

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОГО РАССТРОЙСТВА

Н. Я. Оруджев, О. В. Поплавская

**Кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии с курсом психиатрии,
психиатрии-наркологии ФУВ ВолгГМУ**

Поиск эффективных методов терапии обсессивно-компульсивных расстройств (ОКР) остается одной из центральных задач современной психиатрии. Актуальность проблемы определяется не только большой распространённостью в структуре психической патологии (ОКР составляют 2–3 % в общей популяции), но и субъективной тяжестью переживаемого больным страдания, снижением качества жизни и социального функционирования. По данным ряда исследований, пациенты с ОКР составляют 1 % от всех больных, получающих лечение в психиатрических учреждениях [3, 4, 19].

ОКР относится к числу заболеваний, характеризующихся хроническим течением, по некоторым данным, у 65 % больных обсессивно-компульсивная симптоматика приобретает неблагоприятный, стойкий характер и обнаруживает резистентность к проводимой фармакотерапии [5, 7, 15].

Манифестация клинически очерченных проявлений ОКР в 50 % случаев приходится на возрастной интервал 10–24 года, в 80 % – до 35 лет. В 70 % случаев дебют расстройства связан со стрессовыми ситуациями. ОКР в равной степени может встречаться у мужчин и у женщин, однако у мужчин отмечается тенденция к более раннему дебюту, тяжёлой симптоматике, что значительно затрудняет дальнейшую социальную адаптацию, приобретение социальных связей, навыков, необходимой квалификации [9, 15].

Основными клиническими проявлениями данного психического расстройства являются обсессии (невольно появляющиеся, повторяющиеся, нежелательные мысли, образы, фантазии, сомнения, эмоциональные переживания и побуждения) и компульсии (стереотипные, утомительные, нередко ритуализированные действия или психические акты), осознаваемые пациентом как проявления болезненного состояния, воспринимаемые как бессмысленные, с чувством сильного внутреннего сопротивления.

Часто имеют место вегетативные симптомы тревоги, но, также характерны тягостные ощущения внутреннего или психического напряжения без очевидного вегетативного возбуждения. Несмотря на пестроту клинических проявлений, в ряду обсессивно-компульсивных расстройств выделяются очерченные симптомокомплексы и среди них навязчивые сомнения, контрастные навязчивости, навязчивый страх загрязнения (заражения), навязчивые действия [8, 9].

В разных исследованиях, базирующихся на факторном анализе, с постоянством выделяется 3–6 самостоятельных обсессивно-компульсивных синдромов (собирательство, обсессии агрессивного, сексуального, религиозного характера, обсессии чистоты, симметрии и порядка), из которых только состояния, определяющиеся компульсивным собирательством (хордингом), характеризуются этиологической, феноменологической и прогностической определенностью [14].

Существует тесная взаимосвязь между обсессивными симптомами, особенно обсессивными мыслями, и депрессией. У больных с ОКР часто наблюдаются депрессивные симптомы, а у больных, страдающих рекуррентным депрессивным расстройством, могут развиваться обсессивные мысли в течение депрессивных эпизодов. В обеих ситуациях, нарастание или снижение тяжести депрессивных симптомов обычно сопровождается параллельными изменениями в тяжести обсессивных симптомов [3, 8].

Согласно современной международной классификации болезней (ICD-10/МКБ-10), ОКР является самостоятельной категорией, относящейся к кластеру расстройств F.4x (F.42). Для точного диагноза, обсессивные симптомы или компульсивные действия, либо и те и другие должны иметь место наибольшее количество дней за период, по крайней мере, 2 недели подряд и быть источником дистресса и нарушения активности. Обсессивные симпто-

мы должны иметь следующие характеристики: они должны быть расценены как собственные мысли или импульсы больного; должна быть, по меньшей мере, одна мысль или действие, которым больной безуспешно сопротивляется, даже если наличествуют другие, которым больной более не сопротивляется; мысль о выполнении действия не должна быть сама по себе приятна (простое уменьшение напряженности или тревоги не считается в этом смысле приятным); мысли, образы или импульсы должны быть неприятно повторяющимися. Выполнение компульсивных действий не во всех случаях обязательно соотносится с конкретными навязчивыми опасениями или мыслями, а может быть направлено на избавление от спонтанно возникающего ощущения внутреннего дискомфорта и/или тревоги [10].

Работы последних лет свидетельствуют о том, что ОКР представляет собой спектр разнородных психопатологических состояний, которые далеко выходят за рамки собственно тревожных расстройств. Более того, генез и механизмы ОКР не определяются только стрессом и тревогой. Показатели встречаемости рассматриваемых нарушений в течение жизни у больных шизофренией также достаточно высоки: 30–60 %. Поэтому, в новой версии Международной классификации болезней МКБ-11, ОКР не должно рассматриваться исключительно в рамках категории невротических и связанных со стрессом расстройств [3].

ОКР – одна из труднокурабельных патологий, предусматривает комплекс лечебных воздействий, включающий наряду с психофармакотерапией, психотерапевтическое (когнитивно-бихевиоральная терапия) и общеукрепляющее лечение. Широко используют физиотерапевтические процедуры, ЛФК. Большое значение имеют социальные мероприятия, направленные на ликвидацию конфликтов, психических и физических перегрузок, травмирующих ситуаций, а также удаление больного из таких ситуаций. В большинстве случаев показано амбулаторное лечение, стационарирование больных проводится при выраженных расстройствах и нарушениях адаптации, для удаления больного из актуальной психотравмирующей ситуации, а также для подбора адекватной терапии при резистентных состояниях. До начала лечения необходимо исключить коморбидные психические расстройства, связь симптомов ОКР с

выраженной соматической или неврологической патологией, проверить комплаентность [2].

Медикаментозная терапия обсессивно-компульсивного расстройства проводится антидепрессантами, нейрорептиками, анксиолитиками. Исходя из современных представлений о природе и патогенетических механизмах ОКР – теории дисрегуляции метаболизма серотонина, многие исследователи постулируют применение медикаментов серотонинергического действия, в частности, трициклических антидепрессантов – ингибиторов обратного захвата серотонина (ИОЗС) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [4].

Трициклический антидепрессант – кломипрамин был первым антидепрессантом, показавшим свою эффективность при ОКР. Его эффективность была доказана по отношению к плацебо и другим несеротонинергическим антидепрессантам. Кломипрамин проявляет свой серотонинергический эффект путем блокады пресинаптического переносчика серотонина. Существует также норадренергическая активность, реализующаяся путем торможения обратного захвата норэпинефрина и антагонистического действия на гистаминовые, мускариновые, альфа-1-адренергические и 5-HT-2 серотонинергические рецепторы. Последние ответственны за некоторые нежелательные эффекты этого препарата, что побуждает назначать кломипрамин во вторую очередь после препаратов из группы СИОЗС. Несмотря на то, что в некоторых обобщающих публикациях предполагается, что эффективность кломипрамина выше, чем при использовании селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [2, 4, 5].

В соответствии с решением Пленума Правления Российского Общества Психиатров (РОП), прошедшего в сентябре 2012 г. в Казани, секция биологической терапии начала проект по разработке и обсуждению алгоритмов биологической терапии основных психических заболеваний, составленных на основе анализа клинических исследований, выполненных в соответствии с принципами доказательной медицины, систематических обзоров и мета-анализов, а также клинических рекомендаций, предлагаемых международными психиатрическими ассоциациями и национальными психиатрическими обществами (Всемирная федерация

обществ биологической психиатрии, Всемирная психиатрическая ассоциация, Европейская психиатрическая ассоциация и др.).

Первый из разработанных алгоритмов, посвященный биологической терапии обсессивно-компульсивного расстройства, опубликован на веб-сайте Российского Общества Психиатров (psychiatr.ru), а также на веб-сайте журнала «Современная терапия психических расстройств» (<http://psypharma.ru/>).

