

Проблемы раннего вмешательства в психоз: фармакологические и психосоциальные технологии

М.М.Денисенко

Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины, Харьков, Украина

В статье показано, что основными целями раннего вмешательства на современном этапе развития психиатрии являются предотвращение нейротоксичности, социотоксичности и прогрессирования психоза, что улучшает социальную интеграцию пациентов. Современные фармакологические технологии эффективной помощи пациентам с ранними и последующими проявлениями психозов базируются на применении новых лекарственных средств с известным и инновационным механизмом действия, а также препаратов с новыми формами введения. Эффект фармакотерапии может проявиться в полной мере лишь в сочетании с мероприятиями психосоциальной реабилитации. Эффективной моделью такой работы является мультидисциплинарная команда, осуществляющая раннее вмешательство в психоз с использованием психообразования, когнитивных и психосоциальных тренингов и социальной поддержки, что сопровождается снижением показателей госпитализации, улучшением приверженности терапии, уменьшением зависимости от психоактивных веществ, а также улучшением внутрисемейных отношений. Комплексное использование инновационных фармакологических и психосоциальных технологий позволяет оптимистически оценивать перспективы лечения психозов в целом, и шизофрении в частности.

Ключевые слова: первый эпизод психоза, продромальное состояние, фармакотерапия и психосоциальная реабилитация.

Problems of Early Interventions in Psychosis: Pharmacological and Psychosocial Technologies

M.M.Denysenko

Institute for Neurology, Psychiatry and Narcology of the NAMS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

The article discusses materials devoted to the problem of early intervention in psychosis which were presented on 22nd European Congress of Psychiatrists in Munich (Germany), 1-4 March, 2014. Considering contemporary stage of psychiatry development, the main purposes of the early intervention are prevention of neurotoxicity, sociotoxicity, and psychosis progress. This improves patients' social integration and reduces

a burden for the family and society. Modern pharmacological technologies of an effective aid for patients with early and subsequent manifestations of psychoses are based on application of new medications with a known mechanism of action and an innovative mechanism of action as well as medications with new routes of intake. The effect of pharmacotherapy might be fully revealed only in combination with psychosocial rehabilitative measures. An effective model for this work is a multidisciplinary team performing the early intervention in psychosis with usage of psychoeducation, cognitive and psychosocial trainings and social support. This is accompanied by a decreasing of indexes of hospital admissions, an increasing of adherence to the therapy, a reducing of substance dependence as well as an improvement of relations in family. An integral application of innovative pharmacological and psychosocial technologies allows evaluating optimistically perspectives for treatment of psychosis in total and schizophrenia particularly.

Keywords: first episode of psychosis, prodromal conditions, pharmacological therapy and psychosocial rehabilitation.

В статье изложены материалы, посвященные проблеме раннего вмешательства в психоз, которые были представлены на 22-м Европейском Конгрессе психиатров в г. Мюнхене (Германия), 1-4 марта 2014 г.

В этом аспекте были освещены новые подходы к фармакотерапии психозов в целом, и шизофрении в частности, а также наиболее эффективные стратегии психосоциальной реабилитации.

Освещая новые достижения в фармакотерапии шизофрении проф. W.Fleishhacker (Австрия) отметил, что эффективность раннего вмешательства обусловлена, с одной стороны, воздействием на этапе продрома, а с другой – развитием новых технологий лекарственных форм и психосоциальной реабилитации.

Было отмечено, что в III секции DSM-5 представлены критерии продромального психотического состояния, которые включают бредовые идеи, галлюцинации, дезорганизованную речь. Из перечисленных критериев может регистрироваться хотя бы один, слабой степени выраженности, но по частоте и степени тяжести привлекающий клиническое внимание.

Проявления продромального состояния должны отвечать следующим требованиям:

- Симптом(ы) должен присутствовать хотя бы один раз в неделю в течение предыдущего месяца.
- Симптом(ы) должен начаться или ухудшиться за последний год.
- Симптом(ы) должен значительно инвалидизировать и ухудшать качество жизни индивидуума, чтобы оправдать клиническое внимание.
- Симптом(ы) не объясняется другим психическим нарушением, включая депрессивное или биполярное расстройство с психотическими чертами, а также не должен приписываться физиологическому воздействию какого-либо вещества или быть проявлением другого медицинского состояния.
- Симптом(ы) никогда не отвечал критериям любого другого психотического нарушения.

Профессор W.Fleishhacker подчеркнул потенциальные преимущества вмешательств на продромальной стадии психоза, к которым отнес предотвращение нейротоксичности и социотоксичности, что позволяет ослабить прогрессирование болезни

(шизофрении) и уменьшить страдания пациента и его окружения. При этом доказанным является факт, что вмешательство с использованием антипсихотических средств, антидепрессантов, ω_3 -жирных кислот, когнитивно-бихевиоральной терапии и клинического мониторинга позволяет предотвратить переход продрома в манифестную стадию шизофрении [1–3].

В многочисленных исследованиях доказано снижение риска такой трансформации на 52 % при наличии ранней интервенции в течение 12 мес [7–9]. В то время как интервенция в течение 24–48 мес снижает риск перехода лишь на 35% [17].

Исследования, проведенные в группах высокого клинического риска, показывают, что с течением времени риск трансформации продрома в манифест возрастает (см. рисунок).

Как свидетельствуют представленные на рисунке данные, через 6 мес риск трансформации продрома в манифест составляет 18%, через год – 22%, через 2 года – 29%, а через 3 года – 36%.

Характеризуя новые фармакологические подходы докладчик условно разделил их на три группы:

- новые препараты с известным механизмом действия;
- новые препараты с инновационным механизмом действия (в виде монотерапии и дополнительного лечения);
- известные лекарственные средства с новыми формами введения:
 - оральные растворы, быстрорастворимые таблетки;
 - депонированные инъекции.

Среди новых лекарственных средств с известным механизмом действия были выделены азеналин, блонансерин, илоперидон, луразидон и пероспирон.

Среди развивающихся стратегий проф. W.Fleishacker выделил четыре группы препаратов.

К первой группе относятся препараты, влияющие на обмен дофамина:

- D_1 -антагонисты (SCH 39166-; NNC 01-0687-);
- D_1 -агонисты (дигидроксидин±);
- D_2 -парциальные агонисты (прамипексол±; кариразин+; OPC 34712);
- D_3 -антагонисты (ABT 925-);
- D_4 -антагонисты (финансерин-, сонепипразол-; L-745-, 870-).

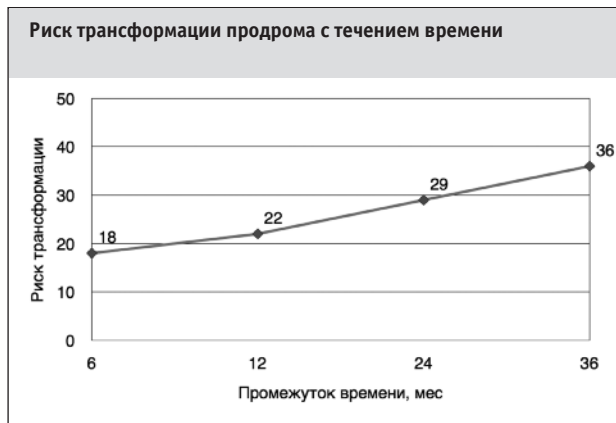
Во вторую группу входят препараты, воздействующие на серотониновые рецепторы (5HT):

- 5HT_{1A}-агонисты (тандоспирон, буспирон±);
- 5HT_{2A}-антагонисты (ритансерин+, M-100907±, SR 46349±);
- 5HT_{2A}-обратные агонисты (пиманвансерин+);
- 5HT_{2C}-агонисты (вабицасерин+);
- 5HT₃-антагонисты (ондансетрон+, АВТ-288-)
- 5HT₄-агонисты;
- 5HT₆-антагонисты (SB 742457).

Третья группа объединяет препараты, механизм действия которых связан с глутаматергическими рецепторами:

- Модуляторы глициновых рецепторов (глицин±, D-серин±, D-циклосерин±, D-аланин±);
- Ингибиторы транспорта глицина (саркозин±, битофергин±);
- Метаботропные агонисты глутамата (LY 2140023±);
- Метаботропные модуляторы глутамата;
- Ампакины (CX516-, фарамитор).

Четвертая группа лекарственных средств включает препараты с холинергическим механизмом действия



- α_7 -никотиновые агонисты (ДМХВ-А, EVP-6124+, тролизетрон, ТС-5619±);
- $\alpha_4\beta_2$ -никотиновые агонисты (варениклин-, AZD 3480-);
- Агонисты мускарина (ксаномелин+);
- Ингибиторы ацетилхолинэстеразы.

Пятая группа является сборной, объединяет препараты, имеющие различные мишени-рецепторы:

- Гистамин-3-антагонист/обратный агонист (питолизант, АВТ288, МК-0249);
- α_2 -агонист/антагонист (идазоксан+)
- СОМТ ингибиторы-катехол-о-метилтрансферазы (толкапон, энтакпон-);
- Каннабиоидные антагонисты (римонабант, SR 141716);
- ГАВАА позитивный модулятор (МК 0777±);
- Нейрокинин-3-антагонист;
- Агонист аденозина (аллопуринол-).

Среди стратегий развития фармакотерапии психозов внимание специалистов все более привлекают препараты косвенно влияющие на патогенез психозов. Эти препараты имеют различные механизмы действия:

- Антиоксиданты (эритропоэтин+, гинко +, N – ацетилцистеин+, камозин+)
- Противоспалительные агенты/антибиотики (миноциклин+, цефекоксид+);
- Нейростероиды/гормоны (эстроген+, тестостерон+, прегненолон+, дегидроэпиандростерон+, (ДНЕА));
- ω_3 -жирные кислоты (докозагексаеновая кислота (ДНА)±, эйкозапентаеновая кислота (ЕРА)±);
- Окситоцин+;
- Ингибиторы фосфодиэстеразы 10А (MP-10).

Новые формы введения лекарственных препаратов базируются на применении депо-антипсихотиков рisperидон-имплант, рisperидон замедленного высвобождения – 3 мес [4, 5].

Метаанализы исследований, посвященных противорецидивной эффективности антипсихотиков замедленного высвобождения по сравнению с оральными препаратами свидетельствуют в пользу депонированных препаратов, достоверно снижающих риск развития рецидива [13].

Высокая эффективность антипсихотиков замедленного высвобождения (LAIS) подтверждена многочисленными рандомизированными контролируемые исследованиями, «зеркальными» исследованиями и когортными исследованиями [6, 12].

Говоря о перспективах в докладе отмечена важность фармакогенетических исследований, позволяющих изучить варианты нейротрансмиттерных рецепторов и метаболических путей.

В заключении своего доклад профессор W.Fleishacker отметил, что несмотря на отсутствие на горизонте волшебной палочки, новые стратегии анти-

психотической терапии представляются многообещающими, открывающими новые перспективы лечения психозов и шизофрении.

В докладе I.Tarricone (Италия) была освещена проблема взаимосвязи первого эпизода психоза и миграции, базирующаяся на результатах проекта EUGEL-Stale (Европейская сеть изучения взаимодействия генов и окружающей среды). В исследовании за 5 лет приняли участие 7500 человек.

Результаты исследования показали, что у всех мигрантов вероятность возникновения шизофрении является более высокой (взвешенный относительный риск – 2,9) по сравнению с популяцией.

Применение психометрических шкал выявило, что у 5,7% обследованных 4 пункта шкалы GHQ-12 были выше нормативных значений, а у 19% показатели по шкале PSQ были позитивными. Установлено, что к факторам, которые ассоциируются с позитивными показателями PSQ, относятся: хронические заболевания; проблемы со здоровьем, которые возникли после миграции; проживание с родственниками и «пассивная» миграция.

Продромальные психотические симптомы выявляются у 5–10% населения и коррелируют с низким вербальным IQ, с низким уровнем образования, с проживанием в городах, употреблением каннабиоидов, с негативными жизненными событиями. Результаты проведенного исследования показали, что личный и семейный анамнез миграции являются важным фактором риска шизофрении. Также отмечается роль психосоциальных бедствий в этиологии данного заболевания.

Проблемы психосоциальной интервенции на ранних этапах психозов были освещены в докладе профессора M.Nordentoft (Дания).

Было подчеркнуто, что психосоциальные воздействия эффективны на различных этапах развития психозов:

1. В группах сверхвысокого риска развития психозов.
2. На этапе вмешательства в фазу нелеченного психоза для сокращения этого периода.
3. При лечении первого эпизода психоза [15].

Решающими элементами на всех этапах воздействия являются:

- вовлечение семьи;
- тренинг социальных навыков и когнитивных функций;
- применение когнитивно-бихевиоральной терапии;
- лечение коморбидных зависимостей от психоактивных веществ;
- поддержка в трудоустройстве;
- консультирование по режиму питания;
- физическая активность;
- отказ от курения [10, 11, 16, 18].

Вышеперечисленные подходы реализовались мультидисциплинарной командой «OPUS», которая проводила общинный уход; работу в психо-педагогических группах, состоящих из нескольких семей; тренировку социальных навыков [14].

В состав команды «OPUS» входили следующие специалисты: врач-психиатр, психиатрическая медицинская сестра, психолог, социальный работник, врач-трудотерапевт, специалист в области рынка труда и образования.

Такая мультидисциплинарная команда оказывает помощь пациенту как во время стационарного, так и во время амбулаторного лечения. Технологии наблюдения и поддержки базируются на гибкой периодичности контактов, включая визиты на дому.

Основой мультидисциплинарной работы является координация активности различных учреждений, вовлеченных в терапию пациента (учреждения общей практики, соматические отделения, кредиторы и социальные службы).

Важной составляющей психосоциальной работы с пациентом является вовлечение семьи. Данный раздел работы проводится с применением семинаров для родственников, сессий для отдельных семей, психообразовательных групп для различных семей (каждую 2-ю неделю на протяжении 1,5 лет).

Взаимодействие мультидисциплинарной команды с родственниками осуществляет на основе понимания того, что родственники являются близкими партнерами, которые могут оказать неоценимую помощь. Это взаимодействие является важным дополнительным ресурсом психосоциальной реабилитации.

С целью оценки эффективности мультидисциплинарного подхода было проведено исследование, в которое включили 547 пациентов (275 лечились командой OPUS, 272 – стандартными способами, длительность лечения составляла 2 года). Анализ эффективности проводился с использованием шкал SCAN (для клинической оценки нейропсихиатрических проявлений), SAPS (для анализа позитивных симптомов), SANS (для оценки негативных симптомов), GAF (для оценки функционирования), шкала оценки качества жизни Lancashire, опросник удовлетворения BACS (для оценки когнитивных функций). Также анализировались демографические данные, включая образование, трудоустройство и проживание.

Оценка результатов с использованием вышеперечисленных методов, а также анализ числа вышедших из исследования, зависимых от алкоголя и наркотиков, занятых коек в стационарах и дней в специализированных домах ухода показали преимущества мультидисциплинарного подхода перед традиционными методами, которые подтверждены статистически.

Значимым аргументом в пользу командной помощи является достоверное снижение показателей стресса у родственников пациентов, участвовавших в данной программе, основанное на улучшении взаимопонимания между ними.

В Дании работает 19 команд OPUS, осуществляющих раннее вмешательство в психоз и обслуживающих от 100 до 200 тыс населения.

Резюмируя представленные данные, следует отметить, что основными целями раннего вмешательства на современном этапе развития психиатрии являются предотвращение нейротоксичности, социотоксичности и прогрессирования психоза, что улучшает социальную интеграцию пациентов, уменьшает бремя семьи и общества.

Современные фармакологические технологии эффективной помощи пациентам с ранними и последующими проявлениями психозов базируются на применении новых лекарственных средств с известным механизмом действия и инновационным механизмом действия, а также препаратов с новыми формами введения. В основе синтеза новых лекарственных форм лежат фармакогенетические исследования.

Эффект фармакотерапии может проявиться в полной мере лишь в сочетании с мероприятиями психосоциальной реабилитации. Эффективной моделью такой работы является мультидисциплинарная команда, осуществляющая раннее вмешательство в психоз с использованием психообразования, когнитивных и психосоциальных тренингов и социальной поддержки, что сопровождается снижением

показателей госпитализации, улучшением приверженности терапии, уменьшением зависимости от психоактивных веществ, а также улучшением внутрисемейных отношений. Поддержка семьи в современных реабилитационных стратегиях рассматривается в качестве важного резерва психосоциальной реабилитации.

Комплексное использование инновационных фармакологических и психосоциальных технологий позволяет оптимистически оценивать перспективы лечения психозов в целом, и шизофрении в частности.

Литература

1. Addington J., Epstein I., Liu L., French P., Boydell, K.M., Zipursky R.B. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for individuals at clinical high risk of psychosis. *Schizophr. Res.* 2011; 125, 54–61.
2. Amminger G.P., SchKfer M.R., Papageorgiou K., Klier C.M., Cotton S.M., Harrigan S.M. et al. Long-Chain {omega}-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2010; 67 (2), 146–154.
3. Bechdorf A., Wagner M., Ruhrmann S., Harrigan S., Putzfeld, V., Pukrop R. et al. Preventing progression to first-episode psychosis in early initial prodromal states. *Br. J. Psychiatry.* 2012; 200, 22–29. trials: an update. *Contemp. Clin. Trials.* 2012; 28 (2), 105–114.
4. Adams C.E., Fenton M.K.P., Quraishi S., David A.S. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry.* 2001; 179: 290–299.
5. Leucht C. et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 2011; 127: 83–92.
6. McGlashan T.H., Zipursky R.B., Perkins D., Addington J., Miller T., Woods S.W. et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am. J. Psychiatry.* 2006; 163 (5): 790–799.
7. McGorry P., van Os J. Redeeming diagnosis in psychiatry: timing versus specificity. *Lancet.* 2013; 381 (9863), 343–345.
8. McGorry P.D., Nelson B., Phillips L.J., Yuen H.P., Francey S.M., Thampi A. et al. Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra-high risk of psychosis: Twelve-month outcome. *J. Clin. Psychiatry.* 2013; 74 (4): 349–356.
9. McGorry P.D., Yung A.R., Phillips L.J., Yuen H.P., Francey S., Cosgrave E.M., et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2002; 59 (10): 921–928.
10. Morrison A.P., French P., Parker S., Roberts M., Stevens H., Bentall R.P. et al. Three-year follow-up of a randomized controlled trial of cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk. *Schizophr. Bull.* 2007; 33 (3): 682–687.
11. Morrison A.P., French P., Walford L., Lewis S.W., Kilcommons A., Green J. et al. Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: randomised controlled trial. *Br. J. Psychiatry.* 2004; 185: 291–297.
12. Morrison P., French P., Stewart S.L.K., Birchwood M., Fowler D., Gumley I. et al. Early detection and intervention evaluation for people at risk of psychosis: multisite randomised controlled trial. *BMJ.* 2012; 344 (apr05 1): e2233.
13. Nitta M., Kishimoto T., Müller N. et al. Adjunctive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Schizophr Bull.* 2013; 39: 1230–1241.
14. Nordentoft M., Thorup A., Petersen L., Ohlenschlaeger J., Melau M., Christensen T.Ø. et al. Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder for first-contact patients included in the OPUS trial. A randomized clinical trial of integrated treatment and standard treatment. *Schizophr. Res.* 2006; 83 (1): 29–40.
15. Preti A., Cella M. Randomized-controlled trials in people at ultra high risk of psychosis: a review of treatment effectiveness. *Schizophr. Res.* 2010; 123: 30–36.
16. Van der Gaag M., Nieman H., Rietdijk J., Dragt S., Ising K., Klaassen R.M.C. Cognitive behavioral therapy for subjects at ultra-high risk for developing psychosis: a randomized controlled clinical trial. *Schizophr. Bull.* 2012; 38 (6): 1180–1188.
17. Van der Gaag M., Smit F., Bechdorf A. et al. Prevention a first episode of psychosis: Meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophr. Res.* 2013; 149: 56–62.
18. Wykes T., Steel C., Everitt B., Tarrier N. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor. *Schizophr. Bull.* 2008; 34 (3): 523–537.

Сведения об авторах:

Денисенко М.М. – к.м.н., старший научный сотрудник отдела неотложной психиатрии и наркологии, Институт неврологии психиатрии и наркологии НАМН Украины, Харьков, Украина