

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРЕВЕНЦИЯ СУИЦИДАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С БИПОЛЯРНОЙ ДЕПРЕССИЕЙ.

СООБЩЕНИЕ 2: ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИПСИХОТИКОВ

Л.Н. Юрьева, А.И. Мамчур

ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины, г. Днепропетровск, Украина

Контактная информация:

Юрьева Людмила Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, академик АН ВО Украины. Место работы и должность: заведующая кафедрой психиатрии факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины». Адрес: 49015, Украина, г. Днепропетровск, ул. Бехтерева, д. 1. Телефон: +380-675622566, e-mail: lyuryeva@a-teleport.com

Мамчур Александр Иосифович – кандидат медицинских наук. Место работы и должность: ассистент кафедры психиатрии факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины». Адрес: 49015, Украина, г. Днепропетровск, ул. Бехтерева, д. 1. Телефон: +380-984112241, e-mail: malexan@i.ua

В статье отражены подходы к реализации фармакотерапевтических стратегий превенции суицидальных проявлений у больных с биполярной депрессией. Описаны особенности назначения современных антипсихотиков и даны практические рекомендации по их применению в качестве монотерапии и в составе комбинированного лечения у больных с депрессивным эпизодом биполярного аффективного расстройства.

Ключевые слова: суицид пациента, биполярная депрессия, фармакологическая превенция суицидальных проявлений, применение современных антипсихотиков.

Клинико-психопатологические особенности биполярной депрессии (БД) или периоды депрессии у больных биполярным аффективным расстройством (БАР), как было показано нами ранее, требуют особых, более тонких подходов к диагностике и потенциально наиболее суицидоопасны [1]. Адекватная терапия, обеспечивающая превенцию и купирование суицидальных тенденций у этих пациентов, может быть реализована только при использовании различных стратегий лечения, включающих использование монотерапии антидепрессантами (АД), нормотимиками, антипсихотиками (АП) или их комбинации [1, 2].

Современные АП, несмотря на название, являются универсальными психофармакологическими средствами и используются, в том числе, для купирования депрессивной симптоматики, актуальных суицидальных тенденций, обеспечивают надежное профилактическое и противорецидивное действие у больных с БД [3-11]. Естественно, что упомянутые клинические эффекты следует ожидать от применения лишь некоторых лекарственных препаратов, прежде всего от антипсихотиков второго поколения.

Согласно рекомендациям, основанным на данных доказательной медицины, препаратами

первого выбора для лечения БД в качестве монотерапии являются кветиапин и амисульприд [9-11], однако их применение далеко не всегда обеспечивает достаточный терапевтический эффект. Применение АП первого поколения (АП-1, традиционных нейролептиков или конвенционных) для лечения депрессий, хотя и имеет низкий уровень доказательности, однако основано на эмпирическом опыте нескольких десятилетий использования в психиатрии. Практическое значение, на наш взгляд, для лечения БД среди АП-1 имеют лишь левомепромазин, тиоридазин и хлорпротиксен, о чем указывали ещё старые авторы, описывающие их «антидепрессивный» эффект [2, 6]. Эти препараты хорошо известны многим поколениям отечественных психиатров, поэтому мы не будем останавливаться на обсуждении конкретных дозировок и способах их титрации. Следует рассматривать лишь принципы их практического применения. В первую очередь, следует заметить, что вышеуказанные препараты вряд ли будут использованы в качестве монотерапии БД. Их применение оправдано непродолжительное время в комбинированной терапии ажитации, нарушений сна и для купирования галлюцинаторно-бредовой симптоматики, несоответствующей настроению. Левомепро-

мазин, а особенно хлорпротиксен (но не тиоридазин из-за потенциальной кардиотоксичности), хорошо зарекомендовали себя у пожилых (старше 65 лет) пациентов. Это важно, так как исследований с применением АП у пожилых в рамках современной доказательной медицины проводилось недостаточно, а работы с их применением у пожилых больных БД в доступной нам литературе не найдены. Применение других АП-1 у больных депрессией с суицидальными тенденциями при БАР, на наш взгляд, нецелесообразно, так как может приводить к формированию терапевтической резистентности, фармакогенной депрессии, ухудшению состояния больных и являться реактивным моментом для формирования психогенных суицидальных тенденций, о чем будет отмечено ниже.

