



COLLOQUIUM

Клинический разбор пациента с шизофренией

*Д.м.н. Солдаткин В.А.
г. Ростов-на-Дону*



РАСКРЫТИЕ ИНФОРМАЦИИ О ПОТЕНЦИАЛЬНОМ *КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ*

***Солдаткин Виктор Александрович, д.м.н., доцент,
заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ФПК
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.***

Лектор: *Pfizer, Merz, Servier*

Консультант: *нет*

Сотрудник: *нет*

***В докладе упоминаются преимущества препаратов
компании Pfizer. Материал подготовлен лектором
самостоятельно, с использованием данных
образовательного семинара COLLOQUIUM.***



Вероника Васильевна, 1963 г.р. (54 г.)

Из анамнеза: наследственность отягощена злоупотреблением алкоголем и онкопатологией по обеим линиям.

Пациентка родилась 28.12.63. от первой беременности, первых родов. О беременности известно только то, что мать попала в ДТП, теряла сознание, была госпитализирована.



Росла болезненной. Была активной, общительной, легко адаптировалась в детских коллективах. Нравилось внимание окружающих, охотно выступала на утренниках, проявляла лидерские черты.



В школу пошла в 7 лет (1971). Училась отлично, успеваемость несколько снизилась в старших классах.

Семья часто переезжала (отец «нигде не задерживался более полугода»), за 10 лет учебы сменила 7 школ. Везде адаптировалась достаточно успешно.



Самые тяжелые воспоминания оставила школа-интернат (6-8 классы). Посещала ее по инициативе родителей (в селе, где работал отец, была только украинская школа, поэтому была вынуждена учиться в интернате в городе). На выходные приезжала к родителям; всю неделю очень скучала. В этой школе подруг не приобрела, «больше общалась с учителями».



Менархе – в 12 лет. Пубертатный период характеризовался заметным усилением таких черт, как «стеснительность, застенчивость, нерешительность, склонность к сомнениям, педантизм, освобождающий от тревоги». Часто переживала по поводу одиночества. Увлечения – спортивные, особенно любила легкую атлетику. Нравилось побеждать. Это, как и участие в школьном самоуправлении (совет дружины, комсомольская организация), снимало тревожность, застенчивость, позволяло чувствовать себя увереннее.



В 15 лет – первая яркая платоническая влюбленность. Это чувство «несколько раскрепостило, помогло стать свободнее, увереннее в себе».



В школе предпочитала химию, литературу, русский язык; нелюбимый предмет – история.

Школу закончила в 1981 г (17 лет), не смогла поступить в РГУ на химфак, продолжила обучение во ВТУЗе, по специальности «технология машиностроения», на вечернем отделении. Одновременно устроилась на работу в КБ телефонисткой, затем там же техником, а после окончания вуза – инженером.



В 1982 г. познакомилась с будущим мужем, замужем с 1986 г. (23).

В 1991 г. – первая долгожданная беременность (до этого лечилась от бесплодия). Беременность – с угрозой прерывания. Роды (ноябрь 1991 г.) с патологией, выписаны через месяц после родов. В дальнейшем сын в росте и развитии не отставал.

Из декретного отпуска больная на работу практически не выходила (достаточно неожиданно для мужа заявила, что будет посвящать все время сыну, работать не хочет).



В амбулаторной карте есть запись психиатра от 3.10.92 (через год после родов, 29 лет) – тревожно-фобический с-м с депримированностью. Отмечались навязчивые страхи (преимущественно о здоровье сына) и сомнения.

В 1994 г. отдала сына в садик, но «все тревожило, раздражало отношение персонала, поэтому после дневного сна забирала сына и шла с ним гулять». После Нового (1996) года забрала сына из садика, т.к. «новогодний праздник произвел ужасное впечатление», до школы уже в садик не отдавали.



Весной - летом 1996 г (33 г) состояние резко изменилось (перед этим был период упорной мучительной головной боли). Выглядела беспокойной, встревоженной. Мужу сообщила, что за ней следят, на улицах обращала внимание на машины с тонированными стеклами, людей в темных очках.



Связала происходящее с одним из знакомых, который, якобы «влюбился в нее, и теперь преследует». Заявляла мужу, что тоже влюблена, потребовала организовать встречу с этим человеком. Все окружающее казалось неестественным, подстроенным, люди вокруг вели себя наигранно. Происходящее вокруг несло ей сигналы, знаки, дополнительную информацию. Ощущала воздействие посторонней, возможно, космической, силы. Понимала, что находится под действием силы, по вздрагиваниям тела.



По собственной инициативе обратилась к участковому психиатру, затем в ОПД. Принимала трифтазин, феназепам, циклодол, с незначительным эффектом.

Осенью 1998 г., ввиду ухудшения состояния, была по СП госпитализирована в ГПД. Установлен диагноз – параноидная шизофрения. Проведена дезинтоксикация и курс инсулинотерапии. Выписалась в январе 1998 г. (муж забрал, вопреки возражениям леч. врача – больная «все время плакала»).



После выписки состояние было лучше, но в целом не нормализовалось: была подавлена, тревожна, постоянно говорила о том, что дома «техника издает странные щелчки». Окружающий мир оставался «несколько неестественным». Эпизодически возобновляла лечение (в основном, галоперидол, трифтазин), затем оставляла вследствие нейролепсии.



В 2000 г. (37 лет) возникли и стали постоянными слуховые галлюцинации на фоне работающих приборов (холодильника, компьютера, телевизора). Голоса слышала чаще слева, обычным способом, отмечалась социальная уверенность. Источник казался расположенным близко. Голоса чаще комментировали ее действия, часто рассказывали все о том же человеке, образ которого был значимым в 1996 г.



В 2001 г. умерла мать больной. Развилось длительное состояние («год в слезах»), характеризовавшееся снижением настроения, пессимизмом, апатией. Испытывала чувство вины перед матерью («была недостаточно внимательна к ней»).



Летом 2003 г. (39 лет) состояние больной резко ухудшилось после тяжелой психотравмы (брат пациентки в алкогольном опьянении нанес побои отцу, от чего тот скончался).

Вначале отмечалась тревога, подавленность, нарушения сна с кошмарными сновидениями на тему трагедии, постоянные неприятные воспоминания днем.

Затем развилось обострение, доминировали идеи воздействия («была подчинена чужой воле, как робот»), испытывала слуховые и зрительные галлюцинации. Поведение стало неадекватным, что в октябре 2003 г. потребовало госпитализации по СП в ОПД.



На лечении находилась с 31.10.03 по 4.2.04, с диагнозом «параноидная шизофрения, параноидный этап». В статусе описываются идеи воздействия («инопланетяне с помощью радиоволн зомбируют людей»), автоматизмы, слуховые псевдогаллюцинации. Получала детоксикацию, таблетированные препараты (клопиксол). Состояние улучшилось к зиме 2003 г, оставались функциональные галлюцинации и гипотимия.

21.1.04 г. определена инвалидность 2-ой группы.



Заключение психолога 19.8.04.

В исследовании выявляются признаки sch-симптомокомплекса (нарушения мышления в виде соскальзываний на несущественные признаки, эмоционально-волевая неустойчивость на фоне амбитенденций мотивационной сферы).



MPT ГМ с ангиографией 18.8.04.

Незначительно расширены отдельные борозды лобных долей и сильвиевы щели. Признаки задней трифуркации правой внутренней сонной артерии.



В дальнейшем слуховые галлюцинации полностью не исчезали никогда, не снижаясь ни от каких методов терапии.

Преобладали функциональные галлюцинации. При обострении количество галлюцинаций стремительно нарастало, при этом всегда сочетались истинные и ложные галлюцинации, затем присоединялись персекуторные идеи и автоматизмы. С годами размах бреда постепенно снижается, все чаще сообщает, что ее «изводят, чтобы забрать имущество».



В 2012 году муж оставил больную, на что отреагировала подавленностью, тревогой и длительным (около года) периодом алкоголизации. На фоне регулярного приема спиртного выраженность продуктивных нарушений несколько снизилась.



Любая попытка перевести пациентку на АВП (рисперидон, кветиапин, амисульприд, оланзапин) сопровождалась столь стремительным набором веса, что продолжать терапию возможным не представлялось. Исключением является Зелдокс (120 мг в сутки) – однако более 5-месячного курса себе позволить не могла по финансовым причинам.

На малые дозы клозапина - выраженная седация.

Фактически, единственным препаратом, на котором удается удержать пациентку, является клопиксол (30-60 мг в сутки). При обострении приходится использовать акуфаз.



·

Пациентка ведет затворнический образ жизни. Общаться может лишь с сыном и врачом. Отмечает, что «сил что-либо изменить в жизни - нет». В то же время, достаточно ухожена, следит за внешностью.



Нозологически: среднепрогредиентная шизофрения, патоморфоз шубообразной формы в непрерывную. Галлюцинаторный вариант параноидного синдрома.

По МКБ-10: F 20.00 - Параноидная шизофрения, тип течения непрерывный.



VS





Определения

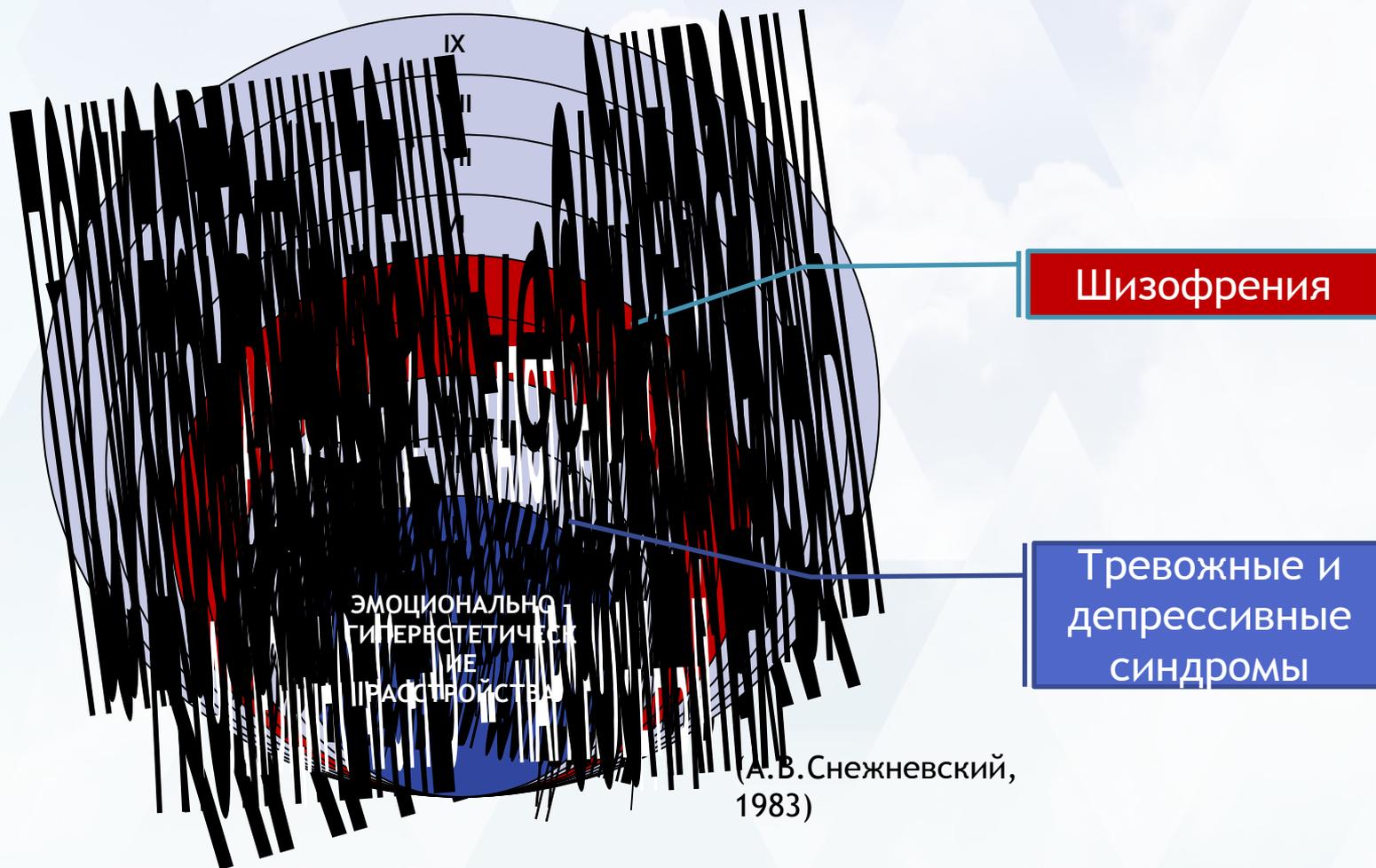
Коморбидность - наличие любого другого патологического состояния, которое существовало или может развиваться в клинической динамике данного заболевания независимо от временных, причинных и патогенетических связей;

Мультиморбидность - наличие нескольких дополнительных заболеваний

Feinstein, 1970



Иерархическая систематика психопатологических синдромов





Психиатрическая коморбидность при шизофрении

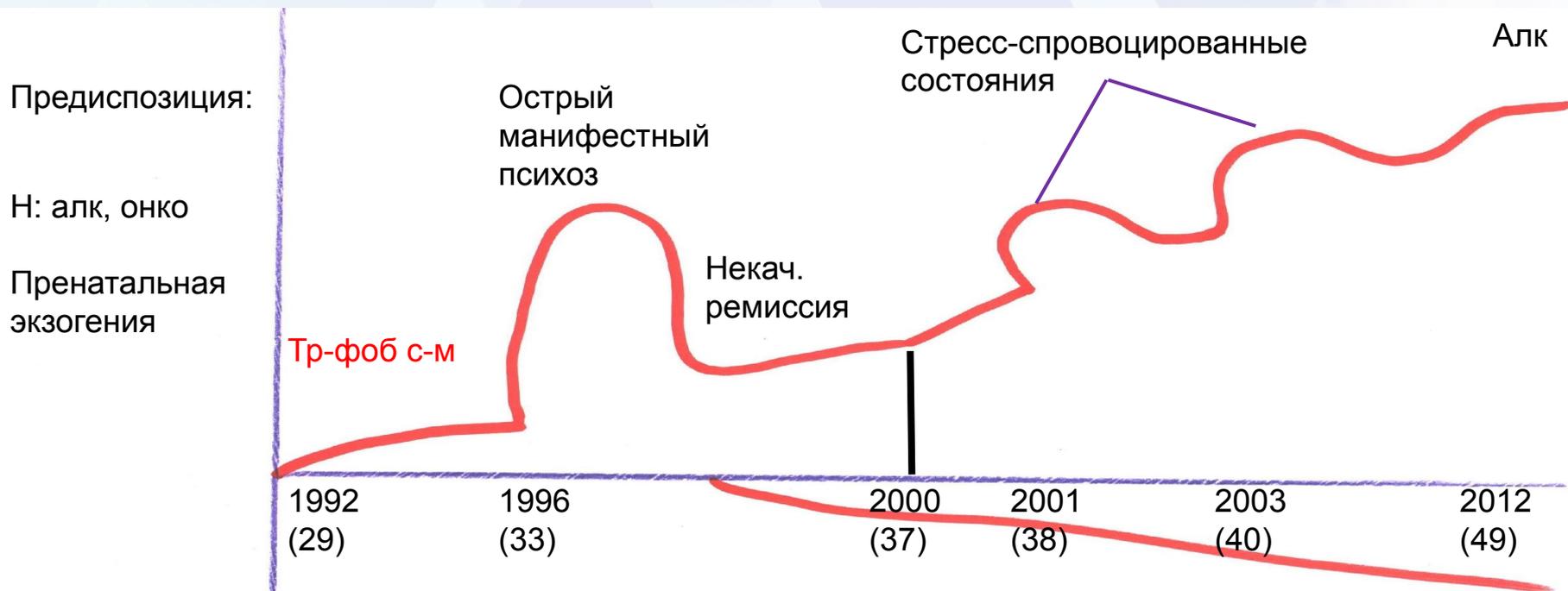
Симптомы тревоги и депрессии характерны для клинической картины шизофрении

% больных шизофренией с коморбидными





Тревога



Нозологически: среднепрогредиентная шизофрения, патоморфоз шубообразной формы в непрерывную. Галлюцинаторный вариант параноидного синдрома.

По МКБ-10: F 20.00 - Параноидная шизофрения, тип течения непрерывный.



Шизофрения и тревога

- Распространенность нижеследующих тревожных расстройств среди больных шизофренией выше, чем в популяции:
 - Паническое расстройство (ПР).
 - Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР).
 - Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР).
 - Генерализованное тревожное расстройство (ГТР).
 - Социальная фобия (СФ).



Критерии МКБ-10 для **панического расстройства**

РЕКУРРЕНТНЫЕ , ЧАСТО СПОНТАННЫЕ ПРИСТУПЫ ПАНИКИ

Очерченный период интенсивного страха или дискомфорта

Острое начало, достижение пика в течение нескольких минут

Присутствуют ≥ 4 СИМПТОМОВ:

Вегетативно-соматические симптомы:

Пульсация, тахикардия, сердцебиение, тахикардия, повышенное потоотделение, дрожь или покачивание, чувство (волны) жара или холода.

Симптомы в области груди и живота

Ощущение удушья или нехватки воздуха, боль или дискомфорт в груди, затруднение дыхания, одышка (диспноэ), тошнота или неприятные ощущения в животе.

Психические симптомы:

ощущение утраты контроля над собой или страх «сойти с ума», страх смерти, дереализация, деперсонализация

Общие симптомы:

предобморочное состояние, парестезии, головокружение.

Симптомы избегания и ожидания приступа

Расстройство не является результатом соматического заболевания, органического психического расстройства или других психических расстройств: шизофрении, аффективных и соматоформного



Панические атаки и паническое расстройство у больных шизофренией

- Панические симптомы более характерны для больных параноидной шизофренией в сравнении с другими формами шизофрении или с шизоаффективным расстройством.
- Панические атаки часто вплетены в параноидные идеи.

Argyle N. Panic attacks in chronic schizophrenia. Br J Psychiatry. 1990;157:430–433;

Baylé FJ, Krebs MO, Epelbaum C, Levy D, Hardy P. Clinical features of panic attacks in schizophrenia. Eur Psychiatry. 2001;16:349–353;

Labbate LA, Young PC, Arana GW. Panic disorder in schizophrenia. Can J Psychiatry. 1999;44:488–490.



ПР и шизофрения

- Наличие панических атак повышает риск развития шизофрении в 2.28 раза
- У некоторых пациентов панические атаки могут быть продромом психоза

Chen CY, Liu CY, Yang YY. Correlation of panic attacks and hostility in chronic schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci. 2001;55:383–387

Ciapparelli A, Paggini R, Marazziti D, et al. Comorbidity with axis I anxiety disorders in remitted psychotic patients 1 year after hospitalization. CNS Spectr. 2007;12:913–919.

Higuchi H, Kamata M, Yoshimoto M, Shimisu T, Hishikawa Y. Panic attacks in patients with chronic schizophrenia: a complication of long-term neuroleptic treatment. Psychiatry Clin Neurosci. 1999;53:91–94.

Tibbo P, Swainson J, Chue P, LeMelledo JM. Prevalence and relationship to delusions and hallucinations of anxiety disorders in schizophrenia. Depress Anxiety. 2003;17:65–72.

Ulas H, Alptekin K, Akdede BB, et al. Panic symptoms in schizophrenia: comorbidity and clinical correlates. Psychiatry Clin Neurosci. 2007;61:678–680.

Goodwin RD, Amador XF, Malaspina D, Yale SA, Goetz RR, Gorman JM. Anxiety and substance use comorbidity among inpatients with schizophrenia. Schizophr Res. 2003;61:89–95.

Tien AY, Eaton WW. Psychopathologic precursors and sociodemographic risk factors for the schizophrenia syndrome. Arch Gen Psychiatry. 1992;49:37–46.



ПР и шизофрения

- У больных с коморбидными симптомами ПР:
 - наблюдается более тяжелая психопатологическая симптоматика шизофрении
 - выше риск появления суицидальных мыслей и суицидального поведения
 - выше риск злоупотребления психоактивными веществами

Chen CY, Liu CY, Yang YY. Correlation of panic attacks and hostility in chronic schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci. 2001;55:383–387

Ciapparelli A, Paggini R, Marazziti D, et al. Comorbidity with axis I anxiety disorders in remitted psychotic patients 1 year after hospitalization. CNS Spectr. 2007;12:913–919.

Higuchi H, Kamata M, Yoshimoto M, Shimisu T, Hishikawa Y. Panic attacks in patients with chronic schizophrenia: a complication of long-term neuroleptic treatment. Psychiatry Clin Neurosci. 1999;53:91–94.

Tibbo P, Swainson J, Chue P, LeMelledo JM. Prevalence and relationship to delusions and hallucinations of anxiety disorders in schizophrenia. Depress Anxiety. 2003;17:65–72.

Ulas H, Alptekin K, Akdede BB, et al. Panic symptoms in schizophrenia: comorbidity and clinical correlates. Psychiatry Clin Neurosci. 2007;61:678–680.

Goodwin RD, Amador XF, Malaspina D, Yale SA, Goetz RR, Gorman JM. Anxiety and substance use comorbidity among inpatients with schizophrenia. Schizophr Res. 2003;61:89–95.

Tien AY, Eaton WW. Psychopathologic precursors and sociodemographic risk factors for the schizophrenia syndrome. Arch Gen Psychiatry. 1992;49:37–46.



ПТСР и шизофрения

Травматические события часто наблюдаются у больных шизофренией.

Детская травма - фактор риска для последующего развития психоза.

Риск травматических ситуаций выше у больных шизофренией из-за особенностей самого заболевания, внешних обстоятельств, злоупотребления психоактивными веществами.

Средневзвешенный показатель распространенности ПТСР у больных шизофренией по результатам 20 исследований - 29% (в популяции - 7,8%).



ПТСР и шизофрения. Факторы, затрудняющие диагностику

Наличие психотических симптомов в контексте переживаний ПТСР.

Флэшбэки ПТСР могут имитировать психотические симптомы.

Психотические симптомы (бред, галлюцинации), недобровольная госпитализация, методы стеснения, принудительное введение медикаментозных препаратов могут быть сами по себе травмирующими ситуациями, которые вносят вклад в формирование ПТСР.

1. Shaw K, McFarlane AC, Bookless C, Air T. The etiology of postpsychotic posttraumatic stress disorder following a psychotic episode. *J Trauma Stress.* 2002;15:39–46. Kennedy BL, Dhaliwal N, Pedley L, Sahner C, Greenberg R, Manshadi MS. Post-traumatic stress disorder in subjects with schizophrenia and bipolar disorder. *J Ky Med Assoc.* 2002;100:395–399.
2. Frame L, Morrison AP. Causes of posttraumatic stress disorder in psychotic patients. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:305–306.
3. McGorry PD, Chanen A, McCarthy E, Van Riel R, McKenzie D, Singh BS. Posttraumatic stress disorder following recent-onset psychosis. An unrecognized postpsychotic syndrome. *J Nerv Ment Dis.* 1991;179:253–258.
4. Shaw K, McFarlane A, Bookless C. The phenomenology of traumatic reactions to psychotic illness. *J Nerv Ment Dis.* 1997;185:434–441.



ПТСР и течение шизофрении

ПТСР

• Шизофрения

- Более тяжелая симптоматика основного заболевания (включая, когнитивные нарушения)
- Более высокий уровень суицидальных тенденций
- Более частые амбулаторные визиты к врачам общей практики
- Более частые госпитализации

1. Fan X, Henderson DC, Nguyen DD, et al. Posttraumatic stress disorder, cognitive function and quality of life in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2008;159:140–146.
2. Kilcommons AM, Morrison AP. Relationships between trauma and psychosis: an exploration of cognitive and dissociative factors. *Acta Psychiatr Scand.* 2005;112:351–359.
3. Scheller-Gilkey G, Moynes K, Cooper I, Kant C, Miller AH. Early life stress and PTSD symptoms in patients with comorbid schizophrenia and substance abuse. *Schizophr Res.* 2004;69:167–174.
4. Goodman C, Finkel B, Naser M, et al. Neurocognitive deterioration in elderly chronic schizophrenia patients with and without PTSD. *J Nerv Ment Dis.* 2007;195:415–420
5. Strauss JL, Calhoun PS, Marx CE, et al. Comorbid posttraumatic stress disorder is associated with suicidality in male veterans with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr Res.* 2006;84:165–169.
6. Calhoun PS, Bosworth HB, Stechuchak KA, Strauss J, Butterfield MI. The impact of posttraumatic stress disorder on quality of life and health service utilization among veterans who have schizophrenia. *J Trauma Stress.* 2006;19:393–397



ОКР и течение шизофрении

• Шизофрения возраст заболевания

- ↑ тяжесть параноидной симптоматики
- ↑ психотических симптомов первого ранга
- ↑ частоту депрессий и коморбидных расстройств личности
- ↑ суицидальных мыслей и попыток
- ↑ нейропсихологические нарушения
- ↑ недееспособность
- ↑ социальная и межличностная дезадаптация (реже вступают в брак)
- анергию и, вероятно, инвалидизацию

1. Rajkumar RP, Reddy YC, Kandavel T. Clinical profile of "schizo-obsessive" disorder: a comparative study. *Compr Psychiatry*. 2008;49:262–268.
2. Braga RJ, Mendlowicz MV, Marrocos RP, Figueira IL. Anxiety disorders in outpatients with schizophrenia: prevalence and impact on the subjective quality of life. *J Psychiatr Res*. 2005;39:409–414
3. Berman I, Kalinowski A, Berman SM, Lengua J, Gren AI. Obsessive and compulsive symptoms in chronic schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 1995;36:6–10
4. Sevincok L, Akoglu A, Kokcu F. Suicidality in schizophrenia patients with and without obsessive-compulsive disorder. *Schizophr Res*. 1002;90:198–202.



Шизофрения и ОКР. Генетические исследования

- У родственников пробандов с шизофренией+ОКР достоверно чаще наблюдается шизофрения и ОКР, а также обсессивно-компульсивное расстройство личности по сравнению с родственниками больных шизофренией без ОКР.
- Имелась тенденция к увеличению риска ОКР у родственников пробандов с шизофренией+ОКР по сравнению с родственниками больных шизофренией без ОКР.
- Родственники пробандов с шизофренией с и без ОКР не различались по риску развития расстройств шизофренического, аффективного спектра или зависимостей.
- Различия в накоплении черт обсессивно-компульсивного спектра у родственника первой линии поддерживают целесообразность выделения «**шизообсессивного**» подтипа шизофрении.
- Генетическое исследование не обнаружило различий COMT аллель или генотипического распределения между больными шизофренией+ОКР, ОКР и контролем.

Poyurovsky M, Kriss V, Weisman G, et al. Familial aggregation of schizophrenia-spectrum disorders and obsessive-compulsive associated disorders in schizophrenia probands with and without OCD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005;133:31–36.

Poyurovsky M, Michaelovsky E, Frisch A, et al. COMT Val158Met polymorphism in schizophrenia with obsessive-compulsive disorder: a case-control study. *Neurosci Lett.* 2005;389:21–24.



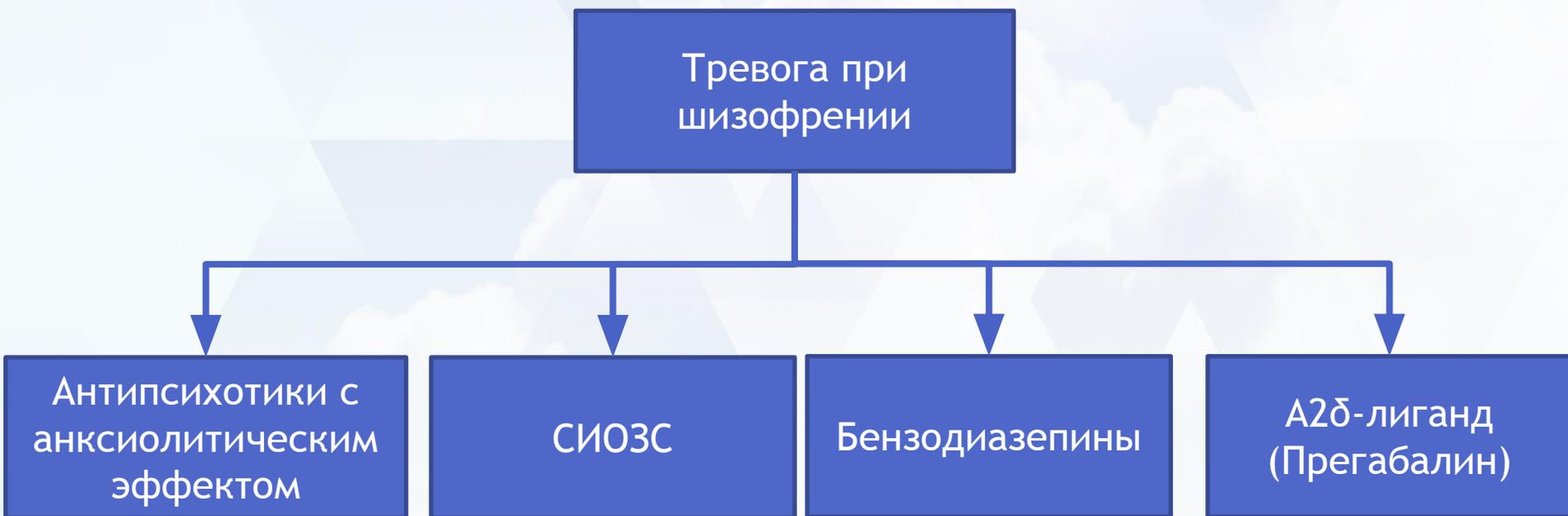
Лекарственный патоморфоз или неучтенный побочный эффект анти-5-НТ2-антипсихотиков?





Арсенал для терапии тревожных расстройств при шизофрении

Отсутствуют рекомендации





Антипсихотики при тревоге у больных шизофренией

Дибензодиазепиновые антипсихотики:

Кветиапин, оланзапин, клозапин

Плюсы

1. Быстрый эффект
2. Возможность монотерапии

Минусы

1. Поведенческая токсичность / избыточная седация
2. Вес
3. Метаболический синдром
4. Обсессивно-компульсивные симптомы



СИОЗС при тревоге у больных шизофренией

Плюсы

1. Терапия сопутствующей тревоги и депрессии
2. Терапия сопутствующих ОКР
3. Повышение содержания BDNF
4. Повышение эффективности в отношении негативных и когнитивных расстройств?

Минусы

1. Инициальная тревога
2. Возможность обострения
3. Суицидальный риск в начале терапии
4. Лекарственные взаимодействия
5. Риск акатизии
6. Повышают судорожную готовность



Рisperидон и антидепрессанты

- Рisperидон \square 5OH-рисперидон под действием CYP2D6

- Флуоксетин, пароксетин, трициклики и дулоксетин препятствуют образованию активной формы рисперидона - снижают эффективность

Фермент	Высокая активность	Низкая активность
CYP2D6	~ 2-3 % белого населения	~ 28%
CYP2C19		~ 3%
CYP1A2		
CYP3A4		~ 3-5%

Группа	Препарат	Изофермент системы цитохромов CYP печени (% медленных метаболизаторов среди белого населения)					
		1A2	2D6 (5-10)	3A3	3A4	2C19 (3-5)	2C9
	Рisperидон		+++*		+		

Группа	Препарат	Изофермент системы цитохромов CYP печени (% медленных метаболизаторов среди белого населения)					
		1A2	2D6 (5-10)	3A3	3A4	2C19 (3-5)	2C9
Типичные антипсихотики	Сульгиприл/амисульприд						
	Галоперидол	++	↓↓		↓↓		
	Трифлюоперазин	+++					
	Хлорпромазин	++	↓↓↓		+		
	Тиоридазин	++	↓↓↓				
	Флуфеназин	+	↓↓↓				
	Перфеназин	++	+++		+		
	Зуклопентиксол		++				
	Аливмазин	++	+++				
	Флюпентиксол		++		+		
	Флувоксамин	↓↓↓	+++	↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓
	Флуоксетин	↓↓	↓↓↓	↓↓	↓↓	↓	↓↓
	Сертралин		↓↓	++	↓↓(>200)	↓↓	↓↓
	(Эс)циталопрам		↓	++	+++	+++	
Антидепрессанты	Пароксетин		↓↓↓			↓↓	
	Тразодон		↓↓		+++ (↓↓)		
	ТЦА	++	↓↓↓		++	++	
	Мапротилин	+	+++				
	Моклобемид	↓	↓↓			↓↓↓	
	Венлафаксин		+++*		++	+	+
	Дулоксетин	+++	↓↓↓		+		
	Милнаципран						
	Агомелатин	++				+	+
	Миртазапин	+++	+++		+++		+
	Зверобой				↓↓↓		

Gomeni, R., Heidbreder, C., Fudala, P. J., & Nasser, A. F. (2013). A model-based approach to characterize the population pharmacokinetics and the relationship between the pharmacokinetic and safety profiles of RBP-7000, a new, long-acting, sustained-released formulation of risperidone. The Journal of Clinical Pharmacology, 53(10), 1010-1019.

Сюняков ТС. Взаимодействие лекарственных средств при антипсихотической терапии шизофрении: правильные и рискованные сочетания лекарственных средств. Современная терапия Психических расстройств. 2013;(1):11-4.



Бензодиазепины при тревоге у больных шизофренией

Плюсы

1. Быстрый эффект
2. Купирование психомоторного возбуждения
3. Купирование ЭПС
4. Мега-дозы (100 мг диазепама) могут быть эффективны для купирования психотических симптомов
5. Снижает риск эпизиндрома

Минусы

1. Толерантность
2. Зависимость
3. Избыточная седация + поведенческая токсичность
4. Не для длительного применения



Прегабалин при тревоге при шизофрении



Pregabalin for anxiety in patients with schizophrenia – A randomized, double-blind placebo-controlled study

Ole Schjerning ^{a,b,*}, Per Damkier ^{c,d}, Signe Engelhardt Lykkegaard ^a, Klaus Damgaard Jakobsen ^{a,b}, Jimmi Nielsen ^{a,b,e}

^a Department of Psychiatry, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark
^b Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Aalborg, Denmark
^c Department of Clinical Biochemistry and Pharmacology, Odense University Hospital, Denmark
^d Institute of Clinical Research, University of Southern Denmark, Odense, Denmark
^e Mental Health Centre Glostrup, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

ARTICLE INFO

Article history:
Received 5 August 2017
Received in revised form 10 September 2017
Accepted 13 September 2017
Available online xxxx

Keywords:
Pregabalin
Schizophrenia
Anxiety
Anxiolytics

ABSTRACT

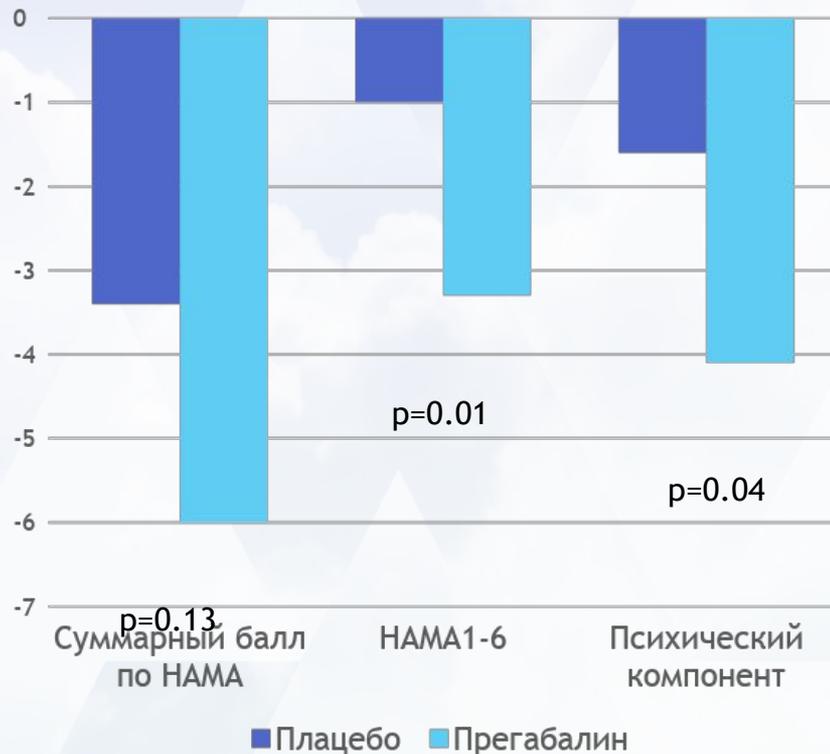
Introduction: Anxiety is frequent in patients with schizophrenia and poses a major impact on patients perceived quality of life, daily functioning and risk of suicide. Pregabalin has shown effective in the treatment of generalized anxiety disorder and has been suggested for the treatment of anxiety in patients with schizophrenia. As evidence is sparse regarding treatment of anxiety in this patient group, we aimed to investigate the use of pregabalin for anxiety in patients with schizophrenia.

Methods: A randomized, double-blind placebo controlled study was used. Patients were randomized to either placebo or pregabalin (≤600 mg/d) as add-on treatment. Primary analyses were intention-to-treat based with change in Hamilton Anxiety Scale after 4 and 8 weeks of treatment as primary outcome. Secondary outcomes were change in psychopathology, quality-of-life, cognitive functioning and sleep. The study used centralized raters to increase accuracy and minimize baseline inflation.

Results: A total of 54 patients were included with 46 completing the study. Pregabalin reduced the HAM-A₈ score significantly compared to placebo and with a medium effect size 0.72 (p = 0.01). No significant between-group difference was found for the overall HAM-A₁₄. Most common side-effects were weight gain, dizziness, sedation and increased duration of sleep.

Conclusions: Although no effect was found on overall HAM-A₁₄, pregabalin might be effective in the treatment of psych anxiety symptoms in patients with schizophrenia with a medium effect size.

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.



Schjerning O. et al. Pregabalin for anxiety in patients with schizophrenia – A randomized, double-blind placebo-controlled study // Schizophr. Res. 2017. pii: S0920-9964(17)30575-3



Депрессия



Нозологически: среднепрогредиентная шизофрения, патоморфоз шубообразной формы в непрерывную. Галлюцинаторный вариант параноидного синдрома.

По МКБ-10: F 20.00 - Параноидная шизофрения, тип течения непрерывный.



ДЕПРЕССИВНАЯ УЯЗВИМОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

- При длительном наблюдении (7,5 лет) 70 больных шизофренией, только у 24% не регистрировалась депрессия.
- У 57% пациентов, у которых депрессия регистрировалась в первые 4,5 года, при дальнейшем наблюдении были отмечены повторные эпизоды.
- Только у 9% больных, у которых в течение первых 4,5 лет не отмечались депрессии, в дальнейшем были зарегистрированы депрессивные эпизоды.



ПРИЧИНЫ ДЕПРЕССИВНОЙ УЯЗВИМОСТИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

- **Генетические** факторы (*Galdi et al. 1981; Galdi 1983; Kendler and Hays 1983; Subotnik et al. 1997*)
- **Гендерный** фактор (*Castle et al., 1993; Castle, 1999*)
- **Проводимая терапия** (*Van Putten and May 1978; Ananth and Ghadirian 1980; Galdi et al. 1981; Mandel et al. 1982; Galdi 1983; Bartels and Drake 1988; Siris 1991*)
- **Личностные особенности** (*Becker 1983; Siris 1991; Birchwood et al. 1993; Liddle et al. 1993*)
- **Злоупотребление психоактивными веществами** (*Bartels and Drake 1988*)



ОХВАТ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИЕЙ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ В РОССИИ

- В стационарных условиях — **70-80%**
- В амбулаторных условиях — **30-40%**



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

- Традиционные антипсихотики могут усугублять проявления депрессии.
 - ЭПС
 - Дисфория
- Обычно требуется присоединение антидепрессанта.
- Существует больше информации о **трициклических антидепрессантах**, и **СИОЗС**.



СТРУКТУРА АНТИДЕПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ В РОССИИ

- Трициклические антидепрессанты — **80%**
в том числе амитриптилин — **72%**
- СИОЗС — **14%**
- Другие антидепрессанты — **6%**



Антипсихотики и депрессивные симптомы

- **Традиционные антипсихотики могут вызывать или усиливать**
- **Атипичные антипсихотики могут улучшать депрессивные симптомы [1-4]**
 - Клозапин - специфическое противосуицидальное действие [1]
 - Кветиапин - метаболит норкветиапин блокирует обратный захват серотонина и норадреналина [2]
 - Арипипразол и амисульприд - стимуляция корковых дофаминовых рецепторов [3]
 - **Зипрасидон [4]**

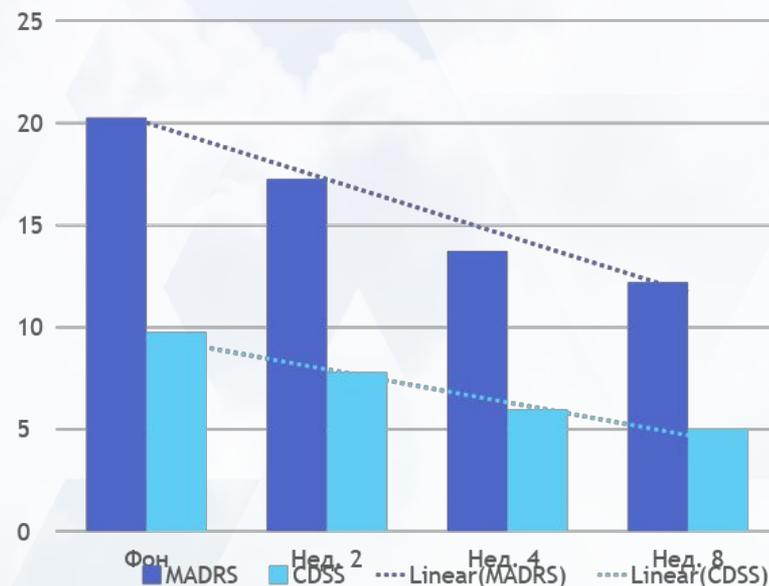
1. Modestin, J., Dal Pian, D., & Agarwalla, P. (2005). Clozapine diminishes suicidal behavior: a retrospective evaluation of clinical records. *The Journal of clinical psychiatry*, 66(4), 534-538.
2. Altamura, A. C., Moliterno, D., Paletta, S., Buoli, M., Dell'Osso, B., Mauri, M. C., & Bareggi, S. R. (2012). Effect of quetiapine and norquetiapine on anxiety and depression in major psychoses using a pharmacokinetic approach. *Clinical drug investigation*, 32(3), 213-219.
3. van Rooijen, G., Vermeulen, J. M., Ruhé, H. G., & de Haan, L. (2017). Treating depressive episodes or symptoms in patients with schizophrenia. *CNS spectrums*, 1-10.
4. Jung, W. Y., Kim, S. G., Lee, J. S., Kang, D. H., Jung, B. J., Shin, D. H., ... & Choi, S. H. (2015). Open prospective study of ziprasidone in patients with schizophrenia with depressive symptoms: a multicenter study. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 69(1), 43-48.



Влияние Зелдокса (зипрасидона) на депрессивную симптоматику при шизофрении

Зипрасидон:

- Парциальный агонист 5-HT_{1A}
- Ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина (константы ингибирования на уровне имипрамина) [4]

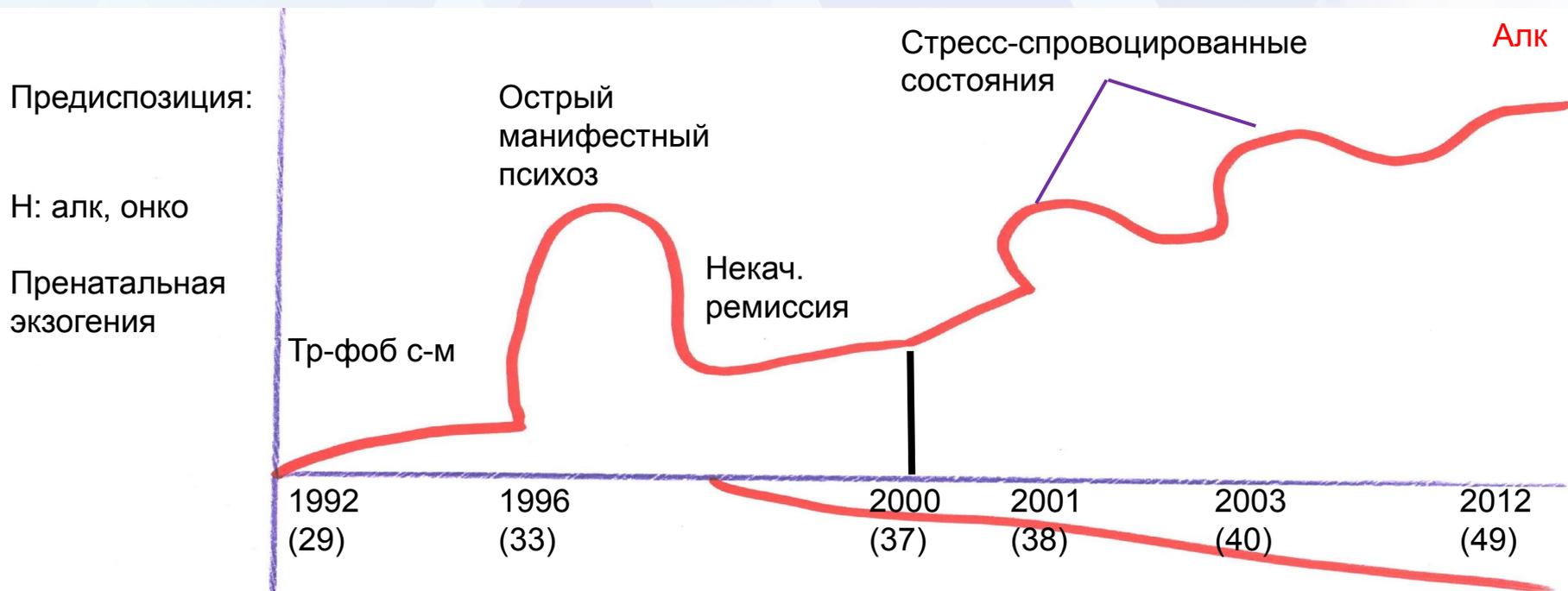


P<0.01 для недель 2,4 и 8

1. Bykov Y.V., Bekker R.A., Syunyakov T.S. Ziprasidone: the balance between effects, efficacy and safety // Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2016. Vol. 18, № 4. P. 52-62.
2. Jung, W. Y., Kim, S. G., Lee, J. S., Kang, D. H., Jung, B. J., Shin, D. H., ... & Choi, S. H. (2015). Open prospective study of ziprasidone in patients with schizophrenia with depressive symptoms: a multicenter study. Psychiatry and clinical neurosciences, 69(1), 43-48.



Зависимость



Нозологически: среднепрогредиентная шизофрения, патоморфоз шубообразной формы в непрерывную. Галлюцинаторный вариант параноидного синдрома.

По МКБ-10: F 20.00 - Параноидная шизофрения, тип течения непрерывный.



Зависимость от психоактивных веществ и шизофрения

- Наблюдается отчетливая **связь** между злоупотреблением алкоголем и наркотиками с шизофренией
- Среди больных шизофренией злоупотребление психоактивными веществами наблюдается в **40-60%** случаев
- Наиболее часто используется **алкоголь и каннабис**
- Использование других психоактивных веществ не отличается от общей популяции (напр., Амфетамины больше используются в австралии, а кокаин – в США)



Причины употребления запрещенных веществ больными

- Попытка смягчения «негативного аффекта» (дисфории, скуки, тревоги);
- Социальное вовлечение (быть как все, быть с другими);
- Получение удовольствия, приподнятого настроения.



Влияние злоупотребления ПАВ на состояние больных шизофренией

Последствия со стороны психической сферы

- **Увеличение числа:**
 - Психотических симптомов
 - Рецидивов
 - Госпитализаций
 - Обращения экстренные службы психиатрической помощи
 - Суицидальных тенденций и завершенных попыток
- **Сниженная приверженность терапии.**



Влияние злоупотребления ПАВ на состояние больных шизофренией (2)

- **Противоправные действия**
 - Увеличение случаев насилия
 - Увеличение преступлений
 - Увеличение случаев лишения свободы
- **Физическое здоровье**
 - Общее уменьшение заботы о здоровье и питании
 - Увеличения специфических рисков, включая ВИЧ, гепатит С
 - Увеличение смертности



Влияние злоупотребления ПАВ на состояние больных шизофренией (3)

- **Финансовое положение и занятость**
 - Финансовые проблемы, связанные с употреблением ПАВ (прямые и косвенные затраты)
 - Нестабильность в работе/учебе
- **Дом и семья**
 - Непостоянное жилье
 - Бездомность
 - Увеличение семейных конфликтов



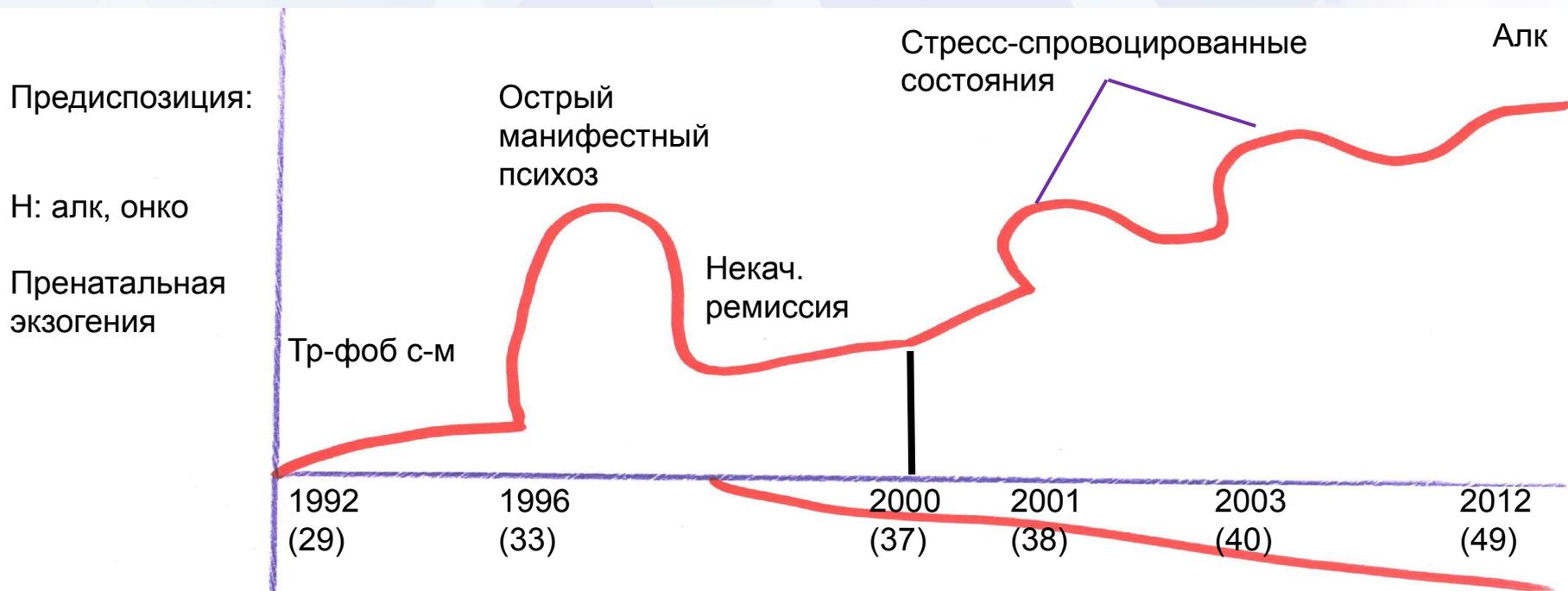
Биологическая взаимосвязь шизофрении и зависимости от ПАВ

- существуют данные об общей нейрхимической уязвимости для шизофрении и зависимости от ПАВ
- нейрхимические исследования на животных и нейровизуализационные исследования на людях указывают на роль дофамина в миндалевидном теле как ключ к пониманию тяги к наркотикам и поведения вознаграждения.
- При шизофрении удовольствие и вознаграждение притупляются в структуре негативной симптоматики
- Предполагается, что **дисрегуляция дофамина** является predisпозицией больных шизофренией к формированию зависимости от ПАВ

1. Chambers RA, Bickel WK, Potenza MN. A scale-free systems theory of motivation and addiction. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31:1017-1045
2. Dixon L, Haas G, Weiden PJ, et al. Acute effects of drug abuse in schizophrenic patients: clinical observations and patients' self-reports. *Schizophrenia Bulletin.* 1990;16:69-79. [PubMed]
3. Voruganti LNP, Heslegrave RJ, Awad AG. Neuroleptic dysphoria may be the missing link between schizophrenia and substance abuse. *J Nerv Ment Dis.* 1997;185:463-65. [PubMed]
4. Green AI, Noordsy DL, Burnette MF, et al. Substance abuse and schizophrenia: pharmacotherapeutic interventions. *J Subst Abuse Treat.* 2008;34:61-71. [PMC free article] [PubMed]
5. Byerly MJ, Nakonezny PA, Lescouflair E. Antipsychotic medication adherence in schizophrenia. *Psych Clin North Am.* 2007;30(3):437-452.



Метаболический с-м



Любая попытка перевести пациентку на АВП (рисперидон, кветиапин, амисульприд, оланзапин) сопровождается столь стремительным набором веса, что продолжать терапию возможным не представляется.



ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Продолжительность жизни у лиц со специфическими психическими расстройствами (данные за 2007-09 гг.) (N=31 719)

OPEN ACCESS Freely available online



Life Expectancy at Birth for People with Serious Mental Illness and Other Major Disorders from a Secondary Mental Health Care Case Register in London

Chin-Kuo Chang^{1*}, Richard D. Hayes¹, Gayan Perera¹, Mathew T. M. Broadbent², Andrea C. Fernandes¹, William E. Lee³, Mathew Hotopf³, Robert Stewart¹

Диагноз	Мужчины		Женщины	
	Ожид. продолж. Жизни (95% CI, число смертей)	Различие с общей мужской популяцией (UK)*	Ожид. продолж. жизни (95% CI, число смертей)	Различие с общей женской популяцией (UK)*
Любое серьезное психическое заболевание	64.5 (63.3-65.6, n=243)	-12.9	69.9 (68.7-71.0, n=203)	-11.8
Шизофрения (F20)	62.3 (61.6-64.1, n=196)	-14.6	71.9 (71.0-72.8, n=126)	-9.8
Шизоаффективное расстройство (F25)	69.4 (68.3-70.5, n=16)	-8.0	64.1 (60.9-67.2, n=28)	-17.5
Биполярное расстройство (F31)	67.3 (66.1-68.5, n=43)	-10.1	70.4 (69.5-71.4, n=65)	-11.2
Зависимость (F10-F19)	63.9 (62.7-65.0, n=254)	-13.6	66.9 (65.5-68.3, n=94)	-14.8
Депрессии (F32-F33)	66.8 (65.6-67.9, n=284)	-10.6	74.4 (73.5-75.3, n=336)	-7.2

Шизофрения: -14,6 и -9,8 лет жизни

1. King's College London (Institute of Psychiatry). London. United Kingdom. 2. South London and Maudsley NHS Foundation Trust London. United Kingdom. 3. King's College London. Academic Dept Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, London. United Kingdom.



ПРЕДПОСЫЛКИ ВЫСОКОЙ СМЕРТНОСТИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Причины со стороны пациента

- Не ищут помощи (например, когнитивные расстройства, социальные навыки, социальная изоляция и подозрительность)
- Не следуют рекомендациям, некомплаентность
- Факторы риска и образ жизни (зависимость, питание, курение, низкая физическая нагрузка беспорядочный образ жизни)
- Сниженная критика к физическому состоянию

Причины со стороны терапии

- Побочные эффекты (ожирение, диабет сердечно-сосудистые заболевания, гиперпролактинемия, снижение болевой чувствительности)

Со стороны психиатров и других врачей

- Фокус на своей специальности и недостаточность прочих специализированных знаний / опыта, сложность координации соматотропной и психотропной терапии
- Недостаточность коммуникации, поддержки и качества помощи психически больным пациентам
- Рекомендации = как излишнее вмешательство в практику, убежденность, что пациент не в состоянии следовать рекомендациям,
- Мнение, что побочные эффекты - неизбежное последствие эффективной терапии

Со стороны системы

- Финансовый барьер
- Сниженная доступность служб помощи, изолированность друг от друга соматических и психиатрических служб
- Неопределенность ответственности за выявление и медицинское сопровождение соматических расстройств у психически больных



СОМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ (более часто встречающиеся по сравнению с общей популяцией)

- Ожирение (++)
- Диабет II типа
- Гиперлипидемия
- Метаболический синдром
- Тиреоидная дисфункция
- Туберкулез
- Гепатит В/С
- ВИЧ (++)
- Акушерские осложнения (++)
- Гиперпигментация
- Остеопороз
- Половые нарушения
- Легочные заболевания
- Заболевания полости рта
- Рак молочных желез
- Дисменорея



НА ДОЛЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИХОДИТСЯ **38%** СЛУЧАЕВ СМЕРТЕЙ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

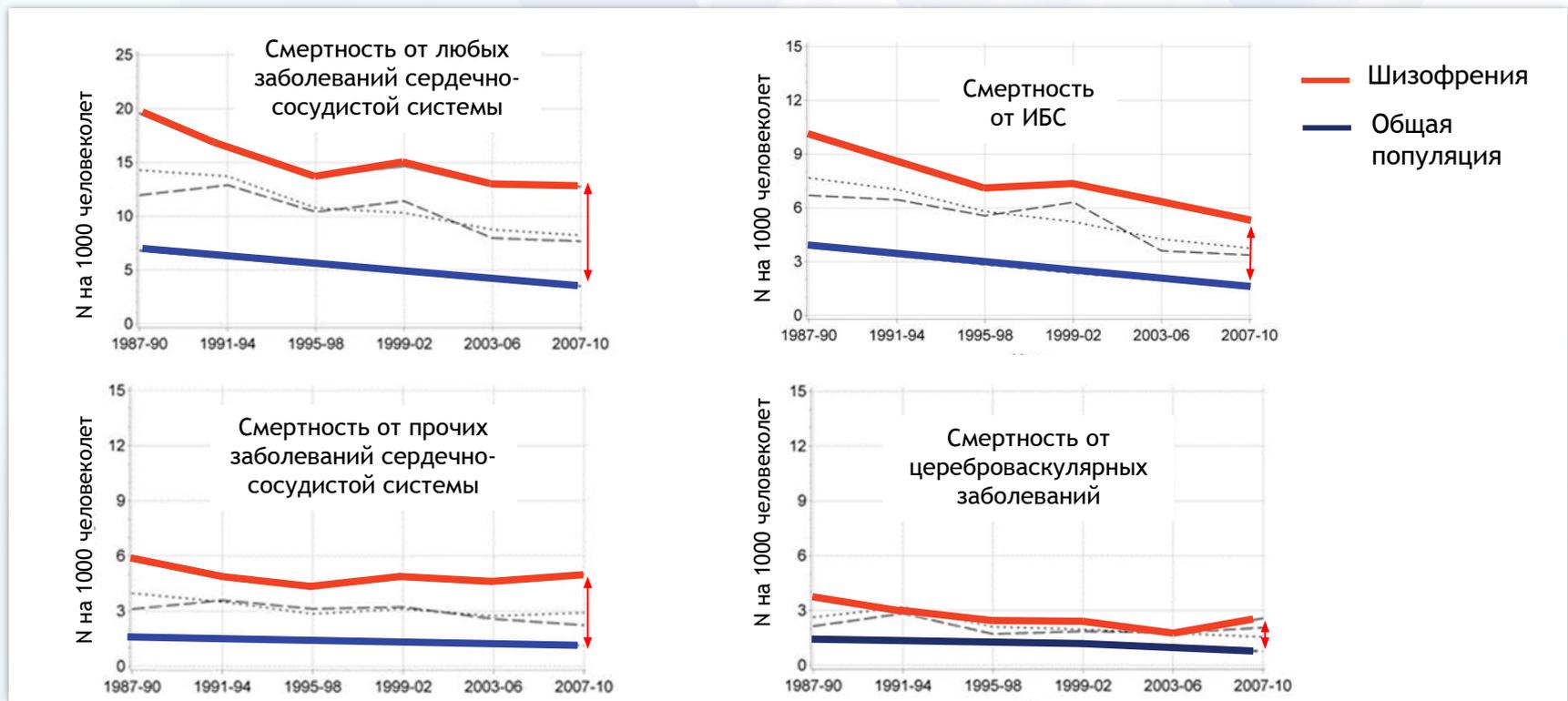
Структура смертности у больных шизофренией



Laursen TM, Wahlbeck K, Hällgren J, et al. Life Expectancy and Death by Diseases of the Circulatory System in Patients with Bipolar Disorder or Schizophrenia in the Nordic Countries. Mazza M (ed). PLoS ONE 2013; 8(6): e67133

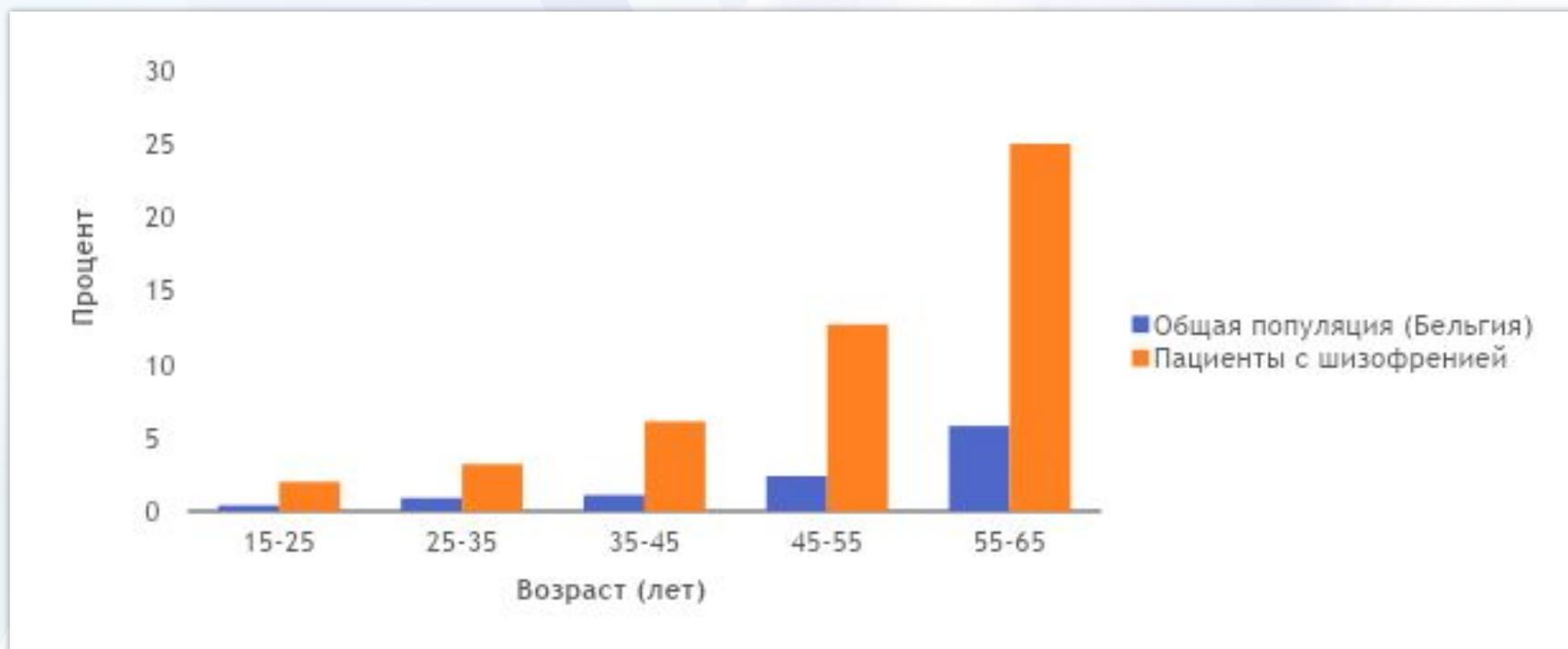


НАРАСТАЕТ РАЗРЫВ СМЕРТНОСТИ ОТ ССЗ МЕЖДУ ПАЦИЕНТАМИ С ШИЗОФРЕНИЕЙ И ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ. РИСК ВЫШЕ В 2-3 РАЗА



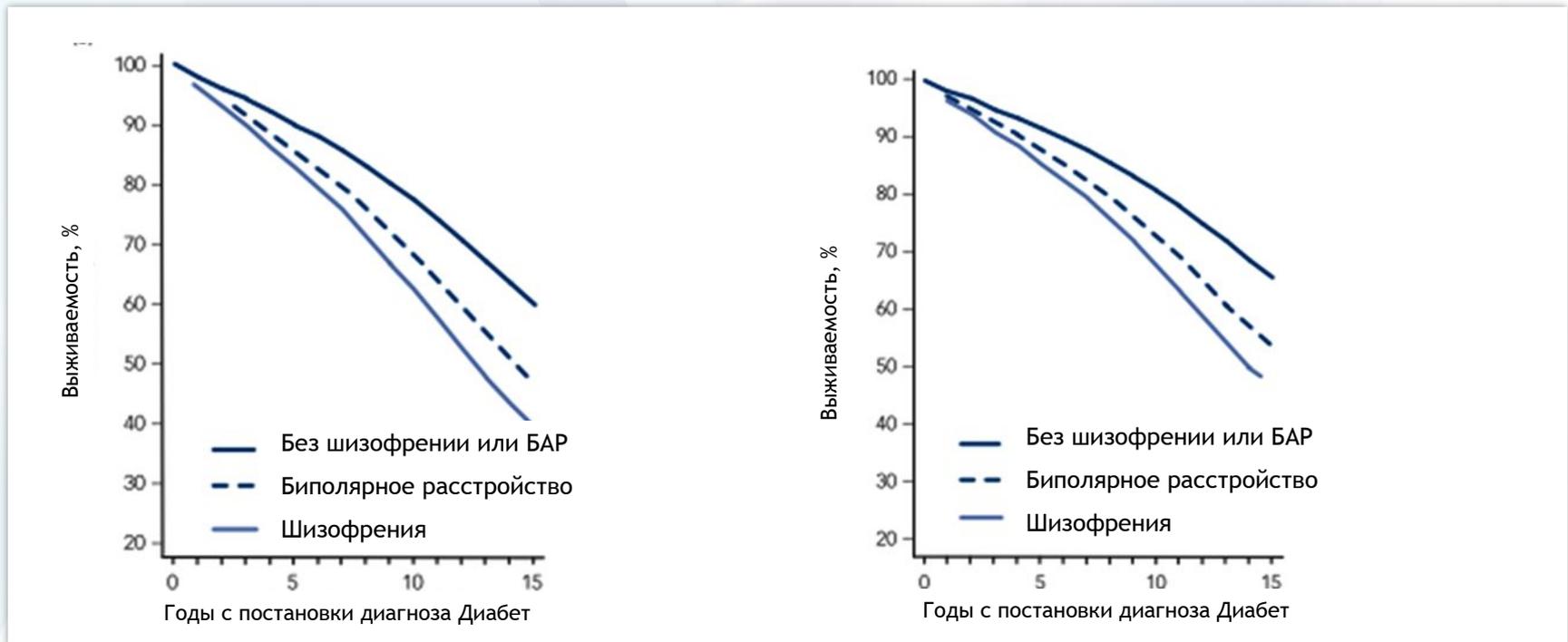


У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ II ТИПА ВОЗНИКАЕТ **ЧАЩЕ И РАНЬШЕ**



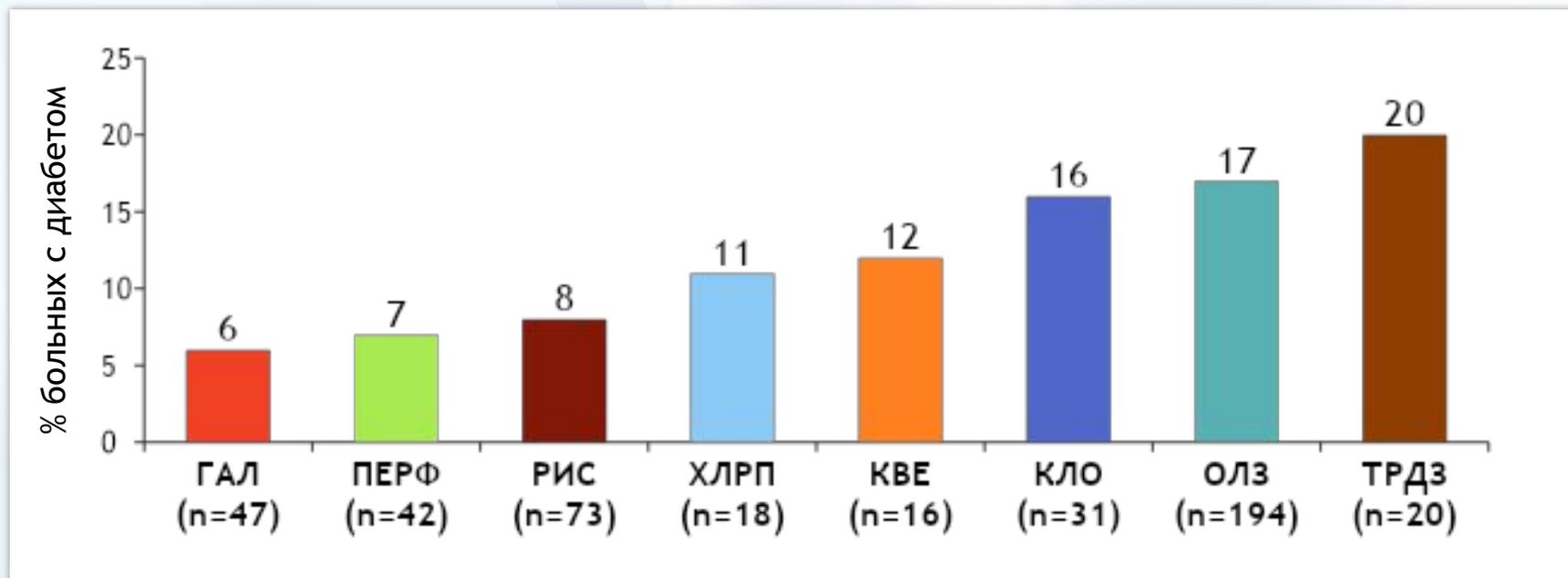


ПОСЛЕ ДИАГНОСТИКИ СД 2 ТИПА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМИ ПСИХИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СУЩЕСТВЕННО СНИЖАЕТСЯ





ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ДИАБЕТА У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ, ПРИНИМАЮЩИХ РАЗЛИЧНЫЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ **РАЗНАЯ** = ВЫСОКАЯ РОЛЬ АНТИПСИХОТИКА





ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ — ИЗБЫТОЧНЫЙ ВЕС И ОЖИРЕНИЕ

Повышенный ИМТ является существенным фактором риска в отношении таких неинфекционных заболеваний как:

- сердечно-сосудистые заболевания (главные причины смертности)
- диабет
- нарушения скелетно-мышечной системы
- некоторые онкологические заболевания (внутриматочные, молочной железы, толстой кишки).



КРИТЕРИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

	АТР-III (необходимо 3/5 критериев)	АТР-III-A (необходимо 3/5 критериев)	IDF (окружность живота + 2 критерия)	
Избыточный вес	Окружность живота (см)	Мужчины >102 Женщины >88	Мужчины >102 Женщины >88	Мужчины >94 Женщины >80
Триглицериды Гиперхолестеринемия	ЛПВП (мг/дл)	Мужчины < 40 Женщины < 50	Мужчины < 40 Женщины < 50	Мужчины < 40 Женщины < 50
	Триглицериды (мг/дл)	>150	>150	>150
Гипергликемия повышенная резистентность к инсулину, диабет	Глюкоза (мг/дл)	>100**	>100**	>100**
Повышенное артериальное давление	Артериальное давление (мм Hg)	>130/85*	>130/85*	>130/85*



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Метаболический синдром



Липидный обмен



Избыточный вес



Гипергликемия



Дополнительные факторы риска:
Курение
Злоупотребление алкоголем



СОГЛАСИТЕЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ВЛИЯНИЮ АНТИ-ПСИХОТИКОВ НА МАССУ ТЕЛА И РАЗВИТИЕ ДИАБЕТА II ТИПА

Препарат	Увеличение веса	Риск развития диабета	Дислипидемия
Оланзапин	+++	+	+
Клозапин	+++	+	+
Рisperидон	++	?	?
Кветиапин	++	?	?
Зипразидон	+/-	-	-
Арипипразол	+/-	-	-
Амисульприд	+/-	-	-

+ есть влияние
- нет влияния
? противоречивые данные



РАЗЛИЧИЯ АНТИПСИХОТИКОВ ПО ВЛИЯНИЮ НА ВЕС ПРИ ПРЯМЫХ СРАВНЕНИЯХ В ДОЛГОСРОЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ. МЕТА-АНАЛИЗ



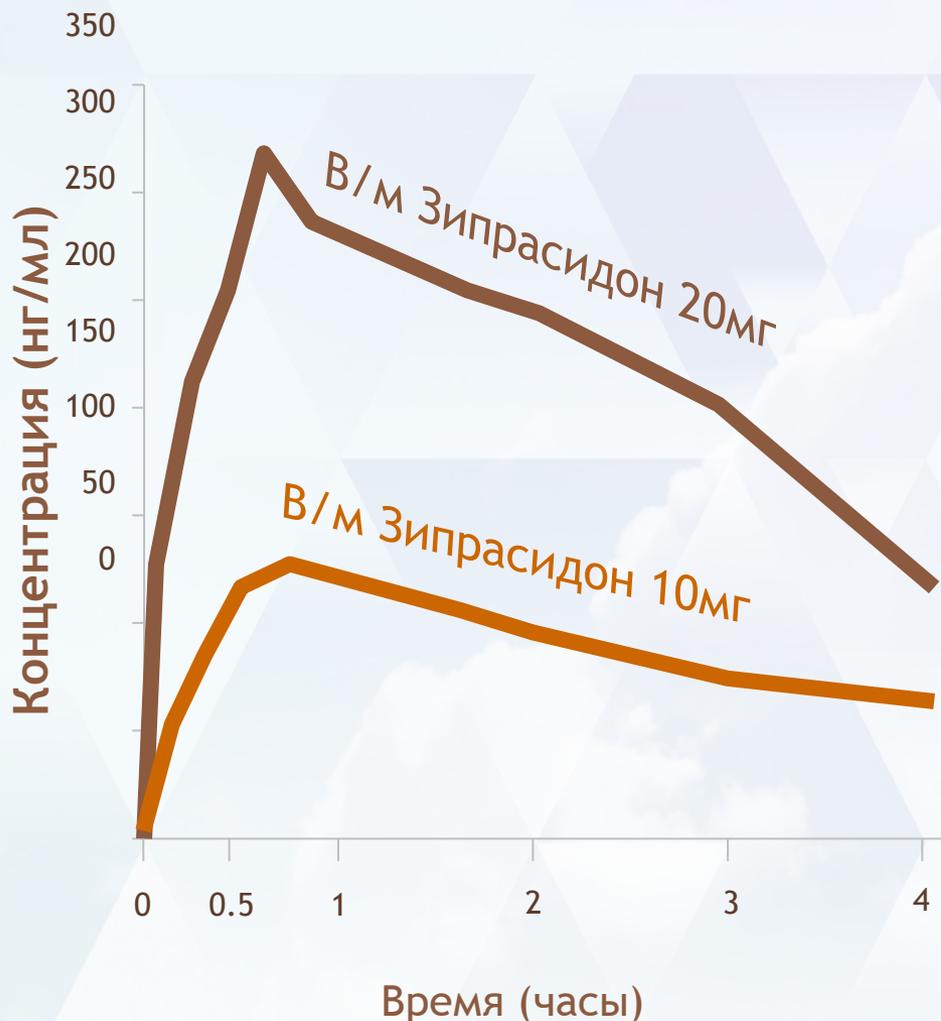
Zhao YJ, Lin L, Teng M, et al. Long-term antipsychotic treatment in schizophrenia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Psychiatry Open. 2016;2(1):59-66



А эффективность?



Быстрая транквилизация внутримышечной формой Зипрасидона



- Биодоступность 100%
- Пик концентрации в плазме достигается через 1 час
- Линейная фармакокинетика
- Время полувыведения 2-5 часов

3 дня □ перевод на
пероральную форму в дозе
120-160 мг/ день

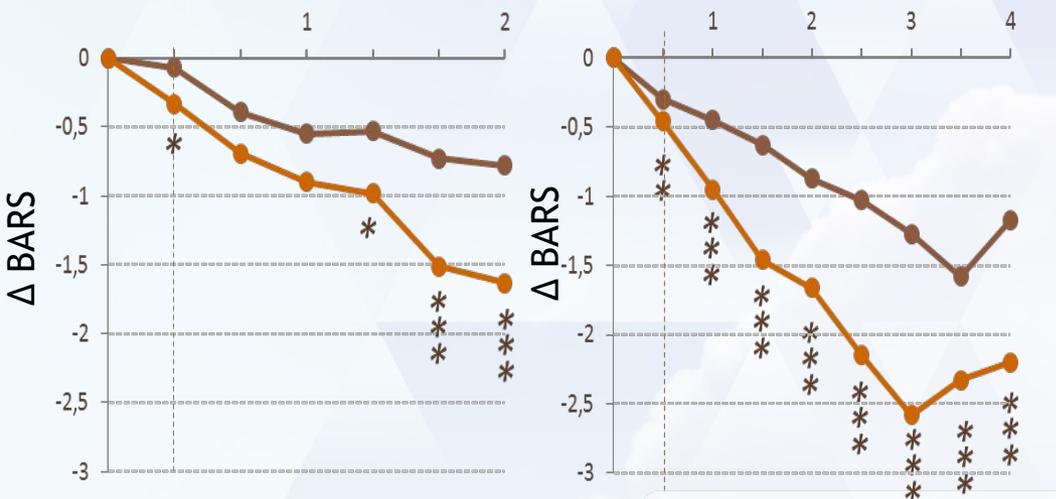


10 мг в/м

20 мг в/м

Часы после 1-кратной инъекции

Часы после 1-кратной инъекции



**БЫСТРАЯ
ТРАНКВИЛИЗАЦИЯ
ПРИ ПРИМЕНЕНИИ
ИНЪЕКЦИОННОЙ
ФОРМЫ
ЗИПРАСИДОНА
(10 И 20 МГ В/М)**

Доля больных с
терапевтическим ответом ***



Действие однократных инъекций
На проявления агрессии (шкала
BARS)

1. Daniel DG et al. Psychopharmacology. 2001;155:128-134.

2. Lesem MD et al. J Clin Psychiatry. 2001;62:12-18.

*P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001 в сравнении с контролем

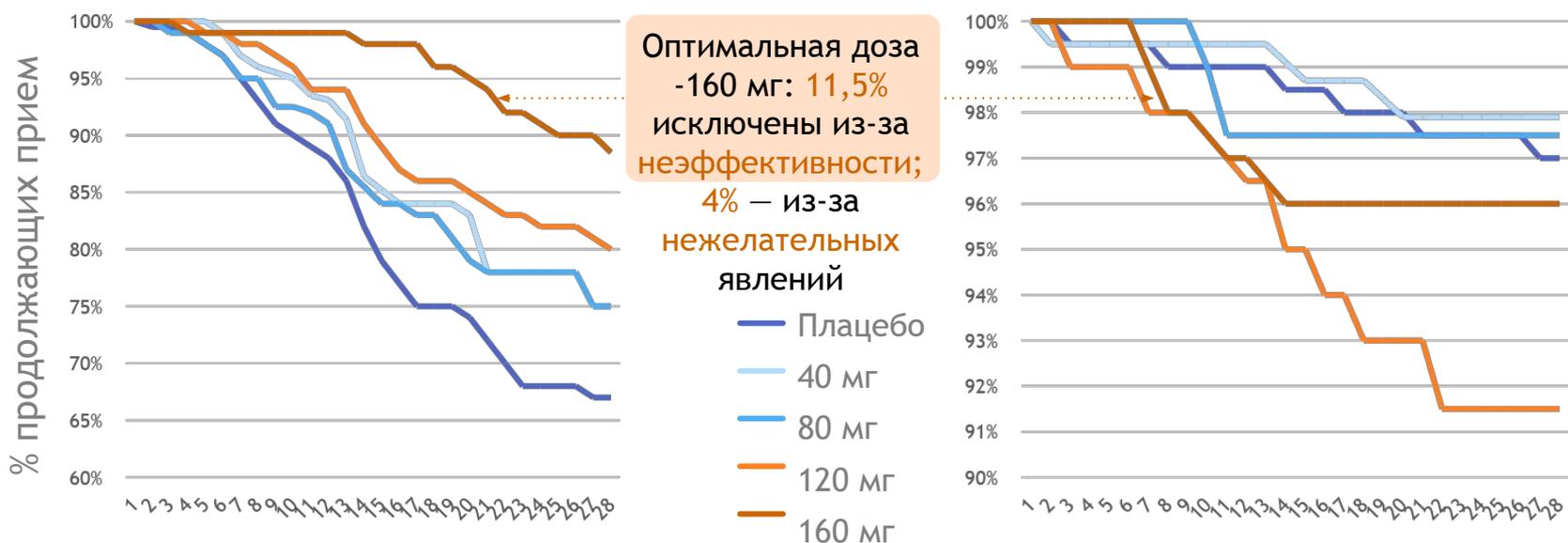


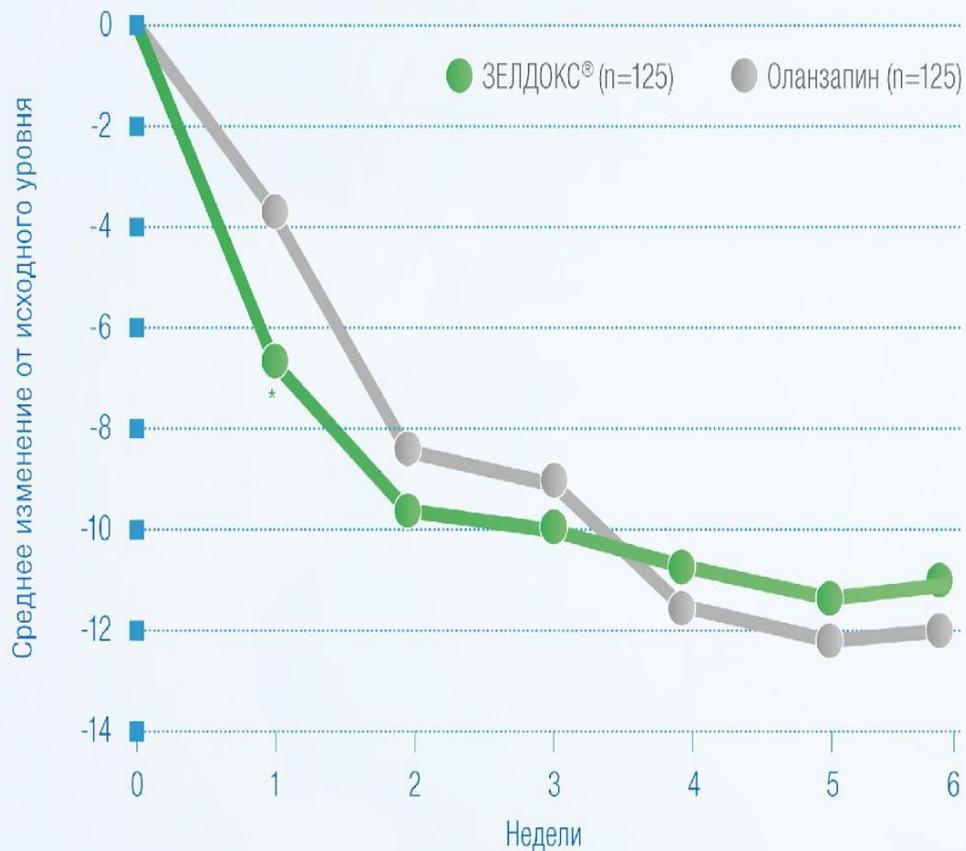
ЧЕМ ВЫШЕ ДОЗА - ТЕМ ЛУЧШЕ СООТНОШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ / ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРИ КУПИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ШИЗОФРЕНИИ

Исключение из исследования вне зависимости от причины — комплексный показатель эффективности

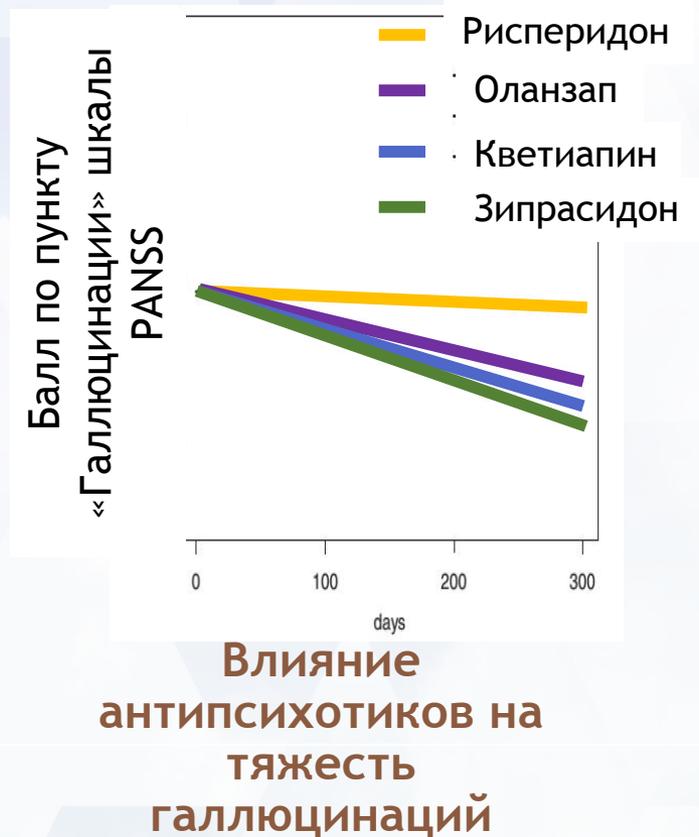
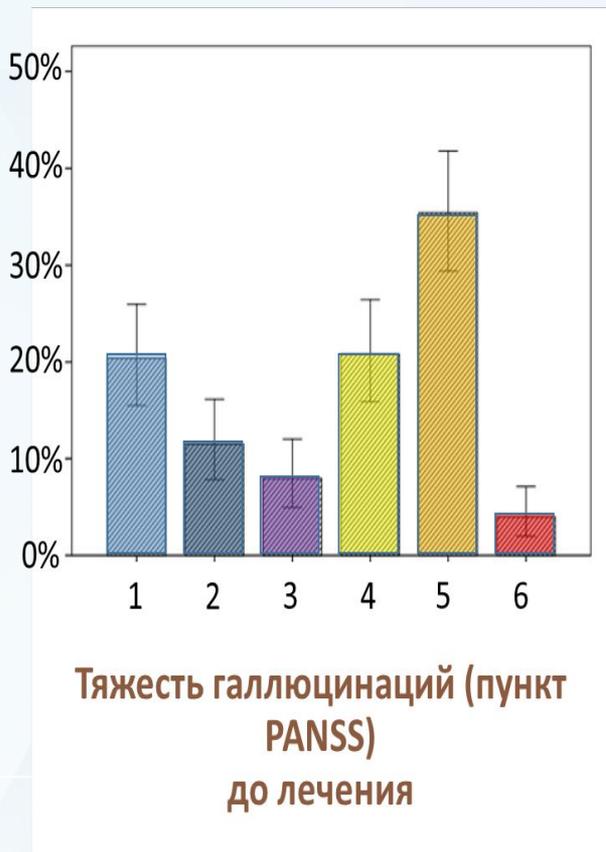
В связи с нехваткой эффективности

В связи с нежелательными явлениями





**ВЛИЯНИЕ
ЗИПРАСИДОНА НА
ОБЩУЮ ТЯЖЕСТЬ
СОСТОЯНИЯ
(ДИНАМИКА ОБЩЕГО
БАЛЛА ПО ШКАЛЕ
VPRS) В СРАВНЕНИИ С
ОЛАНЗАПИНОМ**



Влияние ЗИПРАСИДОНА на выраженность ГАЛЛЮЦИНАТОРНЫХ РАССТРОЙСТВ (пункт «Галлюцинации» шкалы PANSS)

Johnsen, E., Sinkeviciute, I., Løberg, E.-M., Kroken, R. A., Hugdahl, K., & Jørgensen, H. A. (2013). Hallucinations in acutely admitted patients with psychosis, and effectiveness of risperidone, olanzapine, quetiapine, and ziprasidone: a pragmatic, randomized study. *BMC Psychiatry*, 13, 241-251.



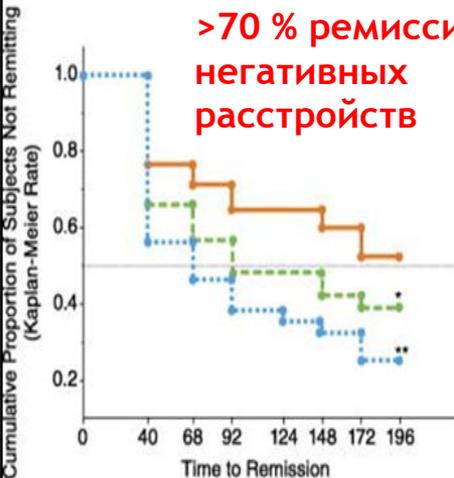
РЕМИССИЯ НЕГАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ТЕРАПИИ ЗИПРАСИДОНОМ

Ремиссия негативных симптомов определяется как легкая или меньшая тяжесть по каждому из пунктов негативной подшкалы PANSS на протяжении >6 месяцев

196 недель
=
Уходят не вторичные негативные симптомы

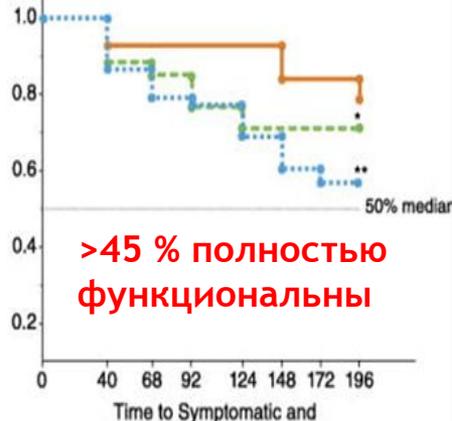
Негативные симптомы

>70 % ремиссия негативных расстройств



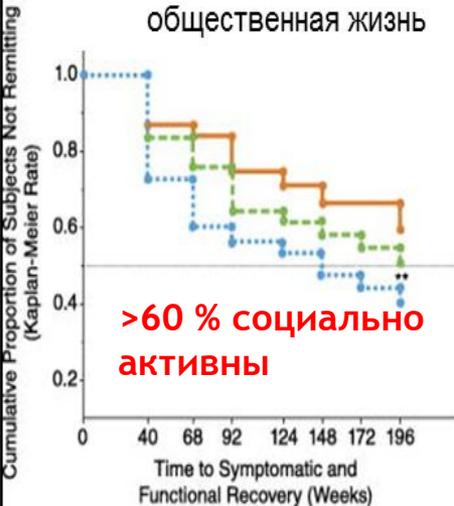
Негативные симптомы и ролевое функционирование

>45 % полностью функциональны

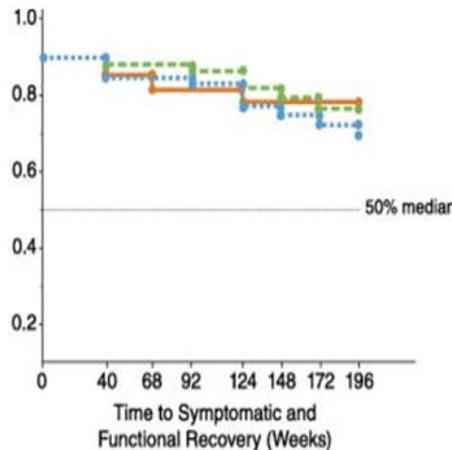


Негативные симптомы и общественная жизнь

>60 % социально активны



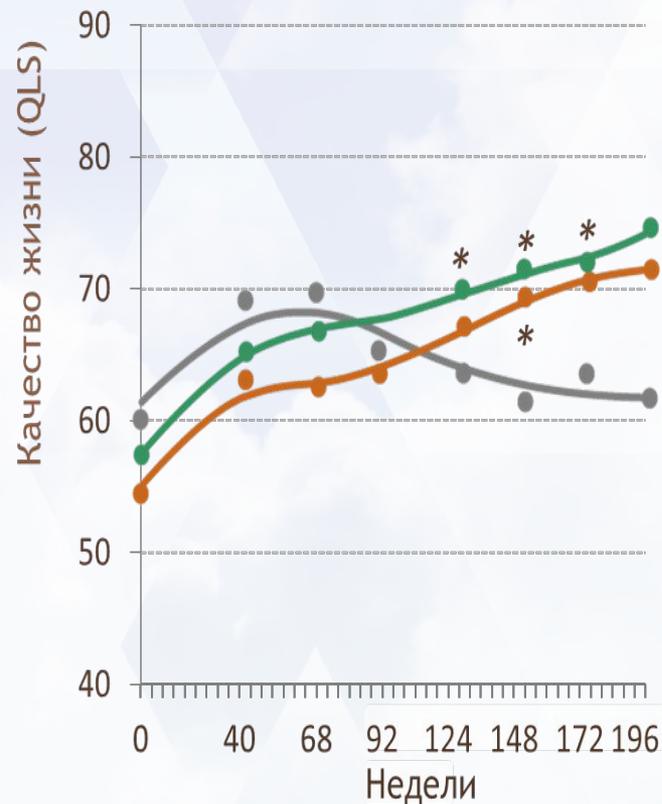
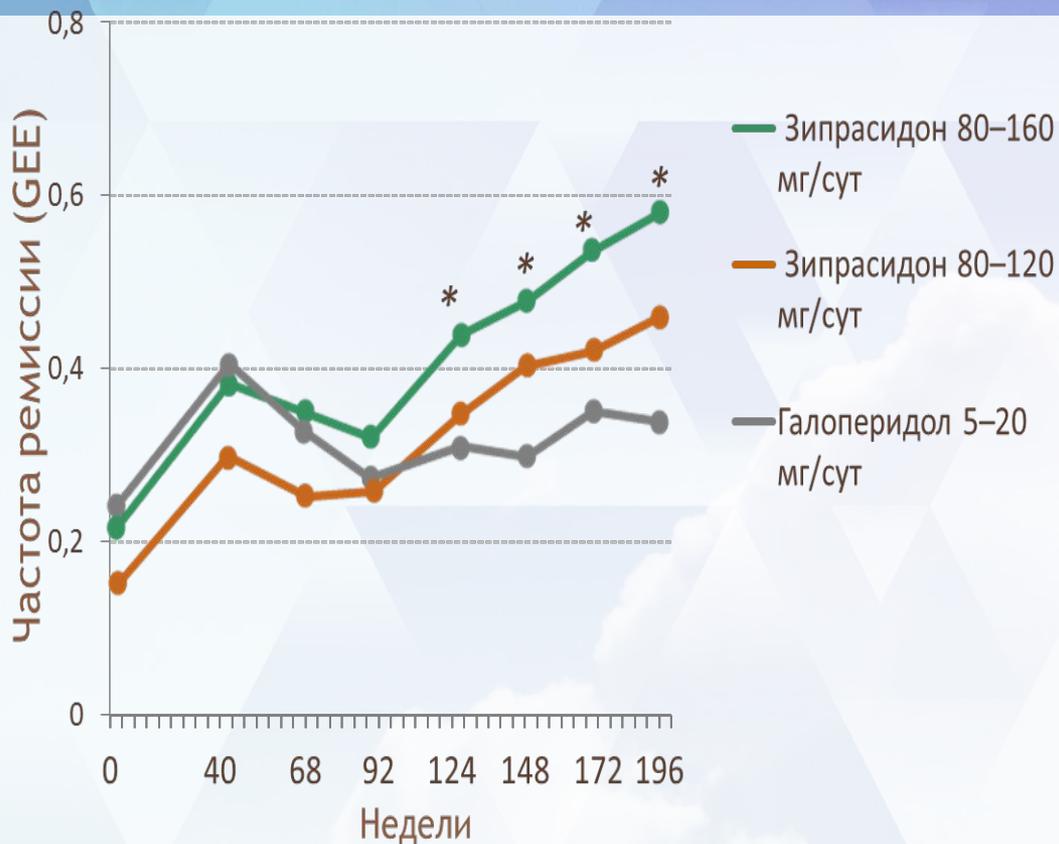
Негативные симптомы и межличностные отношения



* P<0.05 (vs. HAL, Cox survival model); **P<0.01 (vs. HAL).

● Ziprasidone 80-160 mg/d (ZSTD) ● Ziprasidone 80-120 mg/d (ZLOW) — Haloperidol 5-20 mg/d (HAL)

Stahl SM, Malla A, Newcomer JW, et al. A post hoc analysis of negative symptoms and psychosocial function in patients with schizophrenia: a 40-week randomized double-blind study of ziprasidone versus haloperidol followed by a 3-year double-blind extension trial. Clin Psychopharmacol. 2010;30:425-50



Поддерживающая терапия (196 недель) – зипрасидон обеспечивает непрерывное улучшение состояния

Potkin, S. G., Weiden, P. J., Loebel, A. D., Warrington, L. E., Watsky, E. J., & Siu, C. O. (2009). Remission in schizophrenia: 196-week, double-blind treatment with ziprasidone vs. haloperidol. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. *Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 12(9), 1233-48



МЕТА-АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ РЕГОСПИТАЛИЗАЦИЙ





СРАВНЕНИЕ ПРОКОГНИТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ: МЕТА-АНАЛИЗ

Общий балл						
Ранг	Сравнение	Оланзапин	Рисперидон	Зипрасидон	Амисульприд	Галоперидол
1	Кветиапин	0.06 (-0.06 to 0.19)	0.11 (-0.03 to 0.25)	0.11 (-0.07 to 0.29)	0.27 (0.10 to 0.44)**	0.27 (0.13 to 0.41)**
2	Оланзапин	0,00	0.05 (-0.07 to 0.17)	0.05 (-0.12 to 0.22)	0.20 (0.04 to 0.37) *	0.21 (0.10 to 0.32)**
3	Рисперидон	-	0,00	0.00 (-0.19 to 0.20)	0.16 (-0.03 to 0.34)	0.16 (0.02 to 0.30)*
4	Зипрасидон	-	-	0,00	0.15 (-0.04 to 0.35)	0.16 (-0.02 to 0.34)
5	Амисульприд	-	-	-	0,00	0.01 (-0.16 to 0.18)
6	Галоперидол	-	-	-	-	0,00
Память						
Ранг	Сравнение	Оланзапин	Рисперидон	Кветиапин	Амисульприд	Галоперидол
1	Зипрасидон	0.13 (-0.10 to 0.36)	0.17 (-0.08 to 0.42)	0.23 (-0.01 to 0.46)	0.28 (0.02 to 0.54)*	0.32 (0.09 to 0.55)*
2	Оланзапин	0,00	0.04 (-0.11 to 0.19)	0.09 (-0.07 to 0.25)	0.15 (-0.08 to 0.38)	0.19 (0.04 to 0.34) *
3	Рисперидон	-	0,00	0.06 (-0.12 to 0.24)	0.11 (-0.14 to 0.36)	0.15 (-0.02 to 0.33)
4	Кветиапин	-	-	0,00	0.05 (-0.18 to 0.29)	0.09 (-0.08 to 0.27)
5	Амисульприд	-	-	-	0,00	0.01 (-0.19 to 0.27)
6	Галоперидол	-	-	-	-	0,00
Внимание и скорость процессинга						
Ранг	Сравнение	Зипрасидон	Оланзапин	Амисульприд	Рисперидон	Галоперидол
1	Кветиапин	0.18 (0.09 to 0.28)**	0.21 (0.16 to 0.27)***	0.27 (0.20 to 0.34)***	0.32 (0.24 to 0.39)***	0.38 (0.30 to 0.46)***
2	Зипрасидон	0,00	0.03 (-0.06 to 0.12)	0.09 (0.00 to 0.18)*	0.13 (0.02 to 0.25)*	0.20 (0.10 to 0.30)**
3	Оланзапин	-	0,00	0.06 (0.00 to 0.11)*	0.10 (0.02 to 0.18)*	0.17 (0.10 to 0.24)***
4	Амисульприд	-	-	0,00	0.01 (-0.05 to 0.14)	0.11 (0.03 to 0.19)**
5	Рисперидон	-	-	-	0,00	0.07 (-0.03 to 0.17)
6	Галоперидол	-	-	-	-	0,00
Регулирующие функции						
Ранг	Сравнение	Оланзапин	Рисперидон	Галоперидол	Зипрасидон	Амисульприд
1	Кветиапин	0.02 (-0.11 to 0.15)	0.02 (-0.13 to 0.16)	0.14 (-0.01 to 0.29)	0.14 (-0.04 to 0.33)	0.20 (0.02 to 0.38)*
2	Оланзапин	0,00	0.00 (-0.12 to 0.13)	0.12 (-0.02 to 0.26)	0.13 (-0.06 to 0.31)	0.19 (0.01 to 0.36)*
3	Рисперидон	-	0,00	0.12 (-0.03 to 0.27)	0.13 (-0.08 to 0.33)	0.19 (-0.01 to 0.39)
4	Галоперидол	-	-	0,00	0.01 (-0.18 to 0.19)	0.07 (-0.12 to 0.25)
5	Зипрасидон	-	-	-	0,00	0.06 (-0.14 to 0.26)
6	Амисульприд	-	-	-	-	0,00



СПЕЦИФИЧНОСТЬ ПРОКОГНИТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ЗИПРАСИДОНА

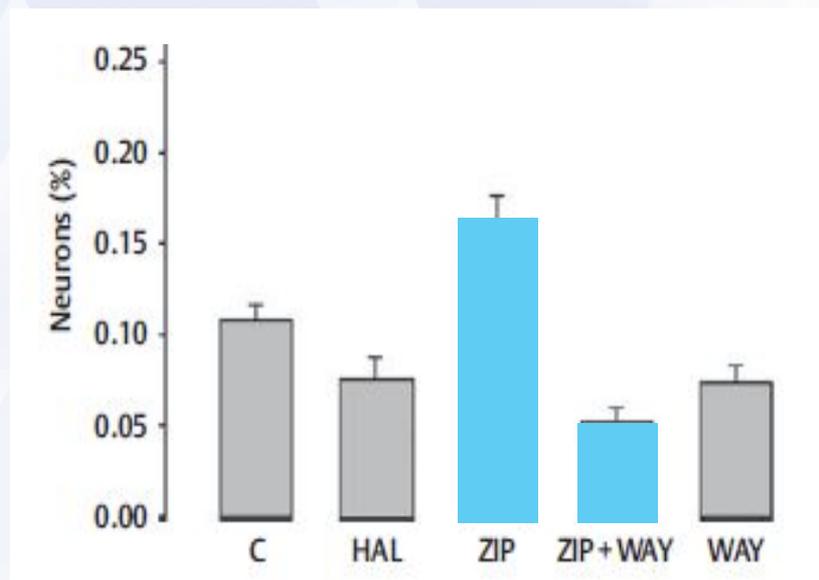
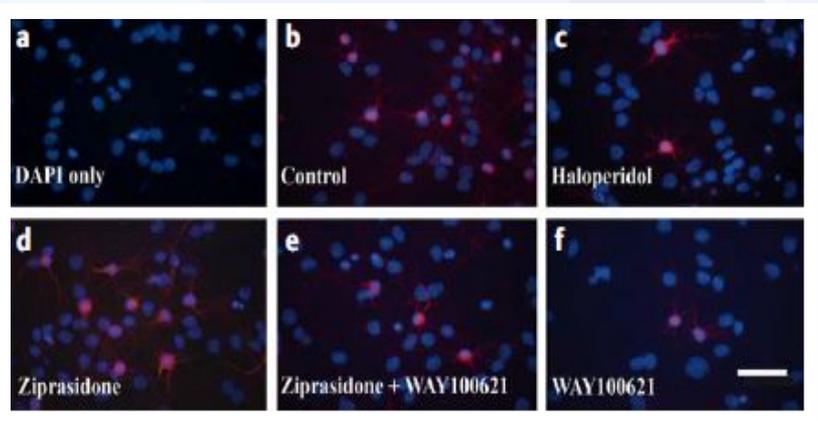
Когнитивные функции улучшаются вне зависимости от терапевтического ответа

Динамика показателей внимания и памяти у больных без клинического улучшения (терапевтического ответа)

	День 0		Неделя 12		T	p
	M	SD	M	SD		
Внимание						
Тест соединения точек А	44.1	11.4	35.2	7.9	2.25	0.051
Память						
Вербальная память (CVLT)	33.4	10.6	44.8	11.8	- 5.95	< 0.001*
Логическая память краткосрочная (WMS)	14.2	7.7	21.2	10.3	- 3.85	0.004*
Логическая память отсроченная (WMS)	9.9	5.6	15.3	9.3	- 3.28	0.010*



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НА ПАМЯТЬ / ВНИМАНИЕ



C – контроль
Hal – галоперидол
Zip – zipрасидон
(парциальный агонист 5-HT1A)
WAY – антагонист 5-HT1A

5-HT1A-зависимый

УВЕЛИЧЕНИЕ ЧИСЛА НОВЫХ НЕЙРОНОВ В ГИППОКАМПЕ

=

ВНИМАНИЕ + ПАМЯТЬ



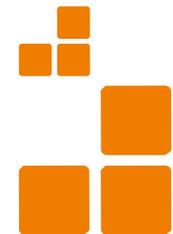
COLLOQUIUM

**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!**



Когнитивные нарушения в практике психиатра

*Д.м.н. Солдаткин В.А.
г. Ростов-на-Дону*





Wave Mechanics

$v = \frac{\omega}{k} = \frac{2\pi f}{2\pi/\lambda} = f\lambda$
 $\lambda = \frac{v}{f}$
 $k = \frac{2\pi}{\lambda}$
 $\omega = 2\pi f$

Thin Film Interference

Critical angle: $\theta_c = \sin^{-1} \frac{n_2}{n_1}$
 Phase angle: $\phi = 2\pi \frac{2t}{\lambda} \sin \theta$
 Single slit diffraction: $a \sin \theta = m\lambda$ (minima)
 $I = I_0 \left(\frac{\sin \alpha}{\alpha} \right)^2$

Optics

Plane mirror: $i = -p$
 Convex mirror: i is real, i is virtual
 Concave mirror: i is real, i is virtual
 Lens: $\frac{1}{p} + \frac{1}{q} = \frac{1}{f}$
 Magnification: $M = \frac{h_i}{h_o} = \frac{q}{p}$
 Ray diagrams for lenses and mirrors.

Thermodynamics

Heat: $Q = mc\Delta T$
 Work: $W = PdV$
 First Law: $\Delta U = Q - W$
 Second Law: $\Delta S = \frac{Q}{T}$
 Carnot cycle: $\eta = 1 - \frac{T_c}{T_h}$

Electromagnetism

Capacitors: $C = \frac{Q}{V}$
 Inductors: $L = \frac{\Phi}{I}$
 AC circuits: $Z = \sqrt{R^2 + X^2}$
 Power: $P = VI \cos \phi$

Modern Physics

Photoelectric effect: $E_k = hf - \phi$
 Compton effect: $\lambda' - \lambda = \frac{h}{m_e c} (1 - \cos \theta)$
 Relativity: $E = mc^2$



Когнитивные функции (лат. *cognitio* - познание) - наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним.



Процесс рационального познания мира и целенаправленного взаимодействия с ним включает в себя четыре основных взаимодействующих компонента, с каждым из которых связана определенная когнитивная функция:

- **восприятие информации – ГНОЗИС;**
- **обработка и анализ информации – ВНИМАНИЕ, МЫШЛЕНИЕ;**
- **запоминание и хранение информации – ПАМЯТЬ;**
- **обмен информацией, построение и осуществление программы действий – РЕЧЬ И ПРАКСИС (целенаправленная двигательная активность).**

Концепция классификации психических расстройств по происхождению

Конфликт, информационное воздействие	Внутренние системные факторы	Поражения внутренних органов	Экзогенные (внешние) факторы
ПСИХО-ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ	ЭНДОГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ	СОМАТО-ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ	ЭКЗОГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ
Триада Ясперса	Признаки эндогенности	Квадриада Шнайдера	Реакции К. Бонгеффера



«ШЕДЕВРЫ» МКБ-10

R 46.1 – Причудливый внешний вид.

R 46.2 – Странное и необъяснимое поведение.

R 46.5 – Подозрительность и явная увертливость.

Y 29 – Контакт с тупым предметом, намерение неопределенное.

Y 07.3 – Формы плохого обращения с официальными лицами.

Z 54.3 – Состояние выздоровления после психотерапии.

Z 55.2 – Провал на экзаменах.

Z 56.5 – неподходящая работа.

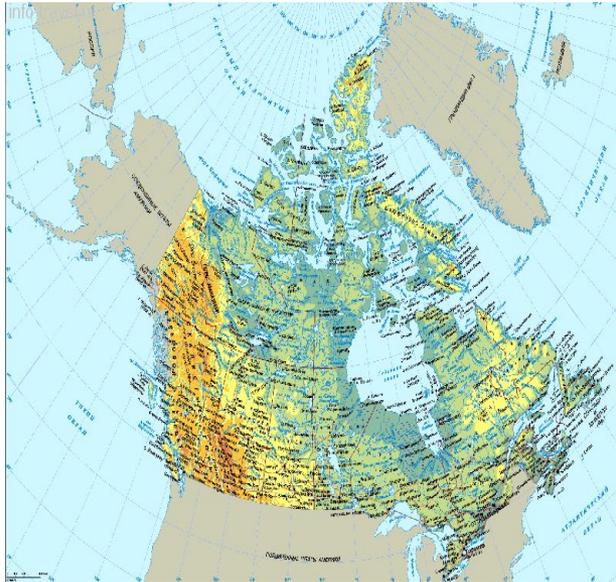
КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

- ✓ **Легкое когнитивное расстройство** – нарушение, которое характеризуется снижением памяти, трудностью обучения, сниженной способностью концентрироваться на выполнении задачи, с ощущением психической усталости.
- ✓ Симптомы таковы, что нельзя установить диагноз «органический амнестический синдром» или «деменция»

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

- ✓ **Умеренные когнитивные нарушения** – когнитивные нарушения, которые вызывают субъективное беспокойство и подтверждаются объективно (выходят за рамки возрастной нормы), но не влияют на повседневную деятельность (работа, домашние обязанности, самообслуживание).

УКР



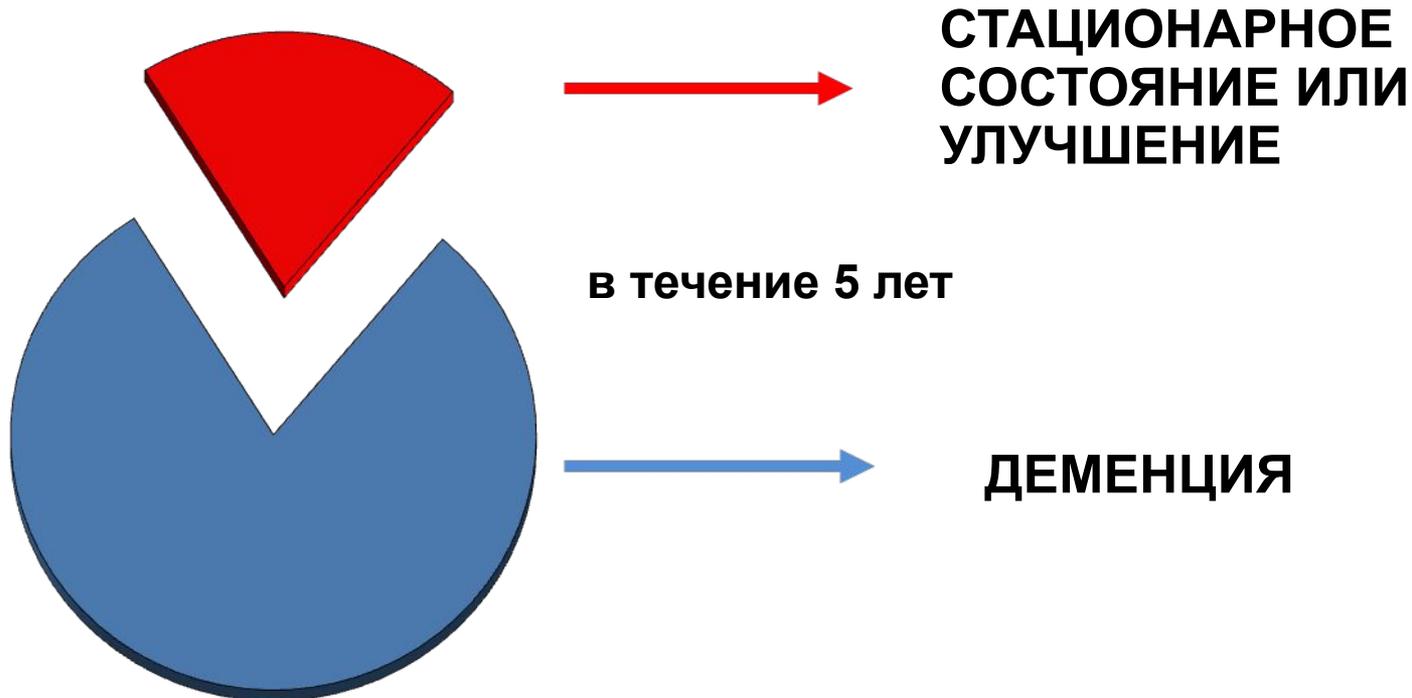
17%



11%



УКР



5 ключевых критериев диагностики деменции:

- 1. Когнитивный дефект должен быть множественным, а не ограничиваться одной сферой познавательной деятельности;**
- 2. Когнитивные способности должны снижаться по сравнению с преморбидным уровнем;**
- 3. Когнитивные расстройства должны ограничивать повседневную жизнедеятельность, а не только мешать выполнению нейропсихологических тестов;**
- 4. Причиной когнитивных нарушений должно выступать органическое поражение ГМ;**
- 5. На момент осмотра должно отсутствовать расстройство сознания.**

Клинические варианты деменции (Блейхер В.М., 1976)

1. Простое слабоумие;
2. Психопатоподобное слабоумие;
3. Галлюцинаторно-параноидное слабоумие;
4. Амнестически-парамнестическое слабоумие;
5. Паралитическое (псевдопаралитическое) слабоумие;
6. Асемическое слабоумие.

Известно свыше 100 заболеваний, которые могут сопровождаться развитием деменции

Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. М., 2002.

Причины деменций (эпидемиология)



Дифференциально-диагностический компас

- БА,**
- Церебрально-сосудистые заболевания,**
- Опухоль головного мозга, экстрацеребральная,**
- ЧМТ (субарахноидальное кровоизлияние),**
- Органная недостаточность (печеночная, легочно-сердечная, почечная),**
- Метаболически-токсические нарушения,**
- Инфекции (сифилис, вич, хронический менингит),**
- Интоксикации (в том числе, медикаментозные),**
- Нормотензивная гидроцефалия (Хакима-Адамса).**

5 ключевых критериев диагностики деменции:

- 1. Когнитивный дефект должен быть множественным, а не ограничиваться одной сферой познавательной деятельности;**
- 2. Когнитивные способности должны снижаться по сравнению с преморбидным уровнем;**
- 3. Когнитивные расстройства должны ограничивать повседневную жизнедеятельность, а не только мешать выполнению нейропсихологических тестов;**
- 4. Причиной когнитивных нарушений должно выступать органическое поражение ГМ;**
- 5. На момент осмотра должно отсутствовать расстройство сознания.**



Псевдодеменция:

- 1. Депрессивная;**
- 2. Шизофреническая;**
- 3. Истерическая.**



Псевдодеменция:

Депрессивная;



Депрессия и деменция у пожилых пациентов

О.С. Левин

Кафедра неврологии РМАПО, Москва

Депрессия и деменция – два самых частых психопатологических синдрома пожилого возраста. Деменция выявляется у **4–8 %** лиц старше 65 лет, клинически значимые когнитивные нарушения – у **15–25 %**, а симптомы депрессии той или иной выраженности – у **15–30 %**.

Депрессия чаще всего обсуждается лишь как причина «депрессивной псевдодеменции», которая может быть ошибочно принята за истинную деменцию. Однако **взаимоотношения между депрессией и деменцией гораздо сложнее.**

УДК 61689-008.454(616-07)

ЗНАЧЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИИ

А.Б. Шмуклер

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии –
филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России*

Гипотеза о существовании **континуума: депрессия – мягкие когнитивные нарушения – деменция** [1]. В частности, установлено, что эпизод тяжелой депрессии увеличивает риск прогрессирования мягких когнитивных нарушений в деменцию. При этом количество предшествующих депрессивных фаз увеличивает вероятность такой динамики [2].

1. Panza F, Frisardi V, Capurso C, D'Introno A., Colacicco A.M., Imbimbo B.P., Santamato A., Vendemiale G., Seripa D., Pilotto A., Capurso A., Solfrizzi V. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? // Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2010. Vol. 18, N 2. P. 98–116

2. Leonard B.E. Inflammation, depression and dementia: are they connected? // Neurochem. Res. 2007. Vol. 32, N 10. P. 1749–1756.

BMJ Open Dementia risk estimates associated with measures of depression: a systematic review and meta-analysis

Nicolas Cherbuin, Sarang Kim, Kaarin J Anstey

Results: Searches yielded 121 301 articles, of which 36 (0.03%) were eligible. Included studies provided a combined sample size of 66 532 individuals including 6593 cases of dementia, 2797 cases of AD and 585 cases of VaD. The increased risk associated with depression did not significantly differ by type of dementia and ranged from 83% to 104% for diagnostic thresholds consistent with major depression. Risk associated with continuous depression symptomatology measures were consistent with those for clinical thresholds.

Conclusions: Late-life depression is consistently and similarly associated with a twofold increased risk of dementia. The precise risk estimates produced in this study for specific instruments at specified thresholds will assist evidence-based medicine and inform policy on this important population health issue.

Метаанализ 121 тысячи статей, посвященных клиническим случаям депрессии и деменции различного происхождения. Установлено, что **депрессия** пожилого возраста сопровождается **двукратным** повышением риска последующего развития **деменции**. Достоверных различий в этом плане между деменцией при БА, сосудистой деменцией и смешанной - не обнаружено.



BMJ Open Psychological interventions to improve psychological well-being in people with dementia or mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis protocol

Paul Farrand,^{1,2} Justin Matthews,³ Chris Dickens,² Martin Anderson,¹ Joanne Woodford¹

ABSTRACT

Introduction: Dementia and mild cognitive impairment are associated with an increased risk of depression, anxiety, psychological distress and poor mental health-related quality of life. However, there is a lack of research examining the evidence base for psychological interventions targeting general psychological well-being within this population. Furthermore, there is little research relating to the design of randomised controlled trials examining psychological interventions for dementia and mild cognitive impairment, such as effective recruitment techniques, trial eligibility and appropriate comparators.

Деменция и мягкое когнитивное снижение ассоциируются с повышенным риском **депрессии** и тревожных расстройств.

Депрессия и деменция у пожилых пациентов

О.С. Левин

Кафедра неврологии РМАПО, Москва

Следует отметить, что показатели частоты депрессии у пациентов с деменцией колеблются в весьма широких пределах. Частично это зависит от нозологической формы и тяжести деменции. **При болезни Альцгеймера депрессия, по-видимому, встречается несколько реже (около 20–30 %), тогда как при деменциях, связанных с вовлечением подкорково-лобных структур (деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона с деменцией, сосудистая деменция) – несколько чаще (30–60 %), однако клинические проявления депрессии при этих формах деменции схожи.**

Депрессия и деменция у пожилых пациентов

О.С. Левин

Кафедра неврологии РМАПО, Москва

Согласно широко распространенной точке зрения, по мере прогрессирования деменции склонность к развитию депрессии уменьшается, так как снижается критика пациентов к своему состоянию.

В то же время у пациентов с болезнью Альцгеймера частота депрессии увеличивается по мере прогрессирования деменции: по данным Apostolova и Cummings (2007), на стадии легкой деменции депрессия отмечается у 10 % пациентов, умеренной деменции – у 40 % тяжелой деменции – у 60 % пациентов.



Депрессия и деменция у пожилых пациентов

О.С. Левин

Кафедра неврологии РМАПО, Москва

Повышенный риск развития депрессии у больных с прогрессирующей деменцией, по-видимому, связан **не с психологической реакцией** на когнитивные нарушения и нарастающую беспомощность, **а отражает «экспансию» органического поражения головного мозга**, захватывающего структуры, критические для развития депрессии (например, голубоватое пятно, ядра шва, миндалину, поясную и лобную кору).

Депрессия и деменция у пожилых пациентов

О.С. Левин

Кафедра неврологии РМАПО, Москва

В любом случае важно понимать, что диагноз депрессии не исключает диагноза деменции, а диагноз деменции не исключает диагноза депрессии.

Наоборот, приведенные выше данные показывают, что депрессия и деменция часто сочетаются друг с другом, взаимно усиливают влияние друг друга на повседневную жизнь пациента и одновременно маскируют друг друга.



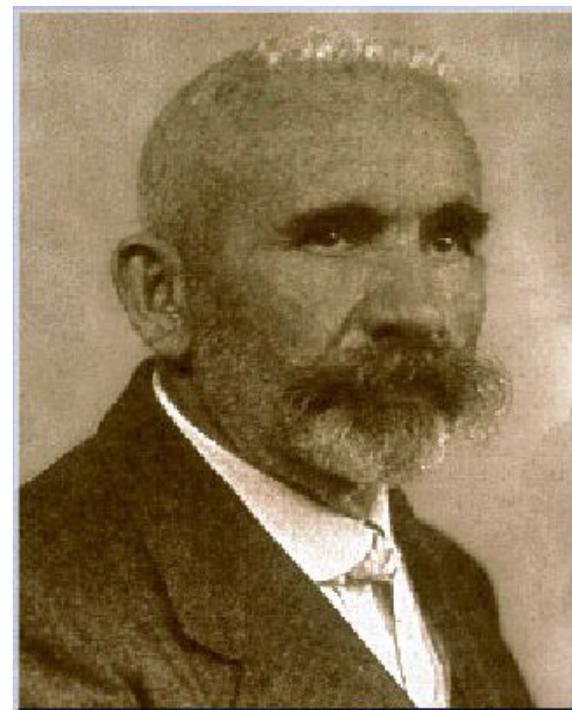
псевдодеменция:

Шизофреническая;



Шизофрения как самостоятельная болезнь была выделена в связи с созданием первой нозологической классификации психозов и переходом психиатрии от симптоматического к нозологическому периоду развития [Kraepelin E., 1896].

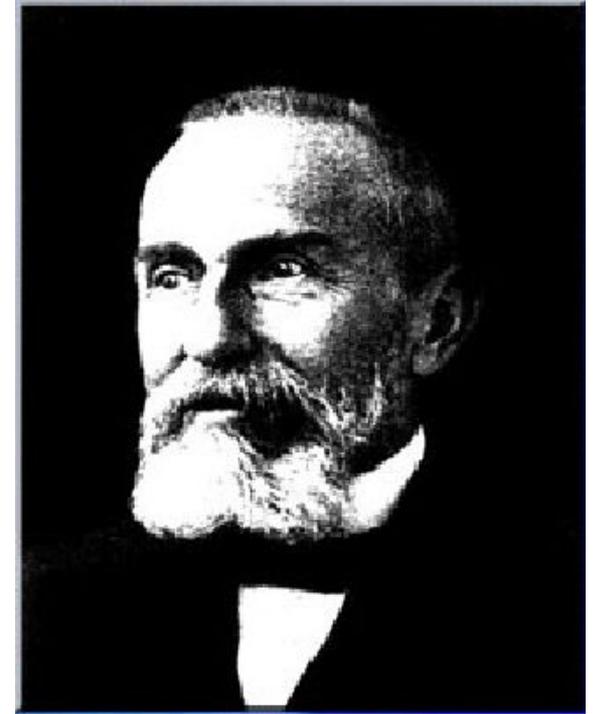
Предложил классификацию, где впервые появилась группа – эндогенные расстройства. В основе представлений о шизофрении лежит концепция о раннем слабоумии (*dementia praecox*).



Позднее:

- Отказ от критерия раннего начала
- Отказ от критерия «развития слабоумия»
- Значимость ПРОГРЕДИЕНТНОСТИ

- Дальнейшее развитие учения о шизофрении связано с именем Е. Bleuler (1911), который дал это название болезни (шизофрения, болезнь Блейлера). Если Е. Краерелин в основу DS положил принципы течения и исхода, то Е. Bleuler считал основным диагностическим критерием шизофрении нарушение мышления (ассоциативные нарушения). Описал аутизм, амбивалентность. Вторичными феноменами он считал бред и галлюцинации.



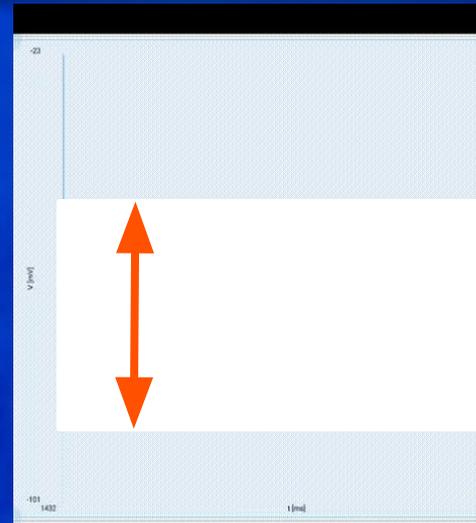
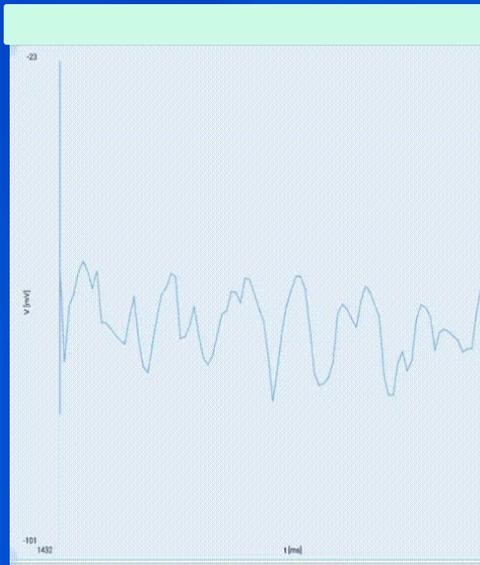
Салиенс – роль при шизофрении

- в широком смысле — способность идентифицировать значимые стимулы и отделять их от фоновых, малозначимых стимулов.
- существует мнение, что нарушение салиенса является стержневым феноменом при шизофрении
- ряд исследователей предлагают сгруппировать расстройства шизофренического спектра в будущих классификациях в группу «синдромов дизрегуляции салиенса» (Jim van Os J., 2009).

САЛИЕНС

Нормальный порог
отсеивания

Привходящие стимулы



Нормальный
салиенс – до
внимания
доходят только
важные стимулы



Низкий порог
отсеивания



Дефицит
салиенса –
множество
маловажных
стимулов
привлекают
внимание



Основным нейроанатомическим субстратом салиенса являются **мезолимбические и лимбические структуры.**

S. Karur (2003) предположил, что гипердофаминергическое патологическое состояние лимбической системы, имеющее место при шизофрении, приводит к нарушению адекватного распределения салиентных событий в ответ на различные внешние и внутренние стимулы.

Предполагается, что это нарушение обуславливает широкий спектр позитивных симптомов шизофрении (галлюцинаторно-бредовые симптомы, дезорганизация мышления и др.).



Псевдодеменция:

Историческая.



Charcot J.-M.

создал учение об истерии, как о своеобразной болезни нервной системы, **зависимой от влияния эмоций, но имеющей микроорганическую основу** и характеризующейся наличием симптомов двух категорий: постоянных **«СТИГМАТОВ»** (угнетение болевой чувствительности, рефлексов, сужение полей зрения) и **преходящих нарушений** (параличи, контрактуры, мутизм, припадки и т.п.).



Патофизиологический подход Charcot был поколеблен **Janet P. (1892)**, создавшим теорию о **подсознательных** психологических механизмах истерии, формирование которых определяет «невротическое предрасположение», **внушаемость** пациентов.

В **1894 г. Sommer R.** ввёл термин «психогении». Под ними он понимал «...большую группу заболеваний, обозначаемых собирательным названием «истерия» (Sommer R., 1894). Психогении включили широкий спектр расстройств, **происхождение которых объяснялось психическими переживаниями.** Термин устанавливал жёсткую границу с расстройствами, обусловленными органическим поражением ЦНС.





Ещё через год вышла работа **Freud S.** с изложенной в ней точкой зрения на истерию как на **субъективно целесообразное** для индивида заболевание, **служащее средством спасения от неблагоприятных внешних условий.** Генез истерии был объяснён уходящей корнями в раннее детство неотрагированной психической травмой; конверсионными симптомами «замещены» вытесненный страх, скрытые конфликты и мотивы заболевшего.



К. Ясперс: аномальные механизмы регуляции поведения:

- 1) **количественный** - «когда количество, продолжительность и интенсивность явлений переходят грани обычного».
- 2) **фиксация** (ритуализация, клиширование). Механизмом часто является импринтинг,
- 3) **регрессия** (появление паттернов поведения, характерных для более ранних этапов онтогенеза),
- 4) **расщепление (диссоциация)**: потеря сознательного контроля над психическими функциями (DSM-IV), отчуждение эмоций, телесных ощущений, идеаторной активности.



РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



Концепция классификации психических расстройств по происхождению

Конфликт, информационное воздействие	Внутренние системные факторы	Поражения внутренних органов	Экзогенные (внешние) факторы
ПСИХО-ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ	ЭНДОГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ	СОМАТО-ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ	ЭКЗОГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ
Триада Ясперса	Признаки эндогенности	Квадриада Шнайдера	Реакции К. Бонгеффера

Про-когнитивная терапия:

Терапия основного страдания, по возможности – патогенетическая (детоксикация; вегетостабилизирующая терапия; гепатопротекторы; дегидратация).

- Вазоактивная терапия;**
- Антиоксиданты и мембраностабилизаторы;**
- Ноотропы;**
- Препараты метаболического действия;**
- Корректоры нейромедиаторного дефицита, в первую очередь – дефицита ацетилхолина;**
- Модуляторы глутаматных рецепторов.**

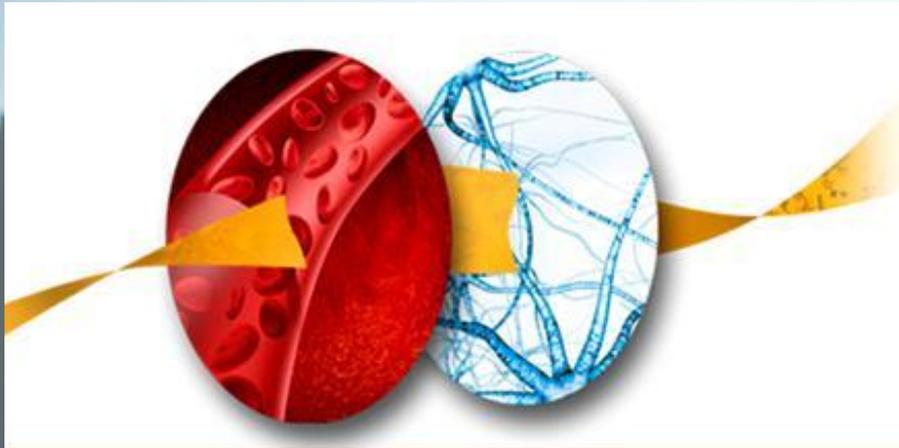


Симптоматическая
психофармакотерапия

Психотерапия



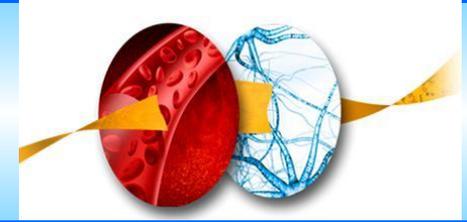
Решко



СЕРМИОН



Ницерголин (Сермион®)



Код АТХ:

S04AE - Алкалоиды спорыньи

S04AE02 – Ницерголин

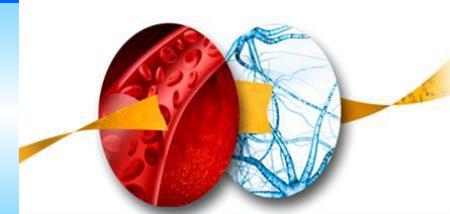
Клинико-фармакологическая группа

Препарат, улучшающий мозговое кровообращение

Сермион (ницерголин) - производное вещества алкалоида спорыньи, содержит эрголиновое ядро и бромзамещенный остаток никотиновой кислоты, проявляет альфа-1-адреноблокирующее действие.

- Более 30 лет находится в клиническом применении для пациентов с когнитивными нарушениями и цереброваскулярной патологией и заболеваниями периферических сосудов
- В настоящее время, зарегистрирован более чем в 50 странах. Впервые был зарегистрирован в 1972 году в странах Европы и Японии

Ницерголин – сочетание сосудистых и нейрональных эффектов



Альфа 1,2 - адреноблокатор

Прямое альфа-адреноблокирующее действие – вазодилатация, снижение сосудистого сопротивления, увеличение артериального кровотока, улучшение кровоснабжения головного мозга - непосредственное воздействие на рецепторы, локализованные в стенках сосудов

Дополнительный, не связанный с вазоактивным, ноотропный эффект. **Прямое воздействие на церебральные нейротрансмиттерные системы, улучшение процессов синаптической передачи. Увеличивается активность норадренергической, дофаминергической систем, что способствует улучшению когнитивных процессов.**

Никотиновая кислота

Дополнительное преимущество, способствует дополнительной периферической вазодилатации, улучшению микроциркуляции тканей конечностей. Снятие спазмов и расширению периферических сосудов, особенно артериол

1. Arcari, G et al. *Br J Pharmacol* 1968;
2. Alvarez-Guerra M. *Fundam Clin Pharmacol* 1999;
3. Pogliani E et al. *Farmaco [Prat]* 1975

Ницерголин – сочетание сосудистых и нейрональных эффектов



3 основных механизма действия

Сосудистый

Прямое альфа-адреноблокирующее действие – вазодилатация, снижение сосудистого сопротивления, увеличение артериального кровотока, улучшение кровоснабжения головного мозга - непосредственное воздействие на рецепторы, локализованные в стенках сосудов

Антиагрегантный

Ингибирует α - рецепторы тромбоцитов

Ингибирует фактор ADP (про-агрегантный фактор)



Ингибирует агрегацию тромбоцитов (обратимо)

Нейрональный

Прямое воздействие на церебральные нейротрансмиттерные системы, повышение активности **холинергической, норадренергической, дофаминергической систем**, улучшение когнитивных процессов.

- Нейротрофический эффект (влияние на фактор роста нервов)
- Антиоксидантное действие
- Улучшение синаптической пластичности
- Снижение апоптоза
- Торможение отложения В-амилоида

Фармакотерапевтические эффекты препарата Сермион



Вазоактивный

- Вызодилатация
- Улучшение мозгового кровотока
- Снижение АД

Ноотропный

Улучшение когнитивных, неврологических, поведенческих функций

Нейропротективный

- Повышение выживаемости нейронов при гипоксии
- Предупреждение апоптоза

Антиагрегантный

- Улучшение реологических свойств крови
- Улучшение микроциркуляции

Полинейромедиаторный

- Улучшение холинергической функции
- Повышение обмена дофамина
- Улучшение нейротрансмиссии

Метаболический

- Повышение утилизации глюкозы тканью мозга
- Влияние на обмен Ca и Mg в ЦНС

Сермион воздействует на основные патофизиологические механизмы и обладает высоким терапевтическим потенциалом в лечении цереброваскулярной патологии

СРАВНЕНИЕ ПО МЕХАНИЗМАМ ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ¹⁻²⁷



Сермион^{®1-17}, 25-27

Пирацетам¹⁸

Мексидол^{®19}

**Пирацетам +
Вазоактивный^{20,21}**

**Холина
альфосцерат²²**

**Ингибиторы
АХЭ²³**

Мемантин^{®24}

1. Asai S., Zhao H., Yamashita A., Jike T., Kunimatsu T., Nagata T. et al. Nicergoline enhances glutamate re-uptake and protects against brain damage in rat global brain ischemia. Eur J Pharmacol. 1999; 383(3): 267-74. 2. Caraci F., Chisari M., Frasca G., Canonic P.L., Battaglia A., Calafiore M. et al. Nicergoline, a drug used for age-dependent cognitive impairment, protects cultured neurons against β -amyloid toxicity. Brain Res. 2005; 1047(1): 30-7. 3. Carfagna N. et al. Modulation of phosphoinositide turnover by chronic nicergoline in rat brain. Neuroscience letters. 1996; 209(3): 189-192. 4. Carfagna N., Di Clemente A., Cavanus S., Damiani D., Gerna M., Salmiraghi P., ... & Post, C. (1995). Modulation of hippocampal ACh release by chronic nicergoline treatment in freely moving young and aged rats. Neuroscience letters, 197(3): 195-198. 5. Cebalza-Jimenez, A., Bonetti, L., Wintblad, B., Post, C., Wong, E. H. F., Gowburn, R. F., & Benati, L. (1999). Nicergoline stimulates protein kinase C mediated α -secretase processing of the amyloid precursor protein in cultured human neuroblastoma SH-SY5Y cells. Neurochemistry International, 35(4): 307-315. 6. Giardino L. et al. Neuroprotection and aging of the cholinergic system: a role for the ergoline derivative nicergoline (Sermion). Neuroscience. 2002; 109(3): 487-497. 7. Ifft L.D., Boulay G.H., Marshall J., Russell R.W., Symon T. Effect of nicergoline on cerebral blood flow. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1977 Aug 1; 40(8): 746-7. 8. McArthur, R. A., Carfagna, N., Banfi, L., Cavanus, S., Cervini, M. A., Fariello, R., & Post, C. (1997). Effects of nicergoline on age-related decrements in radial maze performance and acetylcholine levels. Brain research bulletin, 43(3): 305-311. 9. Mizuno, T., Kuno, R., Nitta, A., Nabeshima, T., Zhang, G., Kawanokuchi, J., ... & Suzumura, A. (2005). Protective effects of nicergoline against neuronal cell death induced by activated microglia and astrocytes. Brain research, 1066(1): 78-85. 10. Nakashima T., Hattori N., Okimoto M., Yanagida J., Kohno N. Nicergoline improves dysphagia by upregulating substance P in the elderly. Medicine (Baltimore). 2011 Jul; 90(4): 279-83. 11. Nishida, A., Iwata, H., Kudo, Y., Kobayashi, T., Matsuoka, Y., Kanai, Y., & Endou, H. (2004). Nicergoline enhances glutamate uptake via glutamate transporters in rat cortical synaptosomes. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 27(6): 817-820. 12. Sortino, M. A., Battaglia, A., Pamparana, F., Carfagna, N., Post, C., & Canonic, P. L. (1999). Neuroprotective effects of nicergoline in immortalized neurons. European journal of pharmacology, 369(2): 285-290. 13. Tanaka, M., Yoshida, T., Okamoto, K., & Hirai, S. (1996). Antioxidant properties of nicergoline, inhibition of brain auto-oxidation and superoxide production of neurophilis in rats. Neuroscience letters, 248(1): 63-72. 14. Vairetti, M., Battaglia, A., Carfagna, N., Canonic, P. L., Berté, F., & Richelmi, P. (2002). Antioxidant properties of MDL and MINDL, two nicergoline metabolites, during chronic administration of haloperidol. European journal of pharmacology, 453(1): 69-73. 15. Vairetti, M., Felelli, F., Battaglia, A., Pamparana, F., Canonic, P. L., Richelmi, P., & Berté, F. (1999). Haloperidol-induced changes in glutathione and energy metabolism: effect of nicergoline. European journal of pharmacology, 367(1): 67-72. 16. Vairetti, M., Ferrigno, A., Canonic, P. L., Battaglia, A., Berté, F., & Richelmi, P. (2004). Nicergoline reverts haloperidol-induced loss of detoxifying-enzyme activity. European journal of pharmacology, 505(1), 121-125. 17. Yoshida, T., Tanaka, M., & Okamoto, K. (2001). Inhibitory effect of nicergoline on superoxide generation by activated rat microglia measured using a simple chemiluminescence method. Neuroscience letters, 297(1): 5-8. 18. Абдулина О. В. Пирацетам: от механизма действия к лечению когнитивных расстройств. Рус. мед. журн. 2010; 18(26): 1596-1600. 19. Воронина Т. А. Мексидол: основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. Фарматека. 2009; 6: 28-31. 20. Инструкция по медицинскому применению препарата Фезам, одобрена МЗ РФ П N012828/01-290615. 21. Инструкция по медицинскому применению препарата Винполтропил, одобрена МЗ РФ ПП 001935-181212. 22. Парфенов В. А. Сосудистые когнитивные расстройства. Применение холина альфосцерата. Нервные болезни. 2013; (2): 3-9. 23. Левин О. С. Принципы долговременной терапии деменции. Рус. мед. журн. 2007; 15(24): 1772-1779. 24. Бекяр Р.А., Быков Ю.В. Мемантин: возможности и перспективы применения в психиатрии (обзор современных данных). Психиатрия и психофармакотерапия. 2016; 18 (4): 42-51. 25. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион[®], одобрена МЗ РФ П N011253/02-180110. 26. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион[®], одобрена МЗ РФ П N011253/01-021013. 27. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион[®], одобрена МЗ РФ П N012181/01-081115



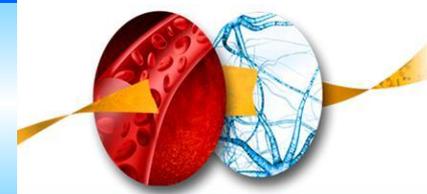
Когнитивные нарушения

**Заболевания
периферических
сосудов**

**Цереброваскулярные
заболевания**

**Нарушения
равновесия**

Сермион: достойная история клинического применения



31 рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование применения Ницерголина¹:

- Когнитивные нарушения²
- Цереброваскулярные заболевания³
- Заболевания сосудов нижних конечностей⁴
- Нарушения равновесия⁵

В большинстве исследований оценивался когнитивный статус пациентов^{1,2}

Эффективность и безопасность ницерголина была продемонстрирована в каждом из исследований во всех терапевтическом диапазоне доз¹



NEUROPROTECTION AND AGING OF THE CHOLINERGIC SYSTEM: A ROLE FOR THE ERGOLINE DERIVATIVE NICERGOLINE (SERMION®)

L. GIARDINO,^a A. GIULIANI,^a A. BATTAGLIA,^b N. CARFAGNA,^b L. ALOE^c and L. CALZÀ^{a,d*}

^aDepartment of Veterinary Morphophysiology and Animal Production (DIMORFIPA), University of Bologna,
Via Tolara di Sopra 50, 40064 Ozzano dell'Emilia, Italy

^bPharmacia Corporation Medical Department, Milan, Italy

^cInstitute of Neurobiology, CNR, Rome, Italy

^dPathophysiology Center for the Nervous System, Hesperia Hospital, Modena, Italy

Abstract—The aging brain is characterized by selective neurochemical changes involving several neural populations. A deficit in the cholinergic system of the basal forebrain is thought to contribute to the development of cognitive symptoms of dementia. Attempts to prevent age-associated cholinergic vulnerability and deterioration therefore represent a crucial point for pharmacotherapy in the elderly. In this paper we provide evidence for the protective effect of nicergoline (Sermion®) on the degeneration of cholinergic neurons induced by nerve growth factor deprivation. Nerve growth factor deprivation was induced by colchicine administration in rats 13 and 18 months old. Colchicine induces a rapid and substantial down-regulation of choline acetyltransferase messenger RNA level in the basal forebrain in untreated adult, middle-aged and old rats. Colchicine failed to cause these effects in old rats treated for 120 days with nicergoline 10 mg/kg/day, orally. Moreover, a concomitant increase of both nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor content was measured in the basal forebrain of old, nicergoline-treated rats. Additionally, the level of messenger RNA for the brain isoform of nitric oxide synthase in neurons of the basal forebrain was also increased in these animals.

Based on the present findings, nicergoline proved to be an effective drug for preventing neuronal vulnerability due to experimentally induced nerve growth factor deprivation. © 2002 IBRO. Published by Elsevier Science Ltd. All rights reserved.



NEUROPROTECTION AND AGING OF THE CHOLINERGIC SYSTEM: A ROLE FOR THE ERGOLINE DERIVATIVE NICERGOLINE (SERMION®)

L. GIARDINO,^a A. GIULIANI,^a A. BATTAGLIA,^b N. CARFAGNA,^b L. ALOE^c and L. CALZÀ^{a,d*}

^aDepartment of Veterinary Morphophysiology and Animal Production (DIMORFIPA), University of Bologna,
Via Tolara di Sopra 50, 40064 Ozzano dell'Emilia, Italy

^bPharmacia Corporation Medical Department, Milan, Italy

^cInstitute of Neurobiology, CNR, Rome, Italy

Экспериментальным путем авторы показали **значимость истощения фактора роста нервной ткани в поражении холинергических нейронов в стареющем мозге. Установлен явный протективный эффект **Сермиона** – назначение препарата достоверно влияло на активность патологического процесса.**



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Brain Research 1066 (2005) 78–85

**BRAIN
RESEARCH**

www.elsevier.com/locate/brainres

Research Report

Protective effects of nicergoline against neuronal cell death induced by activated microglia and astrocytes

Tetsuya Mizuno^{a,*}, Reiko Kuno^a, Atsumi Nitta^b, Toshitaka Nabeshima^b, Guiqin Zhang^a, Jun Kawanokuchi^a, Jinyan Wang^a, Shijie Jin^a, Hideyuki Takeuchi^a, Akio Suzumura^a

^a*Department of Neuroimmunology, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Furo-cho, Chikusa, Nagoya 464-8601, Japan*

^b*Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Nagoya University, Graduate School of Medicine, Japan*

Accepted 11 October 2005

Available online 1 December 2005

Abstract

We examined the neuroprotective role of nicergoline in neuron–microglia or neuron–astrocytes co-cultures. Nicergoline, an ergoline derivative, significantly suppressed the neuronal cell death induced by co-culture with activated microglia or astrocytes stimulated with lipopolysaccharide (LPS) and interferon (IFN)- γ . To elucidate the mechanism by which nicergoline exerts a neuroprotective effect, we examined the production of inflammatory mediators and neurotrophic factors in activated microglia and astrocytes following nicergoline treatment. In microglia stimulated with LPS and IFN- γ , nicergoline suppressed the production of superoxide anions, interleukin (IL)-1 β , IL-6, and tumor necrosis factor (TNF)- α in a dose-dependent manner. In astrocytes, nicergoline also suppressed the production of proinflammatory cytokines and enhanced brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Thus, nicergoline-mediated neuroprotection resulted primarily from the inhibition of inflammatory mediators and the upregulation of neurotrophic factors by glial cells.

© 2005 Elsevier B.V. All rights reserved.



Research Report

Protective effects of nicergoline against neuronal cell death induced by activated microglia and astrocytes

Tetsuya Mizuno^{a,*}, Reiko Kuno^a, Atsumi Nitta^b, Toshitaka Nabeshima^b, Guiqin Zhang^a, Jun Kawanokuchi^a, Jinyan Wang^a, Shijie Jin^a, Hideyuki Takeuchi^a, Akio Suzumura^a

^aDepartment of Neuroimmunology, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Furo-cho, Chikusa, Nagoya 464-8601, Japan

^bDepartment of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Nagoya University, Graduate School of Medicine, Japan

Доказан нейропротективный эффект Сермиона – достоверное снижение количества погибших нейронов в ответ на различные токсические воздействия. Авторы установили, что это связано с блокадой выработки провоспалительных медиаторов, в частности – ЦИТОКИНОВ.

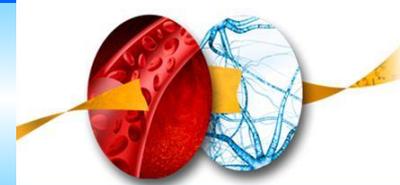
Терапия деменции

Стратегическая задача – отсрочить наступление беспомощности (остановить процесс гибели нейронов мы пока не можем).

Во многом терапия ориентирована на родственников, несущих тяжелое бремя и находящихся в зоне риска. Доказано: риск развития деменции у некровных родственников больного с деменцией выше в 5 раз.

Базовая терапия: ИАХЭ, модуляторы глутаматных рецепторов, НИЦЕРГОЛИН.

Эффективность длительной терапии Сермионом у пациентов с деменцией



101 пациент с легкой и умеренной деменцией (MMSE – 16-27 баллов):

- 37 пациентов с нейродегенеративной деменцией
- 49 пациентов с сосудистой деменцией
- 15 пациентов со смешанной деменцией

Ницерголин 30 мг 2 раза в день

Плацебо

Критерии эффективности: CGI, MMSE, SCAG

12 месяцев

Оценка эффективности терапии по шкале SCAG (Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale) (чем выше балл, тем более выражены нарушения,



Группа пациентов, получавшая препарат Сермион

Группа пациентов, получавшая плацебо

Различия показателей достоверны по сравнению с началом терапии

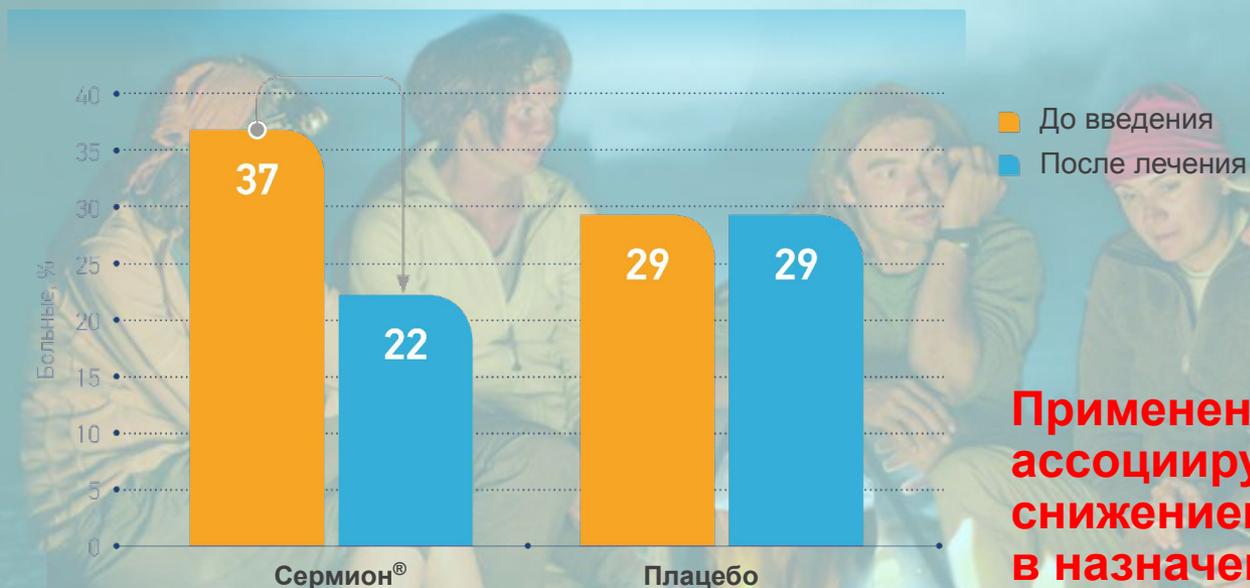


- Начало наблюдения
- 6 месяцев
- 12 месяцев

Терапия препаратом Сермион статистически достоверно улучшает когнитивные функции, соматическое состояние и эмоциональный статус пациентов с деменцией

СОПУТСТВУЮЩАЯ ПСИХОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕМЕНЦИЕЙ¹

Доля больных, которым требуется назначение сопутствующей психотропной терапии (антипсихотики, гипнотики, антидепрессанты)



Применение Сермиона ассоциируется со снижением потребности в назначении других психотропных препаратов.

Research report

Nicergoline, a drug used for age-dependent cognitive impairment, protects cultured neurons against β -amyloid toxicity

Filippo Caraci^{a,1}, Mariangela Chisari^{b,1}, Giuseppina Frasca^b, Pier Luigi Canonico^c,
Angelo Battaglia^d, Marco Calafiore^a, Giuseppe Battaglia^e, Paolo Bosco^f,
Ferdinando Nicoletti^{e,g}, Agata Copani^{a,h}, Maria Angela Sortino^{b,*}

^a*Department of Pharmaceutical Sciences, University of Catania, Viale A. Doria, 6, 95125, Catania, Italy*

^b*Department of Experimental and Clinical Pharmacology, University of Catania, Viale A. Doria, 6, 95125, Catania, Italy*

^c*DISCAFF, University of Piemonte Orientale, Italy*

^d*CNS Medical Department, Pfizer Italia, Rome, Italy*

^e*I.N.M. Neuromed, Pozzilli, Italy*

^f*IRCCS Oasi Maria SS, Troina, Italy*

^g*Department of Human Physiology and Pharmacology, University of Rome "La Sapienza", Italy*

^h*IBB, CNR, Catania, Italy*

Accepted 1 April 2005

Available online 10 May 2005

Abstract

Nicergoline, a drug used for the treatment of Alzheimer's disease and other types of dementia, was tested for its ability to protect neurons against β -amyloid toxicity. Pure cultures of rat cortical neurons were challenged with a toxic fragment of β -amyloid peptide (β AP_{25–35}) and toxicity was assessed after 24 h. Micromolar concentrations of nicergoline or its metabolite, MDL, attenuated β AP_{25–35}-induced neuronal death, whereas MMDL (another metabolite of nicergoline), the α_1 -adrenergic receptor antagonist, prazosin, or the serotonin 5HT-2 receptor antagonist, methysergide, were inactive. Nicergoline increased the basal levels of Bcl-2 and reduced the increase in Bax levels induced by β -amyloid, indicating that the drug inhibits the execution of an apoptotic program in cortical neurons. In mixed cultures of rat cortical cells containing both neurons and astrocytes, nicergoline and MDL were more efficacious than in pure neuronal cultures in reducing β -amyloid neurotoxicity. Experiments carried out in pure cultures of astrocytes showed that a component of neuroprotection was mediated by a mechanism of glial–neuronal interaction. The conditioned medium of cultured astrocytes treated with nicergoline or MDL for 72–96 h (collected 24 h after drug withdrawal) was neuroprotective when transferred to pure neuronal cultures challenged with β -amyloid. In cultured astrocytes, nicergoline increased the intracellular levels of transforming-growth factor- β and glial-derived neurotrophic factor, two trophic factors that are known to protect neurons against β -amyloid toxicity. These results raise the possibility that nicergoline reduces neurodegeneration in the Alzheimer's brain.

Research report

Nicergoline, a drug used for age-dependent cognitive impairment,
protects cultured neurons against β -amyloid toxicity

Filippo Caraci^{a,1}, Mariangela Chisari^{b,1}, Giuseppina Frasca^b, Pier Luigi Canonico^c,
Angelo Battaglia^d, Marco Calafiore^a, Giuseppe Battaglia^e, Paolo Bosco^f,
Ferdinando Nicoletti^{e,g}, Agata Copani^{a,h}, Maria Angela Sortino^{b,*}

^a*Department of Pharmaceutical Sciences, University of Catania, Viale A. Doria, 6, 95125, Catania, Italy*

¹*Department of Experimental and Clinical Pharmacology, University of Catania, Viale A. Doria, 6, 95125, Catania, Italy*

^c*DISCAFF, University of Piemonte Orientale, Italy*

^d*CNS Medical Department, Pfizer Italia, Rome, Italy*

^e*I.N.M. Neuromed, Pozzilli, Italy*

^f*IRCCS Oasi Maria SS, Troina, Italy*

^g*Department of Human Physiology and Pharmacology, University of Rome "La Sapienza", Italy*

^h*IBB, CNR, Catania, Italy*

Accepted 1 April 2005

Available online 10 May 2005

Статья посвящена объяснению успешного применения Сермиона при болезни Альцгеймера. Авторы установили нейропротективный эффект препарата, состоящий в снижении токсического воздействия на клетки бета-амилоида.

Nicergoline in Dementia

A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Potential

Bengt Winblad,¹ Nicola Carfagna,² Luisa Bonura,³ Bianca M. Rossini,⁴ Eric H.F. Wong⁵ and Angelo Battaglia⁴

1 Karolinska Institute, Huddinge University Hospital, Huddinge, Sweden

2 CNS Discovery Research, Pharmacia & Upjohn Inc., Nerviano, Milan, Italy

3 CNS Clinical Development, Pharmacia & Upjohn Inc., Kalamazoo, Michigan, USA

4 Medical Department, Market Company Italy, Pharmacia & Upjohn, Milan, Italy

5 Neurobiology, Pharmacia & Upjohn Inc., Kalamazoo, Michigan, USA

Abstract

Nicergoline is a semisynthetic ergoline derivative indicated for the treatment of cognitive impairment in various forms of dementia. It is currently available for use in Italy and some other European countries, in Latin America and the Near and Far East.

In animal studies nicergoline exhibits a broad spectrum of actions on cellular and molecular mechanisms involved in the pathophysiology of dementia. Nicergoline appears to enhance cholinergic and catecholaminergic neurotransmitter function and improve related cognitive deficits; stimulate phosphoinositide turnover; modulate protein kinase C (PKC) translocation and PKC-mediated α -secretase processing of amyloid precursor protein; increase regional cerebral blood flow, and glucose uptake and utilisation; activate protein synthesis; protect neurons from death induced by oxidative stress or apoptosis; and interact with endogenous nerve growth factor-mediated processes providing trophic support to cholinergic neurons. Whether these actions are interrelated or represent multiple, unrelated effects is still unknown, but all may be relevant to the therapeutic use of the drug.

Nicergoline in Dementia

A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Potential

Bengt Winblad,¹ Nicola Carfagna,² Luisa Bonura,³ Bianca M. Rossini,⁴ Eric H.F. Wong⁵ and Angelo Battaglia⁴

1 Karolinska Institute, Huddinge University Hospital, Huddinge, Sweden

2 CNS Discovery Research, Pharmacia & Upjohn Inc., Nerviano, Milan, Italy

3 CNS Clinical Development, Pharmacia & Upjohn Inc., Kalamazoo, Michigan, USA

4 Medical Department, Market Company Italy, Pharmacia & Upjohn, Milan, Italy

5 Neurobiology, Pharmacia & Upjohn Inc., Kalamazoo, Michigan, USA

Abstract

Авторы указывают на высокую значимость нейромедиаторного эффекта Сермиона при деменции любого происхождения – влияние на холинергическую и катехоламиновую нейротрансмиссию. Однако, подчеркивается комплексный компонент биологического действия, включающий повышение нейропластичности, активацию фактора роста нервной ткани, снижение выраженности оксидантного стресса.

Nicergoline in Dementia

A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Potential

Bengt Winblad,¹ Nicola Carfagna,² Luisa Bonura,³ Bianca M. Rossini,⁴ Eric H.F. Wong⁵
and Angelo Battaglia⁴

- 1 Karolinska Institute, Huddinge University Hospital, Huddinge, Sweden
- 2 CNS Discovery Research, Pharmacia & Upjohn Inc., Nerviano, Milan, Italy
- 3 CNS Clinical Development, Pharmacia & Upjohn Inc., Kalamazoo, Michigan, USA
- 4 Medical Department, Market Company Italy, Pharmacia & Upjohn, Milan, Italy
- 5 Neurobiology, Pharmacia & Upjohn Inc., Kalamazoo, Michigan, USA

Recent double-blind, placebo-controlled, randomised clinical studies of up to 12 months' duration indicated a measurable effect of nicergoline on cognitive performance in patients with dementing illnesses. Medium and long term treatment resulted in significantly greater cognitive improvement or less decline than placebo as measured by Mini-Mental State Examination (MMSE) or Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale (ADAS-cog) scores. While deterioration represents the natural course of the disease, nicergoline-treated patients improved or maintained their previous clinical status. The objective improvement of the cognitive symptoms was paralleled by a stabilised or improved clinical global condition as evaluated by clinicians, caregivers and patients.

Nicergoline was well tolerated in all clinical studies. The type, frequency and severity of adverse events were generally comparable with those observed in the placebo control groups. No clinically or statistically significant changes in vital signs and laboratory evaluations were reported, except for an asymptomatic increase of serum uric acid levels.

Overall, data strongly support the hypothesis that nicergoline might interfere with fundamental molecular mechanisms underlying cognitive processes *in vivo*. The clinical results also indicate that nicergoline is a well tolerated and effective treatment that improves cognitive and global functions in patients with mild to moderate dementia.

Nicergoline in Dementia

A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Potential

Bengt Winblad,¹ Nicola Carfagna,² Luisa Bonura,³ Bianca M. Rossini,⁴ Eric H.F. Wong⁵ and Angelo Battaglia⁴

1 Karolinska Institute, Huddinge University Hospital, Huddinge, Sweden

2 CNS Discovery Research, Pharmacia & Upjohn Inc., Nerviano, Milan, Italy

3 CNS Clinical Development, Pharmacia & Upjohn Inc., Kalamazoo, Michigan, USA

4 Medical Department, Market Company Italy, Pharmacia & Upjohn, Milan, Italy

5 Neurobiology, Pharmacia & Upjohn Inc., Kalamazoo, Michigan, USA

Доказательный подход позволяет уверенно говорить о том, что Сермион влияет на фундаментальные компоненты когнитивного поражения. Его длительное применение полностью клинически оправданно при деменции, во всяком случае, мягкой и умеренной.



Линейная фармакокинетика

Быстро и практически полностью всасываются после перорального приема

Максимальная концентрация в плазме (T_{max}) достигается через 3 часа, после перорального приема 30 мг препарата

Период полураспада ($T_{1/2}$) - 15 часов

После приема внутрь Сермион быстро и практически полностью абсорбируется.
Отсутствие накопления метаболитов Сермиона в крови.

Сермион выводится в форме метаболитов, почками - 80% от общей дозы, ЖКТ - 10-20%

Прием пищи не оказывает существенного влияния на степень и скорость всасывания Сермиона

Наиболее эффективной дозой является 60 мг/день, принимаемые по 30 мг два раза в день

Сермион обладает благоприятным профилем безопасности

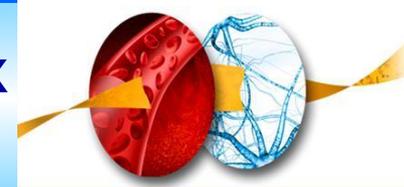


Нежелательные явления, возникающие на фоне приема Сермиона, являются типичными для всего класса производных спорыньи. Сермион хорошо переносится. НЯ носят преходящий характер, легко или умеренно выражены, проходят самостоятельно без дополнительного лечения и не требуют отмены Сермиона.

Частота (в %) развития нежелательных явлений у пациентов, получающих Сермион 60 мг/сут в течение 6 месяцев¹

Нежелательные явления	СЕРМИОН®	ПЛАЦЕБО
Психические нарушения и нарушения поведения	16,9	28,4
Нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы	15,2	18,3
Желудочно-кишечные нарушения	12,4	13,0

Сермион – широкий спектр лекарственных форм и гибкий режим дозирования



Важное преимущество препарата Сермион – наличие нескольких лекарственных форм, что обеспечивает удобное и эффективное лечение.

Режим назначения препарата Сермион

- 1. Стационарное лечение:** 4 мг в 100.0 0,9% раствора NaCl – медленная (40-50 кап/мин.) в/в инфузия № 10.
- 2. Дневной стационар или в случае отсутствия возможности принимать в/в инфузии:** 4 мг (4 мл) в/м 1-2 раза в сутки в течение 10 дней с последующим переходом на таблетки 30-60 мг/сут от 3 до 6 месяцев.
- 3. Возможно начать терапию с приема препарата **внутри в виде таблеток в дозе 30-60 мг в сутки.**** Суточную дозу 30 мг можно принимать однократно утром. Курс лечения не менее 3-6 месяцев. Далее повторные курсы терапии после рекомендаций врача.



РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



www.nuestroclima.com

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ

