

ДАЙДЖЕСТ

ДОПАМІН ПРИ ПСИХОЗІ: ВІД ФАКТІВ ДО ТЕОРІЇ

Відомо, що порушення регуляції допаміну відіграє безпосередню роль у формуванні психозу. Це почасти підтверджує той факт, що блокада допамінових рецепторів покращує стан пацієнтів з психозом. Однак деталі формування позитивного ефекту до кінця не вивчені. Цікавий підхід, який пояснює роль допаміну в патогенезі психозу, запропонував Т.Т. Winton-Brown із колегами у своїй нещодавно опублікованій статті в журналі «Trends in Neurosciences».

У статті вчені концентруються на понятті «салієнтність» (saliense), що в когнітивній нейронауці тлумачиться як дія, спрямована на виокремлення значимих для індивіда стимулів. Іншими словами, на людину діє велика кількість стимулів у повсякденному житті. Т.Т. Winton-Brown з колегами використовують термін салієнтність в ролі «фільтра» або «надання переваги» одних стимулів над іншими. Цей процес медіюється допаміном у базальних гангліях. Вчені посилаються на різні виміри салієнтності – прогнозування винагороди та загрози, прогнозування помилок, виокремлення емоцій, новизни та експліцитне виокремлення атрибуції (виокремлення релевантних від нерелевантних стимулів) для відображення ролі стріатуму та його нейрональних зв'язків у обробці інформації, що надходить.

Дія страто-палідально-галамічного контуру, зв'язаного із префронтальним регіоном, є ключем до розуміння селективної обробки стимулів, що надходять, для створення когерентної версії реальності. На думку вчених, допамін в цьому процесі відіграє важливу роль.

З іншого боку, психоз можна тлумачити як аберантну обробку стимулів, які надходять, що, таким чином, індукує переживання порушення цілісної картини, втрати зв'язку між окремими елементами.

Тваринні моделі шизофренії демонструють формування гіпердопамінергічного стану у нейрональних з'єднаннях між вентральною ділянкою покривки (ventral tegmental area) у середньому мозку та вентральним стріатумом і прилеглим ядром (nucleus accumbens) – мезолімбічні зв'язки, та між компактною частиною чорної речовини (substantia nigra pars compacta) і стріатумом – ніграстріатальні зв'язки. Допамінергічна трансмісія, на думку вчених, супроводжується фазним (швидким) вивільненням допаміну в ситуаціях, коли стимул залучає когнітивні ресурси уваги. Водночас зниження фронтального контролю над лімбічним субстратом супроводжується підвищенням у фазній допаміновій трансмісії у відповідь на велику кількість стимулів, що надходять, без пріоритизації, іншими словами – хаотичними.

Winton-Brown T.T., Fusar-Poli P., Ungless M.A., Howes O.D. Dopaminergic basis of salience dysregulation in psychosis // Trends in Neurosciences. – 2014. – Vol. 37. – P. 85–94.

Vergne D.E. Dopamine in psychosis: are we on the right path? // Medscape. – 2014. – Epub. http://www.medscape.com/viewarticle/820785_1.

ОНОВЛЕНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО МІНІМАЛЬНИХ ЕФЕКТИВНИХ ДОЗ АНТИПСИХОТИКІВ

Дослідницька мультинаціональна група під керівництвом Stefan Leucht із відділу психіатрії та психотерапії Мюнхенського технічного університету провела перегляд мінімальних ефективних доз атипичних антипсихотиків.

Мінімальну ефективну дозу, поріг, при якому препарат більш ефективний порівняно з плацебо, проаналізували для 13 антипсихотиків та використали для підрахунку їх еквівалентної дози по відношенню до стандартних нейролептиків хлорпромазину і галоперидолу та для ранніх атипичних антипсихотиків – оланзапіну і рисперидону.

Базуючись на розширеному методі для визначення еквівалентних доз, початковий варіант якого було розроблено у 2003 році, вчені повторно оцінили ініціальні дози для 5 атипичних антипсихотиків та проаналізували дані ще для 8 агентів.

Дослідники повідомляють про такі мінімальні ефективні добові дози/еквіваленти по відношенню до оланзапіну: аріпіпразол 10 мг/1,33; азенапін 10 мг/1,33; клозапін 300 мг/40; галоперидол 4 мг/0,53; ілоперидон 8 мг/1,07; луразидон 40 мг/5,33; оланзапін 7,5 мг/1; паліперидон 3 мг/0,4; кветіапін 150 мг/20; рисперидон 2 мг/0,27; сергіндол 12 мг/1,60; зіпразидон 40 мг/5,33.

Як зазначає член дослідницької групи, доктор медицини John Davis із Іллінойського університету, роботи було розпочато з використанням методу, описаного Scott Woods у 2003 році, з деякими змінами у процесі відбору наукових робіт, оновленням даних оригінальних робіт та включенням до аналізованої літератури нових наукових робіт.

Першим критерієм для визначення мінімальної ефективної дози була найнижча доза препарату, що продемонструвало статистично значиму перевагу над

плацебо в 1 рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД) по стандартизованих шкалах (PANSS, BPRS). Дослідники також використовували метааналітичні методи з метою визначити, чи були б більш ефективні за плацебо нижчі дози препарату, ніж ті, що вивчалися у дослідженні. Для перевірки чутливості своєї методології аналізували друге РКД, в якому було доведено ефективність дози.

Всього в аналіз включили 73 роботи. Включали в аналіз дослідження у так званих «спеціальних популяціях», що проводилися на таких вибірках, як, наприклад, підлітки, люди похилого віку, пацієнти із першим психотичним епізодом, з переважанням негативної симптоматики, особи, що мали резистентність до лікування, та інші.

Визначення ефективності доз проводили з урахуванням кількості, розміру вибірки та дизайну доступних робіт. В результаті отримано дещо інші дані, ніж у 2003 році. Так, визначення мінімальної ефективної дози аripіпразолу, що в даній роботі становила 10 мг, ґрунтувалося на 7 плацебо-контрольованих дослідженнях, а мінімальна ефективна доза у дослідженні S. Woods, що становила 15 мг, визначалася на основі лише 5 робіт.

Leucht S., Samara M., Heres S. et al. Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotics: The Minimum Effective Dose Method // Schizophrenia Bulletin. – Vol. 40. – P. 314–326.

Bender K. Minimum effective doses for atypical antipsychotics updated // Medscape. – 2014. – Epub. <http://www.medscape.com/viewarticle/821839>.

ПРИ РЕФРАКТЕРНОМУ ДО ЛІКУВАННЯ ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОМУ РОЗЛАДІ МОЖЕ ДОПОМОГТИ ГЛИБОКА СТИМУЛЯЦІЯ МОЗКУ

Pieter Ooms із медичного центру Амстердамського університету із співавторами провели оцінку ефективності одного з незвичних методів лікування для обсеcсивно-компульсивного розладу (ОКР) – глибокої стимуляції мозку. Цей метод відноситься до хірургічного лікування, при якому в мозок імплантують спеціальний пристрій, що посилає електричні імпульси в специфічні ділянки мозку.

До терапії першої лінії ОКР відносять когнітивно-поведінкову терапію та фармакотерапію. Однак ці методи є не завжди ефективними – близько 10% випадків є рефрактерними до такого лікування. У зв'язку з цим пошук альтернативних методів лікування є актуальним завданням сьогоденної медицини. Одним із таких альтернативних методів є глибока стимуляція мозку (ГСМ).

В даному дослідженні взяли участь 16 пацієнтів, що відповідали критеріям ОКР за DSM-IV та мали рефрактерність до лікування. Всіх пацієнтів обстежували декілька разів: за 1 місяць до проведення імплантації (T0), через 8 місяців після імплантації (T1) та ще раз через 3–5 років після імплантації (T2). Головну увагу вчені сконцентрували на змінах в якості життя, що оцінювали за допомогою короткої версії шкали Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) по якості життя, яка включає оцінку 4 доменів функціонування – фізичний,

психологічний, соціальний та того, що відноситься до навколишнього середовища.

Згідно з опублікованими результатами вчені відмічали статистично значиме покращення в T1 та T2 по загальній кількості балів шкали та окремо в 3 доменах – фізичному, психологічному та енвайронментальному. Між T1 та T2 відмічали подальше покращення у фізичному та психологічному доменах ($p < 0,05$). В T2 загальна кількість балів по шкалі якості життя покращилася на 90%, фізичний та психологічний домени – на 39,5%, а енвайронментальний – на 16%. Кількість балів по соціальному домену залишалася без змін.

Дослідники підкреслюють, що згідно з результатами попередніх робіт ГСМ продемонструвала ефективність у редукції симптомів ОКР із клінічною відповіддю згідно з обсеcсивно-компульсивною шкалою Йеля-Брауна у 50% пацієнтів.

Таким чином, згідно з отриманими даними цей метод ефективний не тільки щодо редукції симптомів, а й щодо покращення якості життя пацієнтів із резистентною до стандартних схем лікування ОКР.

Ooms P., Mantione M., Figeet M. et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: long-term analysis of quality of life // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2014. – Vol. 85. – P. 153–158.

ПОРУШЕННЯ ІМІТАЦІЙНИХ НАВИЧОК – КЛЮЧОВИЙ ФАКТОР ПОРУШЕННЯ СОЦІАЛЬНОЇ ВЗАЄМОДІЇ ПРИ ШИЗОФРЕНІЇ?

Нейровізуалізаційне дослідження за участі пацієнтів із шизофренією, проведене у Вальдербільтському університеті, продемонструвало порушення зон мозку, що відповідають за навички імітування. Ці результати забезпечують новими доказами теорію, згідно з якою дефіцит базових когнітивних навичок є базою для розвитку порушення соціальної взаємодії, що характеризує цей розлад.

У цьому дослідженні, опублікованому в журналі «American Journal of Psychiatry», пацієнтів з шизофренією прохали імітувати прості рухи верхніми кінцівками і в цей час спостерігали за активністю їх мозку.

В цьому новому дослідженні використовували функціональну магнітно-резонансну томографію (МРТ), під час проведення якої картували рівень активності регіонів мозку, що забезпечувалося виміром змін кровообігу в цих регіонах, при виконанні пацієнтами базових імітаційних завдань. Всього функціональне МРТ провели 16 пацієнтам із шизофренією та 16 здоровим добровольцям. Під час сканування мозку добровольцям на комп'ютерному моніторі демонстрували відео руки, що натискала на одну із кількох розміщених поряд кнопок або літеру «X», яка рухалася під пальцями на нерухомому зображенні руки.

Учасникам надавали 3 різні інструкції: натиснути таку саму кнопку, що на відео; натиснути кнопку під пальцем, позначену як «X»; або просто спостерігати за відео на дисплеї. Як результат – вчені спостерігали за активацією регіонів мозку, асоційованих з імітаційними (натиснення кнопки під час спостерігання за відео з рухами руки) або неімітаційними діями (натиснення кнопки під час спостерігання за рухами кнопки «X»).

Дослідники помітили, що індивіди із шизофренією мають змінену активність мозку в ділянках, які відповідають за імітування. Під час імітування ці пацієнти демонстрували меншу активацію, ніж у здорових до-

бровольців, у ділянках, залучених у виявлення біологічних рухів, а також у ділянках, залучених у перетворення візуальної інформації на планування рухів. Водночас у цих самих ділянках мозку у осіб із шизофренією спостерігалось підвищення активності порівняно із здоровими добровольцями під час виконання неімітаційних завдань.

Як зазначають вчені, мозкові нейрональні мережі, що відповідають за імітування при шизофренії, менш пристосовані для обробки соціальної інформації.

Специфічні зони мозку, що стають гіпер- або гіпоактивними під час виконання таких завдань, асоційовані із «дзеркальними нейронами». Ці нейрони та їх мережа активуються як під час виконання певних дій, так і під час спостерігання за виконанням цих дій. Такі нейрони виявляли як у приматів, так і (за допомогою нейровізуалізації) у людей. Саме порушення функціонування цих нейронів і спостерігалось у осіб із шизофренією.

Однак член дослідницької групи Sohee Park скептично ставиться до можливості розробки ефективних фармацевтичних препаратів на основі отриманих даних. Натомість існує можливість розробки тренінгів для осіб із цим порушенням для покращення базових когнітивних навичок. Таким чином, на думку вчених, головний акцент слід робити на розробку технологій, які б впливали на мозкову пластичність.

Thakkar K.N., Peterman J.S., Park S. Altered Brain Activation During Action Imitation and Observation in Schizophrenia: A Translational Approach to Investigating Social Dysfunction in Schizophrenia // Am. J. Psychiatry. – 2014. – Published online ahead of print on 14 March. Vanderbilt University. Patients with schizophrenia have impaired ability to imitate, brain mapping confirms // ScienceDaily. – 2014. – Epub. www.sciencedaily.com/releases/2014/03/140314093555.htm.