

Роль фармакогенного фактора в модуляции терапевтической комплаентности

Оригинальная статья

Козловский В.Л., Лепик О.В., Попов М.Ю., Костерин Д.Н.

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Проблема терапевтической комплаентности рассматривается в статье с позиций фармакодинамики различных классов психотропных препаратов. Прием антипсихотических средств связан с высоким риском формирования низкой комплаентности. Антипсихотики способны тормозить эндогенную систему награды и, снижая ее тонус, уменьшать приверженность к лечению. Для антидепрессантов и анксиолитиков характерно повышение тонуса системы награды. Но если для антидепрессантов повышение приверженности связано с активацией системы награды, ограниченной сопутствующими клиническими эффектами, то для анксиолитиков высокая приверженность к лечению обусловлена быстрым формированием специфического эффекта и опосредованным повышением тонуса системы награды с ростом субъективной терапевтической удовлетворенности в целом. Развитие толерантности при длительном приеме анксиолитиков бензодиазепиновой структуры вторично усугубляет ситуацию, вплоть до формирования патологического пристрастия.

Ключевые слова: комплаентность, система награды-наказания, антипсихотики, антидепрессанты, анксиолитики.

Информация об авторах:

Козловский Владимир Леонидович — e-mail: kv1958@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2972-235X>

Лепик Ольга Витальевна — e-mail: ovlepik@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9516-4427>

Попов Михаил Юрьевич — e-mail: popovmikhail@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7905-4583>

Костерин Дмитрий Николаевич — e-mail: dmitrykosterin@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3677-2144>

Как цитировать: Козловский В.Л., Лепик О.В., Попов М.Ю., Костерин Д.Н. Роль фармакогенного фактора в модуляции терапевтической комплаентности. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2022; 56:3:8-12. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-3-8-12>

Конфликт интересов: В.Л. Козловский является членом редакционной коллегии.

The role of pharmacogenic factor in the modulation of compliance to treatment

Research article

Kozlovskii V.L., Lepik O.V., Popov M.Yu., Kosterin D.N.

V.M.Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Summary. In the article the problem of compliance to treatment is discussed considering pharmacodynamics of different classes of psychotropic drugs. Use of antipsychotics is associated with a high risk of non-compliance. Antipsychotics can inhibit the endogenous reward system and decreasing its tone reduce adherence to treatment. Both antidepressants and anxiolytics increase the tone of the reward system. But if for antidepressants an increase in adherence is associated with the activation of the reward system limited by related clinical effects, for anxiolytics high adherence to treatment is associated to the rapid development of specific effect and an indirect increase in the tone of the reward system with an increase general subjective satisfaction with treatment. The tolerance associated with the chronic use of benzodiazepine anxiolytics secondarily worsens the situation leading to the development of pathological addiction.

Keywords: compliance, reward system, anti-reward system, antipsychotics, antidepressants, anxiolytics.

Information about the authors:

Vladimir L. Kozlovskii — kv1958@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2972-235X>

Olga V. Lepik — ovlepik@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9516-4427>

Mikhail Yu. Popov — popovmikhail@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7905-4583>

Dmitriy N. Kosterin — dmitrykosterin@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3677-2144>

To cite this article: Kozlovskii VL, Lepik OV, Popov MYu, Kosterin DN. The role of pharmacogenic factor in the modulation of compliance to treatment. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2022; 56:3:8-12. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-3-8-12>. (In Russ.)

Conflict of interest: Vladimir L. Kozlovskii are member of the editorial board.

Как известно, приверженность к лечению является крайне важным фактором успешности любой терапии [16, 20]. Вопрос лекарственной комплаентности (фармакотерапевтической приверженности) наиболее остро встает тогда, когда речь идет о лечении хронической патологии у пациентов и отсутствии субъективных переживаний от проводимого лечения. В современных условиях в рамках ведущей терапевтической парадигмы, в основе которой лежит безопасность фармакотерапевтического пособия, при отсутствии субъективного ощущения какого-либо действия препаратов успех проводимой терапии может ставиться пациентом под сомнение.

Отсутствие каких-либо быстро развивающихся эффектов при приеме лекарств может формировать иллюзию приема плацебо. Как правило, при обсуждении проблемы комплаентности акценты расставляются на психологические факторы, которые определяют 50-70% приверженности популяции пациентов к лечению. Факторы психологической направленности (отрицательная плацебо-реакция, различного рода страхи морбидного и фармакогенного характера, «общественное мнение») и пассивная роль врача в преодолении факторов сопротивления способствуют снижению лекарственной комплаентности [5, 9, 23]. Очевидно, что данные аспекты наиболее остро выходят на первый план в ходе терапии психической патологии, где эти факторы дополняются анозогнозией, нарушениями мышления и т.д. (т.е. отрицанием наличия патологии в силу разнообразных причин).

Ввиду множества таких факторов вкуче с длительностью терапии до появления первых положительных результатов, проблема комплаентности при лечении психической патологии играет важную роль в формировании лекарственно резистентных случаев психических расстройств [2,3,4]. В то же время, говоря о роли субъективного переживания процесса терапии пациентом, нельзя игнорировать объективный аспект действия самого фармакогенного фактора в изменении приверженности к лечению. Как известно, самыми яркими «комплаентными пациентами» являются наркозависимые потребители психоактивных веществ. Это может указывать на крайне важную роль фармакогенного фактора в формировании и изменении феномена приверженности к терапии с позиций фармакодинамики применяемых препаратов. То, что лекарство должно «нравиться», не вызывает сомнений, и приведенный пример с наркозависимыми — тому явное подтверждение. Но также очевидно и то, что препараты, имеющие обратный фармакодинамический эффект, могут неосознанно для пациента снижать приверженность к терапии подобными лекарствами.

В соответствии со сказанным, важным фактором (среди прочих) формирования приверженности/неприверженности к лечению является фармакогенный: «если бы в каждом препарате было что-то «чуть-чуть от морфина», проблема лекарственной комплаентности попросту бы исчезла». При этом следует подчеркнуть, что стимуляция эндогенной системы награды приводит к формированию собственно неосознанного ощущения удовлетворенности и осознается тогда, когда включаются эмоциональные реакции, связанные с обусловленным стимулом и его фиксацией при вовлечении мнестических механизмов.

В каком порядке включаются отдельные этапы стимуляции системы эндогенной системы награды, вопрос гипотетический, но завершённое осознание происходящего возникает при участии всех функциональных систем мозга от фазы нейрональной активности до формирования психогенной реакции. Принимая сказанное, можно конкретизировать, что и неосознаваемые реакции со стороны системы награды-наказания способствуют закреплению подкрепляющих или аверсивных стимулов, которые лежат в основе формирования обусловленного поведения. Каскад взаимосвязанных положительных и отрицательных, прямых и обратных нейрональных связей определяет знак общей удовлетворенности. При изучении механизмов действия аддитивных препаратов с современных позиций установлено, что ведущим нейрофизиологическим субстратом подкрепления является стимуляция эндогенной системы награды [7]. Механизмы формирования аддитивного поведения исследованы с нейрофизиологических позиций, а главным нейрохимическим компонентом системы является функциональная активность дофаминергической передачи в медиобазальных структурах мозга [21]. При этом контроль над активностью системы награды определяется множеством других нейрохимических факторов в соответствии с представительством рецепторных мишеней на нейронах этой системы [15].

Общая концепция системы награды мозга разрабатывалась еще с 60-х годов прошлого столетия. К настоящему времени основой общепринятой концепции функционирования системы награды считается активация дофаминергической передачи в мезолимбической и мезокортикальной системах мозга. Большая часть препаратов с аддитивным потенциалом прямо или вторично усиливают дофаминергическую передачу в ЦНС. Вторичное или опосредованное действие связано с модуляцией дофаминергической передачи со стороны опиатной, ГАМК-ергической, серотониновой и, возможно, холинергической систем мозга [6,15]. Важная роль физиологического тонуса системы награды поддерживается функционально антагонистической системой наказания [18]. По всей

видимости, диссоциация между функциональной активностью систем награды и «антинаграды» может определять патологию влечения [14]. Отчасти это может быть ассоциировано и с механизмами формирования приверженности к терапии.

Сводить субъективное ощущение удовлетворенности лечением только к фармакогенному влиянию, конечно, не стоит. Но несмотря на то, что потенциал приверженности складывается, помимо прямых осознаваемых эффектов хода терапии (терапевтических и побочных), из неосознаваемых стимулов активности системы награды-наказания, известные психологические факторы терапии имеют очевидное значение в ситуациях, где применяемые препараты практически не обладают синаптотропной активностью или не проникают через гематоэнцефалический барьер. В той же мере это справедливо и для препаратов, плохо проникающих через другие гисто-гематические барьеры. В то же время действие препаратов, обладающих даже минимальным влиянием на функциональную активность эндогенной системы награды-наказания, должно неосознанно отразиться на качестве приверженности к лекарственной терапии. Соответственно препараты синаптотропного действия, способные проникать через гематоэнцефалический барьер, могут гипотетически обладать «индивидуальным индексом эндогенной лекарственной комплаентности». Рассматривая с таких позиций различные классы психотропных средств, препараты, обладающие антипсихотической активностью, можно позиционировать, как средства, наиболее отчетливо несущие отрицательный потенциал в реализацию общей приверженности к терапии.

Все антипсихотики ослабляют эффективность дофаминергической передачи в ЦНС [12], в том числе, и структурах системы «награды» [11]. Снижение текущего тонуса дофаминергических процессов вместе с психологическими факторами дополняет отрицательный потенциал в совокупный режим соблюдения установок на лечение. При этом, основываясь на фармакодинамике антипсихотиков, можно полагать, что отдельные представители этого класса имеют значимые качественные отличия. Так, препараты с частичной агонистической активностью (арипипразол, карипразин) должны оказывать минимальное отрицательное действие на комплаентность, а такие средства, как галоперидол, способны наиболее существенно снижать приверженность к терапии. Помимо качественной избирательности антагонистического действия в отношении блокады дофаминергической передачи, не меньшее значение имеет способность препаратов зависимым от дозы образом модулировать процесс передачи: в малых дозах — усиливать (повышая комплаентность), в больших — подавлять (снижая комплаентность), что для некоторых средств является хорошо известным фактом (группа замещенных дибензамидов: сульпирид, тиаприд, и отдельные тioxантены: флулентиксол). При этом вероятно, что сила взаимодействия препарата с дофаминовым рецептором отрицательно отражается на феномене лекарственной комплаентности. Средства с макси-

мальной избирательностью (галоперидол, сертиндол, луразидон), исходя из этого, должны оказывать большее отрицательное влияние на приверженность к приему лекарства, однако препараты последнего поколения, разработанные с приоритетом на безопасность применения, имеют больший потенциал «фармакогенной приверженности» приверженности.

Значительная широта нейрохимического действия некоторых антипсихотиков в большей или меньшей мере способна модулировать «фармакогенную отрицательную комплаентность», поскольку такие препараты наряду с блокадой системы награды могут влиять на механизмы ее внутреннего тонуса через систему «антинаграды», вторично модулируя ее активность. По-видимому, при этом возможно как усиление, так и подавление общей приверженности к терапии. Поскольку антипсихотикам *per se* свойственно формирование отрицательной комплаентности, можно полагать, что чем шире спектр нейрохимического действия препаратов, тем выше будет уровень согласия у пациентов, получающих данные средства (клозапин, хлорпромазин). Однако не только избирательность действия в отношении дофаминергических рецепторов может сказываться на качестве комплаентности, но и субъективная переносимость действия препарата с учетом мощности терапевтического потенциала и иных, уже побочных, эффектов (седация, стимуляция, колебания регуляции параметров вегетативной нервной системы и т.п.).