На первом этапе алгоритма рекомендуется в первую очередь использовать серотонинергические антидепрессанты, в дозах, превышающих суточные количества тех же лекарственных средств, назначаемых при депрессиях. Монотерапия одним из пяти СИОЗС (эсциталопрам – 10–20 мг/сут., флувоксамин – 100–300 мг/сут., парокситин – 40–60 мг/сут., сертралин 100–300 мг/сут., флуоксетин – 40–60 мг/сут.) в течение 8–12 недель.

В открытом исследовании пациенты, которые не отвечали на эсциталопрам 20 мг/сут., показали улучшение после увеличения дозировки (максимально 50 мг/сут.).

ОКР требует длительного лечения. В исследованиях долгосрочной терапии и профилактики рецидивов эсциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин и кломипрамин, превосходили плацебо. Продолжение терапии СИОЗС защищает пациентов от рецидива. В случае прекращения приема препарата, восстановление лечения после рецидива может быть связано с более низкой эффективностью терапии. Приблизительно у 40 % пациентов с ОКР, лечившихся СИОЗС, не достигалось полной ремиссии, и сохранялись существенно выраженные симптомы [2, 8, 11].

При отсутствии эффекта рекомендуется уточнить диагностику и исключить ятрогенные причины неэффективности, среди которых основными являются недостаточная дозировка и неадекватная продолжительность терапии. В случае истинной неэффективности или интолерантности к первому курсу, согласно алгоритму, следует перейти ко второму этапу – монотерапии кломипрамином в дозе 150–300 мг/сут., или другим СИОЗС первой линии или циталопрамом (20–60 мг/сут.) так же в течение 8–12 недель. Для усиления терапевтического эффекта допустимо внутривенное введение кломипрамина в течение 10–14 дней (в стационарных условиях с мониторингом сердечно-сосу-

дистых функций) с последующим переходом на пероральный прием. При достижении эффекта, продолжать монотерапию минимум 1 год в прежних или чуть меньших дозах (для кломипрамина поддерживающая доза может быть значительно ниже лечебной).

Кломипрамин является мощным и хорошо испытанным средством лечения ОКР, однако СИОЗС сопоставимы с ним по эффективности и обладают лучшей безопасностью и переносимостью. Кломипрамин противопоказан больным с закрытоугольной глаукомой, гипертрофией предстательной железы, аритмией и колебаниями АД.

Антиобсессивная активность других трициклических антидепрессантов – амитриптилина, имипрамина (мелипрамина), дезметилмипрамина (пертофрана), особенно при терапии навязчивостей, обнаруживающих устойчивость к психофармакотерапевтическому воздействию, не высока, в ряде случаев возможно утяжеление симптоматики.

При неэффективности описанных методов необходимо перейти к третьему этапу – комбинированной терапии в течение 8–12 недель комбинациями ИОЗС и антипсихотиков второго поколения (арипипразол, рисперидон, оланзапин, в меньшей степени кветиапин в среднетерапевтических дозах) или комбинацией ИОЗС и антипсихотиков первого поколения (галоперидол в небольших дозах до 5 мг/сут.). Применение классических (типичных) нейролептиков, за исключением небольших доз галоперидола, является ошибкой фармакотерапии при ОКР, т. к. высок риск побочных явлений. Экстрапирамидные нарушения, возникающие при приеме дофаминовых блокаторов, могут усиливать моторные навязчивости, возможны нежелательные соматотропные эффекты, обострение вегетативной составляющей обсессивного синдрома. Нейролептические средства показаны при фобиях (мизо-, агорафобия), сопровождающихся сложной системой защитных ритуалов, при отвлеченных навязчивостях, реализующихся преимущественно в идеаторной сфере (навязчивое мудрствование, навязчивый счет, навязчивое разложение слов на слоги и т. д.), при сочетании навязчивостей с бредовыми (идеи ущерба, отношения, преследования) или кататоническими образованиями [8].

ОКР в рамках шизофрении до настоящего момента редко становятся предметом

пристального клинического внимания, несмотря на то, что они объединяют широкий пласт проблем, связанный с их диагностикой, квалификацией, выявлением закономерностей динамики и терапией. При ОКР в рамках расстройств шизофренического спектра рекомендуется добавление антипсихотиков, преимущественно атипичных, на более раннем этапе терапии.

Исследование проведенное Д. В. Ястребовым [11] показало, что рisperидон (ридонекс) является высокоэффективным препаратом для лечения большинства тревожно-обсессивных расстройств при шизофрении, назначение его в дозе 2–4 мг/сут. позволяет добиться равномерного воздействия на весь спектр обсессивных нарушений без необходимости комбинирования с препаратами других классов.

Также признаны эффективными методы усиления серотонинергической нейротрансмиссии (добавление к кломипрамину L триптофана или лития, а также сочетанная терапия кломипрамином и СИОЗС). При использовании одной из таких комбинаций необходим тщательный мониторинг состояния пациента, т. к. возможно развитие серотонинового синдрома. Вместо комбинированной терапии на третьем этапе возможно использование альтернативного метода – переход на монотерапию НаССА (норадренергическим и специфическим серотонинергическим антидепрессантом) миртазапином в дозе 30–60 мг/сут. в течение 8–12 недель.

В случае достижения терапевтического эффекта рекомендуется длительная терапия прежними ИОЗС с постепенной отменой средства, усиливающего серотонинергическую передачу, или длительная комбинированная терапия ИОЗС и антипсихотиков второго или первого поколения.

При неэффективности мероприятий третьего этапа разработчики алгоритма рекомендуют переходить к четвертому этапу, который включает нелекарственные методы терапии: транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС), глубокую стимуляцию мозга (ГСМ), электросудорожную терапию (ЭСТ), которая показана в особо тяжелых резистентных случаях, а также при наличии суицидальных мыслей и депрессии. Если нелекарственный метод оказался эффективным, в дальнейшем проводится длительная монотерапия ИОЗС.

В случае неэффективности всех описанных мероприятий, согласно алгоритму, следует ди-

агностировать абсолютную терапевтическую резистентность и перейти к пятому этапу, который включает новые повторные курсы серотонинергической терапии, в том числе сочетанной, с большей продолжительностью и максимально переносимыми дозировками. На этом этапе можно рассмотреть возможность проведения нейрохирургического лечения.

Как правило, при ОКР эффективность терапии ниже, чем при других тревожных расстройствах. Для количественной оценки эффективности терапии можно использовать шкалу Y-BOCS (шкала Йела-Брауна для регистрации обсессивно-компульсивной симптоматики), шкалы оценки качества жизни и социального функционирования.

Из препаратов других психофармакологических классов, назначаемых в качестве антиобсессивных средств, можно отметить транквилизаторы (бензодиазепиновые транквилизаторы – клоназепам, альпразолам, хлордиазепоксид и др.), кратковременное применение которых рекомендуется для купирования выраженной тревоги. Используются препараты большинства химических групп (производные бензодиазепина, глицерола – мепробамат, дифенил метана – гидроксизин и др.). Наиболее часто используются производные бензодиазепина. К преимуществам производных бензодиазепина относятся быстрый эффект (особенно при парентеральном введении) и широкий спектр анксиолитической активности, низкая летальность при передозировке, незначительная нежелательная интеракция с психотропными и соматотропными препаратами. Такие транквилизаторы, как мепробамат и гидроксизин (атаракс), назначаются при субсиндромальных обсессивных расстройствах, изолированных фобиях. Преимущество этих препаратов – минимальная выраженность побочных эффектов, причем даже их длительное применение не влечет за собой формирования лекарственной зависимости. Наиболее эффективны производные бензодиазепина в случаях преобладания в структуре обсессивно-фобических расстройств соматовегетативных проявлений. Использование бензодиазепинов сопряжено с некоторыми ограничениями, обусловленными возможностью возникновения признаков лекарственной зависимости. Иногда при перерыве курса терапии или попытках завершения лечения бензодиазепинами обнаруживаются

признаки синдрома отмены (тревога, бессонница, астения, головные боли, учащенное сердцебиение, потливость, тошнота, потеря аппетита, парестезии, мышечные подергивания, в редких случаях – судороги). Учитывая возможность возникновения явлений лекомании, производные бензодиазепа не рекомендуются назначать лицам, страдающим наркоманией, склонным к злоупотреблению психоактивными веществами и алкоголем. Во избежание возникновения синдрома отмены или обострения симптоматики основного заболевания лечение бензодиазепинами (при длительном их применении) завершается постепенно, с редукцией суточной дозы препарата на протяжении недель, иногда – месяцев. Чаще всего производные бензодиазепа назначают в виде непродолжительных курсов, либо используют в комбинированной терапии, сочетая их с антидепрессантами или нейролептиками [9].

Эффективность СИОЗС флувоксамина, флуоксетина, пароксетина, сертралина и ТЦА кломипрамина подтверждена в исследованиях с детьми и подростками, страдающими ОКР.

В исследовании профилактики рецидивов пациентам с ОКР проводили открытое лечение эсциталопрамом в течение 16 недель, после чего ответившие на лечение были рандомизированы в группу плацебо или группу эсциталопрама. Пропорция пациентов, у которых развивался рецидив, была статистически значимо выше в группе плацебо [2].

Эсциталопрам (ленуксин) является наиболее селективным из антидепрессантов класса СИОЗС, так как практически не связывается с серотониновыми (5-НТ), дофаминовыми (D-1 и D-2), α -адренергическими, гистаминовыми, м-холинорецепторами, а также бензодиазепиновыми и опиатными рецепторами [15]. Повышая концентрацию нейромедиатора в синаптической щели, усиливает и пролонгирует действие серотонина на постсинаптические рецепторы. Антидепрессивный эффект обычно развивается через 2–4 недели после начала лечения, а максимальный противотревожный терапевтический эффект достигается примерно через 3 месяца после начала лечения. Эсциталопрам не вызывает значимого подавления активности основных изоферментов семейства цитохромов P 450 *in vitro*, в связи с чем маловероятно его вовлечение в клинически важные фармакокинетические лекарствен-

ные взаимодействия у пациентов [13]. Эсциталопраму присущ несколько иной, чем у других серотонинергических антидепрессантов, механизм действия: он взаимодействует не только с первичным местом связывания белка-транспортера серотонина, но и со вторичным (аллостерическим) местом, что приводит к более быстрой, мощной и стойкой блокаде обратного захвата серотонина за счет модулирующего влияния аллостерического связывания. Это позволило говорить об «аллостерической модуляции», усиливающей антидепрессивное действие, «двойном воздействии на серотонин» и выделении нового класса антидепрессантов – «аллостерических ингибиторов реаптейка серотонина» (АИРС) [1]. Определенные экспериментальным путем особенности действия эсциталопрама, вероятно, лежат в основе его клинического преимущества по сравнению с большинством других современных антидепрессантов.

Эсциталопрам и сертралин показали наилучший профиль переносимости, т. е. пациентам, получавшим эти препараты, реже отменяли терапию, чем больным, получавшим дулоксетин, флувоксамин, пароксетин, ребоксетин и венлафаксин [12].

В исследовании, проведенном A. Rase и A. Bose [16] было показано, что преждевременная отмена терапии эсциталопрамом из-за нежелательных явлений (НЯ) потребовалась только у 8,7 % пациентов. Наиболее типичным НЯ, послужившим причиной преждевременной отмены терапии, была тошнота (2,2 %). Ни одно из других НЯ не стало причиной преждевременной отмены у более 1 % больных. Серьезные НЯ зарегистрированы всего у 67 (1,2 %) из 5453 пациентов. Одно или более НЯ наблюдалось у 28,1 % пациентов общей выборки, 7 НЯ были зафиксированы у более 2 % больных общей выборки исследования. Большинство их (88,6 %) по степени тяжести оценивались как легкие или умеренные. Из числа пациентов в возрасте 60 лет и старше 12,9 % преждевременно выбыли из исследования вследствие НЯ. Различия в долях преждевременно выбывших из-за нежелательных явлений пациентов между подгруппами в возрасте до 60 лет и 60 лет и старше были минимальными. Не обнаруживалось декомпенсаций заболеваний у пациентов с соматической патологией. Чувство тревоги и нарушение сна,

наблюдаемые у некоторых пациентов в начале терапии, совпадали по времени с отчетливым проявлением стимулирующего эффекта препарата. Это можно рассматривать, как вторичное фармакологическое действие антидепрессанта, которое может реализоваться как в

виде одного из компонентов антидепрессивного терапевтического воздействия, так и в виде побочных эффектов. Таким образом, эсциталопрам является эффективным антидепрессантом с благоприятным профилем переносимости [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова Л. И., Олейчик И. В., Иванец Н. Н., и др. // Психiatr. и психофармакотерапия. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 48–53.
2. Банделло Б., Зохар И., Холландер Е., и др. // Современная терапия психических расстройств. – 2012. – Ч. 3. – № 2. – С. 38–44.
3. Бобров А. Е., Гомозова А. К. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т. 21, № 4. – С. 14–20.
4. Волель Б. А. Современные психофармакологические подходы в лечении обсессивно-компульсивных расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – № 3. – С. 104–106.
5. Джафари Н., Миллер Б., Шаров И. // Журн. неврол. и психiatr. им. С. С. Корсакова. – 2009. – № 7. – С. 99–103.
6. Захарова К. В., Ахапкин Р. В. // Неврология. Психиатрия. – 2010. – № 26.
7. Капилетти С. Г., Цукарзи Э. Э., Мосолов С. Н. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 18, № 1. – С. 42–46.
8. Психиатрия: национальное руководство / Под ред. Т. Б. Дмитриевой, В. Н. Краснова, Н. Г. Незнанова и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 100 с.
9. Тиганов А. С., Снежневский А. В., Орловская Д. Д. и др. Руководство по психиатрии. В 2-х / Под ред. А. С. Тиганова. – М.: Медицина, 1999. – Т. 2. – 712 с.
10. Чуркин А. А., Мартюшов А. Н. Практическое руководство по использованию МКБ-10 в психиатрии и наркологии. – М.: МегаПро, 2010. – 132 с.
11. Ястребов Д. В. Терапия обсессивных и тревожных расстройств у больных с непсихотическими формами шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. – 2012. – № 3. – С. 65–72.
12. Cipriani A., Furukawa T., Salanti G., et al. // Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis // The lancet. – Vol. 373, Is. 9665. – P. 746–758.
13. Lisa L. von Moltke, David J. Greenblatt, Gina M. Giancarlo, et al. // Drug Metab Dispos. – 2001. – № 29. – P. 1102–1109.
14. Mathews C. A. Phenomenology of obsessive-compulsive disorder // Oxford handbook of anxiety and related disorders / M. M. Antony, M. B. Stein (ed.). – Oxford: Univ. Press, 2009. – P. 56–64.
15. Owens M. J., Knight D. L., Nemeroff C. B. // Biol. Ps. – 2001. – № 50. – P. 345–350.
16. Rash A., Bose A. // Психiatr. и психофармакотерапия. – 2005. – Т. 7, № 6. – P. 356–363.
17. Rasmussen S. A., Eisen J. L. // J. Clin. Psychiatry. – 1994. – Vol. 55, Suppl. 10. – P. 5–10.
18. Weissman M. M., Bland R. C., Canino G. J., et al. The cross national epidemiology of obsessive-compulsive disorder // J. Clin. Psychiatry. – 1994. – Vol. 55, Suppl. 3. – P. 5–10.
19. Hollander E., Benzaquen S. Focus on obsessive compulsive spectrum disorders. – Amsterdam, 1997. – P. 33–44.

НЕЙРОСПИД: ВЗГЛЯД НЕВРОЛОГА

Я. Х. Бабушкин, О. В. Курушина, Н. В. Матохина

Кафедра неврологии, нейрохирургии с курсом медицинской генетики

Цель данной статьи восполнить недостаток информации у врачей общей практики, инфекционистов и особенно неврологов, по одной из важнейших современных проблем медицины СПИДу и, в частности, по основным вопросам касающимся поражения нервной системы при нём.

Клинические неврологические проявления имеют 70 % ВИЧ-инфицированных больных. Этот процент поражения нервной системы увеличивается до 90 % при патоморфологическом исследовании умерших от СПИДа. Нервная система может поражаться на всех