

# Проблема агрессии в психиатрии

**к.м.н., доцент кафедры психиатрии с наркологией ВГМА  
Гречко Т.Ю.**



► «Независимо от того, насколько хорошо больной чувствует себя в настоящий момент, старые воспоминания о его прежних покушениях и выпадах никогда полностью не проходят».

Э. Фуллер Торри

# Агрессия

- ▶ Под агрессией понимают импульс нападения и соответствующее поведение, направленное против людей, учреждений или обстоятельств.
- ▶ Агрессия в широком смысле – это показатель витальности и стремления к самостоятельности, к самоутверждению личности в процессе развития.
- ▶ Патологические формы агрессии проявляются при психических заболеваниях, не продуктивными, а деструктивным отношением к самому себе или к другим лицам.

# Психиатрическое понятие «агрессивности»

- ▶ Агрессия – чувство враждебности или злобности, мысли или действия по отношению к какому-либо объекту или человеку.

Г. Каплан, Б. Сэдок

# ИССЛЕДОВАНИЕ CATIE: АГРЕССИВНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ

- ▶ Пациенты, у которых в течение 6 месяцев выявлялись эпизоды агрессии
  - 19,1%
- ▶ Пациенты с серьезными проявлениями агрессии
  - 3,6%

# Риск агрессии

## ► Синдромально:

- бред преследования (воздействия)
- императивные галлюцинации
- состояния помрачения сознания (делириозное, сумеречное)
- кататоническое возбуждение
- состояние ажитации (при депрессии)
- взрывные нарушения

# Риск агрессии (2)

## ► Нозологически:

- Шизофрения
- Расстройства личности
- Болезни зависимости
- Органические поражения ЦНС

# Риск агрессии (3)

## ► Демографические факторы:

- пол (мужской)
- возраст (15 – 25 лет)
- социальный статус (низший)
- поддержка со стороны окружающих (незначительная)



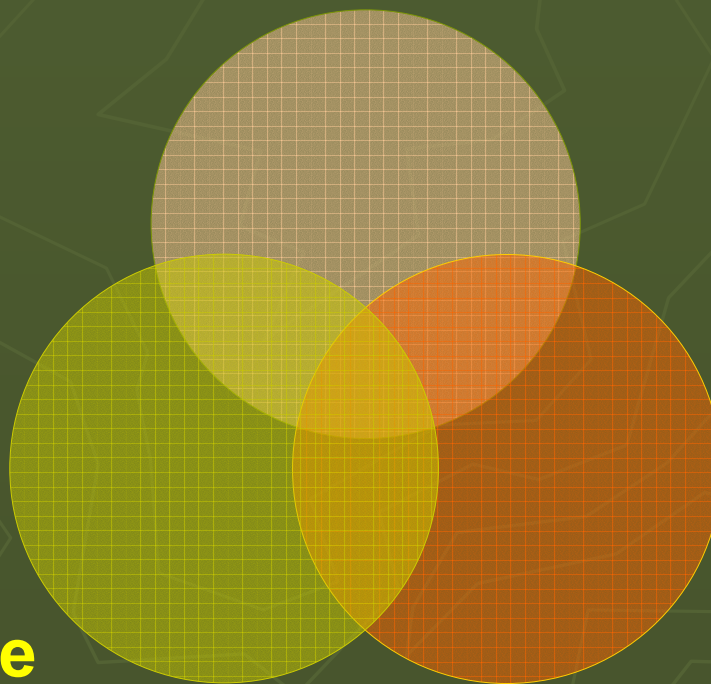
# Признаки вероятного насильственного поведения (Г. Каплан, Б. Сэдок)

- ▶ - акты насилия, совершённые пациентом недавно, причинение вреда имуществу;
- ▶ - словесные или физические угрозы;
- ▶ - ношение оружия или предметов, представляющих угрозу (вилки, пепельницы);
- ▶ - усиливающееся психомоторное возбуждение;
- ▶ - алкогольное опьянение, медикаментозная интоксикация;
- ▶ - параноидное расстройство у пациента с психотическим состоянием;
- ▶ - императивные слуховые галлюцинации;
- ▶ - заболевания головного мозга (поражение лобных долей);
- ▶ - пациент с кататоническим возбуждением;
- ▶ - мания;
- ▶ - ажитированная депрессия;
- ▶ - пациенты с расстройствами личности

► Наличие психоза с явлениями возбуждения – основной фактор риска агрессии

# ВОЗБУЖДЕНИЕ И АГРЕССИЯ: КЛИНИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ

Психоз



**Возбуждение**

неорганизованное усиление  
психомоторной активности

**Агрессия**

направленное усиление  
психомоторной активности

# ВОЗБУЖДЕНИЕ: КЛИНИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- ▶ Возбуждение: патологически повышенная моторная и вербальная активность
- ▶ Проявления:
  - двигательное беспокойство
  - раздражительность, возбудимость
  - усиленная реакция на внешние раздражители / гипервигилантность
  - ненаправленная и бесцельная речевая/двигательная активность
- ▶ Нестабильность состояния
- ▶ Возможность развития агрессии

# АГРЕССИЯ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

## ▶ Факторы риска тяжелых проявлений агрессии:

- Бред преследования, императивные галлюцинации
- Низкий уровень негативных расстройств
- Эпизоды агрессии в прошлом

## ▶ Факторы риска нетяжелой агрессии:

- Злоупотребление алкоголем и ПАВ
- Дефицит социальной поддержки
- Межличностные проблемы
- Эпизоды агрессии в прошлом

► «Вероятность применения оружия или нанесения тяжких телесных повреждений окружающим в три раза выше у больных шизофренией, чем у остальных жителей. Самые жестокие преступления были совершены наиболее тяжелобольными лицами, которые не принимали положенные им лекарства. В конфликтной ситуации психически больные люди применяют оружие в 20 раз чаще, чем люди, не страдающие психическими расстройствами.

У 15 из 20 человек, арестованных в Нью-Йорке за попытку столкнуть кого-нибудь под поезд в метро, была диагностирована шизофрения.»

Э. Фуллер Торри, «Шизофрения», 1996.

# Острый психоз / обострение шизофрении: клинические составляющие



- ▶ Риск развития агрессивных действий у больных шизофренией часто вызван отказом от терапии (в том числе поддерживающей), т.е. связан с проблемой комплаентности.



# Проблема комплаентности в медицине

## ▶ В общей медицине:

1/3 – комплаентные больные

1/3 – частично комплаентные больные

1/3 – некомплаентные больные

## ▶ В психиатрии (% некомплаентных больных):

В целом: от 11 до 80%

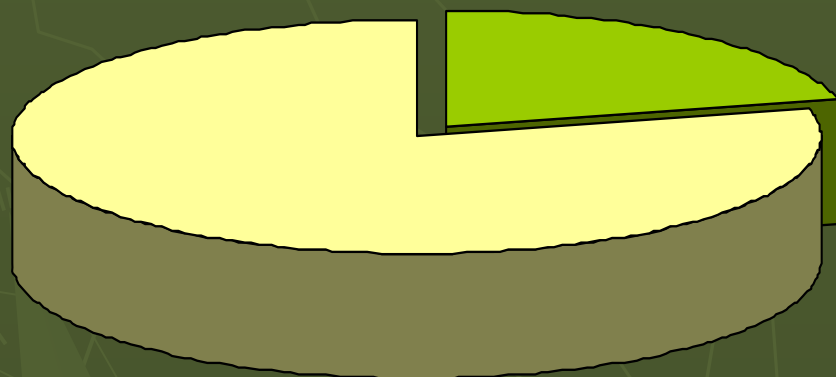
Амбулаторная практика: до 75%

Стационар: 19%

## ▶ Стандарты РКИ: больной считается комплаентным, если между визитами ко врачу он принимает не менее 75% предписанной суммарной дозировки исследуемого препарата

