

Психозы дофаминовой гиперчувствительности на современном этапе антипсихотической фармакотерапии шизофрении: что нужно знать практикующему врачу

С.Н. Мосолов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ:

Выполнен обзор работ, описывающих психоз дофаминовой гиперчувствительности (ПДГ), который наблюдается у больных шизофренией в процессе длительной антипсихотической фармакотерапии, характеризуется внезапным развитием психотической симптоматики после снижения дозы, отмены или замены антипсихотического препарата и нередко сопровождается обострением явлений поздней дискинезии. Впервые ПДГ был описан в конце 1970-х годов при применении классических нейролептиков, в последние годы появились клинические наблюдения развития ПДГ при использовании атипичных антипсихотиков. ПДГ ухудшают прогноз течения шизофрении и способствуют развитию терапевтической резистентности. Считается, что механизм развития ПДГ связан с феноменом компенсаторного образования новых D₂-рецепторов (увеличение их плотности и чувствительности) вследствие их длительной блокады антипсихотиками. В обзоре приведены клинические особенности ПДГ у больных шизофренией и даны практические рекомендации по их купированию и предотвращению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: психоз дофаминовой гиперчувствительности, шизофрения, антипсихотики, поздняя дискинезия, терапевтическая резистентность.

КОНТАКТ: profmosolov@mail.ru

Основным методом терапии шизофрении в настоящее время является антипсихотическая фармакотерапия с дофаминблокирующим механизмом действия, которая наиболее эффективна в отношении редукции позитивной симптоматики. Практически все антипсихотические средства в той или иной степени блокируют D₂-рецепторы [1, 2], существенно снижая или полностью блокируя дофаминергическую нейротрансдукцию, что наряду с антипсихотическим эффектом приводит к развитию экстрапирамидной симптоматики (ЭПС). Антипсихотические средства нового поколения реже вызывают ЭПС, но связаны с большим риском развития нейроэндокринных и нейрометаболических побочных эффектов [3–5].

Примерно у трети больных развивается терапевтическая резистентность, а у половины – феномен тахифилаксии, т. е. постепенное увеличение эффективной дозы нейролептика, необходимой для купирования симптоматики нового эпизода или поддержания ремиссии [6–8]. Высокие дозы и длительность лечения способствуют появлению большего числа побочных эффектов, включая малокурабельные поздние дискинезии (ПД), а также приводят к постепенному истощению эффективности терапии с обострением психотической симптоматики и/или развитию терапевтической резистентности [9]. Отчасти эти явления связаны с феноменом адаптации дофаминергической нейротрансдукции в результате увеличения числа постсинаптических D₂-рецепторов.

Психозы дофаминовой гиперчувствительности (ПДГ) впервые были описаны канадскими исследователями G. Chouinard с соавторами в 1978 г. [10] в процессе проведения рандомизированных клинических исследований (РКИ) при переводе острых больных шизофренией с нейролептика на плацебо и нашли свое подтверждение в ряде последующих работ [11, 12]. Уже тогда в качестве потенциального механизма их разви-

тия предлагалась гипотеза лимбического эквивалента поздних дискинезий [11], т. е. появление гиперчувствительности D₂-рецепторов не только в нигростриальной области, но и в лимбических структурах.

В России психозы гипер- или сверхчувствительности были впервые описаны Г.Я. Авруцким и И.Я. Гуровичем [13]. Правда, механизм их был тогда неизвестен, но отмечалось, что экстрапирамидно-психотические обострения наблюдаются при наличии органической недостаточности ЦНС и не могут рассматриваться как экзогенные или фармакогенные «переходные» по Н.Н. Wieck (1967) [14] и N. Petrilovitch (1968) [15] синдромы, а являются обострениями шизофренического процесса («своеобразными артефактами»), обусловленными длительным применением высоких доз нейролептической терапии. Впоследствии с целью унификации терминологии они были обозначены как психозы нейролептической сверхчувствительности [7].

В настоящее время эти явления связывают с феноменом апрегуляции (up-regulation), или повышением экспрессии D₂-рецепторов при длительной блокаде их нейролептиками, т. е. постепенным увеличением их числа на постсинаптической мембране для компенсаторного поддержания дофаминовой нейротрансдукции [16, 17].

Клинически ПДГ характеризуются внезапным усилением психотической симптоматики сразу после снижения дозировки или отмены длительной антипсихотической терапии. При этом в результате попыток купирования вновь развившегося психоза нередко появляются или усиливаются симптомы поздней дискинезии и происходит падение уровня пролактина в крови [10, 12].

Для купирования обострений требуется применение более высоких доз препарата, чем те, которые были эффективны ранее. При этом авторы первично рассматривали это явление в рамках нейролептиче-

ских побочных эффектов и поэтому дали ему название «нейролептический психоз сверхчувствительности» (neuroleptic induced supersensitivity psychosis).

В 1991 г. G. Chouinard [18] предложил следующие диагностические критерии ПДГ:

1) длительность применения нейролептика не менее 3 месяцев;

2) один из следующих трех признаков:

а) развитие психотического обострения после отмены, снижения дозы или перевода в течение ближайших 6 недель с таблетированных форм или в течение 3 месяцев с депонированных форм нейролептиков;

б) для купирования обострения необходимо применение более высоких доз нейролептика, чем раньше (у некоторых больных эффект может не достигаться даже в этом случае);

в) наличие симптомов поздней дискинезии (ПД), которые появляются при отмене нейролептика и исчезают или ослабевают при возобновлении терапии.

В качестве дополнительных симптомов, часто сопровождающих развитие ПДГ, помимо ПД описывались и другие симптомы нейролептического паркинсонизма: гиперпролактинемия, полидипсия и усиление симптоматики на фоне стресса [18–21].

Выделяют 3 стадии развития ПДГ: скрытую (маскированную), открытую (с развернутыми симптомами) и персистирующую [12]. По данным авторов, ПДГ возникает у 22–43 % больных шизофренией [22]. У больных с признаками ПД обострение психоза развивается в 30–40 % случаев и напрямую не зависит от применения антипсихотиков первого или второго поколений [19, 20].

Психопатологическая структура таких обострений весьма разнообразна, обычно она определяется аффективно-бредовой, галлюцинаторно-параноидной или кататонно-гебефренной симптоматикой, часто с экзогенно-органической окраской состояния и с усложнением синдрома, преобладающего в первичном психозе, например, присоединением психических автоматизмов, парафренного бреда, кататонической симптоматики или элементов расстроенного сознания. При этом в структуре ПДГ может появляться несвойственная ранее клинической картине заболевания галлюцинаторно-бредовая симптоматика. Например, мы наблюдали такую трансформацию психоза с развитием психических автоматизмов у больной с хроническим интерпретативным бредом и достаточно устойчивой монотематической фабулой. Наши зарубежные коллеги также неоднократно отмечали появление не выявлявшейся ранее у больных грубой психотической симптоматики: персекуторного бреда, отчуждения или открытости мыслей и других симптомов первого ранга Курта Шнайдера [12, 23]. Обострение психоза может затягиваться, психотическая симптоматика становится резистентной к воздействию и других антипсихотических препаратов, а редукция симптоматики часто оказывается неустойчивой, и симптомы быстро возобновляются при снижении дозы антипсихотика. При этом у врачей практически всегда возникают сложности при дифференциации этих состояний с обычным рецидивом заболевания, например вследствие недостаточной комплаентности больного. Несмотря на схожесть внезапно возникающих психотических симптомов, сами больные нередко

отмечают различия в субъективной картине обострения, связанного с отменой терапии или заболевания *per se*. Дело также осложняется тем, что различные антипсихотики несколько по-разному вызывают дофаминовую гиперчувствительность, и ее симптомы по-разному проявляются у отдельных больных. Выделить ПДГ среди обычных обострений врачу обычно помогает длительное (многолетнее) амбулаторное наблюдение за больным с тщательным анализом психопатологической и неврологической симптоматики в динамике проводимой терапии.

С широким внедрением в практику второго поколения антипсихотиков в литературе также появилось несколько описаний внезапной экзacerbации психотической симптоматики при терапии частичным агонистом D₂-рецепторов арипипразолом [24], а также кветиапином и клозапином, атипичными антипсихотиками с низким аффинитетом к D₂-рецепторам, не вызывающими ЭПС [25–28]. Относительно частое появление симптомов ПДГ на кветиапине объясняется пиковыми периодами высокой блокады D₂-рецепторов наряду со слабой рецепторной связываемостью препарата [27, 29, 30]. Эти клинические случаи показывают, что ситуация с появлением ПДГ в эру атипичных антипсихотиков несколько изменилась, и их развитие может быть вызвано не только резкой отменой высокопотентных дофаминблокаторов, но и стимуляцией D₂-рецепторов частичными агонистами или переводом на терапию антипсихотиками с коротким периодом рецепторного связывания, например, клозапином или кветиапином [31].

ПДГ также могут быть вовлечены в формирование терапевтической резистентности при шизофрении, а фактически представлять одну из ее разновидностей. Очевидно, что при развитии дофаминовой гиперчувствительности для достижения или поддержания эффекта требуется постоянное увеличение дозы антипсихотика, и это в конечном счете может привести к полной или частичной терапевтической резистентности. Этот феномен постепенной адаптации к действию ранее эффективных доз нейролептика или тахифилаксии достаточно хорошо описан в отечественной литературе [6, 7]. Некоторые авторы объясняют его апрегуляцией D₂-рецепторов и выделяют специальную подгруппу терапевтически резистентных ПДГ [16, 32]. G. Chouinard считает, что доля таких больных среди всех случаев терапевтической резистентности может достигать 50 %, указывая, в частности, на более высокий риск развития ПД у этих больных при применении традиционных нейролептиков [32]. В исследовании 147 резистентных к терапии больных шизофренией, принимавших нейролептики более 20 лет, «психоз отмены» наблюдался в 41,5 % случаев, развитие толерантности к терапии – в 55,7 %, а ПД – у 44,3 % больных [33]. В целом какой-либо один из этих вариантов, близких по механизму к ПДГ, отмечался у 72 % обследованных больных. Мета-анализ трех недавних исследований в японской популяции больных шизофренией [24, 33, 34], включавший 505 пациентов на терапии атипичными антипсихотиками, показал, что клинические проявления дофаминовой гиперчувствительности встречаются у 30 % всех больных и у 70 % больных, удовлетворявших критериям терапевтической резистентности [35]. Более того, вероятность развития терапевтически резистентной психотической симптоматики была в 15 раз

выше у больных с более чем одним из этих вариантов [36], что заставляет задуматься о настоящих причинах резистентности к антипсихотической терапии и о перспективе терапевтических подходов к ее преодолению.

Ранние психотические рецидивы, развивающиеся вследствие недостаточной комплаентности больных или неадекватной смены антипсихотика, также можно рассматривать как вариант ПДГ, поскольку для купирования подобного рецидива у большинства больных требуется применение более высоких доз [28, 37]. Известно также, что, в отличие от постепенной, резкая отмена антипсихотика чаще приводит к рецидиву психоза [37]. Клинический прогноз у таких больных существенно хуже в связи с общей нестабильностью состояния, трудностями подбора терапии, включая резкие колебания содержания препарата в плазме крови, а также частым развитием повторных обострений и терапевтической резистентности.

С практической точки зрения профилактика этих негативных тенденций особенно важна у больных с первым психотическим эпизодом, поскольку ближайшие 3–5 лет после него часто являются критическими для прогноза течения заболевания в целом. В этой связи особую роль приобретает более раннее начало применения пролонгированных форм современных антипсихотиков, которые обеспечивают максимально стабильную эффективную концентрацию препарата в крови.

Биологические механизмы ПДГ

В соответствии с дофаминовой гипотезой шизофрении, механизм действия антипсихотиков связан с блокадой дофаминовых D_2 -рецепторов в мезолимбических структурах мозга [1, 38]. Длительная и чрезмерная блокада D_2 -рецепторов как классическими, так и атипичными антипсихотиками в экспериментальных исследованиях запускает процесс апрегуляции и вызывает повышение их плотности (возрастает число мест связывания), что приводит к соответствующим двигательным нарушениям у животных [39–42]. В клинической практике ПД и ПДГ также чаще возникают при длительном применении высоких доз инцизивных нейролептиков или полинейролепсии. При проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у больных шизофренией со стажем антипсихотической фармакотерапии более 6 месяцев также было обнаружено повышение плотности D_2 -рецепторов в нигростриальной области [43]. Механизм апрегуляции, по-видимому, связан с нарушением нейролептиками нормального процесса мембранной интернализации D_2 -рецепторов дофамином [44]. Схема развития феномена гиперчувствительности D_2 -рецепторов в процессе антипсихотической терапии приведена на рисунке.

У здоровых людей нормальная дофаминовая нейротрансmissão осуществляется связыванием выделяемого

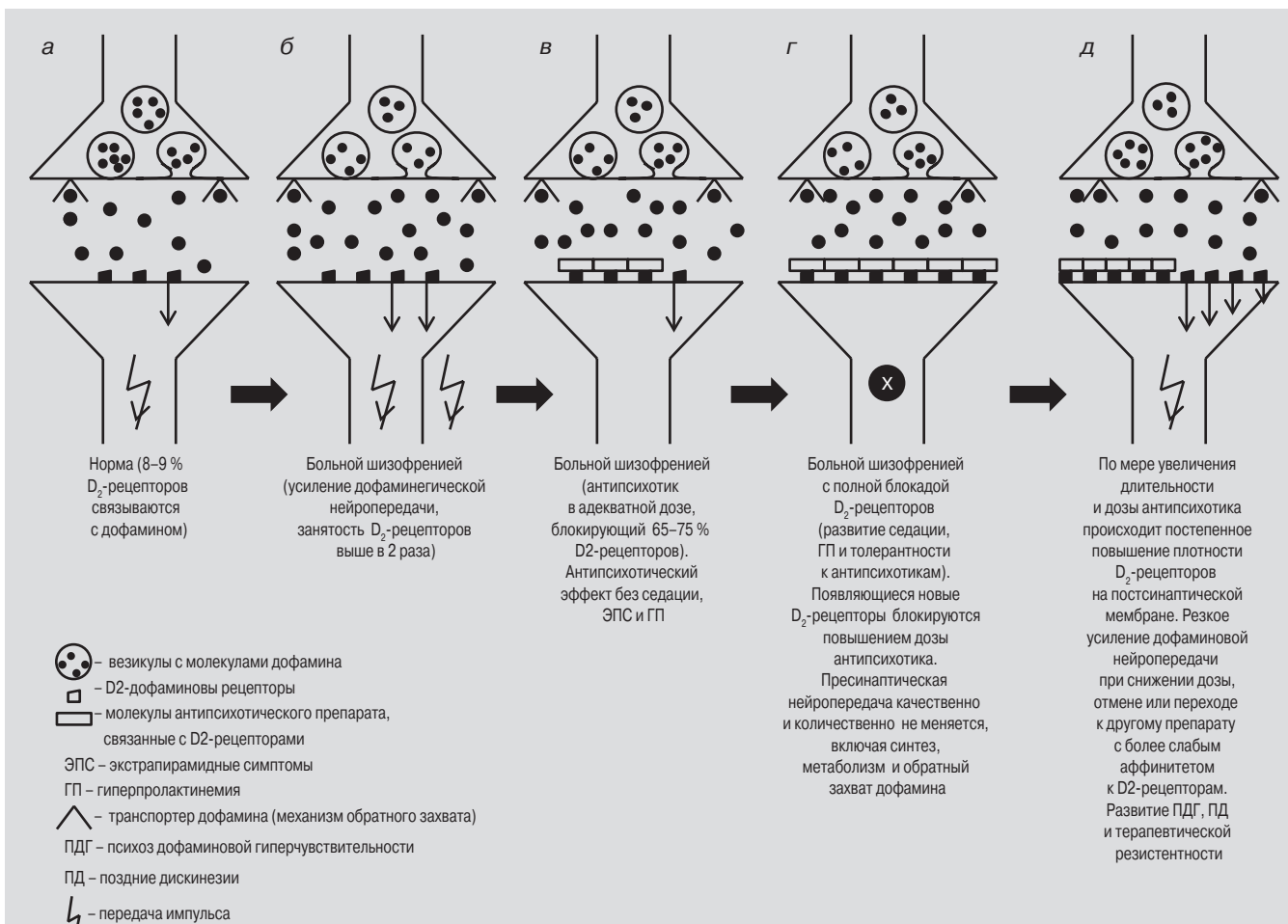


Рисунок. Схема развития гиперчувствительности D_2 -дофаминовых рецепторов на синаптическом уровне и его клинических проявлений в процессе антипсихотической фармакотерапии при шизофрении (пояснение схемы см. в тексте)

в синаптическую щель дофамина с очень небольшим числом D_2 -рецепторов (около 8–9 %), остальные не заняты (см. рисунок, а). У первичных больных шизофренией, не принимавших терапии, дофаминергическая нейротрансмиттерная передача, включая количество свободного дофамина, повышена, соответственно, число занятых D_2 -рецепторов увеличено примерно в 2 раза – до 16–18 % [45, 46] (см. рисунок, б). Чтобы нарушить функцию дофаминергической нейротрансмиттерной передачи, в норме необходимо заблокировать около 50 % D_2 -рецепторов, а у больных шизофренией – соответственно 60–70 %. По данным ПЭТ-исследований больных с первым психотическим эпизодом, оптимальный уровень блокады D_2 -рецепторов в нигростриальной области составляет 65–72 % («терапевтическое окно»), что позволяет выравнивать дофаминергическую нейротрансмиттерную передачу, добиваясь антипсихотического эффекта и избежать развития ЭПС, чрезмерной седации и ГП [47] (см. рисунок, в). Блокада D_2 -рецепторов выше 72–78 % в нигростриальной области в клинике обычно сопровождается появлением ГП и двигательных нарушений. Интересно, что в экспериментальных моделях у крыс для развития каталепсии требуется блокада более 80 % D_2 -рецепторов, а феномен гиперчувствительности развивается уже при более низком уровне блокады [42].

В случае чрезмерной блокады числа D_2 -рецепторов, о которой клинически косвенно можно судить по появлению ЭПС и ГП, запускается компенсаторный процесс апрегуляции D_2 -рецепторов с целью поддержания нейротрансмиттерной передачи на минимальном уровне. При этом возрастает как плотность (количество) рецепторов, так и их чувствительность за счет появления особых D_2 -рецепторов с высоким аффинитетом (D_2^{High}) [46, 48], а количество свободного эндогенного дофамина в синаптической щели практически не изменяется и механизм обратного захвата медиатора не нарушается (см. рисунок, г). Клинически это может проявляться некоторым усилением психотической симптоматики. Соответственно, «терапевтическое окно» необходимой блокады D_2 -рецепторов становится более узким и смещается на более высокий уровень – свыше 78 % [16]. Для достижения необходимого уровня занятости рецепторов требуется применение более высоких доз, что опять приводит к временной редукции психотической симптоматики, но возрастает и риск развития ЭПС. Таким образом, формируется своеобразный порочный круг: новый уровень блокады ускоряет процессы дофаминовой рецепторной гиперчувствительности. При этом клинические проявления ПДГ маскируются новым увеличением дозы антипсихотика. Напротив, у больных с редукцией психоза и со стабилизацией состояния на умеренных дозах (менее 600 мг в хлорпромазиновом эквиваленте) антипсихотика ПДГ развивается редко.

В случае снижения дозы или перерыва в терапии (например, при плохой комплаентности больного) или переводе на другой препарат, обладающий меньшим аффинитетом к D_2 -рецепторам или собственной агонистической активностью, внезапно развивается ПДГ с серьезной экзacerbацией психотической симптоматики, а нередко и первые признаки ПД. Связано это с появлением большого числа незанятых («голодающих») D_2 -рецепторов и резким усилением дофаминергической нейротрансмиттерной передачи в результате воздей-

ствия на них свободного дофамина (см. рисунок, д). Любопытно, что ПДГ были описаны не только при лечении больных шизофренией, но и при терапии маниакальных состояний и бредовых расстройств, в том числе зипрасидомом [49, 71], а также у больных желудочно-кишечными заболеваниями, например, после отмены метоклопрамида, бензамидного препарата с дофаминблокирующей активностью [50]. Известно также, что метоклопрамид и цизаприд могут вызывать ПД (см. инструкции к препаратам). Это свидетельствует о том, что механизм развития психотической симптоматики относительно неспецифичен и связан прежде всего с резкой отменой дофаминблокирующего препарата после его длительного применения.

Несмотря на достигнутый прогресс, биологические механизмы развития ПДГ по-прежнему остаются не до конца ясными. В частности, недавно в экспериментальных моделях была показана важная роль в формировании ПДГ активации антипсихотиками серотониновых $5HT_{2A}$ -рецепторов [17, 51].

Профилактика и терапия ПДГ

Для предотвращения ПДГ врач прежде всего должен понимать лежащий в его основе механизм и учитывать, что дофаминовая гиперчувствительность чаще развивается при применении высоких доз высокопотентных (инцизивных) антипсихотиков, аффинитет которых к клонированным человеческим рецепторам выше, чем у галоперидола. К таким препаратам, например, относятся флуфеназин и перфеназин [48]. По возможности следует избегать полной блокады дофаминовой нейротрансмиттерной передачи, используя атипичные антипсихотики или низкие дозы традиционных нейролептиков, вызывающих минимальные двигательные нарушения, такие как тиоридазин, сульпирид или пимозид. Первым признаком чрезмерной блокады (более 78 % D_2 -рецепторов) является появление ЭПС, тщательный мониторинг которых в первые недели терапии абсолютно обязателен. Первые признаки акинето-ригидного симптомокомплекса, акатизия и ангедония свидетельствуют о достижении максимальной блокады D_2 -рецепторов в нигростриальной области и фактически являются предвестником запуска механизма их гиперчувствительности (активации белкового синтеза и повышения чувствительности D_2 -рецепторов). При этом в клинической практике эти ЭПС нередко ошибочно расценивают как ухудшение психического состояния (например, как усиление тревоги или возбуждения в случае акатизии или депрессии с ангедонией и психомоторной заторможенностью в случае акинезии), что влечет за собой увеличение дозы антипсихотика. Поэтому для их тонкого выявления лучше пользоваться специальными валидизированными шкалами ЭПС (шкала Симпсона – Ангуса, шкала акатизии Барнса, шкала для оценки ЭПС – ESRS и др.). Еще одним ранним и чувствительным признаком чрезмерной блокады D_2 -рецепторов является появление ГП, которая у больных с первым эпизодом развивается при блокаде уже 72 % нигростриальных рецепторов [29]. Кроме того, нужно учитывать фактор длительности проводимой терапии: чем больше длительность непрерывного применения любого антипсихотика,

тем выше вероятность развития ПДГ [35]. В целом любая замена применяемого в высоких дозах инцизивного антипсихотика повышает риск развития ПДГ. Поэтому замена антипсихотического препарата осуществляется по определенным правилам с постепенным уменьшением дозы одного препарата и не менее постепенным наращиванием эквивалентной дозы другого препарата (кросс-титрация). Необходимую информацию по кросс-титрации каждого из антипсихотиков можно найти на голландском сайте psychiatrienet.ne: wiki. psychiatrienet.nl/index.php/SwitchAntipsychotics.

Рецепторная гиперчувствительность развивается постепенно, обычно в течение нескольких недель, и в этот период клинически может никак не проявляться. В этих условиях более предпочтительным является применение атипичных антипсихотиков, поскольку они реже вызывают ЭПС. В формировании эффекта отмены и ПДГ определенную роль, по-видимому, играет также антагонизм к 5-HT_{2A}-рецепторам. Во всяком случае, атипичные антипсихотики с сильным аффинитетом к 5-HT_{2A}-рецепторам реже вызывают эти явления [19, 35]. В экспериментальных исследованиях блокада 5-HT_{2A}-рецепторов снижает выраженность дофаминовой гиперчувствительности [52]. Частичные агонисты (арипипразол) и препараты со слабым рецепторным аффинитетом, такие как кветиапин в небольших дозах (до 150 мг/сут), наиболее предпочтительны для профилактики развития дофаминовой гиперчувствительности. Однако перевод на эти препараты больных с уже развившейся гиперчувствительностью может вызвать резкое обострение психоза, поскольку сразу высвобождается большое число D₂-рецепторов, а повышенные дозы арипипразола могут их дополнительно стимулировать [24]. Длительное введение арипипразола в эксперименте у животных вызывает инверсию процесса апрегуляции и снижает чувствительность дофаминовых рецепторов на постсинаптической мембране [53]. При этом препарат скорее выступает как селективный лиганд D₂-рецепторов, чем как их частичный агонист, и не приводит к значительной интернализации рецепторов как одного из механизмов развития феномена гиперчувствительности [54]. Кроме того, арипипразол является частичным агонистом 5HT_{2A}-рецепторов, блокада которых также может предотвращать гиперчувствительность дофаминовых рецепторов, вызываемую антипсихотиками [51]. При монотерапии арипипразол крайне редко вызывает ПД и эффект отмены [55], однако комбинирование его с другими антипсихотиками у больных с повышенным риском развития дофаминовой гиперчувствительности должно проводиться крайне осторожно с постепенной титрацией дозы до 20 мг/сут. Более высокая доза препарата сопряжена с резким увеличением риска внезапной экзacerbации психоза [16, 24]. В случае недостаточной эффективности для удержания низкой дозы арипипразол можно сочетать с небольшими дозами вальпроата или ламотриджина [35] (см. ниже).

При выборе антипсихотика также необходимо учитывать период полувыведения препарата. При примерно одинаковом аффинитете к D₂-рецепторам у препаратов с коротким периодом полувыведения больше вероятность колебаний концентрации в крови и, следо-

вательно, блокады D₂-рецепторов в пиковые периоды. Соответственно, при временном снижении концентрации препарата в крови становится больше и свободных рецепторов, которые немедленно связываются с дофамином, усиливая нейротрансдукцию, что может приводить к экзacerbации психотической симптоматики [16].

У больных с установленной гиперчувствительностью дофаминовых рецепторов важно перед выбором терапии тщательно проанализировать все детали ее развития в предшествующих эпизодах, включая вызвавший гиперчувствительность препарат и его дозы, триггерные факторы, тяжесть психоза или ЭПС. В этих случаях предпочтение следует отдавать антипсихотикам с длительным периодом полувыведения, прежде всего инъекционным пролонгированным лекарственным формам, чтобы избежать пиковых концентраций препарата в крови с излишней блокадой D₂-рецепторов. Оправданность такой тактики, в частности, была подтверждена в длительных клинических исследованиях с применением пролонгированной инъекционной формы рисперидона [34, 56]. При этом эффективность рисперидона у больных с терапевтической резистентностью и ПДГ была выше, чем у больных с простой терапевтической резистентностью, и, кроме того, за двухлетний период наблюдения уменьшалась выраженность ЭПС и негативной симптоматики [56]. Очевидно, что особые преимущества в этих случаях имеют пролонгированные формы атипичных антипсихотиков с наиболее длительным периодом полувыведения.

Еще одним терапевтическим подходом у больных с ПДГ, заимствованным из схемы лечения резистентной к терапии шизофрении, является применение клозапина. Клозапин по не известным точно причинам эффективен у 30–70 % резистентных больных [57, 60–62]. Поскольку существенная часть случаев резистентности вызвана формированием дофаминовой гиперчувствительности, не исключено, что перевод больных с установленным ПДГ на клозапин, который слабо связывается с D₂-рецепторами, представляется вполне оправданным. Косвенно это подтверждается результатами РКИ, в котором при переводе больных шизофренией с других антипсихотиков на клозапин существенно уменьшалось число рецидивов и госпитализаций [63]. При этом применяемая доза клозапина в хлорпромазиновых эквивалентах обычно ниже, чем у предыдущего антипсихотика [64]. У больных с первым эпизодом, начавших лечение клозапином, также отмечалась меньшая частота рецидивов по сравнению с больными, принимавшими другие антипсихотики [65]. В недавнем открытом натуралистическом исследовании, проведенном в Японии [66] у 15 больных шизофренией с ПДГ и терапевтической резистентностью, через 2,5 года после присоединения клозапина к текущей антипсихотической терапии у 13 пациентов не наблюдалось больше признаков ПДГ, у одного больного эффекта не было и продолжались ПД, и у еще одного пациента сразу после отмены клозапина, который он принимал в дозе 600 мг/сут в течение 4 лет, развилось тяжелое обострение психоза. Кроме того, клозапин является эффективным средством курации ПД [67, 68]. Все эти наблюдения указывают, что клозапин является препаратом выбора при лечении больных с ПДГ [66, 69].

Вместе с тем нужно иметь в виду, что отмена приема клозапина у больных с установленной дофаминовой гиперчувствительностью может быстро привести к резкому обострению психотической симптоматики и/или ПД, купировать которые возвращением приема препарата удастся далеко не всегда [28].

Альтернативным вариантом терапии ПДГ, по-видимому, может служить азенапин, который является частичным агонистом 5-НТ_{1А} и мощным антагонистом 5-НТ_{2А}-серотониновых рецепторов при относительно слабой активности в отношении D₂-рецепторов [70]. Описан хороший эффект монотерапии азенапином (20 мг/сут) у пациента с ПДГ, развившимся при применении зипрасидона (100 мг/сут) [71]. Кроме того, азенапин предотвращал развитие психоза после резкой отмены клозапина [72]. Еще одним препаратом, обнаружившим обнадеживающий эффект у больных с ПДГ и терапевтической резистентностью, является атипичный антипсихотик блонансерин, пока не зарегистрированный в России [73].

Среди других вероятных вариантов терапии или профилактики ПДГ следует также упомянуть присоединение к нейролептической терапии антиконвульсантов – вальпроата натрия и карбамазепина, по-видимому, вследствие их антикиндингового эффекта [74]. С введением в практику атипичных антипсихотиков комбинирование с антиконвульсантами сократилось [32], но спорадически появляются сообщения об эффективности подобной тактики при присоединении других антиконвульсантов, например габапентина [75] и ламотриджина [76]. Наибольшее распространение в последнее время получило сочетание атипичных антипсихотиков с небольшими дозами вальпроата натрия (125–500 мг/сут) или ламотриджина (при необходимости до 200 мг/сут с обязательным титрованием повышения дозы не более чем на 12,5 мг в неделю) [35]. К сожалению, РКИ эффективности присоединения антиконвульсантов у больных с признаками дофаминовой гиперчувствительности не проводилось.

При терапии ПДГ может также оказаться полезным применение электросудорожной терапии (ЭСТ), поскольку последняя в экспериментальных исследованиях предотвращала вызванное галоперидолом повышение плотности D₂-рецепторов и развитие поведенческой гиперчувствительности к дофаминовому агонисту апорморфину [77]. Косвенно целесообразность применения ЭСТ при феномене дофаминовой гиперчувствительности подтверждается ее эффективностью у резистентных к клозапину больных шизофренией [58, 59, 78]. Прицельных исследований или даже отдельных клинических случаев эффективности ЭСТ при ПДГ в литературе мы не обнаружили.

Отметим, что практически все исследования по терапии ПДГ имеют серьезные методические недостатки: большинство выполнено на ограниченной выборке больных, имеет открытый дизайн, и лишь в единичных из них длительность наблюдения составляла более года и была группа сравнения. Все это делает приведенные выше рекомендации весьма уязвимыми с точки зрения современных требований доказательной медицины.

Заключение

Феномен гиперчувствительности дофаминовых рецепторов и его клинические проявления мало изучены и недооцениваются в клинической практике. В основном клиницисты при лечении больных шизофренией сталкиваются с малокурабельными ПД, а неожиданные психотические эпизоды и терапевтическую резистентность объясняют особенностями неблагоприятного течения самого заболевания. Вместе с тем ПДГ, описанные еще на заре психофармакологической эры в связи с применением высокопотентных нейролептиков, не исчезли и после широкого распространения атипичных антипсихотиков. Более того, поскольку выраженность и частота ЭПС, включая ПД, уменьшились, другие клинические проявления дофаминовой гиперчувствительности часто не распознаются. Они стали более разнообразными и включают в себя развитие толерантности к антипсихотикам, психозы, связанные с отменой терапии, а также часть случаев частого рецидивирования и терапевтической резистентности. Механизм этих явлений связан с развитием феномена компенсаторной апрегуляции постсинаптических D₂-рецепторов (увеличением их плотности и чувствительности) в мезолимбических структурах мозга. Поэтому для их диагностики стала важна оценка степени блокады D₂-рецепторов в мозге на ранних этапах терапии, которую более-менее точно можно оценить только с помощью ПЭТ, пока применяемой исключительно в исследовательских целях. В клинической практике приходится опираться на косвенные признаки, такие как появление ЭПС и гиперпролактинемии, применение высоких доз антипсихотиков с сильным антагонизмом к D₂-рецепторам, необходимость постепенного повышения дозы для удержания антипсихотического эффекта, внезапное обострение психотической симптоматики после снижения дозы или смены антипсихотика, развитие терапевтической резистентности. Все эти явления должны насторожить врача в плане формирования дофаминовой гиперчувствительности и возможного развития ПДГ.

В профилактических целях у таких больных следует избегать чрезмерной блокады D₂-рецепторов высокими дозами антипсихотиков. У больных с уже установленным состоянием дофаминовой гиперчувствительности (например, с ПД или перенесших ПДГ) нужно отдавать предпочтение антипсихотикам с длительным периодом полувыведения, включая инъекционные пролонги атипичных антипсихотиков, частичным агонистам дофамина или клозапину, а при неэффективности – комбинированной терапии с антиконвульсантами (вальпроатом или ламотриджином), которые могут уменьшить чувствительность D₂-рецепторов и предотвратить развитие новых ПДГ. Для более детального определения клинических проявлений феномена дофаминовой гиперчувствительности и эффективных методов ее профилактики и терапии необходимо проведение дополнительных, тщательно спланированных РКИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении: руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон: Francis & Taylor, 2004. – 168 с.
2. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Капилетти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств: доказательная медицина – клинической практике. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 11–61.
3. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13, № 2. – С. 162–172.
4. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В. и др. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 18, № 3. – С. 75–90.
5. Мосолов С.Н., Алфимов П.В., Шафаренко А.А. и др. Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы) // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 3. – С. 8–14.
6. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. – М.: Медицина, 1988. – 527 с.
7. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996. – 288 с.
8. Мосолов С.Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. № 4. – С. 132–136.
9. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Оленева Е.В., Алфимов П.В. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении // Биологические методы терапии психических расстройств: доказательная медицина – клинической практике. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 102–117.
10. Chouinard G., Jones B.D., Annable L. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis // Am J Psychiatry. – 1978. – Vol. 135. – P. 1409–1410.
11. Davis K.L., Rosenberg G.S. Is there a limbic system equivalent of tardive dyskinesia? // Biol Psychiatry. – 1979. – Vol. 14. – P. 699–703.
12. Chouinard G., Jones B.D. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: Clinical and pharmacological characteristics // Am J Psychiatry. – 1980. Vol. 137. – P. 16–21.
13. Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В. Фармакотерапия психических заболеваний. – М.: Медицина, 1974. – 471 с.
14. Wieck H.H. Lebruch der Psychiatrie. – Schattauer; Stuttgart, 1967.
15. Petrilowitch N. Psychiatrie Krankheitslehre und psychiatrische Pharmakotherapie, 2. Aufl. – Basel, 1968.
16. Iyo M., Tadokoro S., Kanahara N. et al. Optimal extent of dopamine D2 receptor occupancy by antipsychotics for treatment of dopamine supersensitivity psychosis and late-onset psychosis // J Clin Psychopharmacol. – 2013. – Vol. 33. – P. 398–404.
17. Oda Y., Kanahara N., Iyo M. Alterations of dopamine D2 receptors and related receptor-interacting proteins in schizophrenia: The pivotal position of dopamine supersensitivity psychosis in treatment resistant schizophrenia // Int J Mol Sci. – 2015. – Vol. 16. – P. 30144–30163.
18. Chouinard G. Severe cases of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. Diagnostic criteria for the disorder and its treatment // Schizophr Res. – 1991. – Vol. 5. – P. 21–33.
19. Fallon P., Dursun S.M. A naturalistic controlled study of relapsing schizophrenic patients with tardive dyskinesia and supersensitivity psychosis // J Psychopharmacol. – 2011. – Vol. 25. – P. 755–762.
20. Fallon P., Dursun S., Deakin B. Drug-induced supersensitivity psychosis revisited: Characteristics of relapse in treatment-compliant patients // Ther Adv Psychopharmacol. – 2012. – Vol. 2. – P. 13–22.
21. Yamada K., Shinkai T., Chen H.I. et al. Effect of COMT Val108/158Met genotype on risk for polydipsia in chronic patients with schizophrenia // Neuromolecular Med. – 2014. – Vol. 16. – P. 398–404.
22. Chouinard G., Annable L., Ross-Chouinard A. et al. A 5-year prospective longitudinal study of tardive dyskinesia: factors predicting appearance of new cases // J Clin Psychopharmacol. – 1988. – Vol. 8. – P. 21–26.
23. Malcolm K. Supersensitivity psychosis with concurrent episodic vomiting // British Journal of Psychiatry. – 1992. – Vol. 161. – P. 407–409.
24. Takase M., Kanahara N., Oda Y. et al. Dopamine supersensitivity psychosis and dopamine partial agonist: A retrospective survey of failure of switching to risperidone in schizophrenia // J Psychopharmacol. – 2015. – Vol. 29. – P. 383–389.
25. Ekblom B., Eriksson K., Lindstrom L.H. Supersensitivity psychosis in schizophrenic patients after sudden clozapine withdrawal // Psychopharmacology (Berl). – 1984. – Vol. 83. – P. 293–294.
26. Seeman P., Tallerico T. Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D2 receptors: An explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine // Am J Psychiatry. – 1999. – Vol. 156. – P. 876–884.
27. Margolese H.C., Chouinard G., Beaulclair L. Therapeutic tolerance and rebound psychosis during quetiapine maintenance monotherapy in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // J Clin Psychopharmacol. – 2002. – Vol. 22. – P. 347–352.
28. Moncrieff J. Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse // Acta Psychiatr Scand. – 2006. – Vol. 114. – P. 3–13.
29. Kapur S., Zipursky R., Jones C. et al. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy // Arch Gen Psychiatry. – 2000. – Vol. 57. – P. 553–559.

REFERENCES

1. Karlson A., Lekrub'e I. Dofaminovaya teoriya patogeneza shizofrenii: rukovodstvo dlya vrachej / pod red. S.N. Mosolova. – London: Francis & Taylor, 2004. – 168 c.
2. Mosolov S.N., Cukarzi E.E., Kapiletti S.G. Antipsihoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchnykh dannykh k klinicheskim rekomendatsiyam // Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv: dokazatel'naya medicina – klinicheskoy praktike. – M.: Social'no-politicheskaya mysl', 2012. – S. 11–61.
3. Mosolov S.N., Kabanov S.O. Metabolicheskie narusheniya pri antipsihoticheskoy terapii // Social'naya i klinicheskaya psihiatrya. – 2003. – T. 13, № 2. – S. 162–172.
4. Mosolov S.N., Ryvkin P.V., Serditov O.V. i dr. Metabolicheskie pobochnye efekty sovremennoj antipsihoticheskoy farmakoterapii // Social'naya i klinicheskaya psihiatrya. – 2008. – T. 18, № 3. – S. 75–90.
5. Mosolov S.N., Alfirmov P.V., Shafarenko A.A. i dr. Metabolicheskij sindrom u bol'nykh shizofreniej (obzor literatury) // Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv. – 2014. – № 3. – S. 8–14.
6. Avruckij G.Ya., Neduva A.A. Lechenie psichicheskikh bol'nykh. – M.: Medicina, 1988. – 527 s.
7. Mosolov S.N. Osnovy psihofarmakoterapii. – M.: Vostok, 1996. – 288 s.
8. Mosolov S.N. Rezistentnost' k psihofarmakoterapii i metody ee preodoleniya // Psihiatrya i psihofarmakoterapiya. – 2002. № 4. – S. 132–136.
9. Mosolov S.N., Cukarzi E.E., Oleneva E.V., Alfirmov P.V. Sovremennyye metody preodoleniya terapevticheskoy rezistentnosti pri shizofrenii // Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv: dokazatel'naya medicina – klinicheskoy praktike. – M.: Social'no-politicheskaya mysl', 2012. – S. 102–117.
10. Chouinard G., Jones B.D., Annable L. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis // Am J Psychiatry. – 1978. – Vol. 135. – P. 1409–1410.
11. Davis K.L., Rosenberg G.S. Is there a limbic system equivalent of tardive dyskinesia? // Biol Psychiatry. – 1979. – Vol. 14. – P. 699–703.
12. Chouinard G., Jones B.D. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: Clinical and pharmacological characteristics // Am J Psychiatry. – 1980. Vol. 137. – P. 16–21.
13. Avruckij G.Ya., Gurovich I.Ya., Gromova V.V. Farmakoterapiya psichicheskikh zabolevanij. – M.: Medicina, 1974. – 471 s.
14. Wieck H.H. Lebruch der Psychiatrie. – Schattauer; Stuttgart, 1967.
15. Petrilowitch N. Psychiatrie Krankheitslehre und psychiatrische Pharmakotherapie, 2. Aufl. – Basel, 1968.
16. Iyo M., Tadokoro S., Kanahara N. et al. Optimal extent of dopamine D2 receptor occupancy by antipsychotics for treatment of dopamine supersensitivity psychosis and late-onset psychosis // J Clin Psychopharmacol. – 2013. – Vol. 33. – P. 398–404.
17. Oda Y., Kanahara N., Iyo M. Alterations of dopamine D2 receptors and related receptor-interacting proteins in schizophrenia: The pivotal position of dopamine supersensitivity psychosis in treatment resistant schizophrenia // Int J Mol Sci. – 2015. – Vol. 16. – P. 30144–30163.
18. Chouinard G. Severe cases of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. Diagnostic criteria for the disorder and its treatment // Schizophr Res. – 1991. – Vol. 5. – P. 21–33.
19. Fallon P., Dursun S.M. A naturalistic controlled study of relapsing schizophrenic patients with tardive dyskinesia and supersensitivity psychosis // J Psychopharmacol. – 2011. – Vol. 25. – P. 755–762.
20. Fallon P., Dursun S., Deakin B. Drug-induced supersensitivity psychosis revisited: Characteristics of relapse in treatment-compliant patients // Ther Adv Psychopharmacol. – 2012. – Vol. 2. – P. 13–22.
21. Yamada K., Shinkai T., Chen H.I. et al. Effect of COMT Val108/158Met genotype on risk for polydipsia in chronic patients with schizophrenia // Neuromolecular Med. – 2014. – Vol. 16. – P. 398–404.
22. Chouinard G., Annable L., Ross-Chouinard A. et al. A 5-year prospective longitudinal study of tardive dyskinesia: factors predicting appearance of new cases // J Clin Psychopharmacol. – 1988. – Vol. 8. – P. 21–26.
23. Malcolm K. Supersensitivity psychosis with concurrent episodic vomiting // British Journal of Psychiatry. – 1992. – Vol. 161. – P. 407–409.
24. Takase M., Kanahara N., Oda Y. et al. Dopamine supersensitivity psychosis and dopamine partial agonist: A retrospective survey of failure of switching to risperidone in schizophrenia // J Psychopharmacol. – 2015. – Vol. 29. – P. 383–389.
25. Ekblom B., Eriksson K., Lindstrom L.H. Supersensitivity psychosis in schizophrenic patients after sudden clozapine withdrawal // Psychopharmacology (Berl). – 1984. – Vol. 83. – P. 293–294.
26. Seeman P., Tallerico T. Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D2 receptors: An explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine // Am J Psychiatry. – 1999. – Vol. 156. – P. 876–884.
27. Margolese H.C., Chouinard G., Beaulclair L. Therapeutic tolerance and rebound psychosis during quetiapine maintenance monotherapy in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // J Clin Psychopharmacol. – 2002. – Vol. 22. – P. 347–352.
28. Moncrieff J. Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse // Acta Psychiatr Scand. – 2006. – Vol. 114. – P. 3–13.
29. Kapur S., Zipursky R., Jones C. et al. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy // Arch Gen Psychiatry. – 2000. – Vol. 57. – P. 553–559.

30. Goldstein J., Macfadden W. Reply to article by Margolese and associates on tolerance and rebound during maintenance with quetiapine. // J Clin Psychopharmacol. – 2004. – Vol. 24. – P. 102–104.
31. Ceroveckí A., Musil R., Klimke A. et al. Withdrawal symptoms and rebound syndromes associated with switching and discontinuing atypical antipsychotics: theoretical background and practical recommendations // CNS Drugs. – 2013. – Vol. 27. – P. 545–572.
32. Chouinard G., Chouinard V.A. Atypical antipsychotics. CATIE study, drug-induced movement disorder and resulting iatrogenic psychiatric-like symptoms, supersensitivity rebound psychosis and withdrawal discontinuation syndromes // Psychother Psychosom. – 2008. – Vol. 77. – P. 69–77.
33. Suzuki T., Kanahara N., Yamanaka H. et al. Dopamine supersensitivity psychosis as a pivotal factor in treatment-resistant schizophrenia // Psychiatr Res. – 2015. – Vol. 227. – P. 278–282.
34. Kimura H., Kanahara N., Komatsu N. et al. A prospective comparative study of risperidone long-acting injectable for treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis // Schizophr Res. – 2014. – Vol. 155. – P. 52–58.
35. Chouinard G., Samaha A.N., Chouinard V.A. et al. Antipsychotic-induced dopamine supersensitivity psychosis: Pharmacology, criteria, and therapy // Psychother Psychosom. – 2017. – Vol. 86. – P. 189–219.
36. Yamanaka H., Kanahara N., Suzuki T. et al. Impact of dopamine supersensitivity psychosis in treatment-resistant schizophrenia: An analysis of multi-factors predicting long-term prognosis // Schizophr Res. – 2016. – Vol. 170. – P. 252–258.
37. Viguera A.C., Badessarini R.J., Hegarty J.D. et al. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment // Arch Gen Psychiatry. – 1997. – Vol. 54, No 1. – P. 49–55.
38. Seeman P. Atypical antipsychotics: Mechanism of action // Can J Psychiatry. – 2002. – Vol. 47. – P. 27–38.
39. Burt D.R., Creese I., Snyder S.H. Antischizophrenic drugs: chronic treatment elevates dopamine receptor binding in brain // Science. – 1977. – Vol. 196. – P. 326–328.
40. Köhler U., Schröder H., Augustin W. et al. A new animal model of dopamine supersensitivity using s.c. implantation of haloperidol releasing polymers // Neurosci Lett. – 1994. – Vol. 170. – P. 99–102.
41. Vasconcelos S.M., Nascimento V.S., Nogueira C.R. et al. Effects of haloperidol on rat behavior and density of dopaminergic D2-like receptors // Behav Processes. – 2003. – Vol. 63. – P. 45–52.
42. Samaha A.N., Seeman P., Stewart J. et al. "Breakthrough" dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time // J Neurosci. – 2007. – Vol. 27. – P. 2979–2986.
43. Silvestri S., Seeman M.V., Negrete J.C. et al. Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: A clinical PET study // Psychopharmacology (Berl). – 2000. – Vol. 152. – P. 174–180.
44. Beaulieu J.M., Gainetdinov R.R. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors // Pharmacol Rev. – 2011. – Vol. 63. – P. 182–217.
45. Abi-Dargham A., Rodenhiser J., Printz D. et al. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia // Proc Natl Acad Sci USA. – 2000. – Vol. 97. – P. 8104–8109.
46. Seeman M.V., Seeman P. Is schizophrenia a dopamine supersensitivity psychotic reaction? // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2014. – Vol. 48. – P. 155–160.
47. Kapur S., Zipursky R., Jones C. et al. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: A double-blind PET study of first-episode schizophrenia // Am J Psychiatry. – 2000. – Vol. 157. – P. 514–520.
48. Seeman P. All roads to schizophrenia lead to dopamine supersensitivity and elevated dopamine D2High receptors // CNS Neurosci Therapeutics. – 2011. – Vol. 17. – P. 118–132.
49. Jacob MK, Ash P, Craighead WE. Adolescent female with withdrawal psychosis following abrupt termination of ziprasidone // European Child and Adolescent Psychiatry. – 2012. – Vol. 21, No 3. – P. 165–168.
50. Lu M.L., Pan J.J. Metoclopramide-induced supersensitivity psychosis // Ann Pharmacotherapy. – 2002. – Vol. 36, No 9. – P. 1387–1390.
51. Charron A., Hage C.E., Servonnet A. et al. 5-HT2 receptors modulate the expression of antipsychotic-induced dopamine supersensitivity // Eur Neuropsychopharmacol. – 2015. – Vol. 25. – P. 2381–2393.
52. Bishop C., Tessmer J.L., Ullrich T. et al. Serotonin 5-HT2A receptors underlie increased motor behaviors induced in dopamine-depleted rats by intrastriatal 5-HT2A/2C agonism // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2004. – Vol. 310, No 2. – P. 687–694.
53. Tadokoro S., Okamura N., Sekine Y. et al. Chronic treatment with aripiprazole prevents development of dopamine supersensitivity and potentially supersensitivity psychosis // Schizophr Bull. – 2012. – Vol. 38. – P. 1012–1020.
54. de Bartolomeis A., Tomasetti C., Iasevoli F. Update on the mechanism of action of aripiprazole: translational insights into anti-psychotic strategies beyond dopamine receptor antagonism // CNS Drugs. – 2015. – Vol. 29. – P. 773–799.
55. Marder S.R., McQuade R.D., Stock E. et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials // Schizophr Res. – 2003. – Vol. 61. – P. 123–136.
56. Kimura H., Kanahara N., Sasaki T. et al. Risperidone long-acting injectable in the treatment of treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis: Results of a 2-year prospective study, including an additional 1-year follow-up // J Psychopharmacol. – 2016. – Vol. 30. – P. 795–802.
30. Goldstein J., Macfadden W. Reply to article by Margolese and associates on tolerance and rebound during maintenance with quetiapine. // J Clin Psychopharmacol. – 2004. – Vol. 24. – P. 102–104.
31. Ceroveckí A., Musil R., Klimke A. et al. Withdrawal symptoms and rebound syndromes associated with switching and discontinuing atypical antipsychotics: theoretical background and practical recommendations // CNS Drugs. – 2013. – Vol. 27. – P. 545–572.
32. Chouinard G., Chouinard V.A. Atypical antipsychotics. CATIE study, drug-induced movement disorder and resulting iatrogenic psychiatric-like symptoms, supersensitivity rebound psychosis and withdrawal discontinuation syndromes // Psychother Psychosom. – 2008. – Vol. 77. – P. 69–77.
33. Suzuki T., Kanahara N., Yamanaka H. et al. Dopamine supersensitivity psychosis as a pivotal factor in treatment-resistant schizophrenia // Psychiatr Res. – 2015. – Vol. 227. – P. 278–282.
34. Kimura H., Kanahara N., Komatsu N. et al. A prospective comparative study of risperidone long-acting injectable for treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis // Schizophr Res. – 2014. – Vol. 155. – P. 52–58.
35. Chouinard G., Samaha A.N., Chouinard V.A. et al. Antipsychotic-induced dopamine supersensitivity psychosis: Pharmacology, criteria, and therapy // Psychother Psychosom. – 2017. – Vol. 86. – P. 189–219.
36. Yamanaka H., Kanahara N., Suzuki T. et al. Impact of dopamine supersensitivity psychosis in treatment-resistant schizophrenia: An analysis of multi-factors predicting long-term prognosis // Schizophr Res. – 2016. – Vol. 170. – P. 252–258.
37. Viguera A.C., Badessarini R.J., Hegarty J.D. et al. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment // Arch Gen Psychiatry. – 1997. – Vol. 54, No 1. – P. 49–55.
38. Seeman P. Atypical antipsychotics: Mechanism of action // Can J Psychiatry. – 2002. – Vol. 47. – P. 27–38.
39. Burt D.R., Creese I., Snyder S.H. Antischizophrenic drugs: chronic treatment elevates dopamine receptor binding in brain // Science. – 1977. – Vol. 196. – P. 326–328.
40. Köhler U., Schröder H., Augustin W. et al. A new animal model of dopamine supersensitivity using s.c. implantation of haloperidol releasing polymers // Neurosci Lett. – 1994. – Vol. 170. – P. 99–102.
41. Vasconcelos S.M., Nascimento V.S., Nogueira C.R. et al. Effects of haloperidol on rat behavior and density of dopaminergic D2-like receptors // Behav Processes. – 2003. – Vol. 63. – P. 45–52.
42. Samaha A.N., Seeman P., Stewart J. et al. "Breakthrough" dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time // J Neurosci. – 2007. – Vol. 27. – P. 2979–2986.
43. Silvestri S., Seeman M.V., Negrete J.C. et al. Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: A clinical PET study // Psychopharmacology (Berl). – 2000. – Vol. 152. – P. 174–180.
44. Beaulieu J.M., Gainetdinov R.R. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors // Pharmacol Rev. – 2011. – Vol. 63. – P. 182–217.
45. Abi-Dargham A., Rodenhiser J., Printz D. et al. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia // Proc Natl Acad Sci USA. – 2000. – Vol. 97. – P. 8104–8109.
46. Seeman M.V., Seeman P. Is schizophrenia a dopamine supersensitivity psychotic reaction? // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2014. – Vol. 48. – P. 155–160.
47. Kapur S., Zipursky R., Jones C. et al. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: A double-blind PET study of first-episode schizophrenia // Am J Psychiatry. – 2000. – Vol. 157. – P. 514–520.
48. Seeman P. All roads to schizophrenia lead to dopamine supersensitivity and elevated dopamine D2High receptors // CNS Neurosci Therapeutics. – 2011. – Vol. 17. – P. 118–132.
49. Jacob MK, Ash P, Craighead WE. Adolescent female with withdrawal psychosis following abrupt termination of ziprasidone // European Child and Adolescent Psychiatry. – 2012. – Vol. 21, No 3. – P. 165–168.
50. Lu M.L., Pan J.J. Metoclopramide-induced supersensitivity psychosis // Ann Pharmacotherapy. – 2002. – Vol. 36, No 9. – P. 1387–1390.
51. Charron A., Hage C.E., Servonnet A. et al. 5-HT2 receptors modulate the expression of antipsychotic-induced dopamine supersensitivity // Eur Neuropsychopharmacol. – 2015. – Vol. 25. – P. 2381–2393.
52. Bishop C., Tessmer J.L., Ullrich T. et al. Serotonin 5-HT2A receptors underlie increased motor behaviors induced in dopamine-depleted rats by intrastriatal 5-HT2A/2C agonism // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2004. – Vol. 310, No 2. – P. 687–694.
53. Tadokoro S., Okamura N., Sekine Y. et al. Chronic treatment with aripiprazole prevents development of dopamine supersensitivity and potentially supersensitivity psychosis // Schizophr Bull. – 2012. – Vol. 38. – P. 1012–1020.
54. Tadokoro S., Okamura N., Sekine Y. et al. Chronic treatment with aripiprazole prevents development of dopamine supersensitivity and potentially supersensitivity psychosis // Schizophr Bull. – 2012. – Vol. 38. – P. 1012–1020.
55. Marder S.R., McQuade R.D., Stock E. et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials // Schizophr Res. – 2003. – Vol. 61. – P. 123–136.
56. Kimura H., Kanahara N., Sasaki T. et al. Risperidone long-acting injectable in the treatment of treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis: Results of a 2-year prospective study, including an additional 1-year follow-up // J Psychopharmacol. – 2016. – Vol. 30. – P. 795–802.

57. Kane J., Honigfeld G., Singer J. et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenia. A double-blind comparison with chlorpromazine // *Arch Gen Psychiatry*. – 1988. – Vol. 45. – P. 789–796.
58. Kho K.H., Blansjaar B.A., de Vries S. et al. Electroconvulsive therapy for the treatment of clozapine nonresponders suffering from schizophrenia. An open label study // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. – 2004. – Vol. 254. – P. 371–379.
59. Оленева Е.В. Комбинированное применение ЭСТ и атипичных антипсихотиков дибензодиазепинового ряда при терапевтически резистентной шизофрении: дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2010.
60. Fakra E. and Azorin J.M. Clozapine for the treatment of schizophrenia // *Expert Opin Pharmacother*. – 2012. – Vol. 13. – P. 1923–1935.
61. Биологические методы терапии психических расстройств: доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1075 с.
62. Алфимов П.В., Оленева Е.В., Мосолов С.Н. Прогностические факторы терапевтической эффективности клозапина при шизофрении // *Современная терапия психических расстройств*. – 2013. – № 2. – С. 21–29.
63. Stroup T.S., Gerhard T., Crystal S. et al. Comparative effectiveness of clozapine and standard antipsychotic treatment in adults with schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2016. – Vol. 173. – P. 166–173.
64. Lewis S.W., Barnes T.R.E., Davies L. et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 2006. – Vol. 32. – P. 715–723.
65. McEvoy J.P., Lieberman J.A., Stroup T.S. et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment // *Am J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163. – P. 600–610.
66. Nakata Y., Kanahara N., Kimura H. et al. Efficacy of clozapine on dopamine supersensitivity psychosis in schizophrenia // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2017. – Vol. 32. – P. 169–173.
67. Small J.G., Milstein V., Marhenke J.D. et al. Treatment outcome with clozapine in tardive dyskinesia, neuroleptic sensitivity, and treatment-resistant psychosis // *J Clin Psychiatry*. – 1987. – Vol. 48. – P. 263–267.
68. Louzà M.R., Bassitt D.P. Maintenance treatment of severe tardive dyskinesia with clozapine. 5 years' follow-up // *J Clin Psychopharmacol*. – 2005. – Vol. 25. – P. 180–182.
69. Chouinard G., Vainer J.L., Belanger M.C. et al. Risperidone and clozapine in the treatment of drug-resistant schizophrenia and neuroleptic-induced supersensitivity psychosis // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 1994. – Vol. 18. – P. 1129–1141.
70. Shahid M., Walker G.B., Zorn S.H., Wong E.H. Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature // *J Psychopharmacol*. – 2009. – Vol. 23. – P. 65–73.
71. Rajkumar R.P. Supersensitivity psychosis and its response to asenapine in a patient with delusional disorder // *Case Report Psychiatry*. – 2014. – January. – DOI: 10.1155/2014/215732
72. Matteo P., Mula M., Basaglia C. et al. Asenapine after clozapine: is possible? // *Eur Psychiatry*. – 2013. – Vol. 28. – P. 1.
73. Tachibana M., Niitsu T., Watanabe M. et al. Effectiveness of blonanserin for patients with drug treatment-resistant schizophrenia and dopamine supersensitivity: a retrospective analysis // *Asian J Psychiatr*, 2016, Vol. 24, P. 28–32.
74. Chouinard G., Sultan S. Treatment of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis with antiepileptic drugs: Report of a series of 43 cases // *Psychopharmacol Bull*. – 1990. – Vol. 26. – P. 337–341.
75. Chouinard G., Beauclair L., Belanger M.C. Gabapentin: long-term antianxiety and hypnotic effects in psychiatric patients with co-morbid anxiety-related disorders // *Can J Psychiatry*. – 1998. – Vol. 43. – P. 305.
76. Kolivakis T.T., Beauclair L., Margoless H.C., Chouinard G. Long-term lamotrigine adjunctive to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: further evidence // *Can J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 49. – P. 280.
77. Lerer B., Jabotinsky-Rubin K., Bannet J. et al. Electroconvulsive shock prevents dopamine receptor supersensitivity // *Eur J Pharmacol*. – 1982. – Vol. 80. – P. 131–134.
78. Kristensen D., Hageman I., Bauer J. et al. Antipsychotic polypharmacy in a treatment-refractory schizophrenia population receiving adjunctive treatment with electroconvulsive therapy // *J ECT*. – 2013. – Vol. 29. – P. 271–276.
57. Kane J., Honigfeld G., Singer J. et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenia. A double-blind comparison with chlorpromazine // *Arch Gen Psychiatry*. – 1988. – Vol. 45. – P. 789–796.
58. Kho K.H., Blansjaar B.A., de Vries S. et al. Electroconvulsive therapy for the treatment of clozapine nonresponders suffering from schizophrenia. An open label study // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. – 2004. – Vol. 254. – P. 371–379.
59. Оленева Е.В. Комбинированное применение ЭСТ и атипичных антипсихотиков дибензодиазепинового ряда при терапевтически резистентной шизофрении: дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2010.
60. Fakra E. and Azorin J.M. Clozapine for the treatment of schizophrenia // *Expert Opin Pharmacother*. – 2012. – Vol. 13. – P. 1923–1935.
61. Биологические методы терапии психических расстройств: доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1075 с.
62. Алфимов П.В., Оленева Е.В., Мосолов С.Н. Прогностические факторы терапевтической эффективности клозапина при шизофрении // *Современная терапия психических расстройств*. – 2013. – № 2. – С. 21–29.
63. Stroup T.S., Gerhard T., Crystal S. et al. Comparative effectiveness of clozapine and standard antipsychotic treatment in adults with schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2016. – Vol. 173. – P. 166–173.
64. Lewis S.W., Barnes T.R.E., Davies L. et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 2006. – Vol. 32. – P. 715–723.
65. McEvoy J.P., Lieberman J.A., Stroup T.S. et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment // *Am J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163. – P. 600–610.
66. Nakata Y., Kanahara N., Kimura H. et al. Efficacy of clozapine on dopamine supersensitivity psychosis in schizophrenia // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2017. – Vol. 32. – P. 169–173.
67. Small J.G., Milstein V., Marhenke J.D. et al. Treatment outcome with clozapine in tardive dyskinesia, neuroleptic sensitivity, and treatment-resistant psychosis // *J Clin Psychiatry*. – 1987. – Vol. 48. – P. 263–267.
68. Louzà M.R., Bassitt D.P. Maintenance treatment of severe tardive dyskinesia with clozapine. 5 years' follow-up // *J Clin Psychopharmacol*. – 2005. – Vol. 25. – P. 180–182.
69. Chouinard G., Vainer J.L., Belanger M.C. et al. Risperidone and clozapine in the treatment of drug-resistant schizophrenia and neuroleptic-induced supersensitivity psychosis // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 1994. – Vol. 18. – P. 1129–1141.
70. Shahid M., Walker G.B., Zorn S.H., Wong E.H. Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature // *J Psychopharmacol*. – 2009. – Vol. 23. – P. 65–73.
71. Rajkumar R.P. Supersensitivity psychosis and its response to asenapine in a patient with delusional disorder // *Case Report Psychiatry*. – 2014. – January. – DOI: 10.1155/2014/215732
72. Matteo P., Mula M., Basaglia C. et al. Asenapine after clozapine: is possible? // *Eur Psychiatry*. – 2013. – Vol. 28. – P. 1.
73. Tachibana M., Niitsu T., Watanabe M. et al. Effectiveness of blonanserin for patients with drug treatment-resistant schizophrenia and dopamine supersensitivity: a retrospective analysis // *Asian J Psychiatr*, 2016, Vol. 24, P. 28–32.
74. Chouinard G., Sultan S. Treatment of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis with antiepileptic drugs: Report of a series of 43 cases // *Psychopharmacol Bull*. – 1990. – Vol. 26. – P. 337–341.
75. Chouinard G., Beauclair L., Belanger M.C. Gabapentin: long-term antianxiety and hypnotic effects in psychiatric patients with co-morbid anxiety-related disorders // *Can J Psychiatry*. – 1998. – Vol. 43. – P. 305.
76. Kolivakis T.T., Beauclair L., Margoless H.C., Chouinard G. Long-term lamotrigine adjunctive to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: further evidence // *Can J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 49. – P. 280.
77. Lerer B., Jabotinsky-Rubin K., Bannet J. et al. Electroconvulsive shock prevents dopamine receptor supersensitivity // *Eur J Pharmacol*. – 1982. – Vol. 80. – P. 131–134.
78. Kristensen D., Hageman I., Bauer J. et al. Antipsychotic polypharmacy in a treatment-refractory schizophrenia population receiving adjunctive treatment with electroconvulsive therapy // *J ECT*. – 2013. – Vol. 29. – P. 271–276.

Psychoses of Dopamine Hypersensitivity During the Antipsychotic Pharmacotherapy of Schizophrenia: What Clinician Needs to Know

S.N. Mosolov

Moscow Research Institute of Psychiatry, Moscow, Russia

SUMMARY:

The article presents a review literature on psychosis of dopamine hypersensitivity (PDH), which is observed in patients with schizophrenia during the long-term antipsychotic pharmacotherapy, and is characterized by acute exacerbation of psychotic symptoms in stable patients after dose decrease, withdrawal of antipsychotic or switching to other antipsychotic, and often is going along with tardive dyskinesia. PDH first was described in late 1970's on classical neuroleptics, but recently several case reports of PDH have been described on atypical antipsychotics. PDH aggravates the course of schizophrenia and increases risk of therapy resistance. From basic research PDH could be explained by a compensatory phenomenon of D2 receptors up-regulation (increasing density and sensitivity) due to long-term blocking by antipsychotics with potent D2 antagonistic activity. The paper reviews recent data about clinical characteristics and pathogenetic mechanisms of PDH and discusses some practical recommendations on treatment and prevention.

KEY WORDS: psychosis of dopamine supersensitivity, schizophrenia, antipsychotics, tardive dyskinesia, therapy resistance.

CONTACT: profmosolov@mail.ru