Вероятно, соотношение показателей эффективности/безопасности при прочих равных условиях формируют итоговый вариант уровня приверженности к терапии. Таким образом, если сказанное принять за основу, то каждому антипсихотику может быть присвоен специфический «индекс фармакогенной комплаентности». В целом для антипсихотических препаратов, относящихся к атипичному ряду, гипотетический показатель несогласия будет существенно ниже, чем у средств первого поколения. Это обусловлено нейрохимическим соотношением модуляции дофамин-серотониновых взаимодействий [13]. На уровень комплаентности к антидепрессивным препаратам может влиять их не прямое позитивное влияние на моноаминергическую передачу. Гипотетически это предопределяет высокий уровень согласия при терапии антидепрессантами [22]. В то же время, с учетом диссоциативного характера патологии [10], при прямом взаимодействии препаратов с серотонинергическими рецепторами общий положительный потенциал комплаентности между различными представителями этой группы должен различаться. Можно полагать, что препараты с прямым дозозависимым стимулирующим моноаминергическим действием (рецепторные антагонисты: тразодон, миртазапин) окажутся перспективными при оценке повышения комплаентности (хотя для них не исключено развитие разнонаправленных дозозависимых эффектов) в сравнении с препаратами, блокирующими обратный захват моноаминов. Механизмы блокады нейро-

нального захвата гетерогенны и в гетерохимической группе избирательных ингибиторов захвата, не установлено единого механизма блокады захвата и как следствие того — отсутствие перекрестных реакций, исключая результирующий нейрорхимический эффект.

В отличие от антипсихотиков, широта нейрорхимического действия антидепрессантов скорее скажется на снижении общего уровня согласия к терапии — за счет снижения тонуса системы награды через модуляцию других медиаторных систем. Препараты анксиолитического действия, особенно бензодиазепиновые производные, можно рассматривать как первые в ряду всех психотропных препаратов с позиций формирования высокого потенциала приверженности. При этом продолжительное назначение и повышение дозы при снижающейся эффективности (толерантность к действию) могут вызвать и патологическое пристрастие (аддиктивное поведение). Любопытно, что при этом не прямое активизирующее действие на систему награды может зависеть от дозы и выраженности толерантности к бензодиазепинам. Вероятно, в данном случае можно предполагать либо модулирующее стимулирующее действие (как например, для опиатов) [8], либо — торможение структур «антинаграды» и превалирование функционального тонуса системы награды [1]. Для анксиолитиков небензодиазепиновой структуры, не действующих через ГАМК-ергическую стимуляцию (гидроксизин, бупирон и др.), фармакогенный эффект в модуляции комплаентности будет пропорционален выраженности терапевтического эффекта. А priori при развитии клинического эффекта анксиолитиков (снятие напряжения и тревоги) ожидаемо преобладание хорошей комплаентности. Вероятно также то, что действие антиконвульсантов, как и ноотропов метаболотропного действия (рацетамы и подобные), на уровень комплаентности будет определяться индексом терапевтической эффективности/безопасности.

Заключение

Итак, оценивая эффективность терапии психических расстройств и уровень лекарственной ком-

плаентности, нельзя недооценивать важную роль, собственно, фармакогенного фактора в формировании приверженности к лечению. В заключение настоящей статьи следует отметить, что роль фармакогенного фактора в модуляции комплаентного поведения практически не исследована, в отличие от наркологии (фармакология подкрепляющего поведения). Важно то, что эндогенный статус функционирования системы награды-наказания, вероятно, персонифицирован, и при прочих условиях подкрепляющее поведение наркозависимых может быть связано с преобладанием функциональной активности системы «антинаграды» и стремлением к поиску стимулов/условий активации награды. В то же время проблема лекарственной комплаентности выходит за рамки психиатрии и наркологии, присутствуя во всех разделах медицины, где применяется фармакотерапия.

Как отмечалось, число некомплаентных пациентов составляет порядка 30–50% популяции больных. При этом наличие подкрепляющих свойств для большинства применяемых препаратов не исследовано. Все сказанное отражает перспективы изучения роли фармакогенного фактора в формировании поведения согласия. Особенно это справедливо для препаратов, влияющих не только на ЦНС, но и на вегетативную регуляцию, применяемых в терапии, кардиологии, гастроэнтерологии и т.д. Вполне допустимо, что в ходе исследования роли фармакогенного фактора в поведении согласия академический интерес может получить и прикладное значение. Например, изучение генетических аспектов оценки тонуса как системы награды, так и системы наказания с оценкой индекса преобладания той или иной системы, что позволит прогнозировать интегративный показатель комплаентности пациентов. В рамках разработки универсальной коррекционной «фармацевтической основы», если и не повышающей активно согласие (за счет стимуляции системы награды или подавления системы «антинаграды»), то компенсирующей отрицательное влияние фармакогенного фактора при применении ряда препаратов у лиц с определенным генотипом [13] значение имеет эндогенный тонус системы «награды/антинаграды» [1].

Литература / References

1. Козловский В.Л. Подавление активности системы «наказания» и перспективы фармако-терапевтической коррекции аддиктивных расстройств. *Вопросы наркологии*. 2014;1:111-120. Kozlovskii VL. *Suppression of the punishment system and prospects of pharmacotherapeutical correction of addictions*. *Voprosy narkologii*. 2014;1:111-120. (In Russ.).
2. Лапин И. П. Личность и лекарство: Введение в психологию фармакотерапии. СПб.: Деан. 2001. Lapin I.P. *Lichnost' i lekarstvo: Vvednie v psihologiyu farmakoterapii*. Spb.:Dean. 2001. (In Russ.).
3. Лутова Н.Б. Комплаенс и психопатологическая симптоматика. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2012;3:59–65. Lutova NB. *Compliance and psychopathological symptoms*. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva*. 2012;3:59-65 (In Russ.).
4. Лутова Н.Б., Петровская И.Н., Вид В.Д. Сознание болезни и комплаенс больных психозами. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2014;1:10-15.

