результатом неучтенных артефактов. Большинство существующих в настоящее время гипотез основываются на связи ГГН-системы и иммунных реакций. Например, имеется предположение, что активация ГГН-системы при меланхолической депрессии способствует иммуносупрессии, а, напротив, гиподисфункция ГГН-систем при атипичной депрессии – активации провоспалительных цитокинов и формированию хронического воспаления [26, 55, 38]. Но мы не нашли в доступной нам литературе исследований, проведенных в группе пациентов с депрессией, которые могли бы подкрепить эту теоретическую модель. Действительно, не приходится ожидать простых решений, когда задействованы множественные биологические механизмы, регулирующие как взаимосвязь между компонентами ГГН-системы и иммунным ответом, так и сложные взаимодействия между отдельными провоспалительными и противовоспалительными факторами. Кроме того, необходимо учитывать важность взаимодействия между гипоталамо-гипофизарно-адреналовой осью и молекулами, образующимися при окислительном стрессе и регулирующими множе-

ство клеточных функций, включая процессы воспаления, что имеет большое значение в патофизиологии многих заболеваний ЦНС, в том числе и депрессии.

Представляют интерес и данные о влиянии антидепрессантов на иммунологические и эндокринные показатели. Хотя имеются убедительные данные о нарушениях функционирования ГГН-оси у пациентов с депрессивным расстройством, результаты о влиянии современных антидепрессантов на активность ГГН-оси весьма неоднозначны. Недавно был проведен мета-анализ публикаций, касающийся изменения уровня кортизола в процессе антидепрессивной терапии. Анализировались исследования, в которых определялся уровень кортизола в крови или слюне до и после назначения антидепрессантов. Полученные результаты свидетельствовали о том, что у 54% пациентов в процессе терапии антидепрессантами уровень кортизола не меняется [47].

Существуют исследования, авторы которых утверждают о влиянии только определенных антидепрессантов на снижение активности ГГН-оси. К ним относятся мirtазапин [72], циталопрам [58], амитриптилин [60], сертралин [20] и пароксетин [57]. Но имеются и данные, что антидепрессант кломипрамин [31], напротив, может способствовать повышению активности ГГН-оси. Из этого вытекает предположение, что влияние на деятельность ГГН-оси может рассматриваться как одна из составляющих тимоаналептического ответа, что предполагает учитывать это при тестировании новых препаратов [34]. Кроме этого, нельзя исключить, что различия препаратов по влиянию на уровень кортизола могут играть роль и в формировании резистентности, так как при определенных типах депрессивного расстройства может регистрироваться гипокортизолемиа [45].

Другие исследования указывают на то, что нормализация показателей ГГН-оси зависит в большей степени от результативности лечения. Так, клинические исследования демонстрируют гиперфункцию ГГН-оси у пациентов с депрессией и нормализацию функционирования после успешно проведенной терапии [48, 61]. Напротив, сохраняющаяся после лечения гиперкортизолемиа регистрировалась у пациентов с остаточной депрессивной симптоматикой [68]. При этом важно обратить внимание, что наиболее четкая нормализация уровня кортизола регистрируется при достаточно длительных исследованиях у пациентов, достигших стойкой ремиссии [75, 47].

Рассмотрение депрессии как заболевания, связанного с иммунными нарушениями, способствовало оценке влияния препаратов с тимоаналептическим эффектом на иммунные показатели. В моделях на животных было показано влияние антидепрессантов на провоспалительные цитокины, вызывающие депрессивноподобное поведение [81], снижение продукции IL-1 β (интерлейкин-1 β) и ФНО- α (фактор некроза опухоли- α) [20, 39]. Показано, что эффективное лечение умеренной и тяжелой депрессии сопровождалось снижением в Th1 воспалительного цитокина IFN- γ (интерферон- γ) и повышением в Th2 противовоспалительного цитокина IL-10 (интерлейкин-10). Эти из-

менения были ассоциированы с повышением в Th3 трансформирующего фактора роста β -цитоклина, играющего ключевую роль в модулировании баланса между пулами клеточного иммунитета Th1 и Th2 [53]. Существуют доказательства того, что антидепрессанты не только ингибируют высвобождение провоспалительных цитокинов из клеток цельной крови в культурах *in vitro*, но еще стимулируют высвобождение противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 [36]. Некоторые антидепрессанты дополнительно действуют как противовоспалительные агенты косвенно, повышая имеющийся в наличии норадреналин, обладающий известными иммуносупрессивными свойствами в мозге [40]. У депрессивных пациентов с признаками иммунной активации чаще регистрируются терапевтически резистентные депрессии [44, 59, 25]. Известно также, что депрессивные пациенты с частичным ответом или отсутствием ответа на лечение антидепрессантами имеют повышенное содержание IL-6 и C-реактивного белка [73]. Существует предположение, что данные пациенты имеют дефектные аллели IL-1 и ФНО- α генов или генов, ответственных за Т-клеточные функции [79].

Противовоспалительный эффект был обнаружен у препаратов, используемых для аугментации действия антидепрессантов – лития [54], вальпроата [82] и атипичных антипсихотиков [12]. Влияние на иммунные показатели было зарегистрировано также при использовании ЭСТ [33] и стимуляции вагусного нерва [23], метода, который в 2009 году был одобрен FDA для терапевтически резистентной депрессии.

Учитывая вышеизложенное, интерес представляет анализ влияния противовоспалительных препаратов на расстройства настроения, прежде всего глюкокортикоидов. У пациентов, принимающих преднизолон из-за различных проблем со здоровьем, могут развиваться эпизоды приподнятого настроения. Хотя отмечается, что кратковременное лечение высокими дозами преднизолона часто приводит к мании и гипомании, но длительное лечение – чаще всего к депрессии [15, 16, 13]. Противоположные эффекты глюкокортикоидных препаратов при кратковременном и длительном применении, возможно, связаны с нарастающей блокадой секреции эндогенного кортизола.

Предполагаемый механизм антидепрессивного действия дексаметазона сложен. Возможно, что разница в кинетических свойствах природных глюкокортикоидов (кортизол, гидрокортизон) и синтетических глюкокортикоидов (дексаметазон) может способствовать неожиданным фармакологическим эффектам. С другой стороны, антидепрессивный эффект дексаметазона может быть обусловлен ингибированием высвобождения IL-12 (интерлейкин-12) из моноцитов и макрофагов посредством снижения способности этих клеток инициировать воспалительный Th1-опосредованный ответ. В этих условиях Th2 противовоспалительный ответ будет повышаться посредством развития эффекта, сходного с тем, что возникает после терапии антидепрессантами [78].

Существует ряд противоречивых данных по влиянию нестероидных противовоспалительных препара-

тов (НПВП) на настроение. С одной стороны, в качестве побочного эффекта большинства НПВП описывают депрессию. С другой стороны, у ряда препаратов из этой группы выделяют антидепрессивный эффект [67]. Имеются данные об улучшении настроения у пациентов с различной соматической патологией (псориаз, болезнь Крона и др.) при использовании НПВП. Эти результаты весьма ненадежные для построения определенных выводов, так как улучшение в соматическом состоянии может позитивно сказываться и на настроении пациентов. К сожалению, большинство имеющихся в литературе данных, на основании которых говорят о специфической антидепрессивной активности противовоспалительных препаратов, базируются на результатах их совместного применения с антидепрессантами.

В отдельных публикациях обсуждается возможность применения аугментации ацетилсалициловой кислотой активности антидепрессантов [68], причем как преимущество такого подхода отмечают более быстрый эффект (спустя 1 неделю), а также эффективность у пациентов, резистентных к монотерапии антидепрессантами [50]. Очевидный шаг для уменьшения реакций воспаления, как центрального, так и периферического, это снижение активности простаноидного пути и таким образом снижение синтеза воспалительных простагландинов, таких как PGE2 (простагландин E2). При ингибировании COX (ЦОГ – циклооксигеназа) фермента синтез воспалительного медиатора PGE2 снижается. Однако в мозге имеется два варианта COX фермента, различающиеся характером поступления, регуляцией и связями с другими внутриклеточными циклами [18]. COX-2 главным образом вовлечена в ответ на воспалительные стимулы – в мозге этот фермент экспрессируется в гиппокампальных и кортикальных глутаматергических нейронах, где это играет важную роль в модуляции синаптической активности и пластичности [80]. Целекоксиб – селективный ингибитор циклооксигеназы-2, блокирующий образование воспалительных простагландинов. Препарат используют для терапии ревматоидного артрита, псориазического артрита. Имеются данные, свидетельствующие, что присоединение целекоксиба к антидепрессантам способствует более быстрому разрешению депрессии как биполярном расстройстве [56], так и при монополярной депрессии [52]. Кроме того, дополнение стандартного лечения целекоксибом показало превосходство над монотерапией антидепрессантами при лечении большого депрессивного расстройства [7] и привело к быстрому наступлению антидепрессивного эффекта у биполярных пациентов [56]. N. Muller и его коллеги в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании обнаружили, что целекоксиб обладает терапевтическим эффектом при большой депрессии как препарат для аугментации действия ребоксетина [52].

Инфликсимаб – относительно новый биологический препарат, известный как иммунодепрессант. Обладает высокой аффинностью к ФНО- α , образует устойчивый комплекс как с растворимой, так и с мембран-ассоци-

ированной формами человеческого ФНО- α , снижая его функциональную активность. Понижает концентрацию (связывает и ингибирует синтез) IL-1, IL-6, IL-8. Представлены данные о влиянии препарата на соматические, когнитивные симптомы, связанные с аффективным расстройством, но анализ проводился при использовании препарата у пациентов с болезнью Крона [64]. По данным литературы известно, что антагонист ФНО- α (этанерцепт и инфликсимаб) уменьшает симптомы депрессии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями (ревматоидный артрит и псориаз), эмоциональный статус таких больных улучшался еще до редукции аутоиммунных нарушений [46, 43].

Миноциклин – антибиотик тетрациклинового ряда, в научной литературе широко обсуждается плейотропная активность данного препарата, включающая противовоспалительный, антиоксидантный, антиапоптозный, антиглутаматергический и моноаминергический эффекты [74]. В связи с этим интерес к использованию миноциклина существенно расширился и его рассматривают как потенциальный препарат для терапии аффективных расстройств. В настоящее время проводятся клинические исследования по использованию миноциклина в качестве монотерапии [71, 74].

Расширение в последние годы знаний, относящихся к патофизиологическим аспектам и формированию депрессии, способствует изучению более

узких направлений – биологических механизмов отдельных подтипов депрессии. Это направление имеет не только теоретическое, но и практическое значение, о чем свидетельствуют не только данные о различных иммуно-эндокринных нарушениях при определенных подтипах депрессии, но и определенные отличия во влиянии препаратов с тимоаналептической активностью на эндокринные и иммунные показатели. Необходимо признать, что современные знания в этом направлении весьма предварительны. Результаты, представленные в печати, зачастую противоречат друг другу. Кроме того, встает вопрос о корректности сопоставления тех или иных результатов. Большинство ограничений связано с отсутствием унифицированных подходов к распознаванию даже основных подтипов депрессий – меланхолического и атипичного. При этом в исследованиях не всегда учитывается коморбидная психическая и соматическая симптоматика, которая может исказить как эндокринные, так и иммунологические показатели. Но поиск специфических патофизиологических механизмов, участвующих в формировании определенных подтипов депрессии, может на определенном этапе развития науки привести к разработке эндотипологических подходов в классификации депрессий, а следовательно, к дифференцированному подходу к назначению антидепрессантов и разработке новых таргетных препаратов.

Список литературы

1. Аведисова А.С. Современная классификация антидепрессантов, возможности повышения эффективности и безопасности // Психиатрия и психофармакотерапия психических расстройств. – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 74–77.
2. Быков Ю.В. Резистентные к терапии депрессии. – Ставрополь. – 2009. – 77 с.
3. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. – СПб.: Береста. – 2012. – 448 с.
4. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике). – Москва. – 2012. – 1072 с.
5. Мосолов С.Н. Новые достижения в терапии психических заболеваний. – Москва. – 2002. – 662 с.
6. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 11-2. – С. 29–40.
7. Akhondzadeh S., Jafari S., Raisi F. et al. Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: a double blind and placebo controlled trial // *Depress. Anxiety*. – 2009. – 26. – P. 607–611.
8. Angst J., Gamma A. et al. Melancholia and atypical depression in the Zurich study: epidemiology, clinical characteristics, course, comorbidity and personality // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2007. – 115 (Suppl. 433). – P. 72–84.
9. Antonijevic I. HPA axis and sleep: identifying subtypes of major depression // *Stress*. – 2008. – 11. – P. 15–27.
10. Bale T.L., Vale W.W. Increased depression-like behaviors in corticotropin-releasing factor receptor-2-deficient mice: sexually dichotomous responses // *J. Neurosci.* – 2003. – 23. – P. 5295–5301.
11. Baumeister H., Parker G. Meta-review of depressive subtyping models // *Journal of Affective Disorders*. – 2012. – 139. – P. 126–140.
12. Bian Q., Kato T., Monji A. et al. The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon-gamma // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2008. – 32. – P. 42–48.
13. Bolanos S.H., Khan D.A., Hanczyk M. et al. Assessment of mood states in patients receiving long-term corticosteroid therapy and in controls with patient-rated and clinician-rated scales // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2004. – 92. – P. 500–505.
14. Bornstein S. R., Schuppenies A., Wong M. L., Licinio J. Approaching the shared biology of obesity and depression: The stress axis as the locus of gene-environment interactions // *Molecular Psychiatry*. – 2006. – 11. – P. 892–902.
15. Brown E.S., Chandler P.A. Mood and cognitive changes during systemic corticosteroid therapy. *Prim. Care Companion // J. Clin. Psychiatry*. – 2001. – 3. – P. 17–21.
16. Brown E.S., Suppes T., Khan D.A. et al. Mood changes during prednisone bursts in outpatients with asthma // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2002. – 22. – P. 55–61.
17. Carroll B.J., Feinberg M. et al. Diagnosis of endogenous depression. Comparison of clinical, research and neuroendocrine criteria // *J. Affect. Dis.* – 1980. – P. 177–194.
18. Choi S.H., Langenbach R., Bosetti F. Cyclooxygenase-1 and -2 enzymes differentially regulate the brain upstream NF- κ B pathway and downstream enzymes involved in prostaglandin biosynthesis // *J. Neurochem.* – 2006. – 98(3). – P. 801–811.
19. Chrousos G.P., Gold P.W. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis // *JAMA*. – 1992. – 267. – P. 1244–1252.
20. Connor T.J., Kelliher P., Shen Yet al. Effect of subchronic antidepressant treatments on behavioral, neurochemical, and endocrine changes in the forced-swim test. *Pharmacol // Biochem. Behav.* – 2000. – 65. – P. 591–597.
21. Cooney J.M., Dinan T.G. Hypothalamic-pituitary-adrenal Axis early-feedback responses are preserved in melancholic depression: a study of sertraline treatment // *Human Psychopharmacology* – 2000. – 15. – P. 351–356.
22. Dantzer R., Wollman E., Vitkovic L., Yirmiya R. Cytokines and depression: fortuitous or causative association? // *Mol. Psychiatry*. – 1999. – 4. – P. 328–332.
23. Das U.N. Vagus nerve stimulation, depression, and inflammation // *Neuropsychopharmacology*. – 2007. – 32. – P. 2053–2054.
24. Dinan T.G., Scott L.V. Anatomy of melancholia: focus on hypothalamic-pituitary-adrenal axis overactivity and the role of vasopressin // *J. Anat.* – 2005. – 207. – P. 259–264.
25. Eller T., Vasar V., Slik J., Maron E. Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2008. – 32(2). – P. 445–50.
26. Evans D.L., Nemeroff C.B. The clinical use of the dexamethasone suppression test in DSM-III affective disorders: correlation with the severe depressive subtypes of melancholia and psychosis // *J. Psychiatr. Res.* – 1987. – 21. – P. 185–194.
27. Evans D.L., Ten Have T.R., Douglas S.D. et al. Association of depression with viral load, CD8 T lymphocytes, and natural killer cells in women with HIV infection // *Am. J. Psychiatry*. – 2002. – 159. – P. 1752–1759.
28. Fava M. Diagnosis and definition of Treatment Resistant Depression // *Biol. Psychiatr.* – 2003. – 53. – P. 649–659.
29. Geddes J.R., Carney S.M., Davies C. et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review // *Lancet* – 2003. – 361(9358). – P. 653–661.
30. Glaser R., Kiecolt-Glaser J.K. Stress-associated immune modulation: relevance to viral infections and chronic fatigue syndrome // *Am. J. Med.* – 1998. – 105. – P. 35–42.
31. Golden R.N., Hsiao J.K., Lane E. et al. Abnormal neuroendocrine responsivity to acute i.v. clomipramine challenge in depressed patients // *Psychiatry Research* – 1990. – 31. – P. 39–47.
32. Guaiana G., Andretta M., Corbari L. et al. Antidepressant drug consumption and public health indicators in Italy 1955 to 2000 // *J. Clin. Psychiatry*. – 2005. – 66(6). – P. 750–755.
33. Hestad K.A., Tonseth S., Stoen C.D. et al. Raised plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with depression: normalization during electroconvulsive therapy // *J. ECT*. – 2003. – 19. – P. 183–188.
34. Holsboer F. The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety // *J. Psychiatr. Res.* – 1999. – 33. – P. 181–214.

35. Karlović D., Serretti A., Vrkic N. et al. Serum concentrations of CRP, IL-6, TNF- α and cortisol in major depressive disorder with melancholic or atypical features // *Psychiatry Research*. – 2012. – 198 (1). – P. (74–80).
36. Kenis G., Maes M. Effects of antidepressants on the production of cytokines // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2002. – 5(4). – P. 401–412.
37. Kennedy S.H., Lam R.W., Nutt D.J., Thase M.E. *Treating Depression Effectively: Applying Clinical Guidelines* / London – 2004.
38. Kronfol, Z. Immune dysregulation in major depression: a critical review of exciting evidence // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2002. – 5. – P. 333–343.
39. Kubera M., Obuchowicz E., Goehler L. et al. In animal models, psychosocial stress-induced (neuro)inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2011. – 35. – P. 744–759.
40. Lanquillon S., Krieg J.C., Bering-Abu-Shach U., Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder // *Neuropsychopharmacology*. – 2000. – 22(4). – P. 370–379.
41. Leserman, J., Petitto, J.M., Gu H. et al. Progression to AIDS, a clinical AIDS condition and mortality: psychosocial and physiological predictors // *Psychol. Med.* – 2002. – 32. – P. 1059–1073.
42. Levitan R.D., Vaccarino F.J., Brown G.M., Kennedy S.H. Low-dose dexamethasone challenge in women with atypical major depression: pilot study // *J. Psychiatry Neurosci.* – 2002. – 27. – P. 47–51.
43. Lichtenstein G.R. Infliximab improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2002. – 8. – P. 237–243.
44. Maes M., Bosmans E., De Jongh R. et al. Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression // *Cytokine*. – 1997. – 9. – P. 853–858.
45. Marijke A., Bremmer, Dorly J. H. Deeg, Aartjan T. F. Beekman et al. Major Depression in Late Life Is Associated with Both Hypo- and Hypercortisolemia. *Biological Psychiatry*. – 2007. – 62(5). – P. 479–486.
46. Matthias S.D. Health-related quality of life and functional status of patients with rheumatoid arthritis randomly assigned to receive etanercept or placebo // *Clin. Ther.* – 2000. – 22. – P. 128–139.
47. McKay M.S., Zakzanis K.K. The impact of treatment on HPA axis activity in unipolar major depression // *Journal of Psychiatric Research*. – 2010. – 44. – P. 183–192.
48. McQuade R., Young A.H. Future therapeutic targets in mood disorders: The glucocorticoid receptor // *Br. J. Psych.* – 2000. – 177. – P. 390–395.
49. Melartin T., Leskela U.S., Rytasala H.J. et al. Co-morbidity and stability of melancholic features in DSM-IV major depressive disorder // *Psychol. Med.* – 2004. – 34. – P. 1443–1452.
50. Mendlewicz J., Kriwin P., Oswald P. et al. Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: a pilot open-label study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2006. – 21. – P. 227–231.
51. Miller A.H., Maletic V., Raison C.L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression // *Biol. Psychiatry*. – 2009. – 65. – P. 732–741.
52. Muller N., Schwarz M.J., Dehning, S. et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine // *Mol. Psychiatry*. – 2006. – 11. – P. 680–684.
53. Myint A.-M., Leonard B.E., Steibusch H., Y.-K. Th1, Th2 and Th3 cytokine alterations in major depression: evidence of impaired neuroprotection // *J. Affect. Disord.* – 2007. – 98. – P. 143–151.
54. Nahman S., Belmaker R.H., Azab A.N. Effects of lithium on lipopolysaccharide-induced inflammation in rat primary glia cells // *Innate Immun.* – 2012. – 18(3). – P. 447–458.
55. Nelson J.C., Davis J.M. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis // *Am. J. Psychiatry*. – 1997. – 154. – P. 1497–1503.
56. Nery F.G., Monkul E.S., Hatch J.P. et al. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Hum. Psychopharmacol.* – 2008. – 23. – P. 87–94.
57. Nickel T., Sonntag A., Schill J. et al. Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2003. – 23(2). – P. 155–168.
58. Nikisch G., Mathe A.A., Czernik A. et al. Long-term citalopram administration reduces responsiveness of HPA axis in patients with major depression: relationship with S-citalopram concentrations in plasma and cerebrospinal fluid (CSF) and clinical response // *Psychopharmacology*. – 2005. – 181. – P. 751–760.
59. O'Brien S.M., Scully P., Fitzgerald P. et al. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy // *J. Psychiatry Res.* – 2007. – 41. – P. 326–331.
60. O'Keane V., Frodl T., Dinan T.G. A review of Atypical depression in relation to the course of depression and changes in HPA axis organization // *Psychoneuroendocrinology*. – 2012. – 37 (10). – P. 1589–1599.
61. Pariante C.M. The glucocorticoid receptor: Part of the solution or part of the problem? // *J. Psychopharmacol.* – 2006. – 20(4). – P. 79–84.
62. Parker G. Is the diagnosis of melancholia important in shaping clinical management? // *Accur. Opin. Psychiatry*. – 2007. – 20 (3). – P. 197–201.
63. Parker G., Fink M., Shorter E. et al. Issues for DSM-5: whither melancholia? The case for its classification as a distinct mood disorder // *Am. J. Psychiatry*. – 2010. – 167. – P. 745–747.
64. Persoons P., Vermeire S., Demyttenaere K. et al. The impact of major depressive disorder on the short- and long-term outcome of Crohn's disease treatment with infliximab // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2005. – 22. – P. 101–110.
65. Pike J.L., Irwin M.R. Dissociation of inflammatory markers and natural killer cell activity in major depressive disorder // *Brain Behav. Immun.* – 2006. – 20. – P. 169–174.
66. Posternak M.A. Biological markers of atypical depression // *Harvard Rev. Psychiatry*. – 2003. – 11. – P. 1–7.
67. Rahola J.G. Somatic drugs for psychiatric diseases: Aspirin or simvastatin for depression? // *Current Neuropharmacology*. – 2012. – 10(2). – P. 139–158.
68. Ribeiro S.C., Tandon R., Grunhaus L., Greden J.F. The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis // *Am. J. Psychiatry*. – 1995. – 152. – P. 1618–1629.
69. Rota E., Broda R., Cangemi L. et al. Neuroendocrine (HPA axis) and clinical correlates during fluvoxamine and amitriptyline treatment // *Psychiatry Research* – 2005. – 133. – P. 281–284.
70. Rubin R., Dinan T.G., Scott L.V. The neuroendocrinology of affective disorders. In *Hormones, Brain and Behaviour* (eds Pfaff D., Arnold A.P., Etgen A.M., Fahrbach S.E., Moss R.L., Rubin R.T.) / New York. – Academic Press. – 2001. – P. 467–514.
71. Savitz J., Preskorn S., Teague T.K. et al. Minocycline and aspirin in the treatment of bipolar depression: a protocol for a proof-of-concept, randomized, double-blind, placebo-controlled, 2x2 clinical trial // *BMJ Open*. – 2012. – URL: <http://bmjopen.bmj.com/content/2/1/e000643>
72. Schule C., Baghai T.C., Eser D. et al. Time course of hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity during treatment with reboxetine and mirtazapine in depressed patients // *Psychopharmacology*. – 2006. – 186. – P. 601–611.
73. Sluzewska A., Rybakowski J., Bosmans E. et al. Indicators of immune activation in major depression // *Psychiatry Res.* – 1996. – 64(3). – P. 161–167.
74. Soczynska J.K., Mansur R.B., Brietzke E. et al. Novel therapeutic targets in depression: Minocycline as a candidate treatment // *Behav. Brain Research*. – 2012. – 235(2). – P. 302–317.
75. Thakore J.H., Barnes C., Joyce J. et al. Effects of antidepressant treatment on corticotrophin-induced cortisol responses in patients with melancholic depression // *Psychiatry Research*. – 1997. – 73. – P. 27–32.
76. Thase M.E. Atypical depression: useful concept, but it's time to revise the DSM-IV criteria // *Neuropsychopharmacol.* – 2009. – 34. – P. 2633–2641.
77. Trivedi M.H., Rush A.J., Wisniewski S.R. et al. For the STAR*D Study Team. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice // *Am. J. Psychiatry*. – 2006. – 163. – P. 28–40.
78. Vieira P.L., Kaliński P., Wierenga E.A. et al. Glucocorticoids inhibit bioactive IL-12p70 production by in vitro-generated human dendritic cells without affecting their T cell stimulatory potential // *J. Immunol.* – 1998. – 161(10). – P. 5245–5251.
79. Wong M.L., Dong C., Maestre-Mesa J., Licinio J. Polymorphisms in inflammation-related genes are associated with susceptibility to major depression and antidepressant response // *Mol. Psychiatry*. – 2008. – 13(8). – P. 800–812.
80. Yang H., Chen C. Cyclooxygenase-2 in synaptic signaling // *Curr. Pharm. Des.* – 2008. – 14. – P. 1443–1451.
81. Yirmiya R., Pollak Y., Barak O. et al. Effects of antidepressant drugs on the behavioral and physiological responses to lipopolysaccharide (LPS) in rodents // *Neuropsychopharmacology*. – 2001. – 24. – P. 531–544.
82. Zhang Z., Zhang Z.Y., Fauser U., Schluesener H.J. Valproic acid attenuates inflammation in experimental autoimmune neuritis // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2008. – 65. – P. 4055–4065.

