

# Доктор Томас Шварц:

## «Я не думаю, что фармакогенетика позволит нам ставить диагнозы уже в ближайшем десятилетии, однако уже сейчас она позволяет прогнозировать эффективность применения психотропных средств у каждого конкретного больного»



Т. Шварц

Продолжение. Начало в №1, 2011 г.

**Продолжая образовательный проект «Единый мир психиатрии», предлагаем вниманию читателей вторую часть интервью с доктором Томасом Л. Шварцем (Thomas L. Schwartz) – профессором психиатрии и поведенческих наук кафедры психиатрии Государственного медицинского университета Северных территорий штата Нью-Йорк (State University of New York) в г. Сиракузы (США), директором психиатрического поликлинического сервиса для взрослых при университетской клинике. Заданные в ходе интервью вопросы касаются практических аспектов оказания помощи пациентам с конкретными нозологическими формами, применения различных классов психотропных лекарственных средств и внедрения перспективных научных разработок. Обсуждаются различия и проводятся параллели между отечественной и американской психиатрической практикой с целью достижения консенсуса в понимании и применении специалистами научно обоснованных подходов к лечению наиболее актуальных заболеваний и синдромов.**

– В последние годы в Украине некоторые специалисты говорят об успешном применении атомоксетина при тревожных расстройствах и обсессиях. Эффективность применения препарата объясняют высоким уровнем коморбидности этих расстройств. Прокомментируйте такую терапевтическую тактику.

– По атомоксетину накоплено большое количество данных, подтверждающих его эффективность при лечении РДВГ у детей и взрослых. FDA одобрила применение препарата в США по этим показаниям.

Атомоксетин – ингибитор обратного захвата норадреналина, который предположительно улучшает функциональное состояние дорсолатеральной префронтальной коры, улучшает внимание и концентрацию. Результаты специальных контролируемых исследований не продемонстрировали достоверных различий между действием этого препарата и плацебо на депрессивные и тревожные симптомы, поэтому мы не используем атомоксетин для лечения депрессии и тревоги.

Иногда клиницисты добавляют атомоксетин к СИОЗС, если последние не обеспечивают полной редукции депрессивных или тревожных симптомов и не позволяют достичь ремиссии. При комбинированной терапии двумя препаратами стимулируются норадренергическая и серотонинергическая системы одновременно. Клиническое действие такой комбинированной терапии очень схоже с применением СИОЗСН, например венлафаксина или дулоксетина. В большинстве случаев мы все же предпочитаем использовать один препарат, а не комбинацию, и, соответственно, отдаем предпочтение СИОЗСН.

– В последние годы атипичные антипсихотики все чаще применяются для лечения депрессии (чаще биполярной, но нередко и рекуррентной), а также обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР). Насколько обоснованной является такая практика?

– Атипичные антипсихотики используются в Америке прежде всего для лечения шизофрении и биполярной мании, кроме того, мы часто используем их как препараты выбора при депрессии, тревоге, агрессии, РДВГ, антисоциальном поведении и делирии.

В течение нескольких последних лет FDA официально одобрила применение некоторых антипсихотиков для лечения агрессии при аутизме, биполярной

мании в детском возрасте, детской шизофрении (рисперидона и арипипразола), биполярной депрессии (кветиапина, кветиапина XR и комбинации оланзапина/флуоксетина), для аугментации при униполярной депрессии (арипипразола, кветиапина XR, комбинации оланзапина/флуоксетина) (под аугментацией подразумевается добавление другого лекарственного вещества, которое само по себе не используется в качестве специфического препарата для лечения данного расстройства. – Прим. ред.).

Некоторые другие антипсихотики не продемонстрировали желаемого антидепрессивного эффекта, особенно при монотерапии. Для того чтобы понять это, необходимо рассмотреть некоторые базовые принципы фармакодинамического действия этих препаратов.

Все антипсихотики являются антагонистами D<sub>2</sub>-рецепторов, блокада которых уменьшает трансмиссию дофамина в лимбической системе и устраняет симптомы психоза или мании. Все атипичные антипсихотики характеризуются аффинностью к серотониновым 5HT<sub>2</sub>-рецепторам, блокада которых уменьшает риск возникновения экстрапирамидных симптомов.

5HT<sub>2A</sub>-антагонизм часто ассоциируется не только с ослаблением экстрапирамидных симптомов, но и с уменьшением активирующих побочных эффектов нейрорелептиков, таких как тревога и сексуальная дисфункция.

Антагонизм к серотониновым 5HT<sub>2C</sub>-рецепторам, превалирующий в рецепторном профиле действия некоторых антипсихотиков, приводит к улучшению качества сна, а также увеличивает количество норадреналина и дофамина во фронтальной коре. Такое усиление нейротрансмиссии моноаминов объясняет антидепрессивное действие кветиапина и зипразидона.

Некоторые антипсихотики аффинны к серотониновым 5HT<sub>1A</sub>-рецепторам и в этом схожи в своем клиническом действии с буспироном, который мы применяем для лечения генерализованного тревожного расстройства. Такими клиническими свойствами обладают кветиапин и арипипразол. Влиянием препаратов на пресинаптические 5HT<sub>1A</sub>-рецепторы объясняют их тимоаналептические и анксиолитические свойства.

Арипипразол также является относительно агонистом дофаминовых D<sub>3</sub>-рецепторов и при применении в невысоких дозах улучшает трансмиссию дофамина в коре мозга, вызывая редукцию

депрессивных симптомов. Быстрая титрация препарата ведет к более массивному по сравнению с другими одобренными FDA антидепрессантами ингибированию обратного захвата норадреналина, обеспечивая сильное тимоаналептическое действие.

– Прокомментируйте использование атипичных антипсихотиков для лечения ОКР.

– С моей точки зрения, использование атипичных антипсихотиков для лечения ОКР является обоснованным. Как я упоминал ранее, многие из нейрорелептиков второй генерации аффинны с различными серотониновыми рецепторами, а поскольку обсессии и компульсии зависят от дисфункции серотониновой системы, то, соответственно, эти препараты могут быть клинически эффективными. Если пациент не отреагировал на монотерапию высокими дозами СИОЗС и трициклических антидепрессантов, то следующим терапевтическим шагом может быть аугментация их действия атипичными антипсихотиками. Пока такая терапевтическая стратегия в Америке не получила одобрения FDA, но широко используется для лечения резистентных к лечению случаев ОКР.

– В Украине для лечения депрессий в последние годы широко используется мелатонинергический препарат агомелатин. Расскажите о своем опыте его применения. Насколько часто этот препарат применяется в США?

– Агомелатин одобрен для применения в Европе. В настоящее время в США этот препарат широко исследуется, но еще не появился в промоции. С точки зрения фармакодинамики это очень интересный препарат. Он является агонистом мелатонинергических (MT<sub>1</sub> и MT<sub>2</sub>) рецепторов и похож на препарат рамелтон, одобренный FDA для лечения бессонницы. Учитывая фармакодинамические особенности агомелатина, можно предположить, что этот препарат также является хорошим снотворным средством, главным образом способствующим засыпанию. Он не должен иметь значимых седативных и двигательных побочных эффектов и вызывать развитие зависимости. Агомелатин также является агонистом серотониновых 5HT<sub>2C</sub>-рецепторов, что в свою очередь способствует улучшению качества сна, делает его более глубоким.

Аффинность агомелатина к 5HT<sub>2C</sub>-рецепторам может приводить к

увеличению норадреналина и дофамина в фронтальной коре, что должно вызывать редукцию депрессивных симптомов. Я также думаю, что применение препарата должно сопровождаться низким риском возникновения сексуальных дисфункций, что является наиболее частой причиной прекращения приема СИОЗС и СИОЗСН.

Компания, владеющая правами на агомелатин в США, планирует предоставить этот продукт для возможного утверждения FDA не раньше 2012 года. Существовали определенные проблемы с доказательствами преимуществ препарата над плацебо в ходе контролируемых исследований. Получение таких доказательств очень важно для регистрации в США, поскольку регулирование циркадных ритмов не обязательно означает, что агомелатин имеет тимоаналептическое действие.

– Расскажите о резистентных к терапии депрессиях (РТД). Устанавливается ли такой диагноз в США? Какие терапевтические стратегии используются для преодоления терапевтической резистентности?

– Самое простое определение резистентной депрессии, распространенное в реальной клинической практике, предполагает случаи, при которых пациент не отреагировал на первичное психотерапевтическое лечение и последующую монотерапию антидепрессантом, а затем отреагировал на назначение дополнительного средства.

Однако я предпочитаю более стандартное определение РТД и понимаю под ней случаи, при которых пациенты не отреагировали на последовательное применение двух антидепрессантов, принадлежащих к разным классам препаратов, применявшихся в терапевтически эффективных дозах достаточно продолжительное, не менее 12 недель, время. Например, я бы квалифицировал депрессию как резистентную у пациента, который не отреагировал на терапию СИОЗС, а затем не отреагировал на СИОЗСН.