- Lutova NB, Petrovskaya IN, Vid VD. *Illness insight and medication compliance in psychoses. Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva.* 2014;1:10-15. (In Russ.).
5. Consoli SG. *Reflections about non compliance. Ann Dermatol Venereol.* 2012;139(1):28-32. doi: 10.1016/S0151-9638(12)70106-0. PMID: 22305284
 6. Dickson SL, Egecioglu E, Landgren S, Skibicka KP, Engel JA, Jerlhag E. *The role of the central ghrelin system in reward from food and chemical drugs. Mol Cell Endocrinol.* 2011;20;340(1):80-7. doi: 10.1016/j.mce.2011.02.017. Epub 2011 Feb 24. PMID: 21354264
 7. Dragoni Divrak D. *Reward System: A Guide For Wellness. Adv Mind Body Med.* 2020;34(1):4-7. PMID: 32277748
 8. Fields HL, Margolis EB. *Understanding opioid reward. Trends Neurosci.* 2015;38(4):217-25. doi: 10.1016/j.tins.2015.01.002. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25637939
 9. Gray R, T Wykes, K Gournay *From compliance to concordance: a review of the literature on interventions to enhance compliance with antipsychotic medication. J Psychiatr Ment Health Nurs.* 2002;9(3):277-84. doi: 10.1046/j.1365-2850.2002.00474.x.
 10. Greenberg T, Fournier JC, Stiffler R, Chase HW et al. *Reward related ventral striatal activity and differential response to sertraline versus placebo in depressed individuals. Mol Psychiatry.* 2020;25(7):1526-1536. doi: 10.1038/s41380-019-0490-5. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31462766
 11. Juckel G. *Inhibition of the reward system by antipsychotic treatment. Dialogues Clin Neurosci.* 2016;18(1):109-14. doi: 10.31887/DCNS.2016.18.1/gjuckel. PMID: 27069385
 12. Kapur S, Mamo D. *Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003;27(7):1081-90. doi: 10.1016/j.pnpbp.2003.09.004. PMID: 14642968
 13. Koob GF, Le Moal M. *Addiction and the brain antireward system. Annu Rev Psychol.* 2008;59:29-53. doi: 10.1146/annurev.psych.59.103006.093548. PMID: 18154498
 14. Koob GF. *Antireward, compulsivity, and addiction: seminal contributions of Dr. Athina Markou to motivational dysregulation in addiction. Psychopharmacology (Berl).* 2017;234(9-10):1315-1332. doi: 10.1007/s00213-016-4484-6. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28050629
 15. Koob GF. *Negative reinforcement in drug addiction: the darkness within. Curr Opin Neurobiol.* 2013;23(4):559-63. doi: 10.1016/j.comb.2013.03.011. Epub 2013 Apr 27. PMID: 23628232
 16. Liu JF, Li JX. *Drug addiction: a curable mental disorder? Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(12):1823-1829. doi: 10.1038/s41401-018-0180-x. Epub 2018 Oct 31. PMID: 30382181,
 17. Möller HJ. *Antipsychotic and antidepressive effects of second generation antipsychotics: two different pharmacological mechanisms? Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2005;255(3):190-201. doi: 10.1007/s00406-005-0587-5. PMID: 15995903
 18. O'Sullivan SJ, Schwaber JS. *Similarities in alcohol and opioid withdrawal syndromes suggest common negative reinforcement mechanisms involving the interoceptive antireward pathway. Neurosci Biobehav Rev.* 2021;125:355-364. doi: 10.1016/j.neurobiorev.2021.02.033. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33647322
 19. Playle JF, P Keeley *Non-compliance and professional power. J Adv Nurs.* 1998;27(2):304-11. doi: 10.1046/j.1365-2648.1998.00530.x.
 20. Reddy M S *Non-compliance in pharmacotherapy Indian J Psychol Med.* 2012;34(2):107-9. doi: 10.4103/0253-7176.101762.
 21. Schultz W. *Predictive reward signal of dopamine neurons. J Neurophysiol.* 1998;80(1):1-27. doi: 10.1152/jn.1998.80.1.1. PMID: 9658025
 22. Vrieze E, Pizzagalli DA, Demyttenaere K, Hompes T, Sienaert P, de Boer P, Schmidt M, Claes S. *Reduced reward learning predicts outcome in major depressive disorder. Biol Psychiatry.* 2013;73(7):639-45. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.10.014. Epub 2012 Dec 8. PMID: 23228328
 23. Wright EC. *Non-compliance--or how many aunts has Matilda? Lancet.* 1993 Oct 9;342(8876):909-13. doi: 10.1016/0140-6736(93)91951-h. PMID: 8105172

Сведения об авторах

Козловский Владимир Леонидович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, НМИЦ ПН им.В.М.Бехтерева, Россия, ул. Бехтерева, 3, Санкт-Петербург, 192019. E-mail: kvl1958@mail.ru

Лепик Ольга Витальевна — младший научный сотрудник, НМИЦ ПН им.В.М.Бехтерева, Россия, ул. Бехтерева, 3, Санкт-Петербург, 192019. E-mail: ovlepik@gmail.com

Попов Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, НМИЦ ПН им.В.М.Бехтерева, Россия, ул. Бехтерева, 3, Санкт-Петербург, 19201. E-mail: popovmikhail@mail.ru

Костерин Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник, НМИЦ ПН им.В.М.Бехтерева, Россия, ул. Бехтерева, 3, Санкт-Петербург, 192019. E-mail: dmitrykosterin@bk.ru

Поступила 21.03.2022

Received 21.03.2022

Принята в печать 25.03.2022

Accepted 25.03.2022

Дата публикации 30.09.2022

Date of publication 30.09.2022