

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской
Федерации

Кафедра психиатрии и наркологии с курсом ПО

Зав. кафедрой: ДМН, Доцент М.А. Березовская

РЕФЕРАТ

На тему: Психофармакологическая резистентность

Выполнила: ординатор 2-го года

Гуралева М.С.

Красноярск, 2020

СОДЕРЖАНИЕ:

1. Резистентность в психиатрии.	3 стр.
2. Причины, механизмы и виды резистентности	3 стр.
3. Стратегии преодоления ЛР	9 стр.
4. Заключение	11 стр.
5. Список использованной литературы	13 стр.

1. Резистентность в психиатрии.

Резистентность в психиатрии означает сопротивление организма человека к лечению психического заболевания психотропными лекарственными средствами (антидепрессантами, нейролептиками, транквилизаторами).

Является частным случаем лекарственной резистентности (англ.)русск..

Выделяют следующие виды резистентности:

- *первичную истинную резистентность*, обусловленную клиническими факторами (прогнозируемая плохая курабельность по А. А. Недуве);
- *вторичную резистентность*, связанную с адаптацией к психофармакологическим средствам при их длительном применении;
- *псевдорезистентность*, связанную с неадекватной либо недостаточно интенсивной психофармакотерапией, проводимой без учёта характера психопатологической симптоматики, ведущего психопатологического синдрома и нозологии.

Последний вид резистентности встречается очень часто. В клинической практике нередко приходится также сталкиваться со смешанными формами резистентности, обусловленной и клиническими, и терапевтическими факторами.

Отдельный вид резистентности — так называемая *отрицательная резистентность*, при которой терапевтического эффекта нельзя добиться из-за повышенной чувствительности или *интолерантности* (непереносимости) к психофармакотерапии: применение адекватных доз психотропных средств невозможно из-за развития выраженных побочных эффектов.

Среди факторов потенциального риска развития резистентности традиционно выделяют генетическую отягощенность в отношении психической патологии, наличие коморбидных нарушений, а также применение малоэффективных схем фармакотерапевтической помощи. Последнее имеет в равной мере отношение как к нейрохимическим фармакодинамическим

процессам, так и к физиологическим механизмам, опосредующим формирование психических нарушений. Несмотря на очевидную актуальность проблемы, подходы к ее решению до настоящего времени ограничиваются преимущественно клиническими аспектами без учета данных проводимого фармакотерапевтического пособия как основного фактора развития лекарственной резистентности (ЛР).

2 Причины, механизмы и виды резистентности

Важнейшее понятие терапевтической резистентности – адекватность психофармакотерапии, поскольку примерно у половины больных, как показывают данные специальных исследований, именно с этой причиной связано формирование первичной терапевтической резистентности.

Что понимают под адекватной терапией? Речь прежде всего идет о *назначении лечения в соответствии с принятыми клиническими показаниями*, т.е. дифференцированный подход на основе правильной клинической диагностики и применение эффективной дозировки назначаемого психотропного средства. Однако на практике нередко используются более низкие сравнительно с рекомендуемыми дозы, в частности, из-за опасения побочных эффектов. В результате желаемый терапевтический эффект не достигается.

Следующее положение – *соблюдение достаточной длительности курса терапии* – также часто нарушается врачами, нередко проявляющими необоснованный оптимизм при становлении ремиссии или, напротив, пессимизм при отсутствии немедленного положительного эффекта от

назначенного антидепрессанта или антипсихотика, что влечет за собой преждевременную отмену психотропных средств. Необходимо иметь в виду, что механизм действия большинства препаратов включает рецепторную перестройку, на которую требуется определенная экспозиция действия препарата. Следует набраться терпения и дождаться развития клинического эффекта, непосредственным первичным проявлением которого, реализующимся в течение первых 2 нед терапии, является седация или психомоторная активация.

Следующее положение определения терапевтической резистентности состоит в том, что для суждения об отсутствии ответа на терапию необходимы данные о неэффективности не менее 2 последовательных курсов неодинаковых по механизму действия препаратов.

Систематика терапевтической резистентности позволяет подразделить отсутствие клинического эффекта психофармакотерапии на **первичную (истинную) резистентность**, связанную прежде всего с прогнозируемой плохой курабельностью состояния или неблагоприятным течением заболевания. К этой же категории можно отнести и отсутствие эффекта, связанного с другими биологическими, в том числе и генетически детерминированными факторами, когда больные не реагируют на те или иные группы психотропных средств в силу пониженной чувствительности определенных нейрорецепторов.

Следующий тип резистентности определяется как **вторичная резистентность**. Этот вариант не является собственно резистентностью, а отсутствие эффекта от применяемого лечения развивается по мере увеличения его длительности и связано с развитием так называемого

феномена адаптации к психофармакотерапии, особенно при ее шаблонном применении.

Наконец, большинство случаев резистентности, по-видимому, следует отнести к **псевдорезистентности**, связанной с неадекватностью терапии. По нашим данным, доля больных, у которых неэффективность лечения определяется псевдорезистентностью, достигает 50–60%. В этих случаях отсутствие эффекта может быть связано не только с неточностью выбора препарата, недостаточностью его дозировки или несоблюдением длительности курса терапии, но и с другими факторами (соматогенным, фармакокинетическим и др.). В таких случаях, например при заболевании желудка, когда нарушается процесс всасывания препарата, для того чтобы добиться положительного ответа на лечение, достаточно простой смены перорального на парентеральный путь введения.

Особую проблему представляет так называемая отрицательная **резистентность, или интолерантность**, к терапии. Речь идет о повышенной чувствительности к развитию побочных эффектов (экстрапирамидных, соматических, нейроинтоксикационных), выраженность которых превышает основное психотропное действие препарата. Следствием является невозможность применения адекватных доз и вытекающая отсюда невозможность добиться желаемого терапевтического эффекта.

Метаболизм многих психотропных средств связан с генетическим полиморфизмом печеночных ферментов, в частности изоферментов цитохрома Р-450. Известно, что у 5–18% лиц европейской расы активность изофермента CYP2D6 значительно снижена, а у 15–20% лиц азиатской расы снижена активность изофермента CYP2C19. Это значит, что при введении препаратов таким больным требуется особая осторожность в связи с высоким риском токсических реакций и побочных эффектов, связанных с генетически

обусловленной интолерантностью к терапии.

Все обсуждавшиеся выше формы резистентности взаимодействуют. Так, в ситуации, когда у больных с первичной или истинной резистентностью все же удалось добиться определенного положительного эффекта, результаты лечения могут оказаться неудовлетворительными вследствие присоединения явлений адаптации к препарату или интолерантности из-за развития признаков аллергизации организма.

Далее перечислены факторы, способствующие формированию терапевтической резистентности. Знание этих факторов позволяет не столько лечить, сколько предотвратить развитие терапевтической резистентности. Именно на профилактику резистентности должны быть направлены основные усилия врача.

Факторы, способствующие формированию терапевтической резистентности:

- Поздний возраст
- Особенности преморбидной личности
- Неблагоприятное социальное и семейное положение
- Частые стрессовые воздействия, неразрешающаяся психотравмирующая ситуация
- Интеркуррентные соматические и неврологические заболевания
- Коморбидные психические расстройства (алкоголизм, токсикомания, обсессивно-компульсивные расстройства и др.)
- Органическая стигматизация или "почва"
- Снижение физиологической толерантности (ранее возникновение побочных явлений)
- Несоблюдение режима терапии
- Ятрогенные факторы

Важными предикторами терапевтической резистентности являются поздний возраст (склонность к формированию рецепторной

нечувствительности и интолерантности у пожилых общеизвестна), наличие расстройств личности в преморбиде, неблагоприятное социальное и семейное положение, частые стрессовые воздействия, неразрешающаяся психотравмирующая ситуация, соматические и неврологические расстройства, а также коморбидные психические расстройства (например, обсессивно-компульсивные нарушения, хронический алкоголизм, токсикомании у больного с депрессией), препятствующие становлению полноценной ремиссии. Значимыми факторами терапевтической резистентности являются органическая стигматизация (патологически измененная "почва" в понимании С.Г.Жислина) и общее снижение физиологической толерантности, способствующие возникновению ранних побочных эффектов.

Особо следует выделить **проблему комплаентности – несоблюдения режима терапии**. По данным статистики, 25–60% амбулаторных больных нарушают режим рекомендованной терапии. Чаще это происходит по причине недостаточно критического отношения к заболеванию или плохой переносимости препаратов (наибольший дистресс вызывают нейротоксические и экстрапирамидные феномены). Немаловажно здесь также отсутствие доверия, взаимопонимания и должного контакта с лечащим врачом.

3. Стратегии преодоления ЛР

Тактика и очередность применения методов преодоления ЛР зависят от известных факторов, связанных с эффективностью действия средств базовой терапии с учетом их фармакодинамики и фармакокинетики.

А. Фармакодинамика. Поскольку АП являются прямыми антагонистами моноаминергических систем, их отмена не приводит к развитию синдрома «отмены», но способна инициировать феномен «отдачи» или «рикошета» – усиление основных симптомов патологии. АД, являясь непрямыми агонистами моноаминергических систем, после адекватного назначения и последующей отмены, вызывают появление симптомов абстиненции, что специфично для любых препаратов агонистического действия. Отличия по потентности (силе) действия препаратов внутри одного класса определяются различиями в спектре связывания с нейрохимическими мишенями и плотностью взаимодействия препаратов с рецепторами. Таким образом, пути преодоления лекарственной резистентности к АП и АД имеют ряд особенностей, состоящих в следующем:

1. Ответ на мероприятия, направленные на преодоление резистентных состояний, при базовой терапии АП ожидаем через более продолжительное время, чем в тех случаях, когда средствами базовой терапии являются АД;
2. Терапевтический ответ при применении методов «отмен», «полярной терапии», «сенситизации» более вероятен в тех случаях, когда средствами базовой терапии являются АД;
3. Метод «зигзагов» более адекватен для преодоления резистентности, когда средствами базовой терапии являются АП. Указанные способы преодоления фармакогенной резистентности, вероятно, эффективнее в тех ситуациях, когда резистентность формируется при лечении препаратами узкого нейрохимического действия. Все описанные процедуры, очевидно, не могут

быть эффективными, когда для лечения применяются препараты широкого спектра действия или при комбинированной антипсихотической терапии. Применение АК не связано со специфическим нейромедиаторным действием и не предполагает развитие симптомов «отмены» или «рикошета» (за исключением ситуаций, связанных с повышенной судорожной готовностью), что определяет чрезвычайно широкое назначение АК в психиатрической практике.

Б. Фармакокинетика. Период достижения равновесной плазменной концентрации, а также время полной элиминации препаратов, определяются показателем стандартного пятикратного периода полувыведения для конкретного лекарственного средства. Вариативность фармакокинетических показателей связана с эффективностью функционирования органов экскреции и особенностями окислительного этапа биотрансформации препаратов.

Итак, методы преодоления ЛР включают:

I. «Отмены» препаратов – направлены на дестабилизацию устойчивого патологического состояния – кратковременные (до появления неспецифических проявлений «лишения») и долговременные (до трансформации симптомов заболевания). Начинать «отмены» следует с препаратов базой терапии, сохраняя адъювантную терапию для коррекции симптомов «лишения». Отсутствие данных симптомов означает переход к долговременным «отменам» (длительнее периода полной элиминации), до момента изменений психического статуса.

II. Использование метода «зигзагов» (эквивалентно известному методу «пульс-терапии» в соматической практике). Ритмическая вариация доз (от минимальных до максимальных) с учетом периода элиминации препарата базовой терапии, проводится до изменения симптомов картины болезни.

III. Использование метода «сенсibilизации» - применение функционального антагониста к средству базовой терапии. После отмены базового препарата назначается антагонист по нейрoхимическому действию до провокации симптомов заболевания. В последующем – возврат к базовому препарату.

IV. Применение метода «полярная терапия» – поочередное назначение функциональных агонистов и антагонистов в рамках базовой или адъювантной терапии.

V. Комбинированная терапия:

в рамках класса препаратов базовой терапии;
комбинированное лечение, включающее разные классы психотропных препаратов или иные средства, применяемые в соматической медицине и неврологии.

VI. Применение нелекарственных способов преодоления резистентности. Включает методы: купирующего действия (ЭСТ, пирогенная терапия); восстановительной терапии, направленной на активацию систем компенсации мозговой деятельности (транскраниальная магнитная стимуляция, вагостимуляция); паллиативной помощи (глубокая стимуляция мозга и иные нейрохирургические методы нейромодуляции).

4. Заключение

Комбинированная терапия является наиболее частой терапевтической стратегией в психиатрической практике, применяемой для купирования резистентных состояний. Во многом это обусловлено упрощенным подходом к проведению комбинированного лечения, когда учитываются только факторы безопасности и кажущейся вероятности появления положительного

ответа. Несмотря на все негативные варианты этой 23 стратегии, ее применение в качестве основного метода преодоления резистентности должно быть стандартизовано в рамках соблюдения вышеизложенных положений о рациональном проведении базовой и адъювантной терапии. Комбинированное лечение следует применять после исключения всех возможных вариантов проведения монотерапии, а тактика включения новых препаратов в терапевтическую схему состоит в последовательном и поочередном назначении «новых» лекарств не ранее, чем через двухнедельный интервал после модификации предыдущей схемы лечения. Общее число всех препаратов психотропного ряда не должно превышать четырех, а оценка безопасности/эффективности новой комбинации должна проводиться не менее 8 недель (2 недели наблюдения перед введением каждого следующего препарата). При соблюдении всех возможных мер безопасности, дозы комбинируемых препаратов должны составлять не менее 1/3 от максимальной дозы, рекомендованной производителем. Алгоритм очередности процедур для преодоления резистентного состояния при базовой терапии АП: «зигзаги» - «отмены» - «полярная терапия» - «комбинированная терапия» - «нелекарственные методы». Тактика «отмен» предполагает сначала кратковременные периоды (до появления неспецифических реакций), при неэффективности данного метода – переход на длительные «отмены» с продолжительным постэлиминационным безлекарственным периодом. Алгоритм очередности процедур для преодоления резистентного состояния при базовой терапии АД: «отмены» - «сенситизирующая терапия» - «полярная терапия» - «комбинированная терапия» - «нелекарственные методы».

5. Список использованной литературы.

1. Лечение и реабилитация / Ю.А. Александровский. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 480 с.
2. Жмуров, В. А. Большая энциклопедия по психиатрии / В. А. Жмуров. – 2-е изд. – М.: Джангар, 2016. – 864 с.
3. Авруцкий, Г. Я. Лечение психически больных / Г.Я. Авруцкий, А.А. Недува. - Москва: Машиностроение, 2018. - 496 с
4. Осипов, В. П. Руководство по психиатрии / В.П. Осипов. - М.: Государственное издательство, 2017. - 596 с.
5. С.Н.Мосолов . Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2002; 04: 132-136
6. Козловский В.Л. Лекарственная резистентность в психиатрии — проблема патофизиологии или психофармакологии? Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. — 2009. — Т. 109, № 1. — С. 85—89
7. Методические рекомендации: Лекарственные стратегии преодоления терапевтической резистентности в психиатрии (фармакологический подход) / НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева; авторы-сост.: Козловский В.Л., Попов М.Ю. — СПб., 2018. — 25 с.