Истинным тимоаналептическим действием обладают так называемые «переходные антипсихотики» (то есть занимающие промежуточное положение между АП-1 и АП-2) – флупентиксол и сульпирид. Однако их применение у больных депрессией, даже в невысоких дозах, может вызывать появление экстрапирамидной симптоматики, что препятствует их широкому применению у больных БД. Применение зуклопентиксола-акуфаз может быть оправдано эпизодически в качестве неотложной терапии (например, при меланхолическом раптусе или других проявлениях аутоагрессии). При этом следует помнить, что эта лекарственная форма не обладает мгновенным действием (как бензодиазепины) и обеспечивает надежный клинический эффект только через 24 часа [6]. Применение пролонгированных лекарственных форм у больных БД также нецелесообразно, так как может потенцировать суицидальное поведение.

Фармакогенные (нейролептические) депрессии у больных БАР чаще наблюдаются в случаях, когда ранее была ошибочно диагностирована шизофрения или другое психотическое расстройство. Как правило, нейролептические депрессии возникают после 2-3 месяцев терапии или на более поздних этапах лечения нейролептиками. Клиническая картина нейролептической депрессии характеризуется аффективными нарушениями, сочетающимися с различными проявлениями экстрапирамидного синдрома (симптомами паркинсонизма, акатизии, акайрии, тремором, оральными гиперкинезами и др.) [12].

В зависимости от доминирующих клинических проявлений описаны следующие варианты нейролептических депрессий: персеверирующая («назойливая») депрессия (Гурович И.Я., 1971), акинетическая депрессия (Van Putten T., May P., 1978), нейролептическая дисфория (Gerlach J., 2002) и другие. К специфическим особенностям нейролептической меланхолии на ранних этапах её развития относятся витальная тоска с явлениями психической анестезии, а также особый физикальный оттенок патологически сниженного аффекта с ощущением чуждости, непереносимости переживаемого состояния и обострённым чувством болезни. На более поздних этапах депрессивные расстройства приобретают характер анестетической меланхолии с преобладанием психической анестезии и инсомнии. Одновременно с депрессивными расстройствами (а иногда и раньше) нарастают явления «болезненной акатизии», при которых наряду с неусидчивостью, непреодолимым стремлением к движению возникают явления подавленности, тревоги и агитации. Наибольшую суицидальную опасность представляет нейролептическая дисфория, протекающая с двигательным беспокойством, тревогой с чувством внутреннего напряжения, эксплозивными реакциями, раздражительностью, суицидальными мыслями и действиями. В ряде случаев клиническая картина трансформируется в агитированную депрессию [13, 14].

Нейролептическая депрессия возникает, главным образом, при применении алифатических производных фенотиазина, реже – бутирофенонов и пиперазиновых производных фенотиазина. Алифатические производные фенотиазина (хлорпромазин и др.) повышают суицидоопасность (особенно при средних и высоких дозировках) в результате нейролептической депрессии, акатизии, «аффективной блокады». Пиперазиновые производные фенотиазина (трифлуоперазин, флуфеназин-депо и др.) и производные бутирофенона (галоперидол и др.) могут потенцировать суицидоопасные состояния, особенно во время развития острой акатизии, характеризующейся неусидчивостью, выраженной тревогой, мучительным ощущением безысходности, непреодолимым стремлением что-либо предпринять. Вероятность возникновения нейролептических осложнений (в том числе и острой акатизии) увеличивается в период изменения дозировок

препаратов, в том числе и при снижении доз нейролептиков, когда происходит изменение их концентрации в организме пациента. В связи с этим, назначение корректоров у пациентов с суицидоопасным состоянием обязательно [12].