В США предложили использовать систему стадий для определения тяжести РТД, выделяя четыре уровня тяжести проявлений РТД, где четвертый уровень обозначает резистентность к множественным курсам тимоаналептической терапии.

В США FDA одобрила единственный препарат для лечения РТД – комбинацию оланзапина/флуоксетина. Также FDA одобрила использование имплантационного пейсмекера для стимуляции блуждающего нерва у пациентов, которые не отреагировали на терапию как минимум четырьмя антидепрессантами, и лечение посредством транскраниальной магнитной стимуляции для пациентов, не отреагировавших как минимум на один антидепрессант. И, конечно, в течение многих лет при РТД широко используется электросудорожная терапия.

Часто для достижения полной ремиссии используются комбинации препаратов.

Арипипразол и кветиапин XR одобрены FDA для аугментации и могут использоваться в тех случаях, когда пациент не отреагировал на монотерапию антидепрессантами. FDA одобрила множество стратегий аугментации, включая дополнительное назначение лития, тиреоидного гормона, бупропиона, L-метилфолата, S-аденозин метионина, бупропиона, кетамина и т.д. Для аугментации фармакологического лечения может также использоваться полный курс когнитивно-поведенческой или психодинамической терапии.

— Почему депрессия становится резистентной? Действие каких факторов приводит к тому, что при разных медицинских заболеваниях депрессия перестает реагировать на психотерапевтические вмешательства и терапию антидепрессантами?

— Я думаю, что важное значение имеют несколько групп факторов, таких как генетическая предрасположенность, социальные стрессы, к ним относятся бедность и нищета, особое значение имеют особенности личности, такие как психопатии или изменения, связанные с психической травмой. Если все три группы факторов будут иметь место у пациента с депрессией, то, скорее всего, депрессия будет характеризоваться резистентностью к терапии.

Существуют исследования, демонстрирующие, что если депрессия развивалась вследствие переживания множественных социальных стрессовых ситуаций на протяжении длительного времени, то мозг начинает реагировать на любые события, используя специфичный для депрессии когнитивный стиль. В таких случаях любой стресс способен будет приводить к развитию депрессивного эпизода.

Существуют также исследования, которые показали, что хронический стресс, тревога и депрессия могут нарушать нейропластичность мозга, вызывать нейродегенеративные изменения, атрофию некоторых нервных путей, нарушение взаимодействия между фронтальной корой и лимбическими нейронами анатомическими структурами. Нарушения нейропластичности мозга также могут лежать в основе РТД.

— Какие перспективы связаны с генетическими исследованиями в психиатрии? Используются ли фармакогенетические тесты в реальной психиатрической практике в США?

— Психиатрическая генетика является относительно молодой, но достаточно перспективной областью научных исследований. Я не думаю, что она позволит нам ставить диагнозы в ближайшем десятилетии, однако уже сейчас фармакогенетика позволяет прогнозировать эффективность применения психотропных средств у каждого конкретного больного.

Например, некоторые клиники используют генетическое тестирование печеночных ферментов, относящихся к системе цитохромов P450, что позволяет на основе научно обоснованных критериев определять, применение какого антипсихотика будет более эффективным и вызовет минимум побочных действий у каждого конкретного пациента. Такой фармакогенетический скрининг может предохранить пациента от выбора оптимального препарата путем неудачного последовательного назначения нескольких средств, к которым у него может быть генетически обусловленная нечувствительность или плохая переносимость.

Существуют исследования, которые демонстрируют, что определенные генетические маркеры могут быть ассоциированы

с невосприимчивостью или, наоборот, высокой чувствительностью к СИОЗС. Я думаю, что когда-нибудь в будущем мы сможем создать тест-системы, которые позволят определять, к какому антидепрессанту пациент будет восприимчив более чем на 80%. Это позволит повысить эффективность терапии.

Я также думаю, что в скором времени будут созданы скрининговые системы, позволяющие выявлять генетическую предрасположенность пациента к возникновению двигательных расстройств, например поздней дискинезии.

— Известный в Украине препарат налтрексон используется для фармакотерапии алкогольной, а в последние годы — опиоидной зависимости, есть опыт применения налтрексона при анорексии и булимии, особенно при привычной рвоте, при игровой зависимости. Прокомментируйте возможность применения препарата в психиатрической практике.

— Налтрексон был одобрен FDA в США для лечения алкогольной зависимости и особенно запоев. Идея состоит в том, что препарат блокирует реакцию опиоидных рецепторов на алкоголь и пациент не достигает эйфорического эффекта после его употребления. Существует инъекционная форма препарата, используемая один раз в месяц, которая позволяет решить проблемы, связанные с низким комплаенсом, и обеспечить длительную абстиненцию.

Также существуют данные, что налтрексон способствует уменьшению риска нанесения самоповреждений при пограничных расстройствах личности. Я думаю, что в любой ситуации, когда в основе поддержания расстройства лежит чувство эйфории или поощряющий эффект, налтрексон может оказаться полезным. К таким расстройствам можно отнести булимию, игровую и компьютерную зависимость, сексуальную зависимость, Интернет-зависимость и т.д.

— Насколько широко в США применяется психофармакотерапия зависимости от алкоголя? Какие препараты вы используете и с какой целью?

— Для лечения алкогольной зависимости в США мы по-прежнему широко используем модели «анонимных алкоголиков» и «мотивированного интервью». Обе модели определяют стадию готовности клиента к изменениям с психотерапевтической точки зрения, что позволяет правильно и своевременно использовать психотерапевтические интервенции и приблизить их к ремиссии.

Медикаментозная терапия также используется для лечения алкогольной зависимости. FDA одобрила использование дисульфирама, акампросата и налтрексона для облегчения состояния трезвости.

Дисульфирам помогает пациентам не пить, вызывая интенсивную тошноту и рвоту при употреблении алкоголя. Акампросат ослабляет нейротрансмиссию глутамата, что ведет к уменьшению тяги к алкоголю у пациентов с непродолжительным сроком трезвости, тем самым уменьшая потребность повторного употребления алкоголя. Налтрексон уменьшает чувство удовлетворения от употребления алкоголя и таким образом уменьшает повторное желание выпить. Иногда мы используем комбинацию этих препаратов для улучшения эффекта. Отношение к психофармакотерапии алкоголизма у разных психиатров различно. Некоторые специалисты используют эти препараты широко, другие не используют их совсем.

Подготовила **Марина Нестеренко**



# Эпонимические термины в неврологии

## 10 симптомов и рефлексов Бехтерева

**В неврологии эпонимические термины, произведенные от фамилий ученых, врачей или больных, составляют около 30% всего терминологического фонда. В номенклатуре симптомов и синдромов эпонимы часто служат источниками ошибок и путаницы. Нередко несколько различных симптомов называют по имени одного и того же автора. Например, насчитывается более 10 симптомов и рефлексов, названных по фамилии выдающегося русского невролога, психиатра, морфолога и физиолога нервной системы Владимира Михайловича Бехтерева (1857-1927).**

Этот ученый описал ряд физиологических и патологических рефлексов, симптомов и синдромов. Физиологические рефлексы Бехтерева позволяют определить состояние соответствующих рефлекторных дуг, а патологические отражают поражение пирамидных путей. Ниже приведен далеко не полный перечень рефлексов и симптомов Бехтерева с их описанием.

**Глазной (орбикалярный, надбровный) рефлекс Бехтерева** вызывают ударом неврологического молоточка по краю надбровной дуги или глазницы. Ответной реакцией является гомолатеральное или двустороннее сокращение круговой мышцы глаза. Относится к глубоким физиологическим периостальным рефлексам. Дуга рефлекса замыкается в продолговатом мозге (глазной нерв — чувствительное ядро — узел тройничного нерва — ядро лицевого нерва — двигательные волокна ствола лицевого нерва). При поражении в области покрывки стволовой части мозга (нарушение функции п. ophthalmicus и лицевого нерва) рефлекс выпадает. При надядерных поражениях рефлекс повышается на стороне, противоположной очагу. Описан В.М. Бехтеревым в 1901 г.

**Зрительный (парадоксальный) рефлекс Бехтерева** проявляется расширением зрачков при направлении светового пучка в глаза. Рефлекс наблюдают при спинной сухотке и прогрессивном параличе, он обусловлен ультрапарадоксальной реакцией зрительного анализатора на световые раздражители. Описан В.М. Бехтеревым в 1899 г.

**Оболочечный (скуловой) симптом Бехтерева** вызывают постукиванием молоточка по скуловой дуге. Перкуссия вызывает головную боль и сокращение мимических мышц (болеую гримасу). Симптом наиболее часто отмечают при локализации патологического очага в основании мозга. Он относится к группе менингеальных знаков и обусловлен реперкуссией болевых импульсов из зоны воспаленной мозговой оболочки в место нанесения удара, а также разностью порогов раздражения в местах окончания чувствительных рецепторов в оболочках и на периферии одного и того же нерва. Описан В.М. Бехтеревым в 1899 г.

**Нижнечелюстной (подбородочный) рефлекс Бехтерева** вызывают ударом молоточка по подбородку или предлагают обследуемому слегка приоткрыть рот, на нижние резцы кладут шпатель, конец которого он держит левой кистью. По участку шпателя, находящегося между зубами обследуемого и кистью, наносят удар молоточком. Рефлекс можно вызвать и другим способом. Врач кладет дистальную фалангу большого пальца своей левой кисти на подбородок обследуемого, который при этом держит рот слегка приоткрытым, а правой кистью наносит удар по этому пальцу сверху вниз. Рефлекс глубокий, периостальный. Ответной реакцией является сокращение всех жевательных мышц, вызывающее смыкание челюстей. Рефлекторная дуга: тройничный нерв, чувствительное ядро тройничного нерва, его двигательное ядро в мосту и двигательные волокна нижнечелюстного нерва. Рефлекс не отличается большим постоянством в норме и резко повышается при патологии. Двустороннее поражение пирамидного пути вызывает резкое усиление

рефлекса (псевдобульбарный паралич), иногда при этом отмечается клонус нижней челюсти. Российский врач А.В. Рыбалкин в 1886 г. осветил методику его вызывания, а В.М. Бехтерев в 1903 г. детально описал его механизм.

**Лопаточно-плечевой симптом Бехтерева** заключается в приведении и повороте кнаружи плеча в ответ на удар молоточком по медиальному краю лопатки. Рефлекс физиологический, дуга его замыкается на уровне IV-V шейных сегментов спинного мозга. Поражение пирамидного пути вызывает повышение рефлекса. Отсутствие рефлекса свидетельствует о поражении его дуги на уровне IV-V шейных сегментов. Описан В.М. Бехтеревым в 1900 г.

**Ладонный рефлекс Бехтерева** вызывают ударом молоточка по середине тыла кисти, в ответ на который отмечают сгибание всех фаланг II-V пальцев обследуемого. Наблюдается при поражении пирамидных путей и характеризуется большим постоянством. Относится к группе патологических рефлексов.

**Симптом большого пальца кисти Бехтерева** характеризуется тем, что при разгибании II-IV пальцев кисти, находящихся в состоянии контрактуры, происходит сгибание и приведение большого пальца кисти. Сгибание этих же пальцев приводит к разгибанию и отведению большого пальца. Симптом наблюдается при поражении пирамидных путей. Описан В.М. Бехтеревым в 1902 г.

**Симптом Бехтерева-Менделя (патологический стопный сгибательный рефлекс)** вызывают постукиванием молоточка по боковому краю стопы у основания III-IV плюсневых костей. Ответной реакцией является быстрое подошвенное сгибание II-V пальцев стопы. Симптом проявляется быстрее, когда обследуемый находится в положении лежа и нижние конечности его согнуты в тазобедренных и коленных суставах. Он хорошо выражен у больных с гипертонусом мышц, что отмечается при центральных парезах и параличах нижних конечностей. Относится к группе стопных патологических сгибательных рефлексов и свидетельствует о поражении пирамидного пути. Описан В.М. Бехтеревым в 1910 г.

**Бедренно-ягодичный симптом Бехтерева** заключается в том, что при ударе молоточком по большому вертелу бедренной кости сокращаются мышцы бедра. Отмечается при ишиасе и чаще всего обусловлен повышением тонуса мышц бедра и снижением порога возбудимости периферических анализаторов. Описан В.М. Бехтеревым в 1889 г.

**Защитный (укоротительный) рефлекс Бехтерева** заключается в синергичном тройном сгибании нижней конечности в тазобедренном, коленном и голеностопном суставах (тыльное сгибание стопы) в ответ на усиленное пассивное подошвенное сгибание пальцев или стопы. Относится к группе рефлексов защитного автоматизма, появляется очень рано при гемипарезе, гемиплегии после инсульта, указывает на центральный характер паралича. Описан В.М. Бехтеревым в 1906 г., а также французскими невропатологами P. Marie и C. Foix в 1910 г. Второе название — рефлекс Бехтерева-Мари-Фуа.

Малая медицинская энциклопедия. — М.: «Медицина», 1991-1996.