# Частота отказов при терапии антипсихотиками

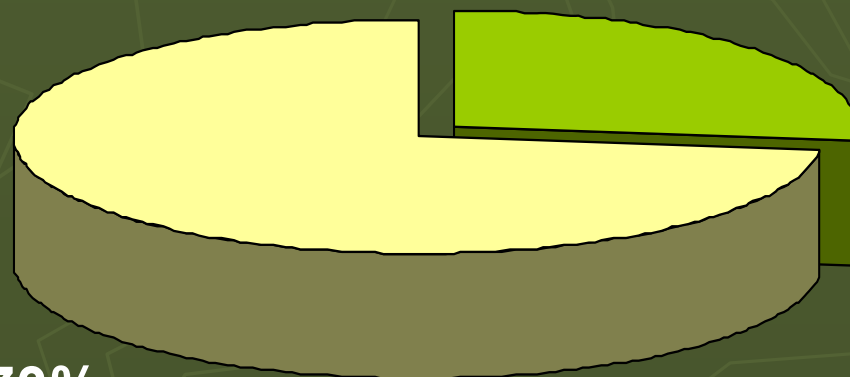
Традиционные антипсихотики



79%

■ Отказ

Атипичные антипсихотики



73%

■ Отказ

# Причины отказа больных от терапии нейролептиками

<b>Точка зрения психиатра</b>	<b>%</b>	<b>Точка зрения больного</b>	<b>%</b>
<b>Психотические симптомы</b>	<b>49</b>	<b>Побочные эффекты</b>	<b>35</b>
<b>Изменение места жительства</b>	<b>11</b>	<b>Психотические симптомы</b>	<b>30</b>
<b>Побочные эффекты</b>	<b>7</b>	<b>Отрицание болезни</b>	<b>21</b>
		<b>Неэффективность терапии</b>	<b>12</b>

# Подтипы нонкомплаентности

(W. Gaebel, 1997)

- ▶ Нарушение режима терапии (нерегулярная терапия)
- ▶ Прерывание терапии
- ▶ Отказ от лечения

# Предикторы нонкомплаенса антипсихотической терапии

- ✓ Расстройства, обусловленные употреблением психоактивных веществ
- ✓ Эпизоды нонкомплаентности в прошлом
- ✓ Отказ членов семьи больного от соучастия в лечебном процессе
- ✓ Анозогнозия болезненной симптоматики

**NB:** *знание о наличии у себя психического расстройства, включая даже диагноз шизофрении, а также тяжесть симптоматики непосредственно не влияют на уровень комплаентности больного*

# Социальные опасности отказа от терапии нейролептиками

- ▶ Повышение суицидальной активности
  - ▶ Hawton et al., 2005
- ▶ Повышение числа эпизодов агрессии/насилия (преступности)
  - ▶ Shergill S., 2005
- ▶ Повышение риска злоупотреблений ПАВ/алкоголизма
- ▶ Повышение числа нетрудоспособных лиц, лишенных социальной поддержки

# СЕДАЦИЯ – одна из причин отказа от терапии

## НЕГАТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ СЕДАЦИИ

- ▶ Контролируемое подавление уровня сознания/бодрствования и снижения болевого порога
- ▶ Чрезмерная седация
  - развитие глубокого угнетения сознания (до уровня слабого реагирования на обращенную речь с общей анестезией)
- ▶ Тяжелая седация
  - дезориентировка, амнезия, аналгезия и мышечная релаксация

**Уход от разочаровывающего  
неблагоприятного опыта в лечении  
может помочь  
в формировании длительного  
комплаенса.**