Ранее нами были изучены и описаны особенности антисуицидальной активности рисперидона у пациентов с расстройствами шизофренического спектра (шизофрения и шизоаффективные расстройства), что позволило выявить отчётливую редукцию суицидальных тенденций практически у всех изученных больных в течение первых 4 недель от начала лечения, заметную редукцию клинических показателей по шкалам Гамильтона и PANSS, а так же улучшение показателей качества жизни в процессе терапии [1, 15].

При применении антипсихотиков 2-го поколения (АП-2, атипичных нейролептиков), депрессогенный эффект которых минимален, нейролептические депрессии развиваются крайне редко. Ещё в 1998 году одной из исследовательских групп в *Journal Clinical Psychiatry* было высказано мнение, что атипичные антипсихотики могут усиливать терапевтический эффект при депрессиях и уменьшать суицидальность (Kek R.E., Strakovski S.M., 1998). Согласно обобщенным данным атипичные антипсихотики, снижающие риск суицидального поведения, могут быть ранжированы следующим образом: первая линия – клозапин (доказано); вторая линия (первоочередная) – рисперидон, оланзапин, zipразидон; третья линия (отсроченная) – арипипразол, кветиапин, рисперидон пролонгированного действия, конвенционные депо [12].

Современные подходы к психофармакотерапии подразумевают доминирование принципа безопасности при назначении лечения конкретному больному. Для АП2 – это отсутствие или минимальная выраженность неврологических (прежде всего экстрапирамидных) нарушений; влияние на дефицитарные симптомы; коррекция когнитивного дефицита и коморбидных аффективных нарушений, а также нормотимическое действие. Эти клинические эффекты уже доказаны, либо изучаются в настоящее время для всех АП2. Тем не менее, применение АП2 связано с риском развития более выраженных, чем при применении АП1, побочных эффектов, таких как метаболический

синдром (в том числе риск развития сахарного диабета 2-го типа), эндокринные нарушения (пролактиновый синдром, влияние на функцию щитовидной железы) и кардиоваскулярные нарушения. При использовании оланзапина следует учитывать выраженность метаболических нарушений (прежде всего увеличения массы тела). Следует помнить, что при назначении клозапина высок риск развития агранулоцитоза. Помимо этого, клозапин, по нашим наблюдениям, чаще всего используют больные БД для реализации суицидальных намерений. Это связано с выраженностью его гипнотического эффекта (так называемая «легкая смерть во сне»), доступностью и дешёвизной генериков клозапина. В связи с этим назначение АП2 должно быть строго дифференцированным, с учетом высокого риска появления и развития вышеописанных нежелательных побочных эффектов.

В настоящее время особенности применения антипсихотиков для лечения БД постоянно изучаются, а рекомендации по их использованию дополняются и уточняются. Рекомендации по применению антипсихотиков для лечения острой депрессии у больных БАР 1-го типа следующие: первая линия – кветиапин, оланзапин плюс селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС); вторая линия – кветиапин плюс СИОЗС; третья линия – оланзапин; не доказано – монотерапия арипипразолом. Для лечения острой депрессии у больных БАР 2-го типа рекомендации достаточно размытые: первая линия – атипичные антипсихотики плюс антидепрессанты; вторая линия – zipразидон [9-11].

Последующий клинический опыт показал, что для лечения БД, в том числе с целью фармакологической превенции суицидальных проявлений у больных, хорошие результаты могут быть достигнуты при применении кветиапина как в качестве монотерапии, так и в составе комплексного лечения. При использовании кветиапина в дозах до 400 мг/сут (иногда до 600 мг/сут и выше, то есть тех, которые используют для лечения больных БД) нами корректоры нейролептической терапии не используются (за исключением переходного этапа при переходе с другого антипсихотика на кветиапин. Высокое сродство к альфа-1-адренорецепторам (A_1A) обеспечивает эффективность при депрессиях. Влияние на гистами-

новые рецепторы (1-й тип гистаминовых рецепторов (H_1) обуславливает гипнотическое действие и дневную сонливость у некоторых чувствительных пациентов). Данный побочный эффект минимизируется медленным титрованием при подборе дозы в начале лечения или ее корректировкой в процессе фармакотерапии за счёт реализации принципа минимальной достаточности. Кветиапин не вызывает повышения уровня пролактина в сыворотке крови. Наши наблюдения также не выявили значимых метаболических нарушений, в том числе неконтролируемого набора веса при применении кветиапина [4, 5, 7, 8, 16, 17].

Для лечения БД дозы кветиапина могут варьировать в очень широких пределах: от 25 до 600 мг/сут, что определяется степенью выраженности симптоматики, наличием или отсутствием сопутствующей терапии. Хороший эффект наблюдается также при наличии коморбидной симптоматики (соматоформные нарушения, психические и поведенческие расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ (ПАВ) и другое) [17]. Рекомендуемые диапазоны доз кветиапина являются ориентировочными и должны подбираться индивидуально. Чаще всего для больных БД лечение начинают с 25 мг, затем дозу ежедневно или через 2-4 дня повышают до терапевтической. В некоторых случаях целесообразно 3 или даже 4 приёма в период титрации для минимизации побочных эффектов или для поддержания стабильной концентрации препарата в крови в течение дня. Людям пожилого возраста назначают с осторожностью, особенно в начале курса лечения. Для пациентов этой группы начальная доза не должна превышать 25 мг/сутки. Дозу следует повышать на 25-50 мг ежедневно до достижения эффективной дозы, которая должна быть меньше (как правило, вдвое), чем у молодых пациентов. Для некоторых пациентов с повышенной чувствительностью, лечение начинают с дозы 25 мг/сут, повышая дозу ежедневно или 1 раз в 3 дня на 25-50 мг/сут за период до 2 недель и более. Согласно принципу «минимальной достаточности» при плохой переносимости индивидуальную эффективную дозу подбирают с особой тщательностью. Кветиапин хорошо зарекомендовал себя в комбинации с другими антипсихотиками, антидепрессантами, анксио-

литиками, нормотимиками и нейрометаболическими церебропротекторами. Заслуживает внимания влияние кветиапина на когнитивные функции: улучшение показателей внимания и обучения, усидчивости при интеллектуальной нагрузке и другое, что обеспечивает широкий спектр показаний для назначения, что является чрезвычайно важным компонентом терапевтического профиля в лечении БД.

Перспективным для лечения депрессии у больных БАР может быть применение зипразидона. Однако наш опыт не позволяет сделать однозначные выводы по его эффективности. Применение аripипразола, аzenапина, палиперидона (в том числе и палиперидона пальмитата) оправдано скорее у больных при маниакальном или смешанном аффективном эпизоде [9-11].

Оправданным при лечении БД является применение амисульприда, который обладает заметной антидепрессивной активностью. Он хорошо переносится больными при длительном приеме. Может быть использован в качестве монотерапии как препарат первого выбора или в составе комбинированной терапии не только БД, но и смешанных аффективных эпизодов БАР, в лечении мании (в том числе собственные наблюдения) и с целью профилактики рецидивов. При лечении БД, с учетом фармакологических свойств, лечение начинают с дозы 25-50 мг/сут. утром. В последующем дозу повышают на 25-50 мг/сут. ежедневно до 100-300 мг сут., иногда на 2 приема. Такая схема титрации обеспечивает хорошую переносимость и позволяет достигать быстрого клинического улучшения.

Таким образом, реализовать адекватную терапевтическую стратегию и обеспечить превенцию и купирование суицидальных тенденций у больных с депрессивным эпизодом БАР возможно при использовании современных антипсихотических препаратов в качестве монотерапии или в комбинациях с нормотимиками и антидепрессантами. Учёт психофармакологических особенностей каждого препарата позволит индивидуализировать тактику лечения для каждого конкретного больного и обеспечит надёжную фармакологическую коррекцию суицидальных проявлений у больных с биполярной депрессией.

Литература:

1. Юрьева Л.Н., Мамчур А.Й. Фармакологическая превенция суицидальных проявлений у больных с биполярной депрессией. Сообщение 1: диагностика и применение стабилизаторов настроения // Суицидология. – 2015. – Том 6, № 1 (18). – С. 18-24.
2. Расстройства аффективного спектра / В.Н. Краснов. – М.: Практическая медицина, 2011. – 432 с.
3. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и терапия / под. ред. С.Н. Мосолова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 384 с.
4. Иванов М.В., Мазо Г.Э., Рогачев С.В., Чомский А.Н., Южанинов В.Н., Шарова Е.М. Сероквель: перспективы и перспективы и опыт терапии маний при биполярных аффективных расстройствах // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2004. – № 4.
5. Кинкулькина М.А. Атипичный антипсихотик кветиапин при лечении острых психотических состояний у больных эндогенными заболеваниями – сравнительное исследование // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – № 5. – С. 232-235.
6. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М., «Восток», 1996. – 288 с.
7. Мосолов С.Н., Александровский Ю.А., Вовин Р.Я. и др. Новый атипичный антипсихотик сероквель: результаты российских клинических испытаний // Нейрон ревью: Информационно-образовательный бюллетень клинических нейронаук. – 2003. – № 1 (7). – С. 26-33.
8. Новый атипичный антипсихотик – сероквель (кветиапина фумарат): Медицинское издание / Под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Просветитель, 2000. – 48 с.
9. Bipolar Disorder / Lakshmi N. Yatham, Gin. S. Malhi. – Oxford university press, 2011. – 76 p.
10. Bipolar Psychopharmacotherapy – caring for the patient / edited by H. Akiskal and M. Tohen. – 2nd ed.-WILEY-BLACKWELL, 2011. – 520 p.
11. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013 / L.N. Yatham, S.H. Kennedy, S.V. Parikh [et al.] // Bipolar Disorder. – 2013. – № 15. – P. 1-44.
12. Юрьева Л.Н. Клиническая суицидология: монография. – Днепропетровск: Пороги, 2006. – 472 с.
13. Gerlach J. Improving outcome in schizophrenia: the potential importance of EPS and neuroleptik dysphoria // Ann. Clin. Psychiat. – 2002. – Vol. 14 (1). – P. 47-57.
14. Gerlach J., Larsen E.B. Subjective experience and mental side-effects of antipsychotic treatment // Acta Psychiat. Scand. – 1999. – Vol. 395. – P. 113-137.
- Yur'eva L.N., Mamchur A.J. Farmakologicheskaya prevenciya suicidal'nyh proyavlenij u bol'nyh s bipolyarnoj depressiej. Soobshchenie 1: diagnostika i primenenie stabilizatorov nastroeniya // Suicidology. – 2015. – Tom 6, № 1 (18). – S. 18-24. (In Russ)
- Rasstrojstva affektivnogo spektra / V.N. Krasnov. – M.: Prakticheskaya medicina, 2011. – 432 s. (In Russ)
- Bipolyarnoe affektivnoe rasstrojstvo: diagnostika i terapiya / pod. red. S.N. Mosolova. – M.: MEDpress-inform, 2008. – 384 s. (In Russ)
- Ivanov M.V., Mazo G.E.H., Rogachev S.V., CHomskij A.N., YUzhaninov V.N., SHarova E.M. Serokvel': perspektivy i perspektivy i opyt terapii manij pri bipolyarnyh affektivnyh rasstrojstvah // Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva. – 2004. – № 4. (In Russ)
- Kinkul'kina M.A. Atipichnyj antipsihotik kvetiapin pri lechenii ostryh psihoticheskikh sostoyanij u bol'nyh ehndogennymi zabolevanijami – sravnitel'noe issledovanie // Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. – 2004. – № 5. – S. 232-235. (In Russ)
- Mosolov S.N. Osnovy psihofarmakoterapii. – M., «Vostok», 1996. – 288 s. (In Russ)
- Mosolov S.N., Aleksandrovskij YU.A., Vovin R.YA. i dr. Novyj atipichnyj antipsihotik serokvel': rezul'taty rossijskih klinicheskikh ispytanij // Nejrón revyu: Informacionno-obrazovatel'nyj byulleten' klinicheskikh nejronauk. – 2003. – № 1 (7). – S. 26-33. (In Russ)
- Novyj atipichnyj antipsihotik – serokvel' (kvetiapina fumarat): Medicinskoe izdanie / Pod red. S.N. Mosolova. – M.: Prosvetitel', 2000. – 48 s. (In Russ)
- Bipolar Disorder / Lakshmi N. Yatham, Gin. S. Malhi. – Oxford university press, 2011. – 76 p.
- Bipolar Psychopharmacotherapy – caring for the patient / edited by H. Akiskal and M. Tohen. – 2nd ed.-WILEY-BLACKWELL, 2011. – 520 p.
- Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013 / L.N. Yatham, S.H. Kennedy, S.V. Parikh [et al.] // Bipolar Disorder. – 2013. – № 15. – P. 1-44.
- Yur'eva L.N. Klinicheskaya suicidologiya: monografiya. – Dnepropetrovsk: Porogi, 2006. – 472 s. (In Russ)
- Gerlach J. Improving outcome in schizophrenia: the potential importance of EPS and neuroleptik dysphoria // Ann. Clin. Psychiat. – 2002. – Vol. 14 (1). – P. 47-57.
- Gerlach J., Larsen E.B. Subjective experience and mental side-effects of antipsychotic treatment // Acta Psychiat. Scand. – 1999. – Vol. 395. – P. 113-137.

15. Юрьева Л.Н., Мамчур А.И., Юрьев Е.Б. Исследование влияния терапии рисполептом на суицидальные проявления у психически больных // Український вісник психоневрології. – 2002. – Том 10. – Вып. 4 (33). – С. 91-95.
16. Смудевич А.Б. Спектр клинических эффектов кветиапина (сероквеля) в условиях крупного психиатрического стационара // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2003. Приложение № 2. – С.7–8.
17. Юрьева Л.Н., Мамчур А.И. Опыт применения кветирона в лечении соматоформных расстройств // Таврический журнал психиатрии. – 2010. – Том 14, № 1 (50). – С. 143-144.
- YUr'eva L.N., Mamchur A.I., YUr'ev E.B. Issledovanie vliyaniya terapii rispoleptom na suicidal'nye proyavleniya u psichicheski bol'nyh // Ukraïns'kij visnik psihonevrologii. – 2002. – Tom 10. – Vyp. 4 (33). – S. 91-95. (In Russ)
- Smulevich A.B. Spektr klinicheskikh ehffektov kvetiapina (serokvelya) v usloviyah krupnogo psichiatricheskogo stacionara // Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. – 2003. Prilozhenie № 2. – S.7–8. (In Russ)
- YUr'eva L.N., Mamchur A.I. Opyt primeneniya kvetirona v lechenii somatofornnyh rasstrojstv // Tavricheskij zhurnal psichiatrii. – 2010. –Tom 14, № 1 (50). – S. 143-144. (In Russ)

PHARMACOLOGICAL PREVENTION OF SUICIDAL MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH BIPOLAR DEPRESSION. MESSAGE 2: ESPECIALLY THE APPOINTMENT OF ANTIPSYCHOTICS

L.N. Yur'yeva, A. I. Mamchur

Dnepropetrovsk State Medical Academy, Ukraine

The article describes the approaches to the implementation of pharmacotherapeutic strategies of prevention of suicidal symptoms in patients with bipolar depression. The features of modern antipsychotics purpose and practical recommendations for their use as monotherapy and as part of combination therapy in patients with a depressive episode of bipolar disorder.

Keywords: patient suicide, bipolar depression, pharmacological prevention of suicidal symptoms, application of modern antipsychotics.