

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО
РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. В.М. БЕХТЕРЕВА

Утверждено
к печати решением
Ученого Совета
СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева
Протокол №10 от 20.10.2010

**ПРИМЕНЕНИЕ ТРАДИЦИОННЫХ
И АТИПИЧНЫХ АНТИПСИХОТИКОВ
ПРИ ОБОСТРЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ
(показания и проблемы безопасности)**

Пособие для врачей

Санкт-Петербург
2011

В настоящем пособии содержится обобщенный клинический материал по дифференцированному применению в стационарной терапии антипсихотиков второго поколения (рисполепт, сероквель, зипрекса и абилифай) в сравнении с конвенциональными (галоперидол, клопиксол). Показаны особенности их терапевтических эффектов на различных этапах купирования обострения шизофрении и эффективность воздействия каждого из препаратов на отдельные психопатологические феномены. Новизна приведенных данных состоит в сравнительном изучении применения традиционных и атипичных антипсихотиков в зависимости от клинической картины обострения, что позволяет оптимизировать терапевтическую тактику.

Пособие адресовано врачам практического здравоохранения: психиатрам, психоневрологам, психотерапевтам, а также преподавателям соответствующих кафедр вузов, институтов усовершенствования врачей.

Учреждение-разработчик: Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

Авторы: проф., д. м. н. М.В. Иванов, к. м. н. М.Ю. Шипилин

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие, с введением в широкую клиническую практику антипсихотиков второго поколения, значительно расширился арсенал лекарственных средств, применяемых при терапии обострений шизофрении.

Многие авторы указывают на предпочтительность применения антипсихотиков второго поколения по сравнению с традиционными, в том числе и при купировании острых состояний (Мазо Г.Э., Иванов М.В., Костерин Д.Н., 2003; Emsley R.A., 2000; Bridder R., Umbricht D., 2003; Ceskova E., Svestka J., 2003; Csernansky J.G., Schuchart E.K., 2002; Davis J.M., Chen N., Glick I.D., 2003). Вместе с тем нередко галлюцинаторно-бредовые переживания сопровождаются разной степени выраженности психомоторным возбуждением, что требует парентерального назначения нейролептиков с мощным антипсихотическим (инцизивным) и седативным действием. По мнению ряда авторов, из атипичных нейролептиков вышеуказанным критериям в определенной степени соответствует зипрекса, а ее таблетированная и инъекционная формы обладают сопоставимой с галоперидолом антипсихотической активностью (Beasley C.M., Hamilton S.H., Crawford A.M., et al. 1997; Bhana N., Foster R.H., Olney R., et al., 2001). Результаты других исследований позволяют авторам сделать вывод, что данный спектр психотропной активности у зипрексы менее выражен по сравнению с галоперидолом, и включить данный препарат в группу среднепотентных антипсихотиков (Bitter I., Czobor P. et al., 2005).

Эффективность глобального антипсихотического воздействия любого нейролептика оценивается с помощью хлорпромазинового эквивалента (CPZi), который принят за единицу.

В связи с вышеизложенным, разработана соответствующая классификация, с выделением нейролептиков высокой (CPZi >10,0), средней (CPZi = 1,0–10,0) и низкой (CPZi = 1,0) антипсихотической активностью.

Ряд авторов, на основании проведенных исследований, к высокопотентным антипсихотикам относят галоперидол, rispолепт, среднепотентным – клопиксол, зипрексу, сероквель, абилифай (Leucht S., Wahlbeck K., Hamann J. et al., 2003; Woods S.W., 2003).

По мнению В.Н. Краснова, С.Н. Мосолова (2006), клопиксол и зипрекса обладают сравнимой с rispолептом и галоперидолом антипсихотической активностью и, соответственно, могут быть отнесены к группе высокопотентных антипсихотиков, а сероквель обладает сравнимым седативным действием с клопиксолом.

Таким образом, в целом антипсихотическая эффективность вышеуказанных атипичных антипсихотиков, по данным многих исследователей, сопоставима с классическими нейролептиками (Краснов В.Н., Мосолов С.Н., 2006; Иванов М.В., Костерин Д.Н., 2007; Emsley R.A., 2000; Csernansky J.G., Schuchart E.K., 2002; Bridder R., Umbricht D., 2003; Keefe R.S., Davis C.E., J. Severe, et al., 2006). Следовательно, выбор антипсихотика определяется соотношением эффективности и безопасности конкретного препарата с учетом клинической картины обострения шизофрении.

Выраженные побочные эффекты у ряда пациентов создают дополнительные трудности при применении в адекватных дозах классических нейролептиков, что часто приводит к невозможности достижения эффективной концентрации препарата в крови.

В связи с вышеизложенным, необходимо продолжить изучение терапевтических эффектов их применения в сравнении с традиционными антипсихотиками. Появилась необходимость разработать дифференцированные показания к применению в стационарной практике классических и атипичных антипсихотиков с оценкой их эффективности и безопасности.

Обращает на себя внимание неоднозначность опубликованных в литературе результатов, полученных при попытках выделения клинических симптомов обострения шизофрении, более чувствительных к определенному нейрохимическому профилю антипсихотика (S. Kasper, M.N. Lerman et al., 2003; Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al., 2005; Stroup T.S., Lieberman J.A., McEvoy J.P. et al., 2006; Stauffer V., Ascher-Svanum H., