

## **1. Терапевтическая резистентность в психиатрии: определение, виды и основные способы преодоления.**

Терапевтическая резистентность - отсутствие ожидаемого лечебного эффекта при применении адекватной психофармакотерапии. Под адекватной психофармакотерапией понимают последовательное лечение двумя курсами препаратов различных фармакологических групп, в течение 6-8 недель, в средне терапевтических или максимально допустимых дозировках.

Выделяют абсолютную резистентность, при которой в клинической картине не происходит никаких изменений и относительную, при которой под воздействием терапии существует незначительная положительная динамика.

Также резистентность может быть первичной (истинной), обусловленной клиническими, биохимическими, морфологическими факторами и изменениями в организме пациента и вторичной - связанной с адаптацией к психофармакологическим средствам при длительном их применении.

Однако могут встречаться такие состояния, как:

- 1) отрицательная резистентность, при которой терапевтического эффекта нельзя добиться из-за повышенной чувствительности или непереносимости психофармакотерапии или применение адекватных доз психотропных средств невозможно из-за развития выраженных побочных эффектов;
- 2) псевдорезистентности (наиболее часто встречается) - ложная резистентность, связанная с неадекватной или недостаточно интенсивной психофармакотерапией, проводимой без учёта характера психопатологической симптоматики ведущего психопатологического синдрома и нозологии;
- 3) тахифилаксия — ухудшение состояния после значимого улучшения на фоне продолжающейся адекватной терапии.

Основные способы преодоления:

- 1) Проверка соблюдения режима терапии, проверка истинной резистентности.
- 2) Повышение дозы препарата до максимальной, переход на инъекционные формы.
- 3) Повышение длительности приема.
- 4) Смена препарата в пределах одного класса.
- 5) Смена препарата на другой класс.
- 6) Переход на клозапин для антипсихотиков.
- 7) Аугментация.
- 8) Комбинированная терапия.
- 9) Нелекарственная биологическая терапия - электросудорожная терапия, депривация сна, одномоментная отмена приема лекарственного средства (при аффективных расстройствах), зигзагообразный метод, плазмаферез, вагусная стимуляция, инсулиношоковая терапия, атропиновые комы, транскраниальная магнитная стимуляция, пирогенная терапия.

## **2. Электросудорожная терапия: основные понятия, показания, противопоказания.**

Электросудорожная терапия - метод психиатрического и неврологического лечения, при котором эпилептиформный большой судорожный припадок

вызывается пропусканием электрического тока через головной мозг пациента с целью достижения лечебного эффекта.

Показания для применения

Терапия первой линии при:

1. Злокачественном нейролептическом синдроме.
2. Фебрильной кататонии.
3. Тяжелые депрессии с психотическими симптомами (отказ от приема пищи, высокий риск суицида, депрессивный ступор).
4. Шизоаффективные психозы.
5. Шизофрения (выраженная психопродуктивная симптоматика, угрожающая жизни пациента или окружающих).
6. Непереносимость психофармакотерапии.

Терапия второй линии при:

1. Рекуррентном депрессивном расстройстве и депрессивных эпизодах.
2. Шизофрении.
3. Шизоаффективных психозах.
4. БАР (в т.ч. мании).
5. Органическом аффективном расстройстве, сопровождающимся депрессией или психотическими симптомами.

Терапия последней линии при:

1. ОКР.
2. Поздняя дискинезия.
3. Синдроме Жилия де ля Туретта.
4. Эпилепсии..
5. Болезни Паркинсона.

Побочные эффекты:

1. Головная боль.
2. Головокружение.
3. Тошнота и рвота.
4. Кратковременное оглушение (10-30 минут).
5. Миалгии.
6. Пролонгированный судорожный приступ.
7. Мнестические расстройства - в основном ретроградная амнезия, купирующаяся в течение 2 недель.

## Безопасность

- Для ЭСТ отсутствуют абсолютные противопоказания.
- Является одной из самых безопасных среди процедур, проводящихся под общим наркозом.
- Не вызывает структурных повреждений головного мозга.
- Низкий риск побочных эффектов и хорошая переносимость.
- Не противопоказан беременным.

### **3. Биологические основы терапевтической резистентности. Потенциальные биомаркеры эффективности и безопасности ЭСТ.**

Общие механизмы развития:

- Генетический дефект рецепторного аппарата.
- Нейродегенеративные изменения.
- Десенситизация/гиперсенситивность определенных рецепторов.
- Механизмы up/down регуляции рецепторов.
- Гипер-/гипофункция синтеза нейромедиаторов.

Гипотезы:

#### 1. Нейромедиаторная

Дофаминовая - при шизофрении повышена активность дофаминовой системы мозга с увеличением выделения дофамина, усилением дофаминовой нейротрансмиссии и гиперчувствительностью дофаминовых рецепторов. При терапевтической резистентности в плазме крови больных повышен уровень дофамина, что отражает его повышенный синтез, ведущий к гиперактивации дофаминовой системы и стойкой психопродуктивной симптоматике с исходом в десенсibilизацию рецепторов. Уровень дофамина может быть близким к нормальному или сниженным, что говорит об отсутствии мишени для антипсихотиков и сверхчувствительности к дофамину у резистентных пациентов.

ЭСТ повышает уровень дофамина, пролактина, блокирует постсинаптические дофаминовые рецепторы.

Серотониновая - чрезмерная стимуляция серотониновых рецепторов может усиливать стимуляцию дофаминовых. Снижение чувствительности D2-R может вызывать последующую стимуляцию 5-HT 2a-R, что еще больше увеличивает синтез дофамина и патологическую активность рецепторов.

ЭСТ повышает чувствительность 5-HT 1-R и снижает 5-HT 2-R, увеличивает уровень предшественника серотонина - триптофана, ингибирует синаптические связи в кортикальных отделах и увеличивает сывороточный уровень серотонина.

Глутаматная - недостаток синтеза глутамата усиливает выброс дофамина, вызывая порочный круг и приводя к десенситизации дофаминовых рецепторов. Уровень глутамата в поясной извилине значительно повышен у пациентов с терапевтической

резистентностью, что свидетельствует о инактивации глутаматных рецепторов и сохранении стойкой психопродуктивной симптоматики. Недостаточная активация NMDA-R связана с недостатком L-серина.

ЭСТ увеличивает сывороточный уровень глутамата, его захват NMDA-R, синтез L- и D-серина.

#### 2. Гипотеза оксидативного стресса.

Основана на данных о повышении уровня активных форм кислорода в сыворотке у пациентов с тяжелыми псих. расстройствами

У пациентов с шизофренией повышен уровень антиоксидантных ферментов и снижен неферментных антиоксидантов.

ЭСТ снижает активность супероксиддисмутазы.

#### 3. Иммуно-воспалительная

У пациентов с шизофренией повышен уровень СРБ, что усиливает синтез Ил-6.

Наибольшее содержание провоспалительных цитокинов отмечается в микроглии, их высвобождение ведет к повреждению дендритов, апоптозу нейронов и олигодендроцитов, нарушению дифференцировки нейрональных синапсов.

ЭСТ усиливает синтез противовоспалительных цитокинов и уменьшает синтез провоспалительных.

#### 4. Нейротрофиновая

Уровень BDNF в плазме крови при терапевтической резистентности снижен, что отражает усиление апоптоза и снижение активности нейронов.

ЭСТ усиливает синтез нейротрофинов.

Потенциальные биомаркеры:

1) S100B- специфичный белок астроцитарной глии, уровень которого увеличивается при нейродегенерации и нейродеструкции.

2) Нейронспецифическая энолаза (NSE)- фермент, содержащийся в нейронах ЦНС, концентрация которого значительно повышается при любых травматических воздействиях на нейроны головного мозга.

Данные показатели не выходят за пределы нормы в процессе проведения ЭСТ, что свидетельствует о безопасности данного метода.