**АБИЛИФАЙ®**  
**(Арипипразол):**  
**первый представитель**  
**нового поколения**  
**атипичных антипсихотиков**

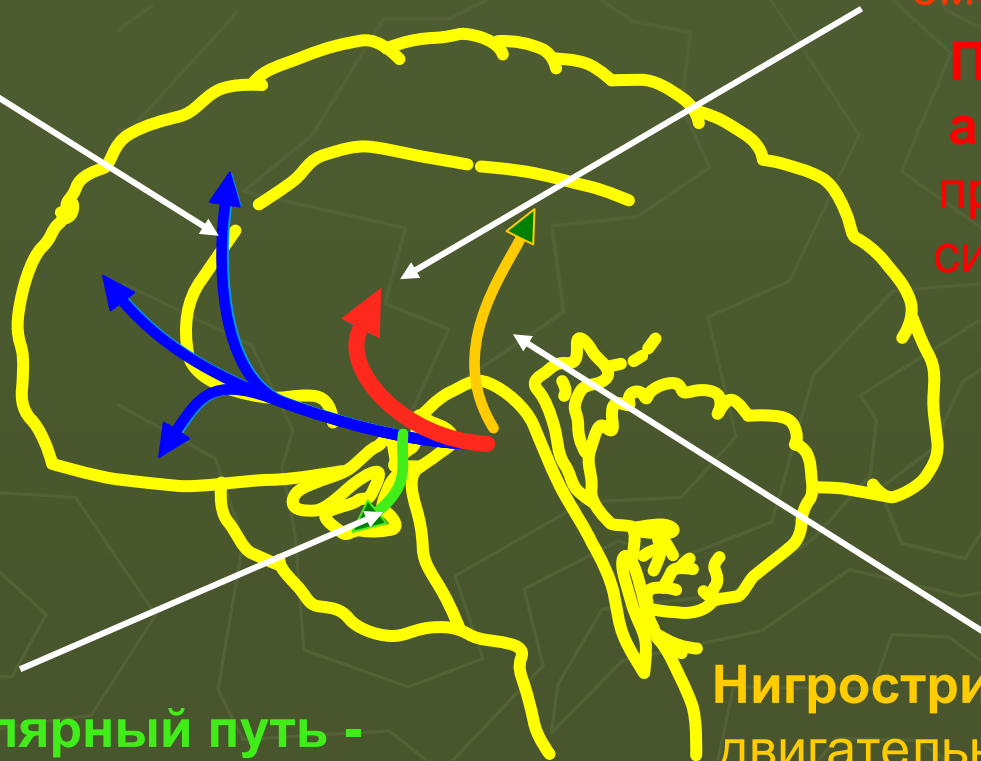
# Дофаминовая гипотеза шизофрении

**Мезокортикальный путь -**  
обучение и память

**Снижение активности:**  
негативная  
симптоматика,  
когнитивные  
нарушения

**Мезолимбический путь -**  
эмоции

**Повышение активности:**  
продуктивная  
симптоматика

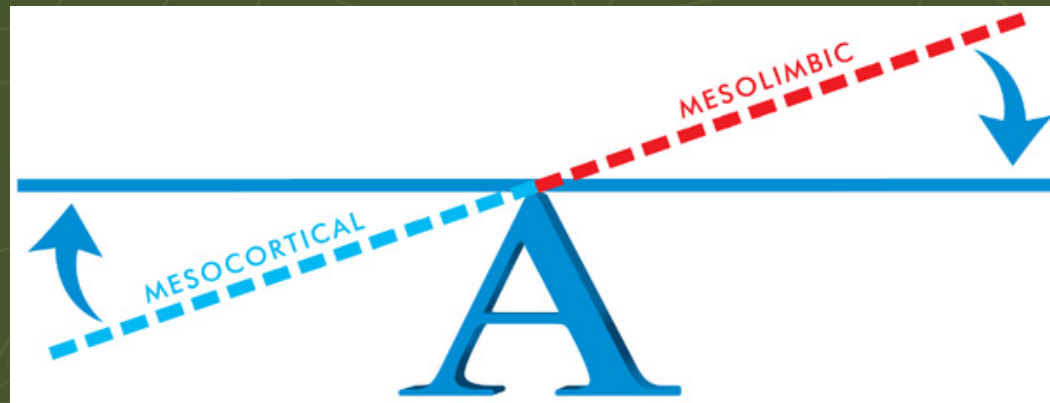


**Тубероинфундибулярный путь -**  
регуляция пролактина

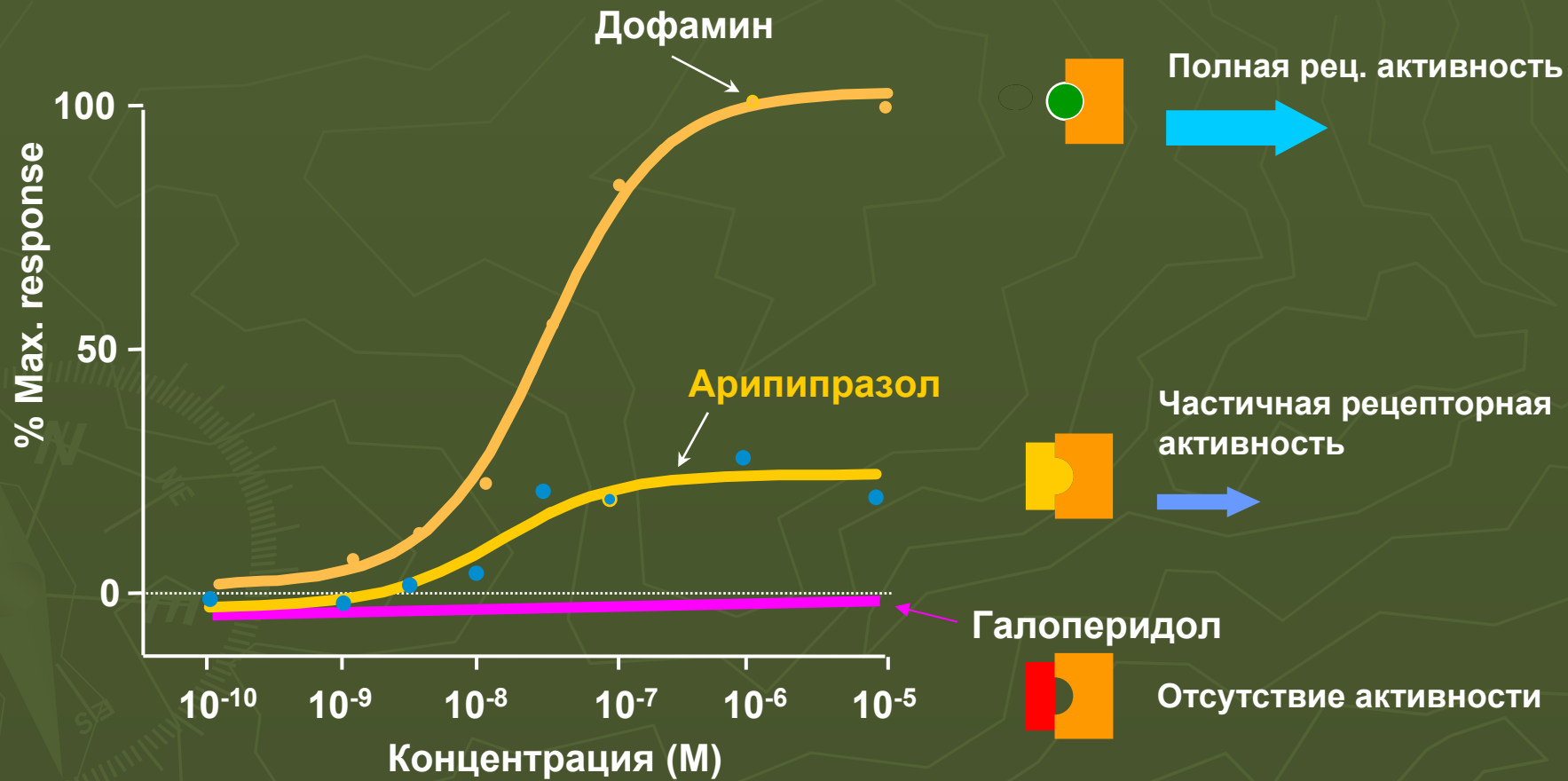
**Нигростриарный путь -**  
двигательная регуляция

# Арипипразол: Стабилизация дофаминовой системы

- ▶ Арипипразол высокоаффинный частичный агонист  $D_2$  рецепторов
  - В случае гиперактивности дофамина
    - ▶ **Функциональный антагонист** (контроль позитивных симптомов)
  - В случае гипоактивности дофамина
    - ▶ **Функциональный агонист** (контроль негативных симптомов, улучшение в когнитивной сфере, низкий потенциал ЭПС)



# Арипипразол: Действие на D2 рецепторы (in vitro)



# Арипипразол: взаимодействие с серотониновыми рецепторами

- ▶ Высокоаффинный антагонист 5-HT<sub>2A</sub> рецепторов
  - Антагонизм в отношении 5-HT<sub>2A</sub> рецепторов обеспечивает снижение ЭПС и уменьшение негативных симптомов
- ▶ Частичный агонист 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов
  - Частичный агонизм в отношении 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов обеспечивает анксиолитическое и антидепрессивное действие

# Арипипразол: частичный агонист дофамина

## Выводы:

- ▶ Частичные агонисты дофамина обеспечивают функциональный антагонизм в условиях дофаминэргической гиперактивности и функциональный агонизм в условиях дофаминэргической гипоактивности
- ▶ Частичные агонисты дофамина обладают способностью регулировать как позитивную, так и негативную симптоматику
- ▶ Клиническая эффективность частичных агонистов дофамина объясняется их способностью связываться с  $D_2$  рецепторами и внутренней активностью в отношении дофаминовых  $D_2$  рецепторов
- ▶ Рецепторный профиль связывания арипипразола предполагает преимущества в плане эффективности, безопасности и переносимости

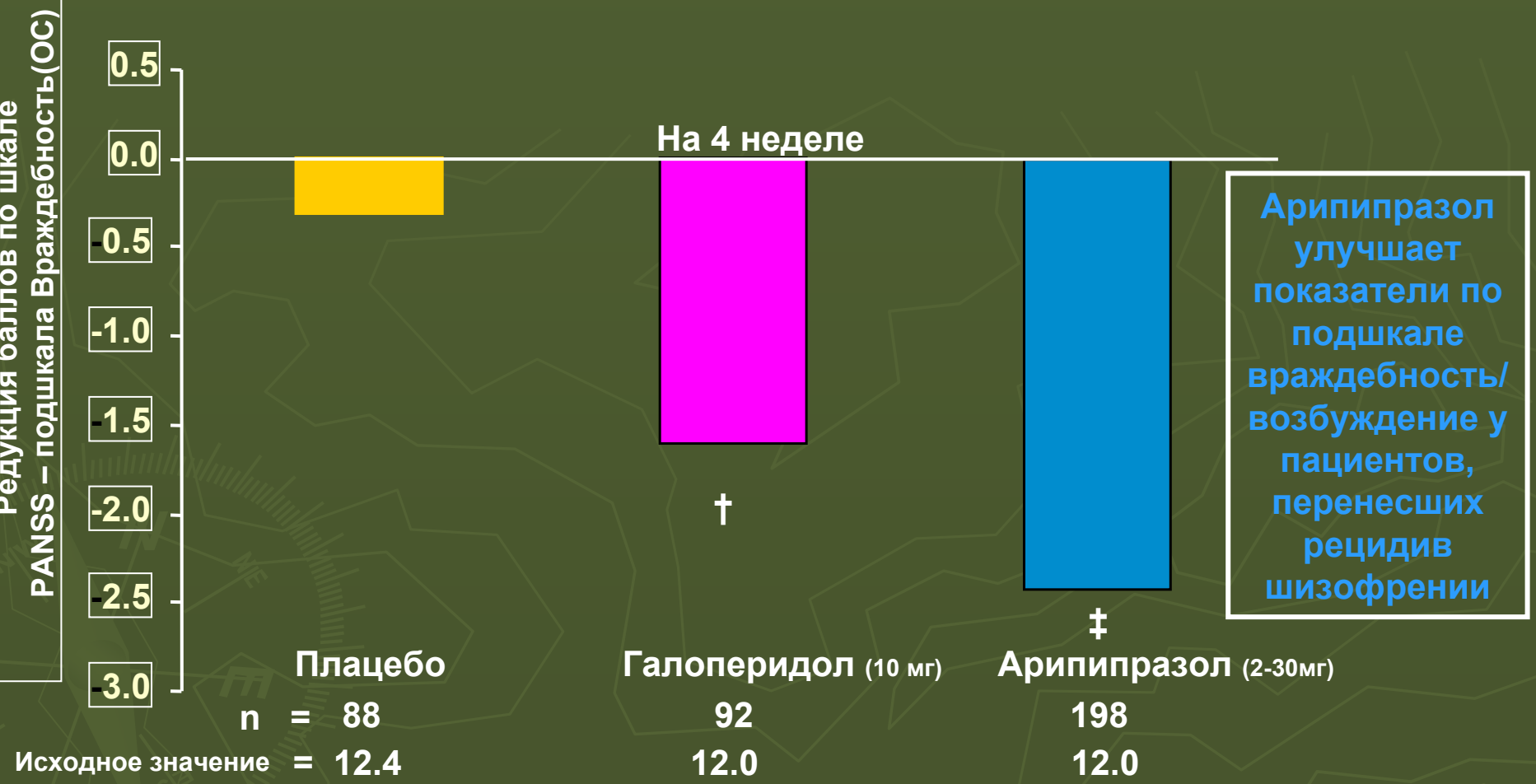
# **Короткие исследования**

## **Арипипразол в лечении острых психозов**



# Короткое сравнительное исследование эффективности

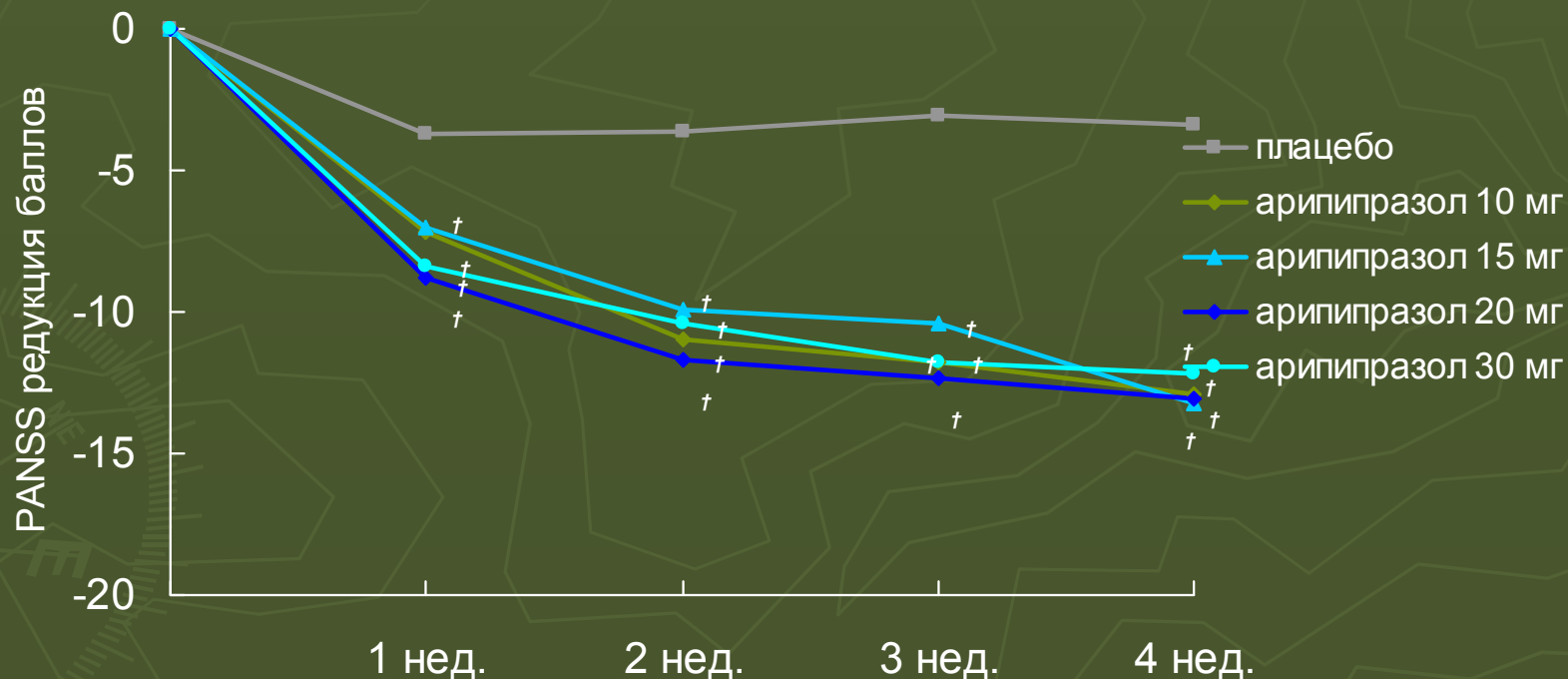
## В отношении симптомов Враждебность/Возбуждение





# Арипипразол: раннее начало действия (улучшение на 1-й неделе)

Последовательное значительное улучшение у пациентов, госпитализированных с рецидивом шизофрении\*



PANSS Total Score (LOCF= last observation carried forward)

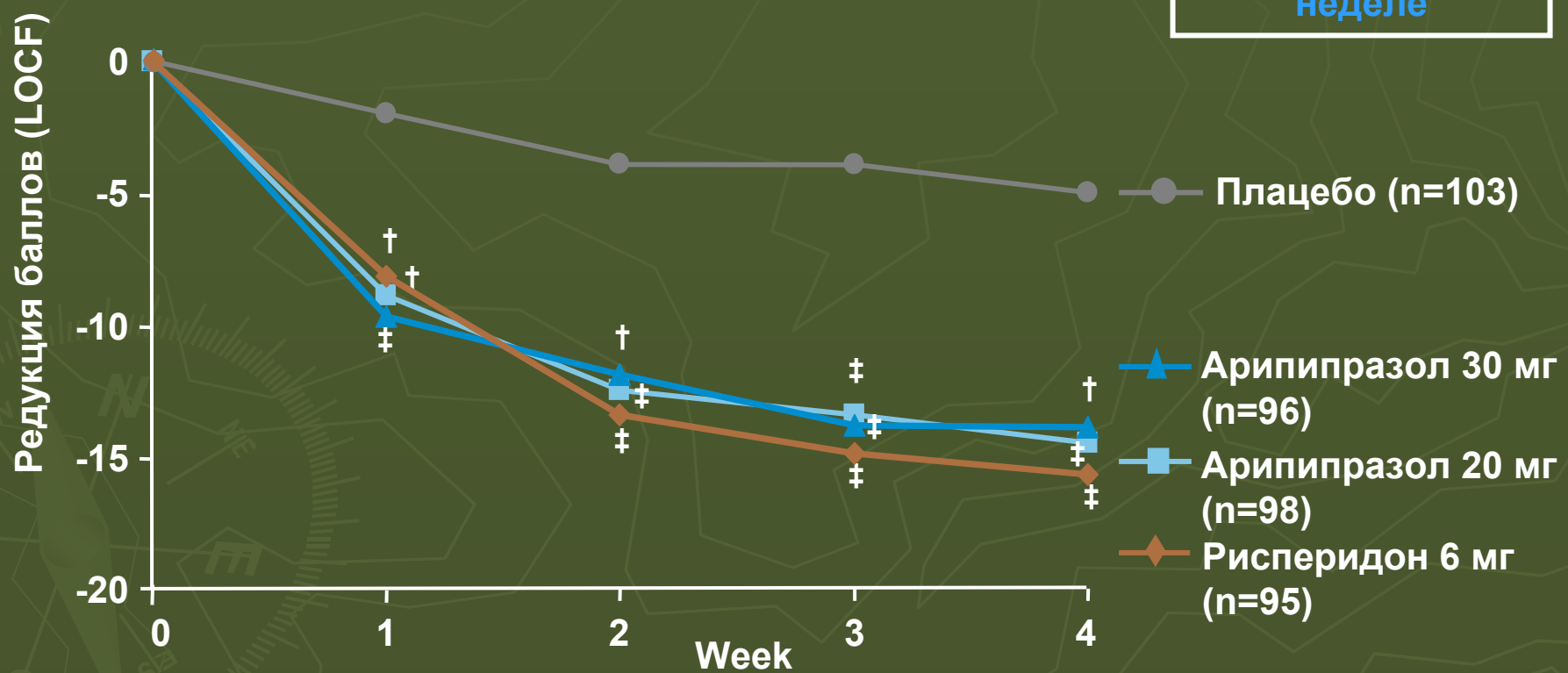
Meta-analysis based on 4 fixed dose, placebo-controlled studies (4-6 week duration)

†  $p \leq 0.05$  vs placebo. Lieberman et al. *Intl J Neuropsychopharmacol.* 2002;5

(suppl 1):S186

# Короткое сравнительное исследование эффективности арипипразола и рисперидона

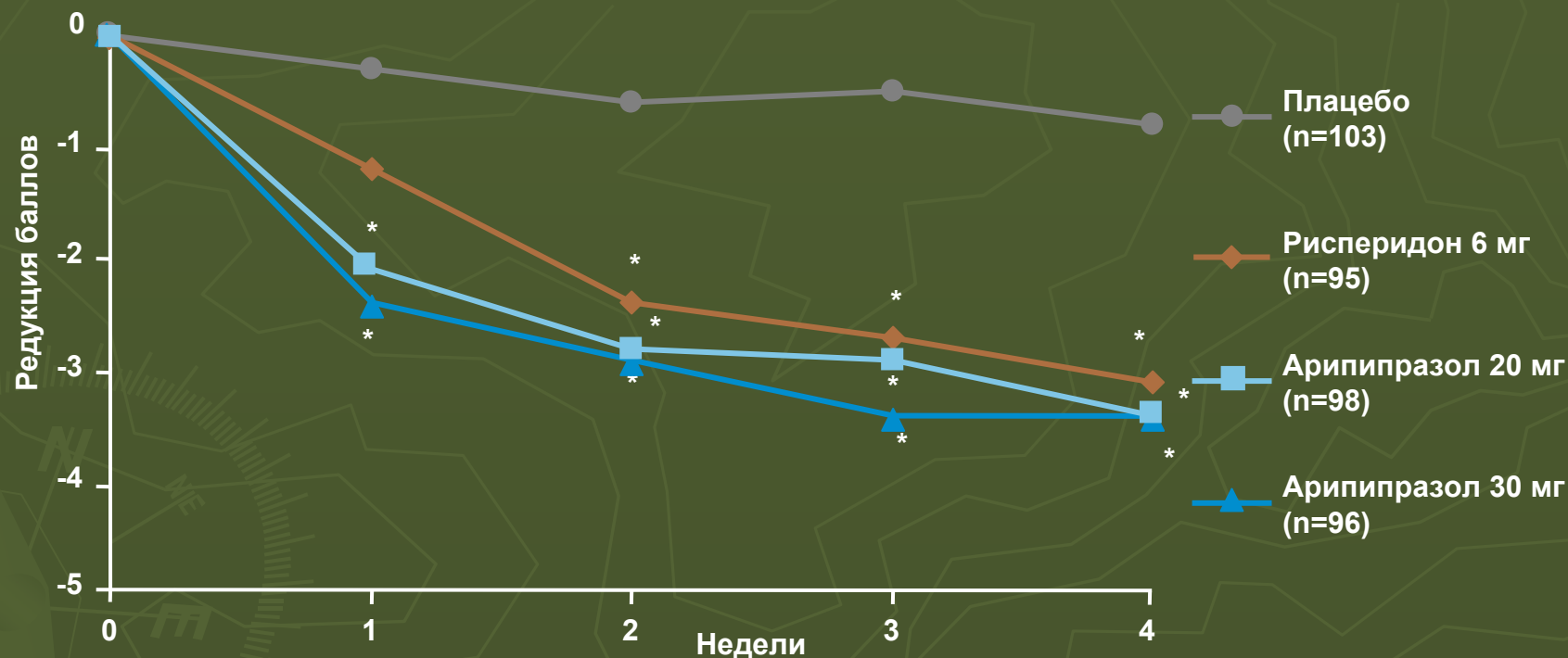
Изменения по шкале PANSS в баллах (Исследование 4)



†  $p < 0.01$  в сравнении с плацебо; ‡  $p < 0.001$  в сравнении с плацебо. Исходное значение PANSS: 93–96

# Короткое сравнительное исследование эффективности арипипразола и рisperидона: Негативные симптомы

Изменения негативных симптомов по шкале PANSS в баллах (Исследование 4)

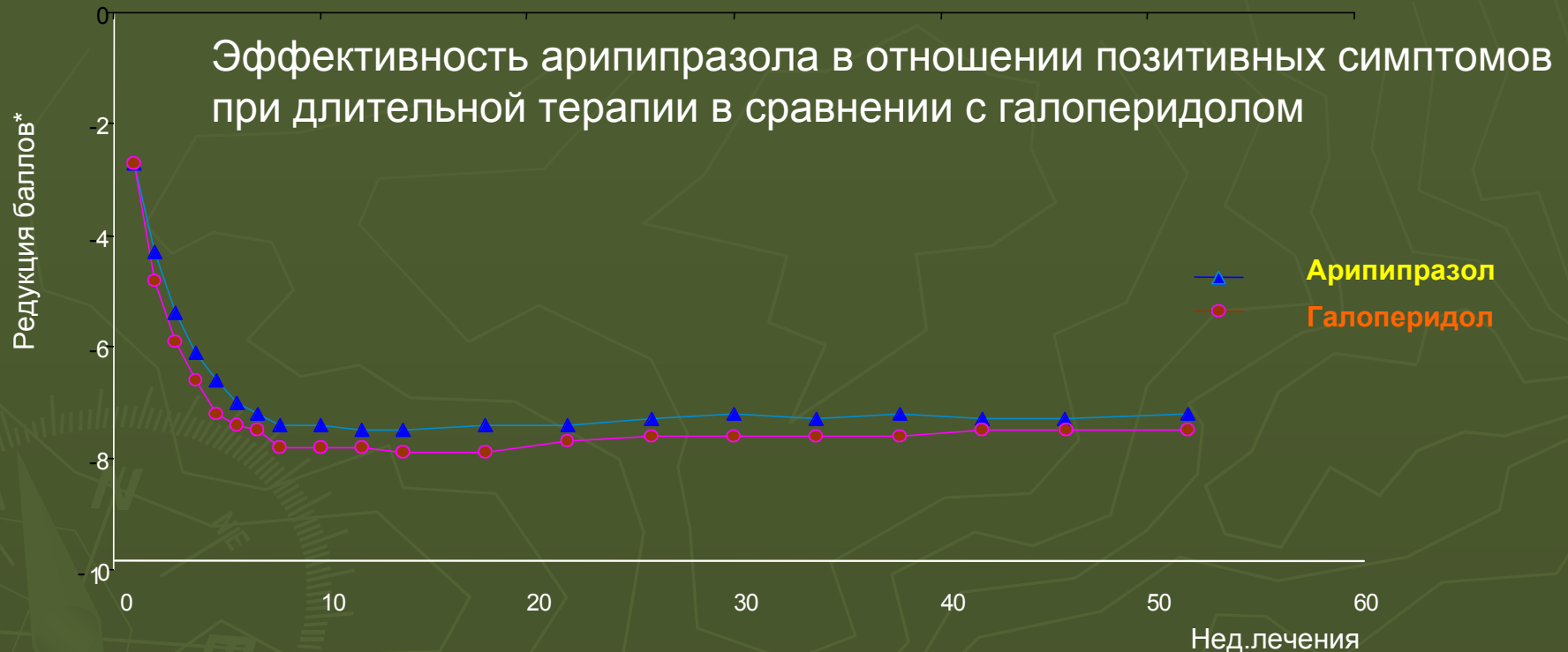


\*Значительное отличие от плацебо, LOCF,  $p < 0.05$ ; Исходное значение в баллах: 23.0–24.3

# Длительные исследования

Арипипразол в поддерживающей  
терапии шизофрении

# Арипипразол: эффективность в отношении позитивных симптомов при длительной поддерживающей терапии



Исходные демографические характеристики:

К-во лет после 1-го эпизода: 12

К-во предыдущих госпитализаций: 6

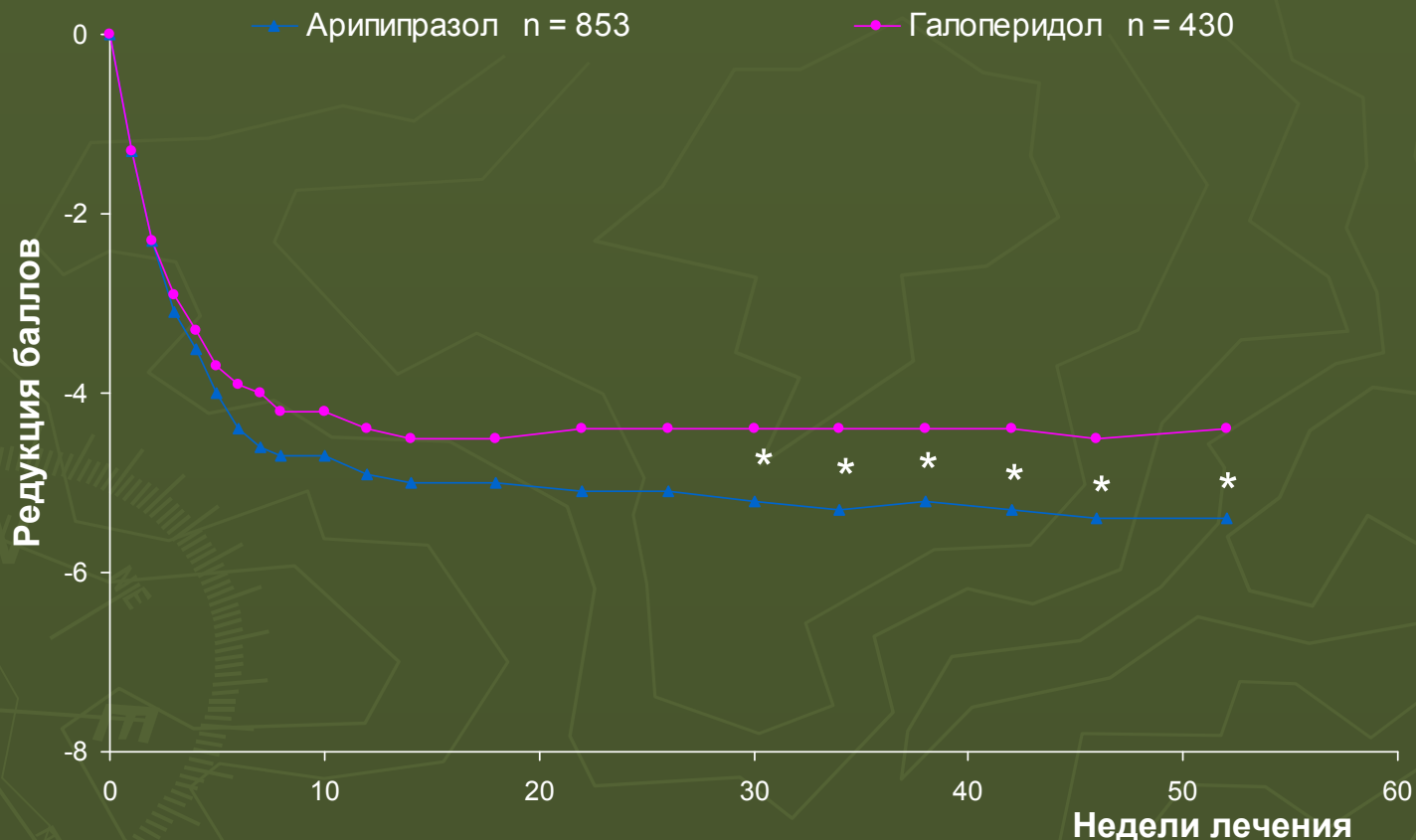
Параноидная шизофрения: 82% пациентов

LOCF анализ

Анализ 52-недельного рандомизированного, двойного-слепого, мультицентрового исследования у 1294 пациентов с обострением хронической шизофрении.

Kasper et al. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:325-337. Data on file, Bristol-Myers Squibb Company and Otsuka America Pharmaceutical, Inc, 2003

# 52-недельное, двойное-слепое исследование: Изменения негативных симптомов по PANSS при поддерживающей терапии

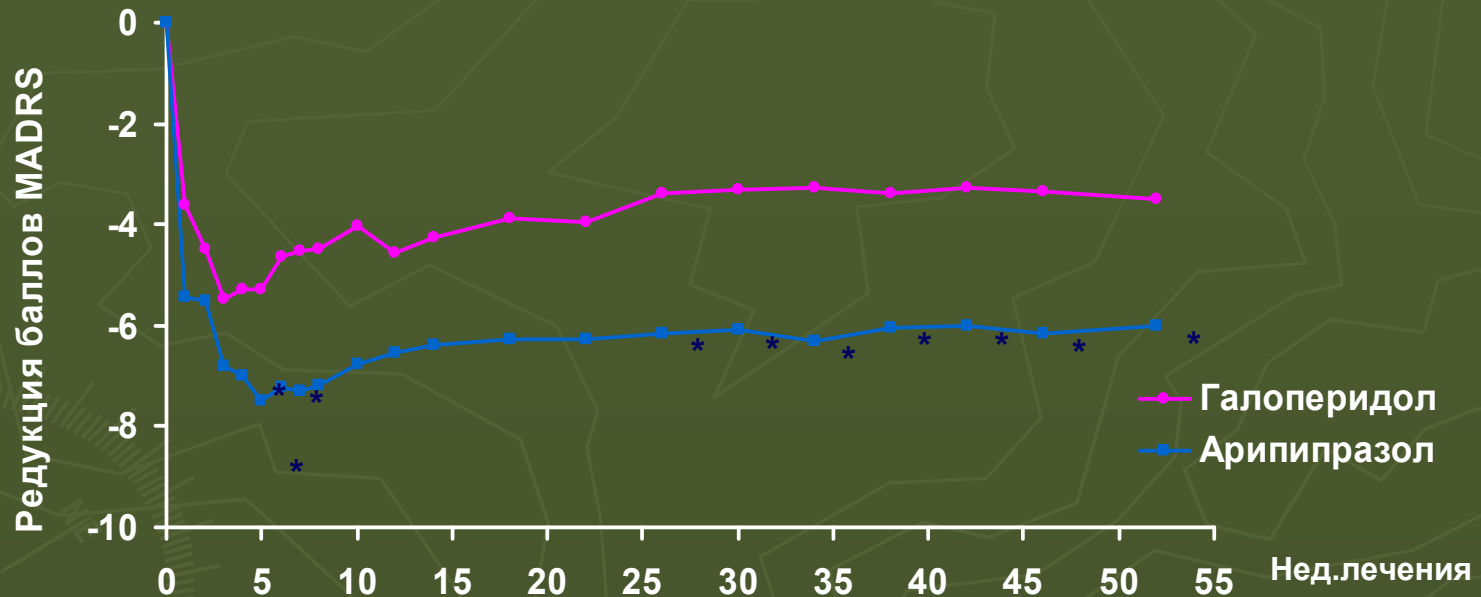


\*  $p < 0.05$  by ANCOVA ; LOCF анализ

Исходное значение: арипипразол = 24.7, галоперидол = 24.7

# Арипипразол и галоперидол: действие на депрессивные симптомы

Арипипразол показал значительно большее улучшение в сравнении с галоперидолом по действию на депрессивные симптомы при шизофрении



Исходные демографические характеристики:

К-во лет после 1-го эпизода: 12

К-во предыдущих госпитализаций: 6

Параноидная шизофрения: 82% пациентов

\*  $p < 0.05$ . LOCF анализ

Анализ 52-недельного рандомизированного, двойного-слепого мультицентрового исследования у 1294 пациентов с обострением шизофрении

# **Безопасность и переносимость Арипипразола**





# Уникальный фармакологический профиль Арипипразола: Улучшение переносимости

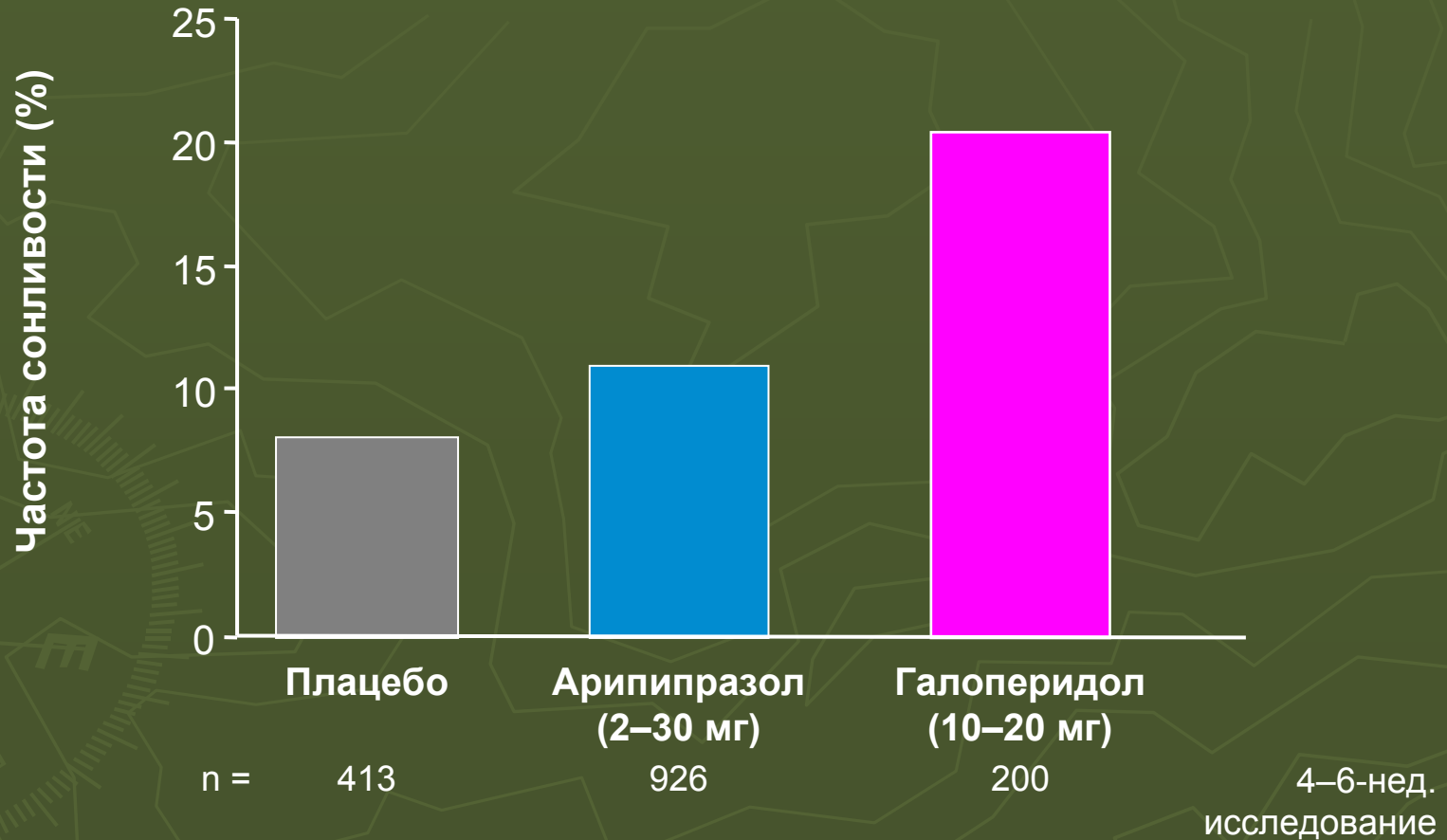
- ▶ Высокоаффинный частичный агонист  $D_2$  рецепторов
  - Низкий потенциал возникновения экстрапирамидных нарушений, нет повышения уровня пролактина в плазме
- ▶ Отсутствие действия на мускариновые рецепторы и умеренное действие на  $\alpha_1$  и  $H_1$  рецепторы
  - Низкий риск возникновения сонливости и прибавки веса ( $H_1$  гистаминовые рецепторы)
  - Низкий риск возникновения когнитивных нарушений (М-холинорецепторы)
  - Низкий риск возникновения ортостатической гипотензии ( $\alpha_1$ -адренорецепторы)

# Выраженность ЭПС у атипичных антипсихотиков

- ★ Применение атипичных антипсихотиков также может сопровождаться развитием ЭПС, хотя и в меньшей степени, чем при использовании типичных нейролептиков
- ★ По способности вызывать ЭПС атипичные антипсихотики различаются между собой: наиболее часто ЭПС регистрируются при использовании рисперидона и амисульприда

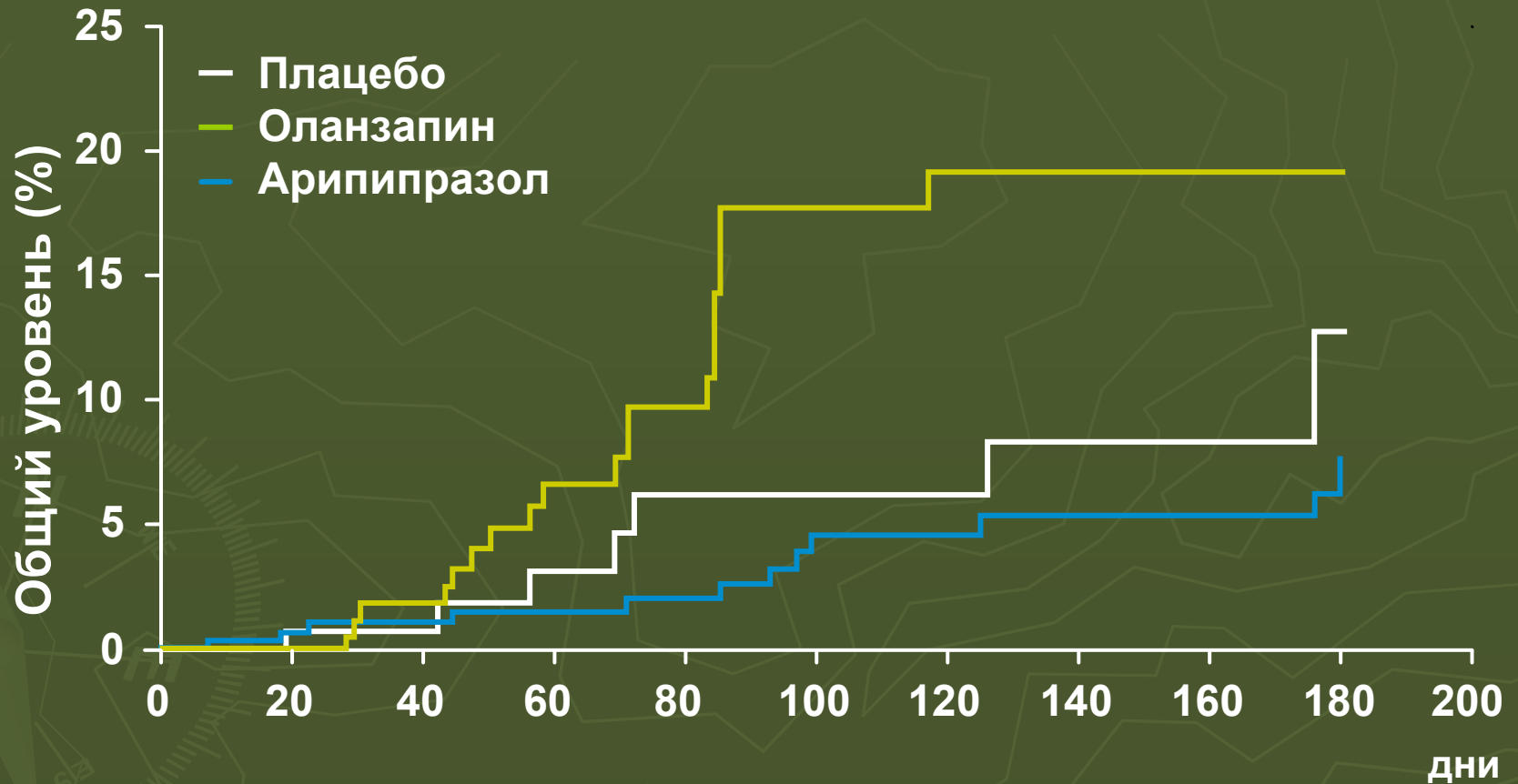
<b>Сертиндол</b>	<b>Нет ЭПС</b>
<b>Амисульприд</b>	<b>Дозозависимые ЭПС</b>
<b>Арипипразол</b>	<b>Нет ЭПС</b>
<b>Рисперидон</b>	<b>Дозозависимые ЭПС</b>
<b>Зипразидон</b>	<b>Редкие ЭПС</b>
<b>Оланзапин</b>	<b>Редкие ЭПС</b>
<b>Кветиапин</b>	<b>Нет ЭПС</b>
<b>Клозапин</b>	<b>Нет ЭПС</b>

# Арипипразол: Обеспечивает эффективность при низком уровне седации



Анализ 5 коротких плацебо-контролируемых исследований; Респондеры: CGI-I 1 или 2 или  $\geq 30\%$  снижение по шкале PANSS; Marder et al. *Schizophr Res* 2003;61:123; Lieberman. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5(Suppl 1):S186

# Время возникновения метаболического синдрома у пациентов с острой шизофренией

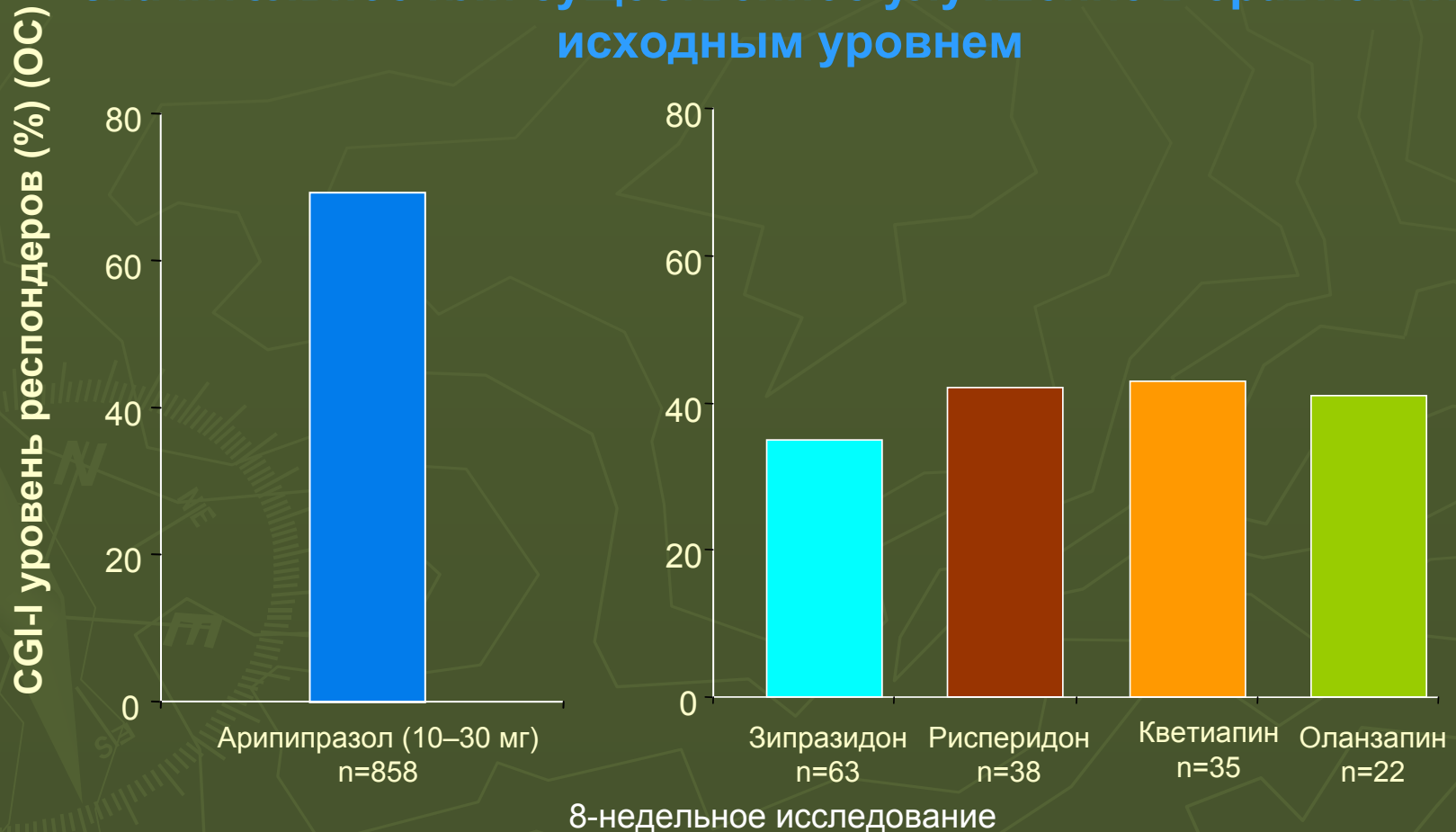


Данные 2-х 26-недельных клинических исследований

# Арипипразол:

## Изменения по шкале CGI-I

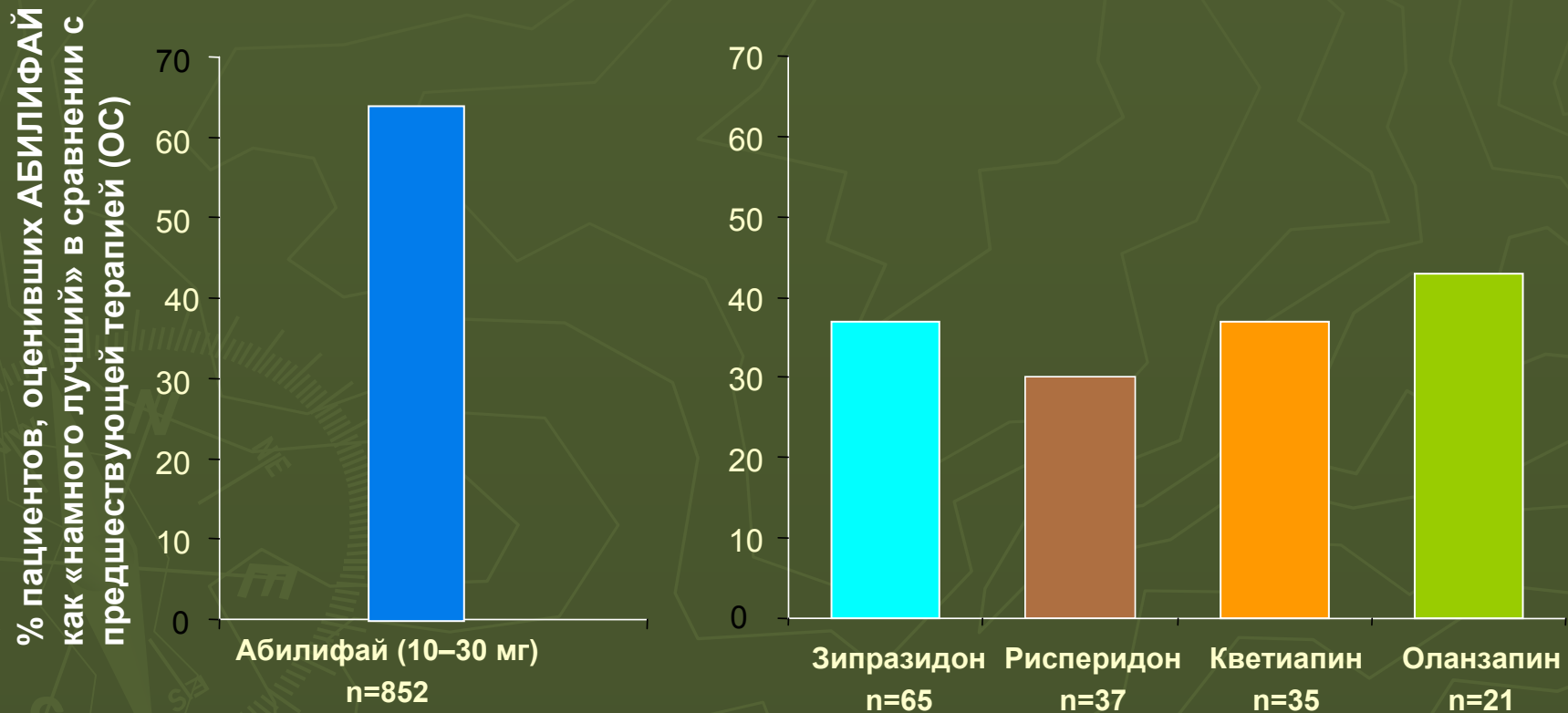
У 70% пациентов, получавших арипипразол, отмечалось очень значительное или существенное улучшение в сравнении с исходным уровнем



Analysis of 8-week study; response = CGI-I score of 1 (very much improved) or 2 (much improved); Tandon et al. [Poster] presented at IPS 2003

# Арипипразол: Предпочтения пациентов

64% пациентов, которым был назначен арипипразол, отметили, что он «намного лучше», чем те препараты, которые они получали ранее



# Показания:

- ▶ Острые приступы шизофрении
- ▶ Кататонические приступы
- ▶ Поддерживающая терапия при шизофрении
- ▶ Апато-абулические состояния, резистентные депрессии
- ▶ Острые маниакальные эпизоды БАР 1-го типа
- ▶ Поддерживающая терапия после маниакального или смешанного эпизода БАР 1-го типа
- ▶ Начальная доза 10 -15 мг в день
- ▶ Поддерживающая – 15 мг в день

# Формы выпуска:

## ▶ Таблетки по

5 мг;

10 мг;

15 мг;

20 мг;

30 мг





**Спасибо за внимание !**