From the development of depression endophenomenological classification to differential antidepressant treatment

A.C. Neznanov N.G.¹, Mazo G.E.¹, Kozlova S.N.², Krizhanovsky A.S.¹

¹ St.-Petersburg Bekhterev Psychoneurological Research Institute

² Federal Medical Research Center named V.A. Almazov

SUMMARY. The article describes the endophenomenological features of the different subtypes of depression based on modern views about dysfunction in the immune and endocrine systems. The key role of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis dysregulation in the pathogenesis of depression is marked. Some research studies are conducted with the aim to find the differences in immune response in patients with melancholic and atypical depression. Data about the effect of antidepressants on endocrine and immunological indices are considered. Based on these results new differentiated approaches to pharmacotherapy are proposed.

KEY WORDS: melancholic depression, atypical depression, immune-endocrine disorders, pharmacotherapy.

CONTACTS: Neznanov N.G. – spbinb@bekhterev.ru

Mazo G.E. – galina-mazo@yandex.ru

Kozlova S.N. – senpolia58@yandex.ru

Krizhanovsky A.S. – alexkrizha@yandex.ru

Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы

Костюкова А.Б., Мосолов С.Н.

Московский НИИ психиатрии Минздрава РФ

РЕЗЮМЕ. Настоящая статья представляет собой обзор данных литературы, в котором освещаются современные патогенетические представления о нейровоспалительной гипотезе шизофрении, а также обсуждается взаимосвязь этой гипотезы с другими теориями развития шизофрении, в том числе глутаматергической. Анализируются результаты рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности противовоспалительных препаратов (миноциклин, цефекоксид, аспирин и др.) в отношении редукции психотических продуктивных симптомов и когнитивной дисфункции у больных шизофренией. Кроме того, представлены современные данные по основным функциям микроглиальных клеток как резидентных иммунокомпетентных клеток мозга.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, воспаление, цитокины, нейроиммунология, микроглия, миноциклин, цефекоксид, аспирин.

КОНТАКТ: profmosolov@mtu-net.ru

Шизофрения – одно из наиболее распространенных психических расстройств, характеризующееся сочетанием продуктивной (галлюцинаторно-бредовой, кататонно-гебефренной, аффективной и др.) и негативной (апатия, абулия, алогия, эмоциональная и социальная отгороженность и др.) симптоматики, поведенческих и когнитивных нарушений (памяти, внимания, мышления и др.) и приводящее к неблагоприятным социальным и экономическим последствиям [5, 16, 19, 24, 28]. На протяжении последних 40 лет доминирующей гипотезой в патогенезе развития шизофрении является дофаминовая, базирующаяся на доказательствах того, что дофамин-стимуляторы вызывают психотические расстройства, а действие антипсихотических лекарственных препаратов происходит за счет блокирования дофаминовых D2-рецепторов [6, 37, 38, 103]. Однако, несмотря на успехи психофармакотерапии, достигнутые в последние годы, и появление большого числа новых антипсихотиков, проблема лечения больных шизофренией еще далека от решения. Так, например, негативная симптоматика и когнитивные нарушения лишь частично поддаются терапии типичными и атипичными нейролептиками, а по данным Conley R.R. и Buchanan R.V. (1997) [42] до 25% всех пациентов, страдающих шизофренией, остаются резистентными к проводимому лечению антипсихотиками. Это создает необходимость дальнейшего изучения других нейробиохимических патофизиологических механизмов, вовлеченных в развитие симптомов шизофрении, и разработки новых терапевтических подходов [17].

Одной из таких альтернативных гипотез патогенеза шизофрении, имеющих давнюю историю, является нейровоспалительная. Ее родоначальником был Вагнер фон Яурега (1857–1940 гг.), австрийский психиатр, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 1927 года за разработку методики малярийной терапии при лечении *Dementia paralytica*. Задолго до создания маляриотерапии сифилиса Вагнер фон Яурега занимался изучением «лихорадочной» терапии при психозах, основанной

на наблюдении за душевнобольными во время эпидемий тифа. В 1887 году Вагнер фон Яурега опубликовал своего рода мета-анализ, в котором сравнил наблюдения психиатров из других стран в период эпидемии тифа и отметил, что показатель зараженности персонала вдвое превышал таковой у душевнобольных [120]. Эти данные послужили отправной точкой для дальнейшего развития пирогенной терапии, при которой применялись ослабленные штаммы тифозной сальмонеллы, малярийного плазмодия и микобактерии туберкулеза. Несмотря на отсутствие клинического применения пирогенной терапии в настоящее время, общие иммунологические механизмы этих методик представляют особый интерес, так как согласно современным представлениям все три описанных выше инфекционных агента вызывают активацию иммунного ответа I типа. А проводимые в последние годы иммунологические исследования указывают на дисбаланс между иммунным ответом I и II типов при шизофрении с гиперактивацией ответа II типа и недостаточностью реакций I типа [80].

Изучению иммунологических нарушений у больных шизофренией посвящено значительное число исследований, проведенных в том числе отечественными психиатрами, которые еще во второй половине XX столетия показали, что шизофренический процесс на всем его протяжении, независимо от его формы течения и характера психопатологических проявлений, сопровождается сдвигом в гуморальной и клеточной системах иммунитета.

Результатом работ И.Г. Равкина с соавт. (1969) [20], П.Ф. Малкина с соавт. (1950) [14], О.В. Кербикова (1962) [7], Г.Ю. Малиса (1957, 1959) [12, 13] явился вывод о сложном изменении общей иммунологической реактивности у больных шизофренией и о связи изменения этой реактивности с эффективностью терапии. С.Ф. Семенов (1962) [21] обнаружил в крови больных шизофренией антигены мозга и противомозговые антитела, что позволило ему сформулировать гипотезу аутоиммунного патогенеза шизофрении. R. Heath и соавт. (1967) [54], изучавший на протяжении длительного време-

ни токсические свойства сыворотки крови больных шизофренией, пришел к выводу, что обнаруженный им токсический фактор – тараксетин является противомозговым антигеном, относящимся к иммуноглобулину класса G. Он доказал способность этого иммуноглобулина проходить через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и повреждать нейроны центральной нервной системы. Сходные данные были представлены Г.А. Вилковым с соавт. (1984) [2], который с помощью ультраструктурных и биохимических исследований показал повреждающее воздействие фракцией иммуноглобулина класса G на мозг экспериментальных животных.

Проводились исследования по изучению взаимосвязи аутоиммунной и дофаминовой гипотез развития шизофрении. На основании анализа накопленных данных Г.И. Коляскина с соавт. (1990) [9] выдвинули предположение о том, что аутоиммунный процесс может касаться непосредственно структур дофаминовой системы на уровне дофаминовых рецепторов с образованием антирецепторных антител со стимулирующим и блокирующим действием, которые могут стимулировать постсинаптические дофаминовые рецепторы, приводить к значительному высвобождению дофамина из дофаминергических нейронов и способствовать накоплению дофамина [9].

Иммунологическим нарушениям отводится важная роль не только в развитии и течении эндогенных психозов, но и в формировании резистентности к фармакотерапии. Н.В. Говорин, А.Н. Ложкина (1991) [4] показали, что у больных параноидной шизофренией с резистентностью к психофармакотерапии, по сравнению с нерезистентными больными, отмечалось статистически достоверное увеличение в сыворотке крови антител к аминазину, трифтазину и галоперидолу. Подтверждением важной роли иммунологических нарушений в формировании терапевтической резистентности выступали и положительные результаты применения иммуномодуляторов левамизола и тималина в лечении больных эндогенными психозами, резистентными к психофармакотерапии. При этом положительный клинический эффект был связан с нормализацией иммунологических параметров [3, 11, 15, 22, 23]. В работах Т.П. Ветлугиной (2008) [1] проводилась сравнительная оценка влияния различных антипсихотиков на показатели крови и иммунитет. Выявленные особенности иммунного ответа в группах больных с разной эффективностью терапии позволили определить комплекс нейроиммунологических параметров, связанных с эффектом антипсихотической терапии, и повысить точность его прогноза [1, 10].

Современные патогенетические представления о нейровоспалительной гипотезе шизофрении можно условно разделить на четыре направления: взаимосвязь с инфекциями, нарушения экспрессии цитокинов, изменения соотношения лейкоцитов и генетическая предрасположенность [107].

Ряд авторов обращали внимание на взаимосвязь шизофрении с перенесенным во время беременности гриппом или инфицированностью цитомегалови-

русом, вирусом герпеса и токсоплазмой гонди [114, 115, 126]. Так, например, инфекционный процесс, вызываемый токсоплазмой гонди, может активировать астроциты и стимулировать синтез кинуреновой кислоты, физиологического антагониста NMDA-рецепторов [102], что отражает возможную взаимосвязь с глутаматергической гипотезой шизофрении. Интересные данные были получены и опубликованы в 2011 году M.S. Zandi и соавт. [130], описавшими блокирующие NMDA-рецепторы аутоантитела в подгруппе пациентов с первым эпизодом шизофрении в острой стадии заболевания. Более того, в этом исследовании одному из пациентов с положительным анализом на антитела к NMDA-рецепторам после слабого и нестойкого ответа на антипсихотическую терапию была проведена процедура плазмафереза, направленная на снижение уровня антител, с последующим значительным клиническим улучшением в течение 3 недель и присоединением на этом фоне курсовой терапии преднизолоном. При дальнейшем 7-месячном периоде наблюдения состояние пациента оставалось клинически и функционально стабильным без сопутствующей антипсихотической терапии. Этот случай, по мнению авторов, стал первым описанным в литературе примером клинического ответа на иммунотерапию у пациента с исключительно психиатрической патологией и выявленными антителами к NMDA-рецепторам.

Согласно цитокиновой гипотезе шизофрении медиаторы иммунной системы, особенно цитокины, также способны нарушать церебральную нейротрансмиссию [78]. Цитокины представляют собой низкомолекулярные протеины, опосредующие реакции иммунной системы и воспалительный ответ. В ЦНС они экспрессируются нейрональными и глиальными клетками и играют ключевую роль в процессах развития мозга. Влияние интерферонов и IL-6 на нейрональное развитие начинается очень рано и заключается в регуляции миграции и дифференцировки нейронов. В исследованиях моделирования на мышах было показано, что у животных, получавших в эмбриональном или неонатальном периоде такие специфические цитокины, как IL-1 и IL-6, по достижении пубертатного возраста наблюдались схожие с шизофренией аномалии поведения, некоторые из которых корректировались антипсихотиками [121]. Вызванное инфекцией нарушение образования и соотношения цитокинов может повлиять не только на процессы нейронального развития, но также на распределение в ЦНС клеток с иммунологической функцией, их поляризацию и иницирование. Астроциты и клетки микроглии, в частности, выполняют несколько иммунологических функций в ЦНС, где способствуют развитию иммунного ответа I и II типов параллельно с поляризованным иммунным ответом типа I и типа II в периферической иммунной системе. При шизофрении повышена сывороточная концентрация IL-2, IL-6 и IL-8 [67, 133]. Проведенный в 2008 г. S. Potvin и соавторами [95] мета-анализ показал, что у пациентов с шизофренией выявляются последовательные изменения в характере

экспрессии цитокинов, такие как повышение уровня в периферической крови антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1RA), растворимого рецептора интерлейкина-2 (sIL-2R) и интерлейкина-6 (IL-6). Однако авторы не подтвердили теоретических данных об обусловленном шизофренией переключении с цитокинов Т-хелперов 1 на цитокины Т-хелперы 2 [107].

Роль иммунной системы в патогенезе шизофрении остается довольно спорным вопросом, однако постоянно обновляющиеся данные геномных, гематологических, а также прижизненных нейровизуализационных и посмертных исследований все больше указывают на вовлеченность иммунной системы. Ученым удалось выявить связь между шизофренией и локусом человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), который отвечает за экспрессию главного комплекса гистосовместимости (МНС) и генетический участок, содержащий цитокины IL-1 α , IL-1 β и антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL-1RA). У пациентов, страдающих шизофренией, также обнаруживалось повышение экспрессии других иммунных генов (не цитокинов) в дорсолатеральной префронтальной коре. А недавно методом секвенирования у больных шизофренией в дорсолатеральной префронтальной коре было обнаружено повышение экспрессии иммуномодуляторных генов, специфически отвечающих за интерлейкины (мРНК цитокинов). Регрессионный анализ показал выраженную положительную взаимосвязь между плотностью микроглии и экспрессией мРНК интерлейкинов-1 бета, особенно четко прослеживаемую у больных шизофренией. Параллельно в этом исследовании было обнаружено повышение плотности микроглиальных/антиген-представляющих клеток, экспрессирующих рецепторы главного комплекса гистосовместимости II (МНС-II) в белом веществе головного мозга у лиц, страдавших шизофренией [43].

Значение микроглии в развитии психопатологических процессов, в частности при шизофрении, вновь стало широко обсуждаемым в последние годы. Это связано прежде всего со значительным прогрессом в исследованиях основной функции микроглиальных клеток как резидентных иммунокомпетентных клеток мозга. На основании анализа доказательных данных Н.С. Коломеец (2009) [8] в своей работе указывает на то, что клетки микроглии могут осуществлять функции как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Тем самым были опровергнуты существовавшие ранее представления о мозге как органе с ограниченной иммунной реактивностью. Более того, оказалось, что функциональный статус микроглиальных клеток тесно связан с состоянием периферической иммунной системы [90, 116]. По мнению автора, это дает основание предположить, что реактивность микроглии может быть важным фактором в патогенезе шизофрении [8].

Несмотря на то, что представленность микроглиальных клеток составляет менее 10% в общей массе клеток мозга, микроглия отличается высокой чувствительностью и быстрым развитием ответа при минимальных патологических изменениях. Микроглия

непосредственно вовлечена в развитие нейродегенеративных процессов, продуцируя различные провоспалительные цитокины и свободные радикалы [56, 89]. И, напротив, взаимосвязь нейрон-микроглия определяет баланс между синаптогенезом и гибелью нейронов в процессе развития мозга, а также при травме [52]. Длительная гиперактивация микроглии может приводить к нейрональному апоптозу и повреждениям мозга, которые обычно наблюдаются при таких нейродегенеративных заболеваниях, как болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера [34, 88]. Нейродегенеративные процессы также были описаны при шизофрении [66, 94] и могут быть связаны с активацией микроглии. Антагонисты NMDA-рецепторов (фенциклидин, кетамин и МК-801) в экспериментальных исследованиях показали способность индуцировать активацию микроглии [84, 85].

Активация микроглии либо повышение плотности микроглиальных клеток у больных шизофренией были показаны в посмертных исследованиях [32, 99, 105]. Значительное повышение числа микроглиальных клеток в передней части поясной извилины головного мозга и медиодорсальном таламусе было обнаружено у лиц, страдавших шизофренией и покончивших жизнь самоубийством в состоянии острого психоза [106]. Прижизненные исследования активности микроглии стали возможны с появлением новых маркеров для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), представляющих собой лиганды периферических бензодиазепиновых рецепторов. С их помощью в сером веществе головного мозга больных шизофренией была обнаружена гиперактивация микроглии, схожая с таковой при нейродегенеративной деменции [33, 36]. Кроме того, эти исследования показали, что при шизофрении микроглия остается в активированном состоянии на протяжении 5 лет после манифестации заболевания [33, 77].

В своей работе Н.С. Коломеец (2009) [8] проанализировала данные, касающиеся факторов, вызывающих активацию микроглии при шизофрении, и отметила, что они могут быть связаны как с иммунными процессами (собственно патогенные молекулы и вещества, секретируемые активированными иммунокомпетентными клетками), так и иметь собственно нейрональное происхождение, включая ослабление супрессорного контроля со стороны последних [86] и нарушения обмена глутамата [51, 125]. Автор также отмечает важность микроглиальной чувствительности, которая модулирует активность глутаматергической нейротрансмиссии, что особенно интересно в свете новой глутаматергической гипотезы шизофрении [48]. Эта чувствительность обусловлена тем, что микроглия экспрессирует практически все известные рецепторы глутамата, его переносчики, а также ферменты глутамат-глутаминового цикла [87, 119, 123]. Более того, непосредственная стимуляция микроглии глутаматом или антагонистами глутаматных рецепторов в исследованиях на культуре клеток приводит к структурным изменениям в клетке [40, 125]. «Нейропатические» эффекты микроглии

в условиях патологии могут также опосредоваться их прямым влиянием на глутаматные рецепторы [134], поскольку эти клетки наряду с астроцитами служат основным поставщиком глицина и D-серина, являющихся мощными эндогенными коагонистами NMDA-рецепторов [53]. В этой связи также представляет интерес потенциальная эффективность при шизофрении (преимущественно в отношении негативной симптоматики и когнитивных нарушений) по-маглюметада метионила, агониста метоботропных глутаматных рецепторов 2 и 3 типов [18, 93], блокатора глицинового транспортера 1 типа сакрозина [62] и агонистов глициновых рецепторов (глицин, D-серин, циклосерин) [47, 49, 55, 57]. При шизофрении обнаружено также повышение экспрессии серинрацемазы (фермента синтеза D-серина) в мозге [104] и не исключена возможность «токсического» влияния локально гиперактивированной микроглии на прилежащие клетки мозга за счет экспрессии потенциальных нейротоксинов (фактор некроза опухоли- α , циклооксигеназа-2, различные производные активного кислорода) [8, 98, 104].

Таким образом, благодаря прогрессивно развивающимся в последние годы методам гематологических, геномных и нейровизуализационных исследований стало возможным дальнейшее углубленное изучение патогенеза шизофрении и поиск новых терапевтических подходов ее лечения. В свою очередь, измененная при шизофрении реактивность микроглии может стать перспективной мишенью для подобных исследований, так как сочетает в себе патофизиологические механизмы глутаматергической и нейровоспалительной гипотез шизофрении.

В этом ключе особенно интересными представляются постоянно обновляющиеся данные по применению у больных шизофренией миноциклина – полусинтетического антибиотика широкого спектра действия из тетрациклиновой группы. Среди других антибиотиков тетрациклинового ряда миноциклин обладает наибольшей проникаемостью через ГЭБ и, например, в 5 раз превосходит доксициклин по этому показателю [41].

Еще в 1973 году Н. MacDonald и соавт. [69] в своей работе отмечали противовоспалительный эффект миноциклина, отличавшийся от его антимикробного действия. А в конце 90-х годов J. Yrjanheikki и соавт. [128, 129] на основании проведенных ими исследований по моделированию ишемического повреждения мозга впервые представили доказательство того, что миноциклин способен оказывать ингибирующий эффект на активацию микроглии. При применении миноциклина наблюдалось снижение экспрессии ряда веществ, связанных с активацией микроглии, таких как каспаза-1 (интерлейкин-1 β -превращающий фермент) и индуцибельной NO-синтетазы [112]. Тем не менее, эти исследования не позволяли дифференцировать прямой ингибирующий эффект миноциклина от его косвенного влияния на активированную микроглию за счет уменьшения нейродегенеративных процессов и, как следствие, снижения микроглиальной активности. Прямой ингибирующий

эффект миноциклина на пролиферацию и активацию микроглии был доказан группой ученых в исследовании на культуре микроглиальных клеток [70]. Кроме того, в аналогичном исследовании миноциклин снижал опосредованную активированной микроглией эксайтотоксичность глутамата [113].

Среди других свойств миноциклина интересными представляются его способность к упреждению апоптоза, снижению продукции свободных радикалов, ингибированию матриксных металлопротеиназ (ММП), а также влияние на лейкоцитарную функцию.

Ряд исследователей установили, что миноциклин уменьшает апоптоз нейронов и олигодендроцитов при воздействии различных повреждающих факторов [108], а также сокращает некроз клеток [31]. Все больше данных указывают на реализацию антиапоптозного действия за счет ряда процессов, развивающихся на митохондриальном уровне. Миноциклин стабилизирует митохондриальные мембраны, а также снижает их проницаемость, ограничивая поступление цитохрома С в цитозоль [135], который является потенциальным триггером для активации каспазы и индукции апоптоза. Кроме того, в исследованиях по клеточному моделированию болезни Гентингтона миноциклин проявил свое ингибирующее действие на выработку проапоптозного белка t-Bid [45].

Как уже отмечалось выше, миноциклин снижает образование оксида азота за счет своего действия на NO-синтетазу. Он также мешает высвобождению из различных клеток, в том числе и из лейкоцитов, кислородных радикалов [26].

Другим свойством миноциклина является его ингибирующее влияние на матриксные металлопротеиназы (ММП) – семейство внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса и участвующих в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей, в расщеплении мембранных рецепторов, выбросе апоптозных лигандов, а также в активации и деактивации хемокинов и цитокинов. Дизрегуляция ММП наблюдается при различных неврологических заболеваниях, в которых эти ферменты задействованы в патологических процессах демиелинизации, нейротоксичности, а также в нейровоспалительных реакциях [127]. Миноциклин является прямым ингибитором ММП ферментативной активности [50], а также способен снижать продукцию ММП лейкоцитами [91]. Кроме того, через ММП-регуляцию миноциклин опосредованно может вызывать снижение трансмиграции в ЦНС лейкоцитов [96], тем самым уменьшая дальнейший нейровоспалительный каскад. А избыточное скопление в ЦНС различных подтипов нейровоспалительных клеток ведет к нарушению нейронального функционирования и усилению токсических эффектов. Помимо ингибирующего эффекта на ММП, лейкоцитарную миграцию и нейровоспалительные процессы в ЦНС, миноциклин обладает также прямым влиянием на активность лейкоцитов. В частности,

миноциклин ингибирует Т-клеточную пролиферацию и снижает продукцию Т-клетками воспалительных цитокинов [59]. Добавление миноциклина к активированным моноцитам приводило к дозозависимому повышению продукции фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-6 [60].

Таким образом, терапевтический эффект миноциклина при психоневрологических заболеваниях, по-видимому, не связан напрямую с его собственно антимикробным действием, которое представляется посредственным. Кроме того, производные миноциклина, лишенные антимикробной активности, сохраняют свою эффективность в отношении описанных выше патологических процессов в ЦНС [76, 113].

Первые опубликованные данные по успешному применению миноциклина при шизофрении появились в 2007 году, когда Т. Miyaoka и соавт. описали 2 клинических случая положительного эффекта терапии миноциклином, назначенного пациентам с обострением шизофрении с преобладанием кататонической симптоматики в связи с развитием у них сопутствующей соматической патологии. По достижению ремиссии пациенты продолжали получать миноциклин исключительно в качестве поддерживающей фармакотерапии при отсутствии у них соматических показаний к его назначению (6 недель в первом случае и 7,5 недель во втором). Последующий период наблюдения составил два года в первом случае и один год во втором, на протяжении которых сохранялась стойкая ремиссия [74].

Действие миноциклина при шизофрении было воспроизведено в исследованиях у животных с применением неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов (дизоцилпин малеиниат; МК-801) [63]. В своей работе авторы сравнивали эффект миноциклина с дофаминблокатором галоперидолом. Введение МК-801 вызывало нарушение визуально-пространственной памяти и изменения сенсомоторной фильтрации, схожие с таковыми при шизофрении. Миноциклин инвертировал эти нарушения, демонстрируя сопоставимую с галоперидолом эффективность и оказывая протективные свойства в отношении патологических когнитивных эффектов МК-801.

В другом экспериментальном исследовании изучалась способность миноциклина ослаблять поведенческие нарушения у мышей (такие как острая гиперлокомоция и нарушения преимпульсного ингибирования – PPI), вызванные введением антагониста NMDA-рецепторов МК-801 (дизоцилпина) [131]. Так, у предварительно получавших миноциклин (40 мг/кг) животных наблюдалось значительное снижение гиперлокомоции, вызванной дизоцилпином (0,1 мг/кг). Кроме того, развивавшиеся после однократного применения дизоцилпина нарушения PPI также носили ослабленный дозозависимый характер у животных, предварительно получавших миноциклин. А в последующих микродиалитических исследованиях на свободно движущихся мышах было установлено, что после премедикации миноциклином отмечается существенное снижение в лобной коре и полосатом теле повышенной после введения

МК-801 концентрации внеклеточного дофамина. Полученные данные позволили предположить, что ингибирующий эффект миноциклина на индуцированное дизоцилпином повышенное высвобождение дофамина может отчасти объяснять механизм его действия при шизофрении.

В этом ключе интересными представляются данные нескольких клинических исследований по оценке эффективности миноциклина в качестве аугментирующей терапии у пациентов с шизофренией.

В первом из них был выбран открытый дизайн для оценки эффективности миноциклина при его дополнительном назначении у 22 больных с терапевтически резистентной шизофренией [75]. Все пациенты находились на стабильной антипсихотической терапии на протяжении как минимум 1 месяца до включения в исследование, а затем продолжали прием антипсихотических препаратов в неизменных дозировках в течение 8 недель. Исходная терапия включала только атипичные антипсихотики – оланзапин (2 пациента), рисперидон (10 пациентов), кветиапин (8 пациентов) и пероспирон (2 пациента). Пациентам назначался миноциклин с титрацией дозы по следующей схеме: по 100 мг дважды в сутки перорально в течение 1 недели, а затем по 150 мг 3 раза в сутки перорально, начиная со 2-й и до 4-й недели включительно. У всех пациентов наблюдалась хорошая переносимость полной дозы миноциклина. За 4 недели комбинированной терапии отмечалась статистически значимая редукция симптоматики по всем подшкалам PANSS (позитивная – на 40,4%; негативная – на 44 и общепсихопатологическая – на 52,1%) [75].

В другое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое долгосрочное исследование по оценке эффективности миноциклина в отношении негативных и когнитивных симптомов у относительно свежих, до 5 лет после манифестации, больных шизофренией было включено 70 пациентов, из них 54 человека прошли рандомизацию в группу миноциклина (200 мг/сут) либо плацебо в соотношении 2:1. Полностью завершили 24-недельный протокол исследования с учетом последующего 6-месячного периода наблюдения – 21 пациент (13 – миноциклин и 8 – плацебо). Все пациенты находились на терапии атипичными антипсихотиками не менее 14 дней до включения в исследование (рисперидон, оланзапин, кветиапин или клозапин в хлорпромазиновых эквивалентных дозах 200–600 мг/сут). Наряду с хорошей переносимостью, миноциклин продемонстрировал свою эффективность при оценке негативной симптоматики по шкале SANS и оценке по шкале общего клинического впечатления (CGI), а также способствовал улучшению когнитивных функций, преимущественно в области исполнительных функций (рабочая память, когнитивное переключение и когнитивное планирование). Кроме того, авторы предположили, что действие миноциклина как в отношении негативной симптоматики, так и когнитивных нарушений связано с активацией лобной коры [64].

I.B. Chaudhry и соавт. (2012) [39] в проведенном рандомизированном двойном слепом плаце-

бо-контролируемом исследовании оценивали эффективность миноциклина в отношении негативной симптоматики при его дополнительном назначении в дозировке 200 мг/сут к стандартной антипсихотической терапии у пациентов с психотическими симптомами (установленные по критериям DSM-IV диагнозы – шизофрения, шизоаффективное расстройство, шизофреноформное и неуточненное психотическое расстройство) и давностью заболевания не более 5 лет. В исследование было включено 144 пациента, рандомизированных в группу миноциклина (71 пациент) либо плацебо (73 пациента), а полностью завершили протокол с учетом общего 12-месячного периода исследования 94 пациента (46 – миноциклин и 48 – плацебо). Средний показатель улучшения негативной симптоматики по шкале PANSS составил 9,2 балла в группе миноциклина и 4,7 балла в группе плацебо ($p < 0,001$). Схожая эффективность миноциклина по сравнению с плацебо была достигнута по шкалам CGI и GAF, однако при анализе полученных данных по шкале AIMS наблюдалась обратная тенденция. Результаты нейропсихологического обследования показали значительное улучшение 12 из 19 показателей, но без статистически достоверного различия по группам. Авторы пришли к выводу, что добавление миноциклина к стандартной терапии на ранних стадиях шизофрении улучшает преимущественно негативные симптомы, однако остается открытым вопрос об опосредованности этого эффекта за счет нейропротекторных, противовоспалительных либо иных механизмов действия.

Отдельный интерес представляют результаты исследований по интенсификации стандартной антипсихотической терапии селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), которые, по данным M. Stolina и соавт. (2000) [109] и D. Pyeon и соавт. (2000) [97], способствуют индукции цитокинов 1 типа за счет ингибирования цитокинов 2 типа, т.е. изменению баланса между иммунным ответом I и II типов. Активацию ЦОГ-2 (COX-2), экспрессируемую тканями мозга, вызывают такие цитокины, как IL-2, IL-7 и IL-10. В свою очередь, активированная ЦОГ-2 запускает дальнейший воспалительный каскад в ЦНС. У пациентов, страдающих шизофренией, в цереброспинальной жидкости был выявлен повышенный уровень IL-2 и sIL-2R [65, 71], растворимых рецепторов IL-6, являющихся функциональной частью системы IL-6, а также IL-10. Повышение уровня этих цитокинов в ЦНС может быть сопряжено с возрастанием экспрессии ЦОГ-2. В этом ключе внимание исследователей привлек препарат целекоксиб, – селективный ингибитор ЦОГ-2, обладающий хорошей проницаемостью через ГЭБ и способный, по мнению ряда авторов, подавлять индуцированную цитокинами активацию и экспрессию ЦОГ-2 в ЦНС пациентов, страдающих шизофренией [79].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании N. Müller и соавт. (2002) [79] у больных шизофренией 25 пациентов получали рисперидон 2–4 мг/сут в сочетании с плацебо, а 25 пациентов получали рисперидон в тех же дозах в комбина-

ции с целекоксибом (400 мг/сут). Первичный анализ результатов исследования показал статистически значимую редукцию симптоматики по шкале PANSS в обеих группах через 5 недель терапии. При этом в группе целекоксиба определялось существенное превосходство по общему баллу, особенно между 2 и 4 неделями, что, по мнению авторов, означало более ранний ответ при использовании комбинированной терапии, однако в группе комбинированной терапии на 2-й и 4-й неделях наблюдалась более глубокая редукция симптоматики. Проведенный авторами повторный статистический ковариационный анализ (ANCOVA) симптоматики PANSS в соответствии с 5-факторной моделью [68] подтвердил статистически значимое улучшение по суммарному баллу шкалы PANSS в группе целекоксиба, а также выявил в этой группе статистически значимое превосходство в отношении фактора когнитивных нарушений в основном за счет улучшения таких пунктов, как нарушение абстрактного мышления и концептуальная дезорганизация (расстройства мышления). При этом для остальных пунктов, а также для других 4 факторов статистически достоверных различий получено не было. На основании этих данных авторы выдвинули предположение об избирательном влиянии супрессии ЦОГ-2 на нарушение мышления при шизофрении [81].

Вышеизложенные результаты исследования согласуются с нейрофизиологическими данными о вовлеченности фронтальной коры, миндалевидного тела и гиппокампа в процессы памяти и другие когнитивные функции. Причем в этих структурах мозга была обнаружена устойчивая экспрессия ЦОГ-2 [35, 58, 124]. ЦОГ-2 обладает ингибирующим эффектом на долговременное усиление синаптической передачи (long-term potentiation, LTP), при этом фармакологическое подавление ЦОГ-2 уменьшает LTP непосредственно в зубчатой извилине гиппокампа и в зоне CA1 гиппокампа [83]. С другой стороны, когнитивные функции опосредуются за счет холинергической нейротрансмиссии. В экспериментальном исследовании на крысах было показано супрессорное действие селективного ингибитора ЦОГ-2 рофекоксиба на воспалительную реакцию в ЦНС и его протективный эффект в отношении потери холинергических нейронов [101]. Кроме того, на фоне терапии рофекоксибом значительно уменьшалась холинергическая гипофункция у подопытных крыс [46]. K.I. Andreasson и соавт. (2001) [29] наблюдали нарушение памяти у генетически модифицированных мышей с нейрональной гиперэкспрессией ЦОГ-2. Уменьшение когнитивного дефицита под действием ингибиторов ЦОГ-2 у экспериментальных грызунов с генетически модифицированной гиперэкспрессией ЦОГ-2 было подтверждено в исследовании T. Melnikova и соавт. (2006) [72].

Дальнейшее изучение аугментации стандартной антипсихотической терапии целекоксибом проводилось в исследованиях как на ранних этапах шизофрении, так и при хроническом течении заболевания.

На основании полученных экспериментальных данных, а также результатов нескольких доклиниче-

ских исследований, продемонстрировавших протективные свойства ингибиторов ЦОГ-2 в отношении глутамат-опосредованной нейротоксичности [73, 79, 80, 110, 122], было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности терапии целекоксибом в сочетании с рисперидоном либо оланзапином у больных с непрерывнотекущей формой шизофрении. Однако, полученные в этом исследовании данные не показали какого-либо положительного эффекта комбинированной терапии с целекоксибом ни на один из оцениваемых (психопатологическая симптоматика, функционирование, экстрапирамидные побочные эффекты) параметров [100].

В 8-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 60 стационарных больных с обострением хронической шизофрении были рандомизированы в 2 группы: рисперидон 6 мг/сут в сочетании с целекоксибом 400 мг/сут либо рисперидон 6 мг/сут с плацебо. в группе комбинированной терапии отмечалось более значимая редукция позитивных и общих психопатологических симптомов, а также общего балла шкалы PANSS, но в отношении негативной симптоматики различий между группами не наблюдалось [25].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 49 пациентов с первым эпизодом шизофрении получали амисульприд в дозе 200–1000 мг/сут в комбинации либо с целекоксибом 400 мг/сут, либо с плацебо. В группе пациентов, получавших амисульприд в сочетании с целекоксибом, наблюдалась значимая редукция негативной ($p = 0,03$) и общей психопатологической симптоматики ($p = 0,05$), а также суммарного балла шкалы PANSS ($p = 0,02$). Кроме того, результаты оценки по шкале CGI в случае комбинированной терапии также были значительно лучше ($p \leq 0,001$) [82].

Дальнейшие исследования терапевтической активности препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) при шизофрении касались неселективного ингибитора ЦОГ-1 и ЦОГ-2 аспирина. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 70 пациентов с диагнозом шизофрения, шизоаффективное и шизофреноформное расстройство и длительностью заболевания не более 5 лет в течение 3 месяцев в дополнение к своей стандартной антипсихотической терапии (оланзапин, клозапин, рисперидон) получали либо аспирин (1000 мг/сут), либо плацебо. С целью профилактики возможных гастроэнтерологических осложнений пациентам обеих групп назначался пантопразол 40 мг/сут. Помимо клинических (PANSS), оценивались также иммунологические показатели: Т-клеточные цитокины IL-4 и IFN- γ и моноцитарные цитокины IL-12 и IL-6. Анализ результатов исследования показал статистически достоверное снижение суммарного балла шкалы PANSS в группе комбинированной терапии по сравнению с контрольной. Положительный эффект комбинированной терапии проявлялся сильнее у пациентов с более низким соотношением IFN- γ /IL-4, т.е. с более выраженными иммунологиче-

скими нарушениями. Однако аспирин не оказал существенного влияния ни на когнитивные функции, ни на негативную симптоматику [61].

В последние годы внимание ученых также привлекли омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, особенно эйкозапентаеновая кислота (ЭПК), продемонстрировавшая свое положительное терапевтическое влияние в лечении различных заболеваний, в том числе иммуновоспалительных (ревматоидный артрит).

Первой опубликованной работой стали результаты плацебо-контролируемого исследования в группе молодых пациентов с высоким риском развития шизофрении, у которых отмечалось благоприятное профилактическое действие полиненасыщенных жирных кислот [27]. В последующем было проведено еще шесть двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых ЭПК назначалась в качестве аугментации антипсихотической терапии у пациентов с шизофренией, и одна работа с применением ЭПК в качестве монотерапии. Обнадеживающие данные были получены в 4 исследованиях, в то время как 3 работы не дали положительных результатов. Проведенный по результатам этих 3 исследований мета-анализ также не выявил терапевтического эффекта ЭПК при шизофрении [44].

Таким образом, обобщая результаты интервенционных исследований по применению противовоспалительных средств при шизофрении, становится очевидным, что большинство этих препаратов при присоединении к антипсихотической фармакотерапии оказывают дополнительный эффект в отношении редукции психотических продуктивных симптомов и когнитивной дисфункции. Обращает на себя внимание внушительное число рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых эта эффективность была продемонстрирована. Особый интерес представляет антибиотик миноциклин, хорошо проникающий через ГЭБ и обладающий мультифункциональным противовоспалительным и нейромодуляторным действием, что может оказаться перспективным в поиске новых патофизиологических механизмов и терапевтических подходов при шизофрении.

При изучении новых нейровоспалительных аспектов нельзя забывать и другие известные биологические гипотезы развития шизофрении: нарушение дофаминергической и глутаматергической нейротрансмиссии, аномалии развития, генетические и эпигенетические механизмы. Постоянно обновляющиеся научные данные все больше указывают не на взаимоисключение, а на взаимосвязь этих механизмов в патогенезе шизофрении. Набирающая в последние годы все более мощную доказательную базу нейровоспалительная гипотеза может выступить связующим звеном для остальных патогенетических теорий шизофрении. Поиск и клиническое изучение средств, влияющих на провоспалительные процессы при шизофрении, открывают новые терапевтические возможности в лечении шизофрении.

Список литературы

- Ветлугина Т.П. Клиническая психонейроиммунология: итоги и перспективы // Сибирский вестник психиатрии и наркологии – 2008. – 1(48). – С. 12–17.
- Вилков Г.А., Бардахчян Э.А., Степаненко Е.М., Силецкий О.Я. Ультраструктурные и биохимические доказательства повреждения мозга фракцией Ig G из сыворотки крови больных шизофренией // Журн. невропатол. и психиатр. – 1984. – 84(5). – С. 767–770.
- Говорин Н.В., Ступина О.П. Применение пептида вилочковой железы тималина в комплексной терапии // Журн. невропатол. и психиатр. – 1990. – 3(90). – С. 100–103.
- Говорин Н.В., Ложкина А.Н. Антитела к нейролептикам и их роль в механизмах формирования терапевтической резистентности при психофармакотерапии больных параноидной шизофренией // Журн. невропатол. и психиатр. – 1991. – 7(91). – С. 117–121.
- Джонс П., Бакли П. Шизофрения / под редакцией С.Н. Мосолова – М.: Медпрессинформ, – 2008. – 192 с.
- Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении / Редактор русскоязычного издания С.Н. Мосолов – Лондон: Издательство Taylor & Francis, 2004.
- Кербиков О.В. Иммунологическая реактивность при шизофрении и влияние на нее современных лечебных средств // Вестн. Акад. Мед. Наук СССР – 1962. – 1. – С. 36–43.
- Коломеец Н.С. Значение реактивности микроглии в патогенезе мозга при шизофрении // Журн. неврологии и психиатрии – 2009. – 3. – С. 60–63.
- Коляскина Г.И., Секирина Т.П. Иммунология шизофрении. Современные проблемы и перспективы (Обзор) // Медицинский реферативный журнал, психиатрия. – М., 1990. – 3. – С. 6–9.
- Лобачева О.А., Ветлугина Т.П., Семке А.В. Иммунологические критерии прогноза эффективности антипсихотической терапии больных шизофренией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии – 2013. – 1(76). – С. 66–70.
- Малин Д.И. Нефармакогенные методы лечения и место плазмафереза в современной биологической терапии эндогенных психозов // Дисс. докт. мед. наук. – М., 1994. – 283 с.
- Малис Г.Ю. Иммунобиологическая диагностика шизофрении // Журн. невропатол. и психиатр. – 1957. – 57 (1). – С. 82–86.
- Малис Г.Ю. К этиологии шизофрении. – М., Медгиз – 1959. – 224 с.
- Малкин П.Ф. Значение измененной реактивности при лечении шизофрении // Труды III Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров. – М., 1950. – С. 351.
- Мосолов С.Н. Применение декариса (левамизол) у терапевтически резистентных больных эндогенными психозами. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование // Актуальные проблемы клиники, лечения, социальной реабилитации психически больных. – М., 1982. – С. 190–193.
- Мосолов С.Н. Новые достижения в терапии психических заболеваний – М.: БИНОМ, 2002.
- Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // Журн. невропатол. и психиатр. – 2010. – 110 (6). – С. 4–12.
- Мосолов С.Н., Смулевич А.Б., Незнано Н.Г. с соавт. Применение агонистов mGlu 2/3 – новый подход к терапии шизофрении: результаты рандомизированного двойного слепого исследования // Журн. невропатол. и психиатр. – 2010. – 110 (7). – С. 16–23.
- Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) – М.: Социально-политическая мысль, 2012.
- Равкин И.Г., Голодец Р.Г., Чехович Я.И. с соавт. К вопросу о роли аллергического фактора в развитии и оформлении клинической картины эпилепсии и шизофрении // Вопросы иммунопатологии нервно-психических заболеваний // Материалы конференции. – М., 1969 – Т. 54 – С. 51–53.
- Семенов С.Ф. Клиника, этиология и патогенез шизофрении // Шизофрения / Вопросы нозологии, патогенеза, клиники и анатомии. – М., 1962. – 215 с.
- Семенов С.Ф., Голодец Р.Г., Авруцкий Г.Я. с соавт. Клинико-иммунологические аспекты применения левамизола в психиатрической практике // Журн. невропатол. и психиатр. – 1988. – 1. – С. 100–107.
- Семенов С.Ф., Могилкина Н.П., Сухотина Н.К. с соавт. Клинико-иммунологические аспекты терапевтической резистентности больных шизофренией и возможности ее преодоления при помощи иммуноактивных препаратов // Новое в иммунологии и терапии психических заболеваний. – М., 1988. – С. 86–89.
- Тиганов А.С. Руководство по психиатрии. – М.: Медицина, 1999.
- Akhondzadeh S., Tabatabaee M., Amini H. et al. Celecoxib as adjunctive therapy in schizophrenia: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial // Schizophr. Res. – 2007. – 90. – P. 179–185.
- Amin A.R., Attur M.G., Thakker G.D. et al. A novel mechanism of action of tetracyclines: Effect on nitric oxide synthases // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1996. – 93. – P. 14014–14019.
- Amminger G.P., Schäfer M.R., Papageorgiou K. et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial // Arch. Gen. Psychiatry – 2010. – 67. – P. 146–154.
- Andreassen N.C. Symptoms, signs and diagnosis of schizophrenia // Lancet – 1995. – 346. – P. 377–481.
- Andreasson K.I., Savonenko A., Vidensky S. et al. Age-dependent cognitive deficits
- Arolt V., Ambreé O. The Question of pro-inflammatory immune activity in schizophrenia and the potential importance of anti-inflammatory drugs // Inflammation in Psychiatry – Mod Trends Pharmacopsychiatry. Basel, Karger, 2013. – Vol. 28. – P. 100–116.
- Arvin K.L., Han B.H., Du Y., et al. Minocycline markedly protects the neonatal brain against hypoxic-ischemic injury. Annals of Neurology – 2002. – 52. – P. 54–61.
- Bayer T.A., Buslei R., Havas L., Falkai P. Evidence for activation of microglia in patients with psychiatric illnesses // Neurosci. Lett. – 1999. – 271. – P. 126–128.
- Berckel B.N., Bossong M.G., Boellaard R. et al. Microglia activation in recent-onset schizophrenia: A quantitative [R]-[11C]PK11195 positron emission tomography study // Biol. Psychiatry – 2008. – 64. – P. 820–822.
- Block M.L., Hong J.S. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: Multiple triggers with a common mechanism // Prog. Neurobiol. – 2005. – 76. – P. 77–98.
- Breder C.D., Saper C. B. Expression of inducible cyclooxygenase mRNA in the mouse brain after systemic administration of bacterial lipopolysaccharide // Brain Res – 1996. – 713. – P. 64–69.
- Cagnin A., Kassiou M., Meikle S.R., Banati R.B. In vivo evidence for microglial activation in neurodegenerative dementia // Acta Neurol. Scand. Suppl. – 2006. – 185. – P. 107–114.
- Carlsson A., Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on the formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain // Acta Pharmacol – 1963. – 20. – P. 140–144.
- Carlsson M.L., Carlsson A., Nilsson M. Schizophrenia: from dopamine to glutamate and back // Curr. Med. Chem. – 2004. 11(3). – P. 267–77.
- Chaudhry I.B., Hallak J., Husain N. et al. Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment // Journal of Psychopharmacology – 2012. 26(9). – P. 1185–1193.
- Christensen R.N., Ha B.K., Sun F. et al. Kainate induces rapid redistribution of the actin cytoskeleton in amoeboid microglia // J. Neurosci. Res. – 2006. – 84. – 1. – P. 170–181.
- Colovic M., Caccia S. Liquid chromatographic determination of minocycline in brain-to-plasma distribution studies in the rat // Journal of Chromatography B – 2003. – 791. – P. 337–343.
- Conley R.R., Buchanan R.V. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia // Schizophrenia Bulletin. – 1997. 23. – P. 663–674.
- Fillman S.G., Cloonan N., Catts V.S. et al. Increased inflammatory markers identified in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia // Molecular Psychiatry – 2012. – P. 1–9.
- Fusar-Poli P., Berger G. Eicosapentaenoic acid interventions in schizophrenia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies // J. Clin. Psychopharmacol. – 2012. – 32. – P. 179–185.
- Gabler W.L., Amith J., Tsukuda N. Comparison of deoxycycline and a chemically modified tetracycline inhibition of leukocyte functions // Research Communications in Chemical Pathology & Pharmacology – 1992. – 78. – P. 151–160.
- Giovannini M.G., Scali C., Prosperi C. et al. Beta-amyloid-induced inflammation and cholinergic hypofunction in the rat brain in vivo: involvement of the p38MAPK pathway // Neurobiol. Dis. – 2002. – 11. – P. 257–274.
- Goff D.C., Tsai G., Levitt J. et al. A placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry – 1999. – 56 (1). – P. 21–27.
- Goff D.C., Coyle J.T. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia // Am. J. Psychiat. – 2001. – 158. – P. 1367–1377.
- Goff D.C., Cather C., Gottlieb J.D. et al. Once-weekly D-cycloserine effects on negative symptoms and cognition in schizophrenia: an exploratory study // Schizophr. Res. – 2008. – 106 (2–3). – P. 320–327.
- Golub L.M., Ramamurthy N., McNamara T.F. et al. Tetracyclines inhibit tissue collagenase activity. A new mechanism in the treatment of periodontal disease // Journal of Periodontal Research – 1984. – 19. – P. 651–655.
- Gras G., Porcheray F., Samah B., Leone C. The glutamate-glutamine cycle as an inducible, protective face of macrophage activation // J. Leukoc. Biol. – 2006. – 80. – 5. – P. 1067–1075.
- Hanisch U. Microglia as a source and target of cytokines // Glia – 2002. – 40. – P. 140–155.
- Hayashi Y., Ishibashi H., Hashimoto K. et al. Potentiation of the NMDA receptor-mediated responses through the activation of the glycine site by microglia secreting soluble factors // Glia – 2006. – 53. – 6. – P. 660–668.
- Heath R.G., Krupp I.M. Schizophrenia as an immunologic disorder: demonstration of antibody globulins by fluorescent antibody techniques // Arch. Gen. psychiat. – 1967. – 16 (1). – P. 1–9.

55. Heresco-Levy U., Javitt D.C., Ebstein R. et al. D-serine efficacy as add-on pharmacotherapy to risperidone and olanzapine for treatment-refractory schizophrenia // *Biol. Psychiatry* – 2005. – 57 (6). – P. 577–585.
56. Ishizuka K., Kimura T., Igata R. et al. Identification of monocyte chemoattractant protein-1 in senile plaques and reactive microglia of Alzheimer's disease // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 1997. – 51. – P. 135–138.
57. Javitt D.C., Zylberman I., Zukin S.R. et al. Amelioration of negative symptoms in schizophrenia by glycine // *Am. J. Psychiatry* – 1994. – 151 (8). – P. 1234–1236.
58. Kaufmann W.E., Worley P.F., Pegg J. et al. COX-2, a synaptically induced enzyme, is expressed by excitatory neurons at postsynaptic sites in rat cerebral cortex // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* – 1996. – 93. – P. 2317–2321.
59. Kloppenburg M., Verweij C.L., Miltenburg A.M. et al. The influence of tetracyclines on T cell activation // *Clinical and Experimental Immunology* – 1995. – 102. – P. 635–641.
60. Kloppenburg M., Brinkman B.M., de Rooij-Dijk N.H. et al. The tetracycline derivative minocycline differentially affects cytokine production by monocytes and T lymphocytes // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* – 1996. – 40. – P. 934–940.
61. Laan W., Grobbee D.E., Selten J.P. et al. Adjuvant aspirin therapy reduces symptoms of schizophrenia spectrum disorders: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J. Clin. Psychiatry*. – 2010. – 71. – P. 520–527.
62. Lane H.Y., Lin C.H., Huang Y.J. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison study of sarcosine (N-methylglycine) and D-serine add-on treatment for schizophrenia // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2010. – 13 (4). – P. 451–460.
63. Levkovitz Y., Levi U., Braw Y., Cohen H. Minocycline, a second-generation tetracycline, as a neuroprotective agent in an animal model of schizophrenia // *Brain Research* – 2007. – 1154. – P. 154–162.
64. Levkovitz Y., Mendlovich S., Riwkes S. et al. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia // *Journal of Clinical Psychiatry* – 2010. – 71. – P. 138–149.
65. Licinio J., Seibyl J.P., Altemus M. et al. Elevated CSF levels of interleukin-2 in neuroleptic-free schizophrenic patients // *Am. J. Psychiatry*. – 1993. – 150. – P. 1408–1410.
66. Lieberman J.A. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective // *Biol. Psychiatry* – 1999. – 46. – P. 729–739.
67. Lin A., Kenis G., Bignotti S. et al. The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: Increased serum interleukin-6 // *Schizophr. Res.* – 1998. – 32. – P. 9–15.
68. Lindenmayer J.P., Bernstein-Hyman R., Grochowski S. A new five factor model of schizophrenia // *Psychiatr. Q.* – 1994. – 65. – P. 299–322.
69. MacDonald H., Kelly R.G., Allen E.S. et al. Pharmacokinetic studies on minocycline in man // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1973. – 14. – P. 852–861.
70. Matsuki S., Iuchi Y., Ikeda Y. et al. Suppression of cytochrome c release and apoptosis in testes with heart stress by minocycline // *Biochemical and Biophysical Research Communications* – 2003. – 312. – P. 843–849.
71. McAllister C.G., van Kammen D.P., Rehn T.J. et al. Increases in CSF levels of interleukin-2 in schizophrenia: effects of recurrence of psychosis and medication status // *Am. J. Psychiatry* – 1995. – 152. – P. 1291–1297.
72. Melnikova T., Savonenko A., Wang Q. et al. Cyclooxygenase-2 activity promotes cognitive deficits but not increased amyloid burden in a model of Alzheimer's disease in a sex-dimorphic pattern // *Neuroscience* – 2006. – 141. – P. 1149–1162.
73. Mirjany M., Ho L., Pasinetti G.M. Role of cyclooxygenase-2 in neuronal cell cycle activity and glutamate-mediated excitotoxicity // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2002. – 301. – P. 494–500.
74. Miyaoka T., Yasukawa R., Yasuda H. et al. Possible antipsychotic effects of minocycline in patients with schizophrenia // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* – 2007. – 31. – P. 304–307.
75. Miyaoka T., Yasukawa R., Yasuda H. et al. Minocycline as adjunctive therapy for schizophrenia: An open-label study // *Clinical Neuropharmacology* – 2008. – 31. – P. 287–292.
76. Miyaoka T. Minocycline for Schizophrenia: A critical review // *Open Journal of Psychiatry* – 2012. – 2. – P. 399–406.
77. Monji A., Kato T., Kanba S. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia // *Psychiatry and Clinical Neurosciences* – 2009. – 63. – P. 257–265.
78. Müller N., Ackenheil M. Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders // *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry* – 1998. – 22. – P. 1–33.
79. Müller N., Riedel M., Scheppach C. et al. Beneficial anti-psychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry* – 2002. – 159. – P. 1029–1034.
80. Müller N., Ulmschneider M., Scheppach C. et al. COX-2 inhibition as a treatment approach in schizophrenia: Immunological considerations and clinical effects of celecoxib add-on therapy // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2004. – 254. – P. 14–22.
81. Müller N., Riedel M., Schwarz M., Engel R. Clinical effects of COX-2 inhibitors on cognition in schizophrenia // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2005. – 255. – P. 149–151.
82. Müller N., Krause D., Dehning S. et al. Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment // *Schizophr. Res.* – 2010. – 121. – P. 118–124.
83. Murray H.J., O'Connor J.J. A role for COX-2 and p38 mitogen activated protein kinase in long-term depression in the rat dentate gyrus in vitro // *Neuropharmacology* – 2003. – 44. – P. 374–380.
84. Nakki R., Koistinaho J., Sharp F.R., Sagar S.M. Cerebellar toxicity of phencyclidine // *J. Neurosci.* – 1995. – 15. – P. 2097–2108.
85. Nakki R., Nickolenko J., Chang J., Sagar S.M., Sharp F.R. Haloperidol prevents ketamine- and phencyclidine-induced HSP70 protein expression but not microglial activation // *Exp. Neurol.* – 1996. – 137. – P. 234–241.
86. Neumann H. Control of glial immune function by neurons // *Glia* – 2001. – 36. – P. 191–199.
87. Noda M., Nakanishi H., Nabekura J. et al. AMPA-kainate subtypes of glutamate receptor in rat cerebral microglia // *J. Neurosci.* – 2000. – 20. – 1. – P. 251–258.
88. Nurun B.N., Tanaka T., Kamino K. et al. Toll-like receptor 3 mediated hyperphosphorylation of tau in human SH-SY5Y neuroblastoma cells // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2006. – 60. – P. S27–S33.
89. Ogawa K., Yamada T., Tsujikawa Y. et al. Localization of a novel type trypsin-like serine protease, neurosin, in brain tissues of Alzheimer's disease and Parkinson's disease // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2000. – 54. – P. 419–426.
90. Olson J.K., Miller S.D. Microglia initiate central nervous system innate and adaptive immune responses through multiple TLRs // *J. Immunol.* – 2004. – 173. – P. 3916–3924.
91. Paemen L., Martens E., Norga K. et al. The gelatinase inhibitory activity of tetracyclines and chemically modified tetracycline analogues as measured by a novel microtiter assay for inhibitors // *Biochemical Pharmacology* – 1996. – 52. – P. 105–111.
92. Palacios-Pelaez R., Lukiw W.J., Bazan N.G. Omega-3 essential fatty acids modulate initiation and progression of neurodegenerative disease // *Mol. Neurobiol.* – 2010. – 41. – P. 367–374.
93. Patil S.T., Zhang L., Martenyi F. et al. Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial // *Nat. Med.* – 2007. – 13. – P. 1102–1107.
94. Perez-Neri I., Ramirez-Bermudez J., Montes S., Rios C. Possible mechanisms of neurodegeneration in schizophrenia // *Neurochem. Res.* – 2006. – 31. – P. 1279–1294.
95. Potvin S., Stip E., Sepehry A.A. et al. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review // *Biol. Psychiatry* – 2008. – 63. – P. 801–808.
96. Power C., Henry S., Del Bigio N.R. et al. Intracerebral hemorrhage induces macrophage activation and matrix metalloproteinases // *Annals of Neurology* – 2003. – 53. – P. 731–742.
97. Pyeon D., Diaz F.J., Splitter G.A. Prostaglandin E(2) increases bovine leukemia virus tax and pol mRNA levels via cyclooxygenase 2: regulation by interleukin-2, interleukin-10, and bovine leukemia virus // *J. Virol.* – 2000. – 74. – P. 5740–5745.
98. Pyo H., Joe E., Jung S. et al. Gangliosides activate cultured rat brain microglia // *J. Biol. Chem.* – 1999. – 274. – P. 34584–34589.
99. Radewicz K., Garey L.J., Gentleman S.M., Reynolds R. Increase in HLA-DR immunoreactive microglia in frontal and temporal cortex of chronic schizophrenics // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2000. – 59. – P. 137–150.
100. Rapaport M.H., Delrahim K.K., Bresce C.J. et al. Celecoxib augmentation of continuously ill patients with schizophrenia // *Biol. Psychiatry* – 2005. – 57. – P. 1594–1596.
101. Scali C., Giovannini M.G., Prosperi C. et al. The selective cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib suppresses brain inflammation and protects cholinergic neurons from excitotoxic degeneration in vivo // *Neuroscience* – 2003. – 117. – P. 909–919.
102. Schwarcz R., Hunter C.A. Toxoplasma gondii and schizophrenia: linkage through astrocyte-derived kynurenic acid? // *Schizophr. Bull.* – 2007. – 33. – P. 652–653.
103. Snyder S.H. Dopamine receptors, neuroleptics, and schizophrenia // *Am. J. Psychiatry* – 1981. – 138. – P. 460–464.
104. Steffek A.E., Haroutunian V., Meador-Woodruff J.H. Serine racemase protein expression in cortex and hippocampus in schizophrenia // *Neuroreport* – 2006. – 17. – P. 1181–1185.
105. Steiner J., Mawrin C., Ziegeler A. et al. Distribution of HLA-DR-positive microglia in schizophrenia reflects impaired cerebral lateralization // *Acta Neuropathol.* – 2006. – 112. – P. 305–316.
106. Steiner J., Biela H., Brisch R. et al. Immunological aspects in the neurobiology of suicide: Elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide // *J. Psychiatr. Res.* – 2008. – 42. – P. 151–157.
107. Steiner J., Bogerts B., Samyay Z. et al. Bridging the gap between the immune and glutamate hypothesis of schizophrenia and major depression: Potential role of glial NMDA receptor modulators and impaired blood-brain barrier integrity // *The World Journal of Biological Psychiatry* – 2012. – 13. – P. 482–429.
108. Stirling D.P., Khodarahmi K., Liu, J. et al. Minocycline treatment reduces delayed oligodendrocyte death, attenuates axonal dieback, and improves functional outcome after spinal cord injury // *The Journal of Neuroscience* – 2004. – 24. – P. 2182–2190.
109. Stolina M., Sharma S., Lin Y., et al. Specific inhibition of cyclooxygenase 2 restores antitumor reactivity by altering the balance of IL-10 and IL-12 synthesis // *J. Immunol.* – 2000. – 164. – P. 361–370.

110. Strauss K.I., Marini A.M. Cyclooxygenase-2 inhibition protects cultured cerebellar granule neurons from glutamate-mediated cell death // *J. Neurotrauma* – 2002. – 19. – P. 627–638.
111. Sublette M.E., Ellis S.P., Geant A.L., Mann J.J. Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression // *J. Clin. Psychiatry* – 2011. – 72. – P. 1577–1584.
112. Tikka T., Fiebich B.L., Goldsteins G. et al. Minocycline, a tetracycline derivative, is neuroprotective against excitotoxicity by inhibiting activation and proliferation of microglia // *The Journal of Neuroscience* – 2001. – 21. – P. 2580–2588.
113. Tikka T.M., Koistinaho J.E. Minocycline provides neuroprotection against N-methyl-D-aspartate neurotoxicity by inhibiting microglia // *The Journal of Immunology* – 2001. – 166. – P. 7527–7533.
114. Torrey E.F., Leweke M.F., Schwarz M.J. et al. Cytomegalovirus and schizophrenia // *CNS Drugs* – 2006. – 20. – P. 879–885.
115. Torrey E.F., Bartko J.J., Lun Z.R., Yolken R.H. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis // *Schizophr. Bull.* – 2007. – 33. – P. 729–736.
116. Town T., Nikolic V., Tan J. The microglial "activation" continuum: from innate to adaptive responses // *J. Neuroinflammation* – 2005. – 2. – P. 24.
117. Tull S.P., Yates C.M., Maskrey B.H. et al. Omega-3 Fatty acids and inflammation: novel interactions reveal a new step in neutrophil recruitment // *PLoS Biol.* – 2009. – 7:e1000177.
118. Turnbull T., Cullen-Drill M., Smaldone A. Efficacy of omega-3 fatty acid supplementation on improvement of bipolar symptoms: a systematic review // *Arch. Psychiatr. Nurs.* – 2008. – 22. – P. 305–311.
119. Verkhatsky A., Kirchoff F. NMDA Receptors in Glia // *The Neuroscientist* – 2007. – 13. – 1. – P. 28–37.
120. Wagner J. Über die Einwirkung fieberhafter Erkrankungen auf Psychosen // *Jahrbücher für die Psychiatrie* – 1887. – 7. – P. 94–131.
121. Watanabe Y., Someya T., Nawa H. Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: evidence from human studies and animal models // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2010. – 64. – P. 217–230.
122. Willard L.B., Hauss-Wegrzyniak B., Danysz W., Wenk G.L. The cytotoxicity of chronic neuroinflammation upon basal forebrain cholinergic neurons of rats can be attenuated by glutamatergic antagonism or cyclooxygenase-2 inhibition // *Exp. Brain Res.* – 2002. – 134. – P. 58–65.
123. Yamada J., Sawada M., Nakanishi H. Cell cycle-dependent regulation of kainate-induced inward currents in microglia // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2006. – 349. – 3. – P. 913–919.
124. Yamagata K., Andreasson K.I., Kaufmann W.I. Expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons: regulation by synaptic activity and glucocorticoids // *Neuron* – 1993. – 11. – P. 371–386.
125. Yebra L., Malpesa Y., Ursu G. et al. Dissociation between hippocampal neuronal loss, astroglial and microglial reactivity after pharmacologically induced reverse glutamate transport // *Neurochem. Int.* – 2006. – 49. – 7. – P. 691–697.
126. Yolken R.H., Torrey E.F. Viruses, schizophrenia, and bipolar disorder // *Clin. Microbiol. Rev.* – 1995. – 8. – P. 131–145.
127. Young V.W., Power C., Forsyth P., Edwards D.R. Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system // *Nature Reviews Neuroscience* – 2001. – 2. – P. 502–511.
128. Yrjanheikki J., Keinanen R., Pellika M., Hokfelt T., Hoistinaho J. Tetracyclines inhibit microglial activation and are neuroprotective in global brain ischemia // *Proceedings of the National Academy of Sciences* – 1998. – 95. – P. 15769–15774.
129. Yrjanheikki J., Tikka T., Keinanen R. et al. A tetracycline derivative, minocycline, reduces inflammation and protects against focal cerebral ischemia with a wide therapeutic window // *Proceedings of the National Academy of Sciences* – 1999. – 96: 13496–13500.
130. Zandi M.S., Irani S.R., Lang B. et al. Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia // *J. Neurol.* – 2011. – 258. – P. 686–688.
131. Zhang L., Shirayama Y., Iyo M., Hashimoto K. Minocycline attenuates hyperlocomotion and prepulse inhibition deficits in mice after administration of the NMDA receptor antagonist dizocilpine // *Neuropsychopharmacology* – 2007. – 32. – P. 2004–2010.
132. Zhang W., Hu X., Yang W. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation confers long-term neuroprotection against neonatal hypoxicischemic brain injury through anti-inflammatory actions // *Stroke* – 2010. – 41. – P. 2341–2347.
133. Zhang X.Y., Zhou D.F., Cao L.Y. et al. Changes in serum interleukin-2, -6, and -8 levels before and during treatment with risperidone and haloperidol: Relationship to outcome in schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry* – 2004. – 65. – P. 940–947.
134. Zhao W., Xie W., Le W. et al. Activated microglia initiate motor neuron injury by a nitric oxide and glutamate-mediated mechanism // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2004. – 63. – 9. – P. 964–977.
135. Zhu S., Stavrovskaya I.G., Drozda M. et al. Minocycline inhibits cytochrome c release and delays progression of amyotrophic lateral sclerosis in mice // *Nature* – 2002. – 417. – P. 74–78.

Neuroinflammatory hypothesis of schizophrenia and new therapeutical approaches

Kostyukova A.B., Mosolov S.N.

Moscow research Institute of psychiatry Minzdrava Rossii

SUMMARY. This paper reviews the current state of knowledge about the neuroinflammatory schizophrenia hypothesis and a possible link to another pathogenetic theories, e.g. glutamatergic. Results of multiple randomized clinical trials conducted to examine the efficacy of the anti-inflammatory agents (minocycline, celecoxib, aspirin, etc) in positive and negative schizophrenia symptoms are analyzed. Moreover, this paper highlights an actual scientific data on the microglial cells as the resident immune competent cells of the brain.

KEY WORDS: schizophrenia, inflammation, cytokines, neuroimmunology, microglia, minocycline, celecoxib, aspirin.

CONTACTS: profmosolov@mtu-net.ru

Динамика психопатологических расстройств у пациентов с острой шизофренией при применении рисперидона и галоперидола

Завьялова Н.Е.

ГБУЗ КО «Новокузнецкая клиническая психиатрическая больница»

РЕЗЮМЕ. В статье представлены результаты открытого сравнительного исследования, целью которого было сравнительное изучение динамики психопатологических расстройств у пациентов с острой шизофренией в процессе терапии рисперидоном и галоперидолом. Материал и методы: 28 больных (средний возраст $26,3 \pm 1,2$ года) с диагнозом «параноидная шизофрения, период наблюдения менее года» (F20.09 по МКБ-10) с суммарным баллом по шкале PANSS ≥ 60 (средний суммарный балл PANSS – $92,3 \pm 5,5$) методом случайных выборок были распределены в две группы по 14 больных: получающие галоперидол в дозе 15–20 мг/сут и рисперидон – 6–8 мг/сут. На 4-й и 8-й неделях терапии оценивались динамика состояния (по PANSS) и когнитивные функции (психологическое тестирование). Результаты: при лечении рисперидоном продуктивная симптоматика редуцировалась быстрее, чем при лечении галоперидолом. Редукция негативной симптоматики наблюдалась в группе рисперидона, но не в группе галоперидола.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рисперидон, спектр клинических эффектов, шизофрения, лечение.

КОНТАКТ: zavyalova_@mail.ru

До настоящего времени лечение шизофрении остается центральной проблемой психиатрии, что обусловлено, с одной стороны, ее высокой распространенностью в популяции (около 1%) и колоссальным экономическим ущербом, связанным с выраженной социально-трудовой дезадаптацией и инвалидизацией больных, с другой – полиморфизмом клинической симптоматики, требующей психофармакологической коррекции [1, 3].

Одной из основных групп современных психофармакологических средств для лечения шизофрении являются нейролептики. Вместе с тем не уменьшается число случаев, резистентных к проводимой фармакотерапии, этот показатель, по различным данным, составляет 30–40% [11, 24].

Кроме того, типичные нейролептики оказались малоэффективны в коррекции негативной симптоматики. Часть случаев резистентности обусловлена именно выраженностью негативных симптомов у больных шизофренией [7].

Другими недостатками традиционной нейролептической терапии являются высокая частота (до 20% больных) развития аффективной (депрессивной и дисфорической) симптоматики и когнитивных нарушений, а также экстрапирамидные побочные эффекты (включая такие тяжелые осложнения как поздние дискинезии), токсико-аллергические реакции, злокачественный нейролептический синдром, кардиотоксичность и т. д. [4, 10, 11, 16, 18]. Плохая переносимость нейролептической терапии типичными нейролептиками приводит к нарушениям режима фармакотерапии, следствием чего нередко является рецидив психоза.

Появившиеся в конце XX столетия препараты «нового поколения», получившие общее наименование атипичных нейролептиков, отличаются высокой клинической эффективностью и безопасностью.

Специфическая антипсихотическая активность атипичных нейролептиков в целом сопоставима

с таковой у традиционных нейролептиков и связана с общим механизмом действия препаратов данной группы – блокадой дофаминовых рецепторов D_2 -типа. В то же время была выявлена избирательность атипичных антипсихотиков к мезолимбической и мезокортикальной дофаминергическим системам мозга и гораздо менее выраженное действие на nigrostriatную систему, что прямо связано с существенно более благоприятными характеристиками их безопасности. Важнейшим фармакологическим свойством большинства атипичных нейролептиков является сочетание умеренно выраженной блокирующей активности в отношении D_2 -рецепторов и достаточно мощного антисеротонинергического эффекта, реализуемого на уровне $5-HT_{2a}$ -рецепторов [3, 16]. Серотониновые рецепторы данного типа широко представлены в лобной коре, и в различных отделах мозга серотонинергическая система оказывает модулирующее влияние на дофаминергические структуры. В частности, в мезокортикальной области серотонин угнетает высвобождение дофамина, соответственно, блокада постсинаптических серотониновых рецепторов ведет к увеличению содержания дофамина. Как известно, развитие негативной симптоматики при шизофрении связывают с гипофункцией дофаминовых нейронов в префронтальных корковых структурах [11], и поэтому данный механизм может рассматриваться как один из ведущих в реализации клинико-фармакологических эффектов атипичных антипсихотиков.

На фармацевтическом рынке России представлено большинство известных сегодня атипичных нейролептиков. Среди них особого внимания заслуживает рисперидон, широко использующийся в клинической практике.

Такая популярность рисперидона основана, прежде всего, на оптимальном сочетании эффективности, безопасности и доступности.

Рisperидон обладает выраженным сродством как к серотониновым 5-НТ_{2а}-, так и к дофаминовым D₂-рецепторам. При этом аффинитет к серотониновым рецепторам более выражен, чем к дофаминовым [2, 6, 22, 23]. Блокада рisperидоном дофаминовых рецепторов в мезолимбическом тракте обуславливает его основной антипсихотический эффект, для достижения которого достаточно 40–60% блокады данных рецепторов [6, 28]. Более высокая степень блокады не увеличивает эффективность нейролептиков, а приводит к появлению нежелательных побочных реакций. Воздействие рisperидона на 5-НТ_{2а}-рецепторы обеспечивает компенсаторное повышение концентрации дофамина в nigростриатной системе, что сводит к минимуму риск развития экстрапирамидных симптомов. Кроме того, воздействием рisperидона на упомянутый тип серотониновых рецепторов, локализующихся преимущественно в лобной коре головного мозга, обеспечивается редукция негативной симптоматики. Низкое сродство к H₁-гистаминовым рецепторам объясняет слабую выраженность седативного эффекта препарата и более редкое повышение массы тела. Рisperидон не обладает сродством к холинергическим рецепторам, в связи с чем при его применении не характерно появление как периферических (нарушения зрения, сухость во рту, запоры, задержка мочеиспускания и эякуляции), так и центральных (когнитивные расстройства) антихолинергических эффектов [6].

Упомянутый своеобразный фармакологический спектр действия рisperидона на рецепторные структуры ЦНС позволяет выделить два фундаментальных аспекта, отличающих данный препарат:

1) комплексное, многостороннее нормализующее воздействие на нейромедиаторный дисбаланс в головном мозге, возникающий при шизофрении и, соответственно, максимальная патогенетическая направленность проявляющихся клинико-фармакологических эффектов;

2) селективность воздействия на определенные подтипы дофаминовых и серотониновых рецепторов в конкретных регионах головного мозга, что определяет высокую степень безопасности препарата.

Многочисленные клинические исследования рisperидона позволили выявить основные особенности его клинического действия.

Рisperидон характеризуется высокой эффективностью при применении его в рамках всех трех основных этапов терапии шизофрении: 1) купирующей терапии; 2) стабилизирующей терапии; 3) противорецидивной терапии [11].

Наибольшая эффективность рisperидона показана при приступообразных формах шизофрении с преобладанием галлюцинаторно-бредовой и аффективно-бредовой симптоматики [1, 10, 27]. При этом рisperидон проявляет:

1. Способность недифференцированно и равномерно редуцировать различные проявления психоза. В первую очередь это проявляется во влиянии на острую психотическую симптоматику, представленную чувственным бредом, напряженностью, аффек-

том страха, тревогой, растерянностью. Этот эффект рisperидона проявляется в течение первой недели терапии. С общим антипсихотическим действием препарата связывается его способность препятствовать прогрессивности течения заболевания.

2. Селективное антипсихотическое действие, которое заключается в воздействии на галлюцинаторную, псевдогаллюцинаторную и бредовую симптоматику. Данные свойства рisperидона проявляются после общего антипсихотического действия. Необходимо отметить, что из всего имеющегося на сегодняшний день арсенала нейролептиков антигаллюцинаторное действие наиболее выражено именно у рisperидона.

Важно подчеркнуть, что рisperидон продемонстрировал свою эффективность и при терапии подострых и хронических галлюцинаторно-параноидных состояний в рамках приступообразно-прогрессирующей и непрерывнотекущей форм шизофрении. Редукция психопатологической симптоматики при этих формах происходит постепенно. Следует отметить, что как раз при такого рода состояниях классические нейролептики обладают недостаточной эффективностью [6, 28]. Кроме того, на фоне терапии рisperидоном очень редко отмечаются явления неспецифической седации, заторможенности и сомнолентности, характерные для терапии типичными нейролептиками.

Одним из основных достоинств рisperидона следует назвать наличие отчетливого антинегативного действия, которое проявляется как в отношении первичной, собственно дефицитарной негативной симптоматики, так и в отношении вторичных негативных проявлений, обусловленных психотическими расстройствами, явлениями нейролепсии, связанными с предшествующим приемом классических нейролептиков, а также проявлениями постпсихотической депрессии и психологической реакции пациентов на болезнь [26].

Для купирования галлюцинаторно-бредовых расстройств в большинстве случаев требуется применение рisperидона в дозе 6–8 мг/сут, поддерживающая доза зависит от выраженности психопатологических проявлений, указывающих на остроту состояния и прогрессирующую заболеваемость. При отчетливо приступообразной форме патологии поддерживающая доза препарата может быть постепенно снижена до 4 мг/сут. При приступообразно-прогрессирующих и непрерывнотекущих состояниях, в том числе при галлюцинаторном варианте параноидной шизофрении, поддерживающая доза должна оставаться сравнительно высокой – 5–6 мг/сут [6].

При этом рisperидон не только не вызывает большинства побочных эффектов, свойственных последним, но в процессе долгосрочной терапии способствует восстановлению ряда когнитивных функций, рассматриваемых в качестве важных клинических проявлений шизофренического процесса [8]. На фоне длительной терапии рisperидоном в большинстве случаев исчезает необходимость в назначении корректоров для купирования экстра-

пирамидной симптоматики, что дает возможность избежать риска развития центральных и периферических холинолитических побочных эффектов. Упомянутая терапия позволяет не только максимально снизить риск рецидива заболевания, но и обеспечивает так называемое «дозревание» ремиссии, которое проявляется в постепенной редукции как позитивной, так и негативной симптоматики [3, 4, 20].

Как уже неоднократно упоминалось, рисперидону свойственен весьма благоприятный профиль безопасности. Побочные эффекты при его применении встречаются относительно редко и менее выражены, чем у классических и ряда атипичных нейролептиков.

Рисперидону практически не присущи такие серьезные осложнения терапии типичными нейролептиками, как злокачественный нейролептический синдром, поздние дискинезии, кардиотоксичность. В плане риска развития акатизии рисперидон более безопасен, чем оланзапин. Риск развития экстрапирамидных побочных реакций (тремор, брадикинезия) увеличивается с повышением дозы и становится клинически значимым только при дозах свыше 8 мг/сут [1, 19]. Они возникают, как правило, в начале лечения после достижения терапевтических доз и успешно купируются при назначении холинолитической терапии. На фоне длительной терапии рисперидоном потребность в дополнительном назначении корректоров в подавляющем большинстве случаев отпадает.

Также весьма невелика возможность развития антихолинергических побочных эффектов. В этом отношении рисперидон безопаснее не только конвенционных препаратов, но и таких атипичных антипсихотиков, как клозапин [21].

Маловероятны при лечении рисперидоном и нейрометаболические нарушения (увеличение массы тела, гиперлипидемия), они нередко становятся серьезной клинической проблемой при применении клозапина и оланзапина [1, 21].

К наиболее распространенным побочным эффектам рисперидона относятся бессонница, тревога, головная боль. Нарушения сна, как правило, развиваются в первые дни приема препарата и не зависят от времени приема в течение суток. Для их купирования рекомендуется дополнительно назначать препараты с гипнотическим действием, в том числе нейролептики с седативным эффектом.

На фоне терапии рисперидоном может отмечаться гиперпролактинемия. У мужчин это осложнение проявляется снижением либидо, гинекомастией, у женщин – аноргазмией, галактореей, нарушениями менструального цикла. Эти осложнения носят функциональный, обратимый характер и также являются дозозависимыми [5, 21]. При выраженных проявлениях гиперпролактинемии рекомендуется назначение агонистов дофаминовых рецепторов.

Крайне редко на фоне терапии рисперидоном встречается ортостатическая гипотензия, которая, как правило, не представляет серьезной клинической проблемы.

Таким образом, рисперидон является высокоэффективным и безопасным атипичным антипсихоти-

ком, обладающим целым рядом клинических преимуществ:

- 1) широта терапевтического спектра действия (воздействие на позитивную и негативную симптоматику);
- 2) благоприятное влияние на когнитивные функции и аффективные проявления;
- 3) быстрота наступления эффекта;
- 4) эффективность применения на всех этапах терапии шизофрении;
- 5) высокий уровень безопасности;
- 6) обеспечение оптимального комплайенса в процессе лечения.

Из препаратов рисперидона, представленных на фармацевтическом рынке России следует особо отметить препарат рисперидон ОАО «Органика». Произведенный в полном соответствии с европейскими стандартами качества, рисперидон является наиболее доступным в экономическом плане среди всех препаратов рисперидона, используемых в отечественной клинической практике. Последний фактор нередко играет определяющую роль при выборе того или иного атипичного антипсихотика, особенно в условиях длительной противорецидивной терапии, и в этом плане целесообразность применения рисперидона заслуживает первоочередного внимания.

В целом, опыт применения рисперидона в отечественной психиатрии [6–17] подтверждает высокий потенциал и многообещающие перспективы применения данного препарата в самых различных клинических ситуациях.

Цель настоящего исследования – сравнительное изучение динамики психопатологических расстройств у пациентов с острой шизофренией в процессе терапии рисперидоном и галоперидолом.

Материал и методы

В исследование были включены 28 больных с диагнозом «параноидная шизофрения, период наблюдения менее года». Диагноз выставляли по критериям МКБ-10 (шифр F20.09). Средний возраст больных составил $26,3 \pm 1,2$ г. Критериями исключения из исследования являлись: больные шизофренией с сопутствующими органическими заболеваниями ЦНС, острыми и хроническими соматическими заболеваниями, выраженной депрессивной симптоматикой на момент обследования, беременные женщины. У всех пациентов наблюдалось острое психотическое состояние – суммарный балл по шкале PANSS до начала терапии был не менее 60 баллов. Средняя сумма баллов по шкале PANSS составила $92,3 \pm 5,5$, по подшкале общих психопатологических симптомов – $42,5 \pm 2,3$, по подшкале позитивных симптомов – $24,6 \pm 1,2$, а по подшкале негативных симптомов – $21,5 \pm 1,8$. В целом в структуре острого психотического состояния преобладали расстройства восприятия в виде вербальных псевдогаллюцинаций, бредовые идеи отношения, воздействия, инсценировки, преследования. Из ведущих психо-

патологических синдромов имели место галлюцинозно-параноидный, параноидный, аффективно-параноидный, синдром Кандинского – Клерамбо. Расстройства ассоциативного процесса были представлены структурными нарушениями мышления в виде резонерства, паралогичности, аморфности и разноплановости.

Больные в зависимости от вида терапии были разделены на две группы методом случайных выборок:

1. Получающие лечение традиционным нейролептиком галоперидолом (14 чел.) в суточной дозе 15–20 мг.

2. Получающие лечение атипичным нейролептиком рисперидоном (14 чел.) в суточной дозе 6–8 мг.

Настоящее исследование проводилось в течение 8 недель. В начале лечения, через 4 и 8 недель терапии оценивалось психическое состояние с помощью психометрических шкал и определялось состояние когнитивных функций.

Психическое состояние больных определялось с помощью клинко-психопатологического метода.

Выраженность и динамика клинической симптоматики под влиянием терапии оценивалась по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) (S.R. Kay et al., 1987, русская версия С.Н. Мосолов, 2001) [15]. Для исследования когнитивных функций использовались следующие тесты:

– тест на запоминание 10 слов (А.Р. Лурия, 1969)

[8] – для оценки вербальной памяти (воспроизведение слухоречевого материала);

– тест «Лабиринты» (D. Wechsler, 1955) [29] – для оценки исполнительской функции (графическое изображение пути к выходу из лабиринта);

– тест «Шифровка» (D. Wechsler, 1955) [29] – для оценки рабочей памяти (графическое воспроизведение символов по указанному образцу);

– тест «Запоминание цифр» (D. Wechsler, 1955) [29] – для оценки механического кратковременного запоминания (воспроизведение числового ряда).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи электронных таблиц Excel 2003 для Windows (Microsoft, USA).

Таблица 1. Динамика психопатологической симптоматики по шкале PANSS в процессе лечения

Показатель	До лечения (n=28)	4 недели лечения		8 недель лечения	
		Галоперидол (n=14)	Рisperидон (n=14)	Галоперидол (n=14)	Рisperидон (n=14)
Позитивные симптомы	24,6 ±1,2	14,9 ±2,1	11,2 ±1,1	10,4 ±1,2	8,3 ±0,2
Негативные симптомы	21,5 ±1,8	18,4 ±2,1	17 ±1,5	18,5 ±2,3	13,8 ±1,2
Общие симптомы	42,5 ±2,3	28,7 ±1,7	27,8 ±2,5	24,8 ±1,7	21,5 ±0,9
Общий балл	92,3 ±5,5	64,3 ±6,1	59,7 ±5,1	57 ±4,7	46,7 ±1,9

Таблица 2. Показатели нейрокогнитивных функций в процессе терапии

Показатель	До лечения (n=28)	4 недели терапии		8 недель терапии	
		Галоперидол (n=14)	Рisperидон (n=14)	Галоперидол (n=14)	Рisperидон (n=14)
Вербальная память	8,3 ±0,3	9 ±0,2	8,5 ±0,5	8,8 ±0,2	8,9 ±0,3
Рабочая память	5,8 ±0,3	6,3 ±0,5	7,8 ±0,3	6,9 ±0,3	8,3 ±0,4
Механическое запоминание	5,5 ±0,2	5,4 ±0,2	5,8 ±0,2	5,7 ±0,3	6,4 ±0,3
Лексическая система	29,9 ±1,8	30,8 ±2,0	35,8 ±2,4	29,3 ±2,0	35,6 ±2,7
Исполнительская функция	17,2 ±0,5	17,5 ±0,6	19,0 ±0,5	18,6 ±0,6	19 ±0,6

Результаты и обсуждение

Терапевтическая динамика при применении галоперидола была представлена редукцией, в первую очередь, галлюцинаторно-бредовых расстройств, общей седацией, устранением бредовой напряженности и расстройств восприятия. К концу 4-й недели терапии выраженность позитивных симптомов уменьшилась на 42,5%. При применении рисперидона уменьшение психотической симптоматики наступало значительно быстрее (к концу 4-й недели она уменьшилась на 54,8%), хотя в целом устранение продуктивных симптомов психоза происходило по той же схеме: на фоне устранения эмоциональной напряженности, подозрительности у больных уменьшалась выраженность галлюцинаторно-бредовых, параноидных расстройств, постепенно упорядочивалось поведение, и больные становились более доступными речевому контакту. После 8 недель терапии галоперидолом продуктивная симптоматика уменьшилась еще на 30,1%, тогда как при применении рисперидона – на 26%.

Динамика редукции негативных симптомов при этом более существенно отличалась в сравниваемых группах больных: при применении галоперидола негативные симптомы в течение 4 недель терапии уменьшились только на 15,3%, рисперидона – на 21%; после 8 недель терапии снижение негативных симптомов наблюдалось лишь в группе больных, принимающих рисперидон, причем весьма существенно – на 35% по сравнению с данными 4-недельной оценки. Общие психопатологические симптомы PANSS в течение 4 недель терапии также снизились: при приеме галоперидола – на 31,4%, рисперидона – на 34%; после 8 недель терапии галоперидолом еще на 13,8%, рисперидоном – на 21,5% (табл. 1).

Динамика показателей нейрокогнитивных функций у больных с острой шизофренией при применении галоперидола и рисперидона представлена в табл. 2.

В группе больных, получавших лечение рисперидоном, обнаружено достоверное улучшение когнитивных показателей к концу 4-й недели терапии: рабочей памяти и исполнительской функции; к концу 8-й недели помимо вышеперечисленных показателей достоверно улучшилось механическое запоминание. В группе больных, принимавших галоперидол, исследуемые когнитивные показатели достоверно не изменились.

Таким образом, редукция психопатологических расстройств у больных острой параноидной шизофренией при использовании рисперидона и галоперидола происходила не только с разным темпом, но и качественно отличалась: при лечении рисперидоном у больных с острой шизофренией продуктивная симптоматика уменьшалась быстрее, чем при лечении галоперидолом, а также отмечалась существенная редукция негативной симптоматики, что не было зарегистрировано в группе больных, леченных галоперидолом. Важной составляющей эффективности рисперидона являлось его влияние на нейрокогнитивные функции у больных с первым психотическим эпизодом: препарат достоверно улучшал нейрокогнитивные функции, уже начиная с 4-й недели терапии. При этом позитивная динамика нейрокогнитивных нарушений у больных с острой шизофренией к концу 4-й недели терапии была прогностически важным показателем для оценки эффективности купирования психоза в целом. Кроме того, при применении рисперидона у больных не наблюдалось экстрапирамидных симптомов, и больные субъективно комфортно переносили лечение, что способствовало улучшению комплаенса.

Список литературы

1. Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств. Под ред. С.Н. Мосолова, М.: Бином, 2004. – 415 с.
2. Бородин В.И. Атипичные антипсихотики – эффективная терапия при шизофрении // *Здоровье Украины*. – 2007. – № 6/1. – С. 68.
3. Бурчинский С.Г. Рисперидон: от фармакологии к фармакотерапии // *Украинский вестник психоневрологии*. – 2007. – Т. 15, № 3. – С. 81–85.
4. Вовин Р.Я., Мазо Г.Э., Иванов М.В. И др. Постприступная депрессия при шизофрении: подходы к терапии // *Соц. и клин. психiatr.* – 2002. – Прил. – С. 18–28.
5. Горобец Л.Н., Ермолаева Л.Г., Литвинов А.В. Репродуктивные дисфункции у женщин при терапии атипичными антипсихотиками // *Журнал неврол. психiatr.* – 2006. – Т. 106, № 8. – С. 35–41.
6. Каледа В.Г. Место rispoleпта в современной психофармакотерапии. – М.: НЦПЗ РАМН, 2003. – 14 с.
7. Калинин В.В., Рыбкин П.В. Атипичные нейролептики в психиатрии: правда и вымысел // *Психiatr., психофармакотер.* – 1999. – № 1. – С. 1–6.
8. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. – М. – 1969. – 283 с.
9. Масловский С.Ю. Длительность и методика назначений нейролептиков при поддерживающей терапии // *Журнал невропатол. психiatr.* – 2006. – Т. 106, № 12. – С. 81–85.
10. Марута Н.А., Бачериков А.Н. Особенности манифеста различных форм шизофрении (диагностика и принципы терапии) // *Международ. мед. журнал*. – 2002. – № 1–2. – С. 46–52.
11. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // *Рос. мед. журнал*. – 2004. – Т. 12, № 10. – С. 23–28.
12. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В. Сравнительное рандомизированное исследование эффективности и переносимости рисперидона и галоперидола при купировании острых состояний у больных шизофренией и шизоаффективным психозом // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2000. – прил. № 2. – С. 3–6.
13. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В. Эффективность и переносимость рисперидона и галоперидола при купировании острых состояний больных шизофренией и шизоаффективным психозом (открытое сравнительное рандомизированное исследование) // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2001. – № 1. – С. 75–80.
14. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В., Сулимов Г.Ю. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при обострениях параноидной шизофрении (мета-анализ оригинальных исследований предварительных данных рисперидона, оланзапина и кветиапина) // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2001. – № 2. – С. 59–65.
15. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 238 с.
16. Раевский К.С. Нейролептики и антидепрессанты: состояние проблемы на рубеже столетий // *Международ. мед. журнал*. – 2002. – № 1. – 2. – С. 192–198.
17. Смаль Ю.И., Бондаренко А.В., Рубан Е.Н. Применение rispoleпта в лечении больных шизофренией, шизотипическими и бредовыми расстройствами // *Вестник психиатрии и психофармакотер.*
18. Яничак Ф.Дж., Дэвис Дж.М., Прескорн Ш.Х., Айд Ф.Дж.Мл. Принципы и практика психофармакотерапии. – Киев: Ника-центр, 1999. – 725 с.
19. Bouman W.P., Pinner G. Use of atypical antipsychotic drugs in old age psychiatry // *Adv. Psychiatr. Treat.* – 2002. – V. 8. – P. 49–58.

20. Davis J.M. Clinical profile of an atypical antipsychotic: risperidone // Schizophrenia Bull. – 2002. – V. 28. – P. 43–61.
21. Gardner D.M., Baldessarini R.J., Waraich P. Novel neuroleptics. A critical review // Can. Med. Ass. J. – 2005. – V. 172. – P. 1703–1711.
22. Horacek J., Bubenikova-Valesova V., Kopecek M. et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia // CNS Drugs. – 2006. – V. 20. – P. 389–409.
23. Janssen P., Niemegeers C, Awouters F. et al. Pharmacology of risperidone (R 64 766), a new antipsychotic with serotonin- 5_2 and dopamine- D_2 antagonist properties // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1988. – V. 244. – P. 685–693.
24. Kane J.M. Schizophrenia // N. Engl. J. Med. – 1996. –V. 334. – P. 34–41.
25. Kerwin R.W. Role of atypical antipsychotics in schizophrenia // Schizophr. Bull. – 2001. – V. 25. – P. 281–282.
26. Marder S.R., Meibach R.C. Risperidone in the treatment of schizophrenia // Amer. J. Psychiat. – 1994. – V. 151. – P. 825–835.
27. McCue R.E., Waheed R., UrcuyoLetal. Comparative effectiveness of second-generation antipsychotics and haloperidol in acute schizophrenia // Brit. J. Psychiat. – 2006. – V. 189. – P. 433–440.
28. Stahl S.M. Essential psychopharmacology. – Cambridge : Univ. Press, 1996. – 379 p.
29. Wechsler D. Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale – N.Y., 1955.

Dynamics of psychopathological disorders in patients with acute schizophrenia in usage of risperidon and haloperidol

Zavyalova N.E.

GBUZ Kemerovo region "Clinical psychiatric hospital of Novokuznetsk"

SUMMARY. The article presents the results of the open comparative study the aim of which was an investigation of the dynamics of psychopathological symptoms in acute schizophrenic patients treated with risperidone and haloperidol. Material and methods: 28 patients (average age of 26.3 ± 1.2 years) with a diagnosis of paranoid schizophrenia, the observation period, less than a year (F20.09 on ICD-10) with the total PANSS score ≥ 60 (average total PANSS score – 92.3 ± 5.5) by the method of random samples were distributed into two groups of 14 patients each: receiving haloperidol in a dose of 15–20 mg/day and risperidone 6–8 mg/day. On the 4-th and 8-th week of therapy was estimated psychopathology (PANSS) and cognitive functions (psychological testing). Results: in risperidone group positive symptoms were reduced faster than in haloperidol group. Reduction of negative symptoms was observed in the group of risperidone, but not in a group of haloperidol.

KEY WORDS: risperidon, spectrum of clinical effects, schizophrenia, treating.

CONTACT: zavyalova_@mail.ru.

Опыт применения атипичного антипсихотика арипипразола (Амдоала) в психиатрической практике: клинические наблюдения

Дороженок И.Ю.

ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН

РЕЗЮМЕ. В данной работе рассматриваются клинические аспекты использования современного антипсихотика арипипразола (Амдоала) при терапии различных форм шизофрении и хронического бредового расстройства. Анализ 11 случаев невротоподобной, параноидной и простой форм шизофрении, а также хронического бредового расстройства позволяет проследить тактику дифференцированного назначения арипипразола с целью эффективного воздействия на позитивную (бред, психотическая тревога, идео-обсессивные расстройства), негативную симптоматику и когнитивные нарушения. В статье приводится подробное описание трех из одиннадцати проанализированных случаев. Каждое из трех представленных клинических наблюдений содержит анамнез, психический статус, клинический разбор и обоснование схемы лечения арипипразолом в режиме моно- и комбинированной терапии с учетом структуры основного синдрома и коморбидных психопатологических симптомокомплексов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, бредовые расстройства, негативные изменения, терапия шизофрении, атипичные антипсихотики, арипипразол.

КОНТАКТ: idoro@bk.ru

В настоящее время, несмотря на имеющийся в распоряжении психиатров обширный арсенал традиционных и атипичных антипсихотиков, сохраняются определенные трудности в подборе эффективной схемы нейролептической терапии у больных с различными формами шизофрении и бредовых психозов. Подобные ситуации связаны с рядом причин, среди которых важное место занимает недостаточная информированность врачей об особенностях и тактике применения различных антипсихотиков в повседневной клинической практике, в которой нередко встречаются сложные психотические синдромы с коморбидной симптоматикой иных психопатологических регистров либо соматической и неврологической патологией.

Проблемы возникают и при лечении недавно болеющих, молодых пациентов (например, нежелательные явления, которые приводят к нарушению режима приема препаратов и рецидиву заболевания), а также – при недостаточной эффективности проводимой терапии и формировании лекарственной резистентности у пациентов с длительным течением заболевания. Для их успешного решения в настоящее время используется ряд современных антипсихотиков и дифференцированный подход к их назначению в зависимости от особенностей клинической картины (при необходимости, в комбинации с психотропными средствами других фармакологических классов).

В данной работе представлен анализ 11 клинических случаев с применением современного антипсихотика арипипразола (Амдоал, производства компании Гедеон Рихтер). Арипипразол является частичным агонистом D2- и D3- рецепторов, частичным агонистом серотониновых рецепторов 1A типа (5-HT1A) и антагонистом 5HT2-рецепторов. Уни-

кальный фармакологический профиль арипипразола обуславливает его эффективное воздействие на продуктивную, негативную, аффективную симптоматику, когнитивные нарушения при шизофрении, хорошую переносимость (отсутствие седации и выраженных экстрапирамидных нарушений, гиперпролактинемии, прибавки веса), а также безопасное использование арипипразола в комбинациях с другими психотропными и соматотропными средствами [1, 3, 4, 5, 6, 7].

Терапия арипипразолом сроком от 4-х месяцев до 1 года проводилась 11 пациентам зрелого возраста, страдающим невротоподобной (F21.3 – 4 набл.), параноидной (F20.0 – 1 наблюдение), простой (F20.6 – 2 наблюдения) формами шизофрении и хроническим бредовым расстройством (F22.0 – 4 наблюдения), обратившимся за психиатрической помощью в отдел по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств (руководитель – акад. РАМН, проф. А.Б. Смулевич) ФГБУ «НЦПЗ» РАМН (дир. – акад. РАМН, проф. А.С. Тиганов). В части случаев арипипразол назначался в комбинации с антидепрессантами и/или анксиолитиками. Выбор психотропных средств определялся с учетом структуры основного синдрома и коморбидных психопатологических симптомокомплексов.

Наблюдение № 1. Пациент М., 49 лет, мелкий предприниматель

Анамнез. Наследственность манифестными психозами не отягощена. Родился от нормально протекавшей беременности и преждевременных родов. Рос подвижным, активным ребенком. Рано научился читать, знал наизусть много стихов. В детский сад не ходил, воспитывался дома бабушкой. В 6 лет пошел

в английскую школу. Учился легко, обожал гуманитарные предметы, нравилось выступать перед аудиторией, быть в центре внимания, активно занимался общественной работой. Читал много приключенческой литературы. Воспитывался на книгах Стенсона, представлял себя героем романов, вживался в роль. Занимался фехтованием. С удовольствием участвовал в школьных спектаклях, играл Блока на литературном вечере. Несмотря на это, друзей было мало, в коллективе адаптировался плохо, считая себя непризнанным талантом. В классе держался особняком, нередко подвергаясь нападкам сверстников, чему способствовали также родительские установки жаловаться взрослым, искать компромисс, вместо того, чтобы постоять за себя. С 14 лет пережил несколько романтических влюбленностей, встречался с девушками, «гулял при луне», водил их в театр. Делился с ними своими планами стать писателем «для народа» или дипломатом. Мечтал о поступлении в какой-нибудь престижный ВУЗ, опасаясь при этом, что если не пройдет по конкурсу, будет призван в армию. Побывав на дне открытых дверей в автодорожном институте, решил стать «одним из самых одаренных студентов в этом ВУЗе». Сдал вступительные экзамены и активно включился в студенческую жизнь. Для укрепления авторитета приглашал к себе на дачу шумные компании однокурсников. В конце 1 курса решил испытать себя на творческом поприще. Стал посещать вечерний театр-студию, где репетировал роль сумасшедшего президента. Очень уставал, стал хуже учиться, много сил и времени занимали репетиции. С сожалением бросил студию, едва сдав сессию с задолженностями.

После нескольких романтических увлечений в студенческом возрасте познакомился с будущей женой, вместе ходили в походы, пели под гитару у костра. По окончании института устроился в НИИ «Гидромаш» инженером. С работой справлялся посредственно, в 1992 году попал под сокращение. Занимался мелкой торговлей на вещевом рынке, затем торговал кормом для аквариумных рыбок, что со временем стало основным источником дохода в семье.

В 17 лет впервые появились навязчивые опасения: не потерял ли подаренный девушкой сувенир, не дал ли кому-то ее телефон, стал бояться, что случайно обозвал ее. С того времени навязчивости сохранялись в редуцированной форме, обостряясь при эмоциональных переживаниях. Тогда зажимал рот, курил, набирая в рот воду, с целью не сказать плохо о новой девушке или не проговориться о своих отношениях. Подобные неадекватные действия стали заметны окружающим, которые рекомендовали обратиться к психиатру, что им игнорировалось. Постепенно обростал новыми страхами и ритуалами.

Весной 1995 (31 год), когда лечился по поводу язвенной болезни 12-перстной кишки, появился страх онкологического заболевания, которое просмотрели врачи, затем присоединились навязчивые страхи, что «кого-то случайно убил, стукнул по коляске с ребенком на улице». При этом отмечалась выраженная тревога с многократными перепроверками.

Обратился в ПНД, принимал амитриптилин, эглонил без существенного эффекта. Был консультирован и стационарирован в НЦПЗ РАМН, где лечился 2 месяца. Получал трифлуоперазин 15 мг/сут, кломипрамин 100 мг/сут, клозапин 100 мг/сут, триптизол 100 + диазепам 20 мг в/в кап., тригексифенидил 6 мг/сут. На фоне проводимой терапии состояние значительно улучшилось: редуцировалась обсессивно-фобическая симптоматика, уменьшилась тревога, смог вернуться к работе и семейной жизни. Выписан с реабилитационным диагнозом «затяжное истеро-невротическое состояние» под консультативное наблюдение ПНД по месту жительства на поддерживающей терапии: кломипрамин 25–25–25 мг, трифлуоперазин 5–5–5 мг, тригексифенидил 2–2–2 мг. Около 3 лет принимал поддерживающую терапию, навязчивости сохранялись в редуцированной форме, ненадолго оживляясь и сопровождаясь перепроверками, когда ненадолго самостоятельно возобновлял терапию. Несмотря на странности в поведении, обусловленные многочисленными «привычными» ритуалами и постепенно нарастающей астенизацией, продолжал заниматься мелким бизнесом, к чему активно привлек жену, которая вначале взяла на себя делопроизводство, а затем и почти всю остальную нагрузку. Последнее тяжелое обострение заболевания с ноября 2012 года, когда был повторно стационарирован в клинику НЦПЗ.

Психическое состояние. Одет и причесан неряшливо. Грубо демонстративен, с элементами вычурности. Говорит тихим, заунывным голосом, излишне детализирует, многократно переспрашивает, не сошел ли он с ума окончательно. Отмечает наплывы, обрывы, путаницу мыслей, выраженные нарушения концентрации, плохую память, утомляемость от привычных нагрузок, особенно связанных с оформлением бумаг и общением с поставщиками и клиентами по бизнесу.

Жалуетесь на выраженную тревогу с навязчивыми сомнениями, «доходящими до безумия», с рисуемыми в воображении картинками, отождествляемыми с реальностью: что сбил машиной случайного прохожего, окунул в унитаз зубную щетку любимой дочери, плохо подумал о близких, желая им зла. Постоянно перепроверяет, не совершил ли подобных криминальных и аморальных действий, делая круги на машине возле места предполагаемого преступления, требует также подтверждений в искренности чувств у жены и дочери, подолгу моет с мылом все зубные щетки.

В отделении также беспокоят навязчивые сомнения в совершении «неблаговидного» поступка: будто кого-нибудь толкнул, плюнул в чужую кружку, ударил ножом. Понимая абсурдность своих переживаний, но не в силах им противостоять, просит персонал спрятать в столовой все ножи и убрать чужие кружки. Навязчивости нестойкие, со сменой фабулы страха. Настроение напрямую зависит от интенсивности навязчивостей с подавленностью и выраженной тревогой на высоте страхов, опасениями, не совершил ли в действительности асоциальных действий. Сон поверхностный, суицидальных мыслей не выявляет.

Круг общения ограничен близкими родственниками; за последний год почти перестал встречаться с немногочисленными приятелями («устает от общения»). С трудом справляется с работой, заставляя себя (не без помощи жены) выполнять привычные обязанности. Целиком переложил на домашних хозяйственные заботы, ссылаясь на постоянную усталость.

В клинике получал 1,5 месяца массивную психотропную терапию: высокие дозировки антипсихотиков, антидепрессантов (включая внутривенные инфузии и внутримышечные инъекции) и препаратов других классов без существенного эффекта, после чего был проведен курс ЭСТ. Постепенно симптоматика стала поддаваться воздействию препаратов, подобранных «с прицелом» на долгосрочный прием: арипипразол 30 мг/сут, кломипрамин 100 мг/сут.

Обсуждение. Состояние определяется контрастными obsессиями. В структуре obsессивно-фобического синдрома доминирует феномен навязчивых сомнений в совершении криминальных и аморальных действий (т.е. направленный в прошлое страх невольного совершения преступления – тревога «назад»), достигающий уровня «помешательства сомнений» (“la folie du doute” – Legrand du Saulle, 1875) с принятием «невероятного за действительное» (К. Jaspers, 1923), «чувством неполноты» (“sentiment d’incomplétude” по P. Janet, 1911), ритуальными перепроверками и obsессивным самоанализом.

Навязчивые сомнения с защитными ритуалами и перепроверками выявляются уже в продромальном этапе заболевания с 17 лет, характеризующимся персистированием obsессивно-фобических расстройств без признаков негативных изменений. Манифестация obsессий гомицидного содержания, выступающих в сочетании с другими навязчивостями (канцерофобия, навязчивые сомнения этического содержания), отмечается в рамках очерченного эпизода. Дальнейшая динамика заболевания характеризуется вялым течением с персистирующими на субклиническом уровне навязчивостями с формированием неглубокого астенического дефекта. Последнее обострение манифестирует навязчивыми сомнениями в совершении криминальных действий.

Несмотря на относительно сохранную социальную адаптацию пациента, на эндогенно-процессуальную природу заболевания указывают следующие признаки: наличие неврозоподобного продрома заболевания в юношеском возрасте; манифестация заболевания аутохтонным затяжным эпизодом с полиморфными obsессивно-фобическими расстройствами (ОФР), потребовавшим госпитализации с массивной психофармакотерапией; формирование негативных изменений (утрирование преморбидных истеро-шизоидных черт, аутизация и редукция энергетического потенциала); регистрируемые в статусе расстройства мышления: «обрывы» мыслей, «пустота в голове», ригидность психических процессов, торпидность мышления; субпсихотический уровень тревоги с идео-obsессивными рас-

стройствами; особенности динамики заболевания, характеризующейся расширением круга позитивных расстройств и наличием прогрессивности негативных изменений.

Данное клиническое наблюдение можно отнести к неврозоподобной шизофрении с фазнопротекающими ОФР. Между фазами происходит медленное нарастание редукции энергетического потенциала, при наличии остаточных проявлений контрастных obsессий либо других ОФР.

Выбор арипипразола для завершающего этапа купирующей и долгосрочной поддерживающей терапии был обусловлен потенциальной возможностью воздействия препарата на доминирующие идео-obsессивные расстройства, а также на негативную симптоматику. Годичный катамнез на терапии: арипипразол 15 мг/сут; кломипрамин 25 мг/сут свидетельствует о значительной редукции obsессивно-фобической симптоматики и стабилизации состояния. Пациент вернулся к работе и семейной жизни, стал постепенно включаться в социум, ездил в отпуск с женой и дочерью.

В других 3-х случаях неврозоподобной шизофрении (с преобладанием ОФР – 1 наблюдение; небредовой дисморфофобии с сенситивными идеями отношения – 2 набл.) арипипразол успешно применялся в комбинациях с СИОЗС и венлафаксином. В одном случае параноидной шизофрении (хронический дерматозойный бред с идеями распространения паразитов на внутренние органы [2]) препарат был эффективен в режиме монотерапии.

Наблюдение № 2. Пациент М., 37 лет, программист

Анамнез. Наследственность. Отец болен шизофренией, живет отдельно. *Пробанд.* Родился в Средней Азии в семье служащих. Рос общительным, непоседливым, отличался гиперактивностью. Учился неровно, предпочитая точные науки. Окончив технический вуз, работал программистом, затем организовал небольшую фирму по настройке и ремонту компьютеров. Женится в 29 лет на коллеге по работе. Детей нет.

В 31 год, после переезда в Москву, появились трудности в сосредоточении, наплывы, обрывы мыслей, боли давящего характера внутри головы, неразвернутые приступы тревоги с опасениями за свое здоровье. Постепенно стал замкнутым, бездеятельным, не следил за собой. Не работал 7 лет, проживал на иждивении матери и жены, не тяготясь ситуацией. Стал по ночам собирать на помойках и свалках выброшенные вещи, приборы, компьютеры, которые в огромном количестве складировал в квартире, несмотря на протесты жены. По настоянию родственников в 2012 году обратился к психотерапевту по поводу снижения побуждений и активности. Во время групповой психотерапевтической игры на природе испытал острую тревогу с растерянностью, дереализацией. На фоне приема назначенного психотерапевтом rispеридона 4 мг/сут в течение 5 недель отмечались мышечное напряжение, повышение аппетита, нагрубание молоч-

ной железы. Самостоятельно прекратил прием препарата. Обратился в клинику НЦПЗ РАМН.

Психическое состояние. Пришел с матерью. Несколько возбужден. Речь с напором, в виде обстоятельного монолога с элементами пространного рассуждательства. Часто соскальзывает, увязая в подробном изложении маловажных деталей. Жалуются на стертые тревожные приступы по типу «атипичных вегетативных кризов», о которых вычитал в интернете.

Отмечает постепенное снижение за последние годы свойственной ранее продуктивной активности, притупление эмоций, снижение побуждений, интересов, патологическую «лень», значительные нарушения концентрации внимания, путаницу мыслей. Проводит время дома, копаясь в компьютере, неохотно выполняет мелкие поручения по хозяйству. Со слов близких, подтвержденных фотоматериалами, сильно захламил квартиру принесенными с помоек запчастями и сломанной бытовой техникой, которую иногда ремонтирует и продает через интернет. Говорит, что не видит в своем «ночном увлечении ничего неприличного для интеллигентного человека».

Настроение ровное, сон и аппетит хорошие; формально соглашается с необходимостью найти работу, мотивирует собственное иждивенчество «гиперопекой со стороны матери и жены с лишением его жизненной инициативы». Согласен на лечение, при этом категорически настаивает на назначении безопасных препаратов с хорошей переносимостью.

Обсуждение. Состояние определяется неглубокими атипичными тревожно-фобическими расстройствами на фоне выраженных апато-абулических, эмоционально-дефицитарных и когнитивных нарушений в рамках простой шизофрении. Манифестация заболевания в 30 лет сенесто-ипохондрической и неврозоподобной симптоматикой с расстройствами мышления, с постепенным формированием негативных изменений.

Задачи терапии. Купирование позитивной и коррекция негативной симптоматики, улучшение социального статуса пациента.

Купирующая терапия: арипипразол 20 мг/сут; алпразолам – 1 мг/сут способствовала полной редукции позитивной симптоматики в течение 3 недель. На первой неделе терапии отмечалась головная боль, купировавшаяся самостоятельно. Годичный катамнез на терапии арипипразолом 10 мг/сут свидетельствует о существенном воздействии на негативную симптоматику, а также о хорошей переносимости препарата, что способствовало полноценному куплаенсу, а также улучшению социальной адаптации пациента, который устроился на работу программистом на неполный рабочий день, стал значительно активнее. На фоне сохраняющихся жалоб на «отсутствие острых качественных эмоций» («моральная ипохондрия» по J. Falret, 1866), стал проявлять больше внимания к проблемам семьи, здоровью близких, частично разобрал завалы в квартире (хотя тяга к ночному собирательству сохраняется, реализуясь по выходным); справляется с рутинными нагрузками.

В другом случае простой шизофрении, протекающей с формированием исключительно негативных расстройств, арипипразол оказался эффективен в режиме монотерапии в дозировке 10–15 мг/сут.

Наблюдение № 3. Пациентка М., 36 лет, управляющий фитнес-клуба

Анамнез. Наследственность. Младшая сестра отличалась в юности девиантным поведением, лечилась от героиновой наркомании. В настоящее время замужем, имеет двух детей. *Пробанд.* Родилась в Москве. Росла спокойным, послушным, ранимым, чувствительным к обидам ребенком. Училась хорошо благодаря усидчивости и ответственности. Следила за фигурой, занималась спортом. После финансового института работала в нескольких компаниях, переходя с повышением на новое место. Проживала 2 года в гражданском браке, родила дочь. После расставания с гражданским мужем около 10 лет встречалась с женатым бизнесменом, который поддерживал материально и впоследствии доверил хлопотную, но высокооплачиваемую должность в своей компании. С обязанностями справлялась успешно благодаря неформальному отношению к работе, присущим с детства ответственности и исполнительности.

В мае 2009-го (32 года) впервые появилась патологическая подозрительность к подчиненным, тревога, пропал сон. Ощущала за собой слезку. Разубеждениям не поддавалась. По настоянию родственников лечилась в частной клинике: галоперидол до 15 мг/сут, акинетон 6 мг/сут, феназепам 2 мг н/ночь (первые 4 недели), затем галоперидол 5 мг/сут, акинетон 4 мг/сут в течение 1,5 месяцев. Плохо переносила терапию в связи с развитием мышечного напряжения, тремора, ощущения «загруженности», сбоя менструального цикла. Самостоятельно прекратила прием препарата еще через месяц. Постепенно вернулась к работе и повседневной жизни. Чувствовала себя неплохо, была активна, деятельна.

В январе 2013 года, на фоне финансовых проверок на фирме, появилась патологическая подозрительность, идеи преследования, пропал сон, стала обвинять всех сотрудников в заговоре и сговоре с полицией, требовала у директора вызвать следователя прокуратуры. Была на месте осмотрена частным психиатром. При приеме 200 мг кветиапина отмечалось психомоторное возбуждение с обострением идей преследования, купировавшееся двумя инъекциями клопиксола-акуфаз в течение 3 суток, после чего была направлена в НЦПЗ.

Сомато-неврологически: без патологии.

Психическое состояние. Ориентирована правильно. Заторможена, при этом напряжена. Одежда неряшливо, волосы грязные, засаленные, лицо отечное. Охвачена тревогой, формально связанной с ситуацией на работе. Высказывает идеи заговора против их фирмы, в пользу чего искаженно трактует ряд текущих событий. Замечает слезку, выделяя по пути в клинику в потоке «подозрительные» машины. Критики к состоянию нет. Голосов, идей воздействия,

признаков мании и депрессии, суицидальных мыслей не выявляет. Жалуются на полное отсутствие сна до назначения уколов и выраженную сонливость в настоящее время.

Обсуждение. Состояние определяется острым параноидным синдромом с бредом преследования, психотической тревогой в рамках повторного эпизода бредового психоза. Заболевание манифестировало аутохтонно изолированным параноидным психозом с персекуторным бредом без формирования дефицитарной симптоматики, что не позволяет диагностировать шизофрению. С учетом сохранной социальной адаптации и отсутствия негативных изменений, корректнее представляется в данном случае ограничиться диагнозом «бредовое расстройство».

Задачи терапии: купирование острой позитивной симптоматики, стабилизация состояния, предотвращение рецидива.

Среди современных атипичных антипсихотиков арипипразол (Амдоал) является препаратом выбора для молодого, сохранного, недавно болеющего пациента. Выбор препарата был обусловлен также плохой переносимостью бутерофенонов в анамнезе и парадоксальной реакцией психотического возбуждения при назначении седативного атипичного антипсихотика кветиапина. Купирующая терапия в течение 1,5 месяца: арипипразол – 30 мг/сут (в первые 2 недели в сочетании с лоразепамом 2 мг/сут) привела к полной редукции бредовых идей, появлению

критики. Переносимость арипипразола была плохой и не потребовала назначения корректоров. 10-месячный катамнез на терапии арипипразолом 15 мг/сут, затем 10 мг/сут свидетельствует об эффективном воздействии на позитивную симптоматику, а также о хорошей переносимости препарата, способствующей достижению комплаенса с регулярным приемом терапии. Пациентка вернулась к работе и повседневной жизни.

В трех других случаях бредовых психозов (два наблюдения дисморфомании с бредовыми идеями отношения и одно наблюдение монотематического дерматозойного бреда без расширения психотической фабулы [2]) назначение арипипразола в суточной дозировке 30 мг на этапе купирующей и 10–15 мг на этапе поддерживающей терапии (с катамнезом 11 и 9 месяцев) позволило достичь редукции продуктивной симптоматики и качественной ремиссии.

Заключение

Представленные клинические наблюдения позволяют определить мишени эффективного психофармакологического воздействия (бредовые, идео-обсессивные, дефицитарные и когнитивные нарушения) одного из современных атипичных антипсихотиков – арипипразола (Амдоала) в повседневной психиатрической практике на модели различных форм шизофрении и бредовых психозов.

Список литературы

1. Гурович И. Я., Любов Е.Б., Винидиктова Г.И. и др. Клинико-социальная эффективность при поддерживающем лечении больных шизофренией арипипразолом (абилифаем): многосторонняя оценка // Социальная и клиническая психиатрия. – 2009. – Т. 19, № 3. – С. 37–47.
2. Смулевич А.Б., Дороженок И.Ю., Романов Д.В. и др. Ипохондрия sine materia как психосоматическая проблема (на модели ипохондрических расстройств, реализующихся в пространстве кожного покрова) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – № 1. – С. 14–25.
3. Barak Y., Aizenberg D. Switching to Aripiprazole as a Strategy for Weight Reduction: A Meta-Analysis in Patients Suffering from Schizophrenia // Journal of Obesity Volume 2011. – Article ID 898013. – 6 p.
4. Huang-Chi Lin, Mian-Yoon Chong, Yu Lee et al. Switching of Antipsychotics to Aripiprazole in the Treatment of Schizophrenia // Chang Gung Med J. – 2009. – 32. – P. 409–416.
5. Jung Goo Lee, Ji Heon Lee, Eun Kyong Ha et al. Switching Patients with Chronic Schizophrenia to Aripiprazole: the Improvement in Cognitive Function // Clinical Psychopharmacology and Neuroscience. – 2006. – 4. – P. 32–39.
6. Jung-Sun Lee, Seockhoon Chung, Joon-Noh Lee et al. Efficacy and Tolerability of Aripiprazole: A 26-Week Switching Study from Oral Antipsychotics // Psychiatry Investig. – 2010. – 7. – P. 89–195.
7. Sung-Wan Kim et al. Effectiveness of switching to aripiprazole from atypical antipsychotics in patients with schizophrenia // Clinical Neuropharmacology. – 2009. – 32 (5). – P. 243–249.

Atypical antipsychotic aripiprazole (Amdoal) use experience in psychiatric practice: clinical cases

Dorozhenok Igor

Mental Health research Center, Russian Academy of Medical Sciences

SUMMARY. In this paper, the clinical aspects of the use of modern antipsychotic aripiprazole (Amdoal) in the treatment of various forms of schizophrenia and chronic delusional disorder are discussed. Analysis of 11 cases of pseudoneurotic, paranoid and simple types of schizophrenia and chronic delusional disorder allows tracing the differentiated tactics of aripiprazole use to effectively impact on the positive (delusions, psychotic anxiety and ideo-obsessive disorders), negative symptoms and cognitive impairment. Each of the three presented clinical observations contains history, mental status, clinical analysis and justification of aripiprazole regimen in mono – and combination therapy based on the structure of the main symptoms and comorbid psychopathological symptoms.

KEY WORDS: schizophrenia, delusional disorders, negative symptoms of schizophrenia, treatment of schizophrenia, atypical antipsychotics, aripiprazole.

CONTACT: idoro@bk.ru

Алгоритмы биологической терапии биполярного аффективного расстройства

Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ушкалова А.В., Шафаренко А.А., Алфимов П.В.

ФГБУ Московский научно-исследовательский институт психиатрии МЗ РФ

РЕЗЮМЕ. В настоящей публикации приводятся алгоритмы биологической терапии биполярного аффективного расстройства, включая алгоритмы купирующей терапии острых фаз – мании, смешанных состояний, депрессии и алгоритмы профилактической терапии альтернирующего и быстроциклического течения заболевания. Алгоритмы представлены в виде схем пошагового выбора терапевтических мероприятий в зависимости от степени доказательности их эффективности в клинических исследованиях, а также с учетом возможных вариантов эффекта в реальной клинической практике. Каждая схема снабжена текстовыми пояснениями, данными о степени доказательности результатов исследований, касающихся эффективности лекарственных препаратов.

При составлении алгоритмов использовались данные отечественной и зарубежной литературы (систематические обзоры, мета-анализы) и клинические рекомендации международных экспертных групп.

Указанные алгоритмы вошли в проект клинических рекомендаций Минздрава России по терапии БАР. Для практического врача-психиатра эти алгоритмы могут быть ориентирами при проведении терапии биполярного аффективного расстройства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алгоритм, биполярное аффективное расстройство, депрессия, мания, профилактическая терапия, быстроциклическое течение.

КОНТАКТ: profmosolov@mtu-net.ru

Категории доказательности

А. Доказательства получены на основе хорошо спланированных РКИ с воспроизводимыми результатами. Получено подтверждение в мета-анализах.

В. Доказательства получены на основе ограниченного числа рандомизированных контролируемых исследований с неоднородными результатами и (или) 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. Метод/лекарственный препарат относится к разряду экспериментальных. Достоверных доказательств эффективности в настоящее время не получено. Рекомендации к применению основаны только на консенсусе экспертов.

Сокращения и условные обозначения

АВП – антипсихотик второго поколения

АД – антидепрессанты

АМИ – амисульприд

АПП – антипсихотики первого поколения

АЗЕ – азелапин

АРИ – арипипразол

БАР – биполярное аффективное расстройство

БАР-I – диагностируется при наличии хотя бы одного маниакального или смешанного эпизода

БАР-II – диагностируется при наличии хотя бы одного гипоманиакального эпизода (течение характеризуется преимущественно депрессивными фазами)

БД – биполярная депрессия

БЦ – быстроциклическое течение

ВАЛ – вальпроат натрия

ГАБ – габапентин

ЗИП – зипрасидон

КАР – карбамазепин

КВЕ – кветиапин

КЛО – клозапин

ЛАМ – ламотриджин

МС – маниакальный синдром

ЛИ – соли лития

ОКС – окскарбазепин

ОЛА – оланзапин

ПАЛ – палиперидон

РИС – рисперидон

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам)

ТОП – топирамат

ЭПС – экстрапирамидальная терапия

ЭСТ – электросудорожная терапия

Введение

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

Терапия БАР условно разделена на четыре компонента: терапия маниакальных и смешанных состояний (рис. 1), терапия биполярной депрессии (рис. 2), профилактическая (противорецидивная) терапия (рис. 3) и терапия биполярного расстройства с быстроциклическим течением (рис. 4). В соответствии с принятой методикой, алгоритмы составлены по стандартной схеме, включающей общие замечания, распространенные ошибки терапии, категории доказательности, условные обозначения и краткий список рекомендованной литературы.

Общие замечания

Расширение арсенала нормотимических препаратов, обладающих различным спектром психотропного действия, в современных условиях позволяет проводить более дифференцированную профилактическую и купирующую терапию БАР. Поскольку четко верифицированных клинических или лабораторных предикторов эффективности той или иной нормотимической терапии не существует, врач при выборе терапии должен опираться на другие различные признаки, прежде всего клинические. Выбор препарата осуществляется с учетом особенностей течения заболевания, а именно преобладающей полярности фаз: карбонат лития и вальпроат натрия являются препаратами первого выбора в случаях, когда маниакальная симптоматика доминирует в течении заболевания, а карбамазепин и ламотриджин – при преобладающей депрессивной симптоматике. При быстроциклическом течении приоритет остается за карбамазепином, вальпроатом и ламотриджином.

Кроме того, следует учитывать эффективность того или иного препарата в предшествующих обострениях или у родственников больного, наличие коморбидных расстройств (например, токсикоманической зависимости), признаки «органической неполноценной почвы» и т.д. Другим немаловажным аспектом при выборе препарата для многолетней, практически пожизненной терапии, является соматоневрологический статус пациента и учет спектра побочных эффектов назначаемого средства.

При купировании депрессивной и маниакальной симптоматики в периоды обострений препаратами первого выбора также являются нормотимики. В случае их недостаточной эффективности присоединяются антидепрессанты (при депрессии) или антипсихотики (при маниах и аффективно-бредовых состояниях), и дальнейшая купирующая терапия проводится на фоне нормотимиков. Назначение антидепрессантов и классических нейрореплетиков должно быть обоснованным и ограничиваться периодом купирующей терапии.

При купировании маниакальных и смешанных состояний, а также при необходимости воздействовать на психотическую симптоматику в структуре депрессии или мании предпочтение должно отдаваться атипичным антипсихотикам.

Проведение эффективной профилактической терапии требует использования адекватных дозировок назначенного препарата. Медикаментозная схема лечения должна быть подобрана с учетом индивидуальной переносимости пациентом препаратов таким образом, чтобы, с одной стороны, обеспечить максимальную их эффективность, с другой – нивелировать возможные побочные эффекты, которые часто сами по себе являются причиной отказа больного от какой-либо профилактической терапии. Кроме того, на всем протяжении лечения необходимо придерживаться принципа гибкого динамичного подхода к выбору дозировок препарата

с возможностью их коррекции при развитии рецидива или предрецидивных расстройств, а при невозможности такой коррекции своевременно переходить к смене терапии с использованием другого нормотимика или их комбинации.

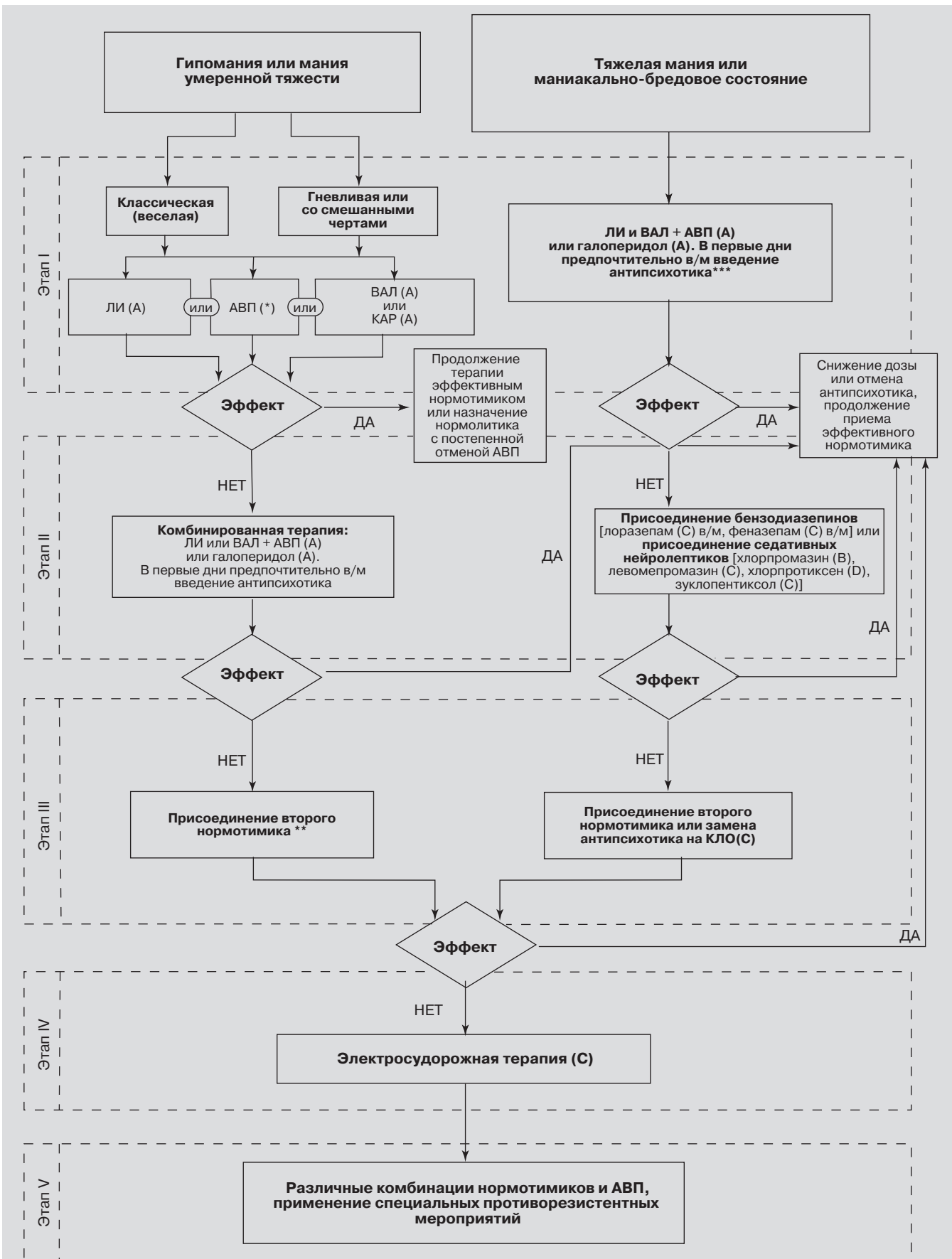
Алгоритм биологической терапии маниакальных и смешанных состояний

На начальном этапе терапии МС или гипомании показана монотерапия одним из нормотимических препаратов: при эйфорической (веселой) мании – ЛИ, а при гневливой (или с чертами смешанного состояния) – ВАЛ или КАР. В обоих случаях допустима монотерапия АВП. При недостаточном эффекте терапии, оценку которого целесообразно проводить не ранее 3–4-й недели лечения, следует присоединить к схеме антипсихотик (АВП или галоперидол). Далее при отсутствии эффекта рекомендуется присоединение второго нормотимика, проведение ЭСТ, а также различные комбинации нормотимиков, АВП и противорезистентные мероприятия.

При тяжелой мании с сильным психомоторным возбуждением или при маниакально-бредовых состояниях терапию сразу следует начинать с комбинации нормотимик + антипсихотик (АВП или галоперидол). При этом в первые дни предпочтительным является в/м путь введения. При отсутствии эффекта следует присоединить бензодиазепины (инъекционные формы лоразепама, диазепама, феназапама) и/или применить седативные нейрореплетики (хлорпромазин, инъекционный «короткий» пролонг зуклопентиксола, хлорпротиксен). В случае недостаточной эффективности возможно присоединение второго нормотимика, замена антипсихотиков на КЛО, проведение ЭСТ или специальных противорезистентных мероприятий (плазмаферез, лазерное облучение крови, иммуномодуляторы, блокаторы кальциевых каналов и др.). После купирования острого МС следует переходить к этапу профилактической терапии эффективным нормотимиком или комбинацией препаратов, постепенно уменьшая или отменяя антипсихотическую терапию и бензодиазепины, постоянное применение которых не рекомендовано более 1–2 месяцев из-за их высокого аддиктивного потенциала.

Современные стандарты терапии МС при БАР предполагают поэтапное купирование с учетом тяжести (легкая, средняя, тяжелая) и типа маниакального синдрома (эйфорическая [веселая], психотическая, дисфорическая [гневливая] маниа и смешанные состояния) и учитывают необходимость последующего длительного приема профилактической терапии в зависимости от индивидуальной переносимости препаратов.

ЛИ, ВАЛ или АВП применяют при эйфорической (веселой) мании легкой и средней степени тяжести, тогда как при гневливой мании с дисфорической окраской аффекта и смешанных состояниях ЛИ



* ОЛА (А), РИС (А), АРИ (А), АЗЕ (А), КВЕ (А), ПАЛ (В).

** Нерекомендуемые сочетания нормотимиков: ВАЛ + КАР, ВАЛ + ЛАМ.

*** Среди АВП инъекционная форма в России зарегистрирована только для ОЛА и ЗИП.

Рисунок 1. Алгоритм биологической терапии маниакальных и смешанных состояний

не рекомендуется назначать в качестве препарата первого выбора из-за его недостаточной эффективности. При положительном ответе на данную терапию предполагается длительный поддерживающий прием того из препаратов, при лечении которым был достигнут хороший эффект. В случае если монотерапия оказалась неэффективной, ЛИ или антиконвульсанты (ВАЛ, КАР) используют в комбинации с АВП (ОЛА, РИС, КВЕ, ЗИП, АЗЕ, АРИ, АМИ) или галоперидолом.

При мании с высоким удельным весом психотической (бредовой) симптоматики или двигательным возбуждением сразу рекомендуется применять нормотимик (ЛИ, ВАЛ или КАР) в сочетании с нейрореплетиком в инъекционной форме (АВП или АПП) и транквилизатором бензодиазепинового ряда. На данном этапе среди АВП внутримышечная инъекционная форма существует только у ОЛА и ЗИП. В случае успешного купирования МС предполагается дальнейшая поддерживающая терапия нормотимиком в сочетании с АВП. Если предыдущая терапия оказалась неэффективной и МС принимает затяжной характер, рекомендуется использовать комбинацию двух нормотимиков¹ (предпочтительно ЛИ плюс антиконвульсант) в сочетании с АВП или АПП.

На стадии отсутствия эффекта в двух последовательно примененных курсах АВП или АПП назначается КЛО. Возможна также комбинация двух АВП² и антиконвульсанта (ТОП, ЛАМ). При неэффективности лекарственной терапии применяют немедикаментозные методы лечения МС, в частности ЭСТ, при недостаточной эффективности – возможно в сочетании с КЛО. ЭСТ рекомендуют проводить 3 раза в неделю, пока не купируются симптомы мании. Обычно проводят от трех до шести сеансов ЭСТ. МС считают резистентным, если после 6–10 сеансов ЭСТ симптоматика не купировалась.

Выбор терапии при купировании МС определяется не только особенностями действия различных групп препаратов, но и их переносимостью. Существенно повысить эффективность терапии возможно, следуя определенным методическим правилам ее проведения. Так, адекватная дозировка и динамичное и своевременное изменение терапии позволяют быстрее купировать симптоматику и препятствуют затягиванию эпизода. Следует также учитывать, что назначение препарата для поддерживающей нормотимической терапии (ЛИ, антиконвульсанты, АВП) должно проводиться достаточно рано и «накладываться» на начальный этап купирующей терапии, так как профилактическое действие этих препаратов развивается относительно медленно.

¹ Комбинации ВАЛ и КАР, ВАЛ и ЛАМ являются нереконструируемыми.

² Целесообразными являются комбинации АВП с разными спектрами нейрохимической активности, в частности, ОЛА плюс РИС, ОЛА плюс АРИ, КВЕ плюс РИС; комбинация ОЛА и КЛО является нежелательной.

Применение АВП в большинстве случаев предпочтительнее АПП, в первую очередь за счет их лучшей переносимости (менее выраженные седация, риск развития ЭПС, риск гиперпролактинемии, депрессогенное действие, риск инверсии фазы). Кроме того, известно, что у больных аффективными расстройствами ЭПС при применении АПП развиваются в несколько раз чаще, чем у больных шизофренией, что требует дополнительного присоединения антихолинергических препаратов. При выборе нормотимика при терапии смешанного состояния ВАЛ предпочтительнее ЛИ (ВАЛ не требуют регулярного мониторинга плазменной концентрации и обладают более благоприятным профилем побочных эффектов). Другие антиконвульсанты (КАР, ОКС, ТОП, ГАБ) и блокаторы кальциевых каналов могут применяться для альтернативной терапии.

Алгоритм фармакотерапии биполярной депрессии

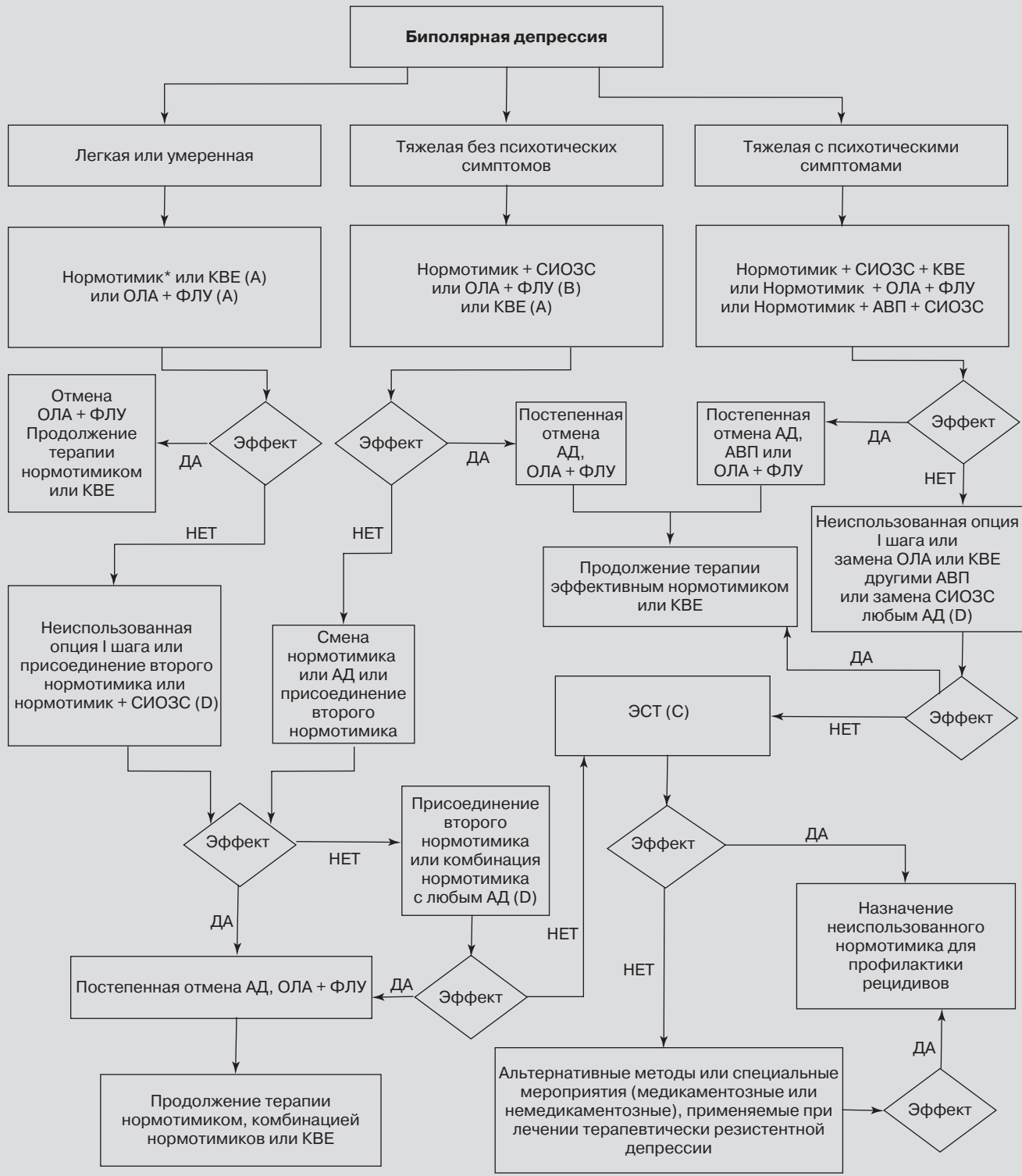
Терапевтическая тактика для легкой, умеренной депрессии и депрессии без психотических симптомов при БАР I и БАР II идентична.

У больных, не получающих нормотимик, терапию БД следует начинать с препарата этой группы или с КВЕ. Если пациент уже получает нормотимик, рекомендуется попытка увеличения его дозы, присоединение КВЕ или использование сочетанной терапии ОЛЗ и ФЛУ, или добавление второго нормотимика и присоединение психотерапии. При неэффективности этих терапевтических мероприятий возможно использование сочетанной терапии нормотимиком и АД (преимущественно СИОЗС), который назначается на минимально короткий срок. При использовании комбинированной терапии необходимо учитывать возможные лекарственные взаимодействия препаратов.

При неэффективности второго курса терапии возможна смена АД и/или нормотимика либо, в случае затяжных состояний, нарастающей социальной дезадаптации, – решение вопроса о применении ЭСТ. При неэффективности ЭСТ проводят противорезистентные мероприятия, аналогичные тем, которые используются при резистентной депрессии при рекуррентном депрессивном расстройстве.

При тяжелой БД уже на первом этапе лечения рекомендуется комбинированная терапия нормотимиком в сочетании с АД или комбинация ОЛЗ с ФЛУ. Монотерапия КВЕ также эффективна при тяжелой депрессии.

При депрессии с психотическими чертами терапию следует начинать с комбинации нормотимика с АД из группы СИОЗС и АВП или с комбинации нормотимика с ОЛЗ и ФЛУ. В отдельных клинических случаях возможно назначение АПП, однако, в связи с предрасположенностью больных с БАР, особенно в период депрессии, к развитию неврологических побочных эффектов предпочтение следует отдавать АВП.



*** Уровень доказательности для нормотимиков при биполярной депрессии:**

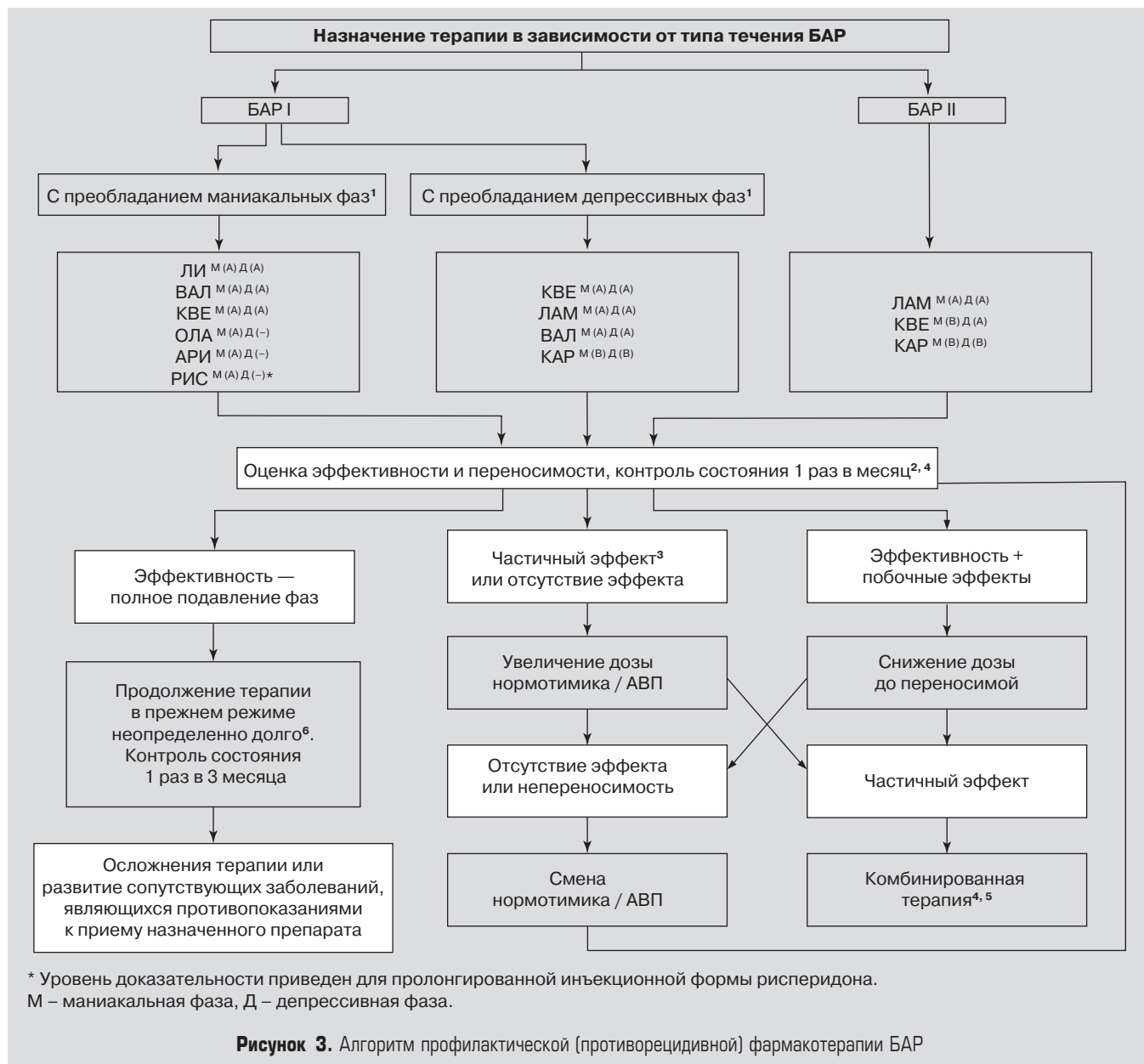
- ВАЛ (В)
- КАР (С)
- ЛАМ (В)
- ЛИ (С) [обязателен контроль плазменной концентрации]

Уровень доказательности для АВП при биполярной депрессии

- КВЕ (А) [монотерапия]
- (С) [в сочетании с АД]

*Доказательность приведена для суточной пролонгированной формы кветиапина (КВЕ-пролонг)
ОЛА (В) [монотерапия и в сочетании с флуоксетином]*

Рисунок 2. Алгоритм фармакотерапии биполярной депрессии



Примечания:

1. При выборе нормотимика для купирующей терапии нужно учитывать доминантную полярность заболевания. В случае преобладания в течении заболевания маниакальных фаз предпочтение следует отдать ВАЛ, а в случае преобладания депрессивных фаз – ЛАМ.
2. Минимальный период оценки эффективности любой профилактической терапии составляет не менее одного года. В то же время он определяется индивидуально для каждого больного в зависимости от особенностей течения заболевания, а именно от длины цикла, который включает в себя фазу или сдвоенную фазу и интермиссию. Индивидуальный период времени, необходимый для оценки эффективности профилактической терапии, должен быть эквивалентен троекратной длине последнего цикла. Оценка эффективности профилактической терапии всегда проводится путем сравнения частоты и тяжести аффективных фаз в равные по продолжительности периоды времени перед началом терапии нормотимиками и с момента ее начала.
3. Частичный эффект – сокращение суммарной длительности периодов болезни не менее чем на 1/3 за равные по продолжительности периоды времени до начала профилактики и после ее начала и/или уменьшение выраженности симптоматики сохраняющихся фаз.
4. При назначении комбинации нормотимических средств необходимо учитывать их взаимодействие на уровне печеночных ферментов (см. инструкцию). Например, индукторы микросомальных ферментов (КАР) снижают концентрацию ЛАМ и ВАЛ, в свою очередь последний повышает концентрацию ЛАМ. В связи с этим может потребоваться коррекция дозировок применяемых препаратов.
5. При неэффективности нормотимиков или при высоком удельном весе психотической (галлюцинаторно-бредовой) симптоматики в периоды обострений возможно использование АВП (КВЕ, ОЛА, РИС, АРИ).
6. Отмена профилактической терапии возможна только по инициативе пациента и его настойчивом желании, либо в случае планируемой беременности у женщин, если потенциальный вред для плода при продолжении терапии превосходит пользу для матери. При отмене обязательным является обсуждение с пациентом пользы/риска принятого решения и других терапевтических стратегий.

Алгоритм поддерживающей (профилактической) фармакотерапии БАР

Выбор препарата для профилактической терапии должен осуществляться с учетом индивидуальных особенностей пациента (типа течения заболевания, преобладающей полярности аффекта, соматоневрологического статуса), эффективности того или иного препарата на остром этапе заболевания. Учитывая широкое индивидуальное многообразие вариантов течения и клинических ситуаций, возникающих в процессе многолетней профилактической терапии, алгоритм лечения может быть представлен лишь в общем виде с указанием основных этапов и последовательности действий.

На первом этапе профилактической терапии проводится подбор адекватной дозы нормотимика или АВП, оценка толерантности и эффективности терапии.

В случае развития на первом этапе терапии очередной фазы или предрецидивных (субсиндромальных) расстройств проводится купирование острой симптоматики и делается попытка увеличения дозы назначенного ранее нормотимика или АВП с последующей оценкой профилактической эффективности. Если терапия вновь оказалась неэффективной, нормотимик заменяется. Если к концу периода оценки наблюдается частичный эффект терапии, т.е. фазообразование сохраняется с меньшей частотой и/или тяжестью симптоматики, рекомендуется введение в схему второго нормотимика или АВП (предпочтительно, ОЛА или КВЕ). При этом подбор дозировок должен проводиться с учетом возможных лекарственных взаимодействий и переносимости препаратов.

Если подобранная на первом этапе терапии доза нормотимика оказывается эффективной, но наблюдаются побочные эффекты, можно рекомендовать попытку снижения дозы до максимально переносимой. Если в такой ситуации эффект терапии полностью утрачивается, следует заменить основной препарат на другой нормотимик (при частичном эффекте возможна комбинированная терапия нормотимиками или добавление АВП).

В случае развития у пациента осложнений или сопутствующих заболеваний, препятствующих проведению терапии назначенным препаратом, необходимо сменить нормотимик и сделать новую попытку налаживания профилактической терапии.

При полном подавлении фазообразования осуществляется переход ко второму этапу профилактической терапии, целью которого является сохранение эутичного периода и контроль соматоневрологического состояния пациента. Следует учитывать, что на этом этапе терапии даже после нескольких лет устойчивой ремиссии возможна утрата эффективности первоначально назначенной терапии или развитие поздних побочных эффектов, осложнений или сопутствующих заболеваний, являющихся противопоказанием к продолжению лечения в прежнем режиме. В этом случае коррекция терапии проводится с соблюдением подходов первого этапа. При устойчивом эффекте лечение продолжается неопределенно долго. Попытка прекра-

щения терапии возможна не ранее 5 лет стабильной ремиссии и только по инициативе пациента, при его настойчивом желании, либо в случае планируемой беременности у женщин, если потенциальный риск для плода превышает пользу от продолжения терапии. Нужно предупредить пациента о высоком риске обострения и постараться убедить в необходимости продолжения терапии неопределенно долго.

Алгоритм фармакотерапии при быстроциклическом течении БАР

Терапия быстроциклического варианта течения БАР проводится в соответствии с основными подходами к лечению этого заболевания. В то же время, учитывая различную эффективность нормотимических средств при альтернирующем и быстроциклическом течении заболевания, терапия последнего имеет свои особенности. Алгоритм лечения быстроциклического течения БАР представлен на рис. 4.

Распространенные ошибки

– Отсутствие регулярного клинического и лабораторного контроля за соматическим состоянием пациента в процессе профилактической терапии.

– Отсутствие регулярного контроля за приемом терапии (необходимо проведение специальной психообразовательной работы, направленной на формирование приверженности к длительной противорецидивной терапии).

– Продолжение терапии назначенным препаратом при развитии его побочных эффектов, нарушающих социальную адаптацию пациента (например, ЭПС) или представляющих угрозу его здоровью (например, метаболические нарушения).

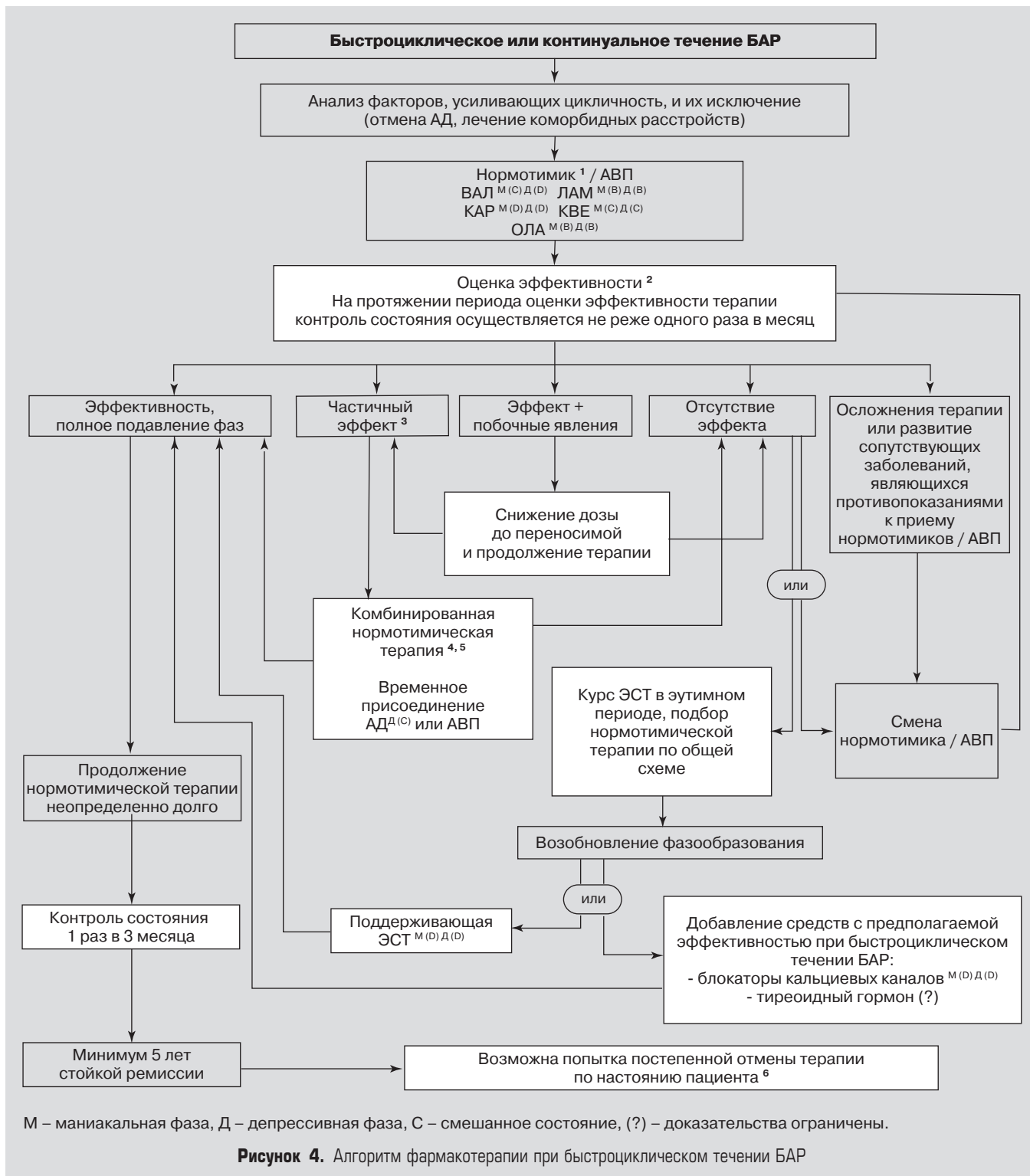
– Преждевременное прерывание терапии ранее чем через год от ее начала в связи с отсутствием эффекта в первые месяцы лечения.

– Необоснованная отмена нормотимика при развитии рецидива и необходимости его купирования, в случае если срок для оценки эффективности назначенного нормотимика не истек и (или) не достигнута его оптимальная профилактическая доза. Внезапное прекращение профилактической терапии нормотимиками может привести к ухудшению течения и прогноза заболевания – к формированию БЦ, развитию смешанных состояний, увеличению тяжести обострений и суицидальной активности, терапевтической резистентности.

– Резкая отмена нормотимика в случае решения о прекращении терапии или переходе на другой препарат.

– Необоснованное длительное использование АД после купирования депрессивной фазы и в период профилактической терапии.

– Использование трициклических АД (за исключением случаев терапевтической резистентности), длительное применение АПП (ввиду большой уязвимости больных БАР для неврологических побочных эффектов, низкой комплаентности и возможного депрессогенного эффекта такой терапии).



Примечания:

1. Выбор нормотимика проводится с учетом большей эффективности антиконвульсантов по сравнению с ЛИ при БЦ, исходя из особенностей течения заболевания и соматоневрологического состояния пациента. Если пациенту уже был назначен какой-либо нормотимик при купировании фазы, целесообразно продолжить его применение.

При БЦ с преобладанием маниакальных фаз или при недостаточной эффективности первоначально назначенного нормотимика для контроля маниакальных фаз предпочтение должно отдаваться ВАЛ и ЛИ. Учитывая недостаточную эффективность ЛИ при БЦ, но в то же время его очевидную эффективность при купировании МС, в комбинированной схеме ЛИ должен применяться с антиконвульсантами. При недостаточной эффективности комбинированной терапии нормотимиками целесообразно введение в схему АВП (ОЛА, КВЕ) или блокаторов кальциевых каналов.

При БЦ с преобладанием депрессивных фаз предпочтение должно отдаваться КАР и ЛАМ. При недостаточной эффективности нормотимиков возможно добавление в схему тиреоидного гормона или АВП (КВЕ). При развитии очередной депрессивной фазы и установленной неэффективности нормотимиков для ее купирования возможно использование СИОЗС с отменой после купирования депрессивной симптоматики.

2, 3, 4, 5, 6 – см. комментарии к рис. 3 «Алгоритм профилактической (противорецидивной) фармакотерапии БАР».

Список основных библиографических источников, использованных при разработке алгоритмов

1. Александров А.А. Принципы терапии биполярной депрессии // Вестник БПА. – 2006. – № 12. – С. 45–55.
2. Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике / Под ред. А.М. Вейна, С.Н. Мосолова / С-П.: Медицинское информационное агентство, 1994. – 328 с.
3. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / Под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, – 2012. – С. 491–623.
4. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и терапия / Под ред. С.Н. Мосолова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 384 с.
5. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике депрессии при биполярном расстройстве. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13., – № 4. – С. 106–113
6. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Клинические рекомендации по терапии депрессии при биполярном расстройстве // Современная терапия психических расстройств. – 2007. – № 3. – С. 71–80.
7. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Соли лития и антиконвульсанты при профилактической терапии рецидивов биполярного аффективного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2012. – № 4. – С. 2–12.
8. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Обзор рандомизированных контролируемых исследований атипичных антипсихотиков при длительной терапии биполярного аффективного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 1. – С. 2–11.
9. Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность профилактического применения карбоната лития, карбамазепина, вальпроата натрия при аффективных и шизоаффективных психозах // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1991. – № 4. – С. 78–83.
10. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Клинические рекомендации по терапии маниакальных и смешанных состояний при биполярном расстройстве // Современная терапия психических расстройств. – 2007. – № 4. – С. 33–46.
11. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Клинические рекомендации по терапии быстротечного течения биполярного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2008. – № 1. – С. 38–46.
12. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Клинические рекомендации по фармакотерапии рецидивов биполярного расстройства. Часть 1 // Современная терапия психических расстройств. – 2008. – № 2. – С. 42–46.
13. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Клинические рекомендации по фармакотерапии рецидивов биполярного расстройства. Часть 2. // Современная терапия психических расстройств. – 2008. – № 3. – С. 44–57.
14. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Профилактическое применение антиконвульсантов при фазопротекающих эндогенных психозах (сравнительное изучение карбамазепина, вальпроата натрия и солей лития) // Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. – С-П. – 1994. – С. 72–128.
15. Новые достижения в терапии психических заболеваний / Под ред. С.Н. Мосолова. – М.: БИНОМ. – 2002. – 622 с.
16. Психофармакологические и противозипелитические препараты, разрешенные к применению в России / Под ред. С.Н. Мосолова. М.: БИНОМ, 2004, 301 с.
17. Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современная терапия депрессивной фазы при биполярном аффективном расстройстве // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – № 11. – Вып. 2. – С. 72–81
18. Шафаренко А.А., Капилетти С.Г., Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость атипичных антипсихотиков при купировании маниакальных состояний в рамках шизоаффективного и биполярного расстройства // Социальная и клиническая психиатрия. – 2011. – № 3. – С. 58–66.
19. Bowden C.L., Mosolov S.N., Hranov L. et al. Efficacy of valproate versus lithium in mania and mixed mania: A randomized, open 12-week trial // International Clinical Psychopharmacology. – 2010. – Vol. 25. – № 2. – P. 60–67 (coauthors: et al.).
20. Chandrasena R., Dvoráková D., Lee S.I. et al. Intramuscular olanzapine and short-acting typical antipsychotics for the treatment of agitation: overall and regional results from the S046 study // International Journal of Clinical Practice. – 2009. – Т. 63. – № 8. – P. 1249–125.
21. Cipriani A., Barbui C., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis // Lancet. – 2011. – 9799. Vol. 378. – P. 1306–1315.
22. Fountoulakis K., Kontis D., Gonda X., Yatham L. A systematic review of the evidence on the treatment of rapid cycling bipolar disorder // Bipolar Disord. – 2013. – 2: Vol. 15. – P. 115–137.
23. Goodwin G.M. Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition – recommendations from the British Association for Psychopharmacology // J. Psychopharmacol. – 2009. – 4: Vol. 23. – P. 346 – 388.
24. Grunze H., Vieta E., Goodwin G.M. et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder // World J Biol Psychiatry. – 2013. – Vol. 14. – P. 154–219.
25. Grunze H., Vieta E., Goodwin G.M., et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression // World J. Biol Psychiatry. – 2010. – 2: Vol. 11. – P. 81–109.
26. Grunze H., Vieta E., Goodwin G.M. et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the Treatment of Acute Mania // World J Biol Psychiatry. – 2009. – Vol. 10. – P. 85–116.
27. Malhi G., Taniou M., Berk M. Mania: diagnosis and treatment recommendations // Curr Psychiatry Rep. – 2012. – 6: Vol. 14. – P. 676–686.
28. Sienaert P., Lambrichts L., Dols A., DeFruyt J. Evidence-based treatment strategies for treatment-resistant bipolar depression: a systematic review // Bipolar Disord. – 2013. – 1: Vol. 15. – P. 61–69.
29. VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Bipolar Disorder in Adults [электронный ресурс] // US Department of Veterans Affairs / Department of Defense. – 2010. – URL: http://www.healthquality.va.gov/bipolar/bd_306_sum.pdf

Algorithms for biological treatment of bipolar affective disorder

S. Mosolov, E. Kostyukova, P. Alfimov, MD, A. Ushkalova, A. Shafarenko

SUMMARY. This publication provides algorithms for biological treatment of bipolar affective disorder, including algorithms of acute phases (mania, mixed states, depression) and algorithms of therapy alternating and rapid cycling course of the disease. Algorithms are presented in the form of schemes of step-by-step selection of therapeutic interventions depending on the degree of evidence of their effectiveness in clinical studies, as well as taking into account the possible variants of the effect in real clinical practice. Each scheme is provided with text explanations and data on the extent of evidence of the results of research regarding the effectiveness of drugs.

In the algorithms we used data of Russian and foreign literature (systematic reviews, meta-analyses) and clinical recommendations of international expert groups.

These algorithms were included in the clinical recommendation of the health Ministry of Russia for therapy of bipolar affective disorder. For practical psychiatrist these algorithms can be the guideline in the treatment of bipolar affective disorder.

KEY WORDS: algorithm, bipolar affective disorder, depression, mania, preventive therapy, rapid cycling.

CONTACT: profmosolov@mtu-net.ru

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 клиничко-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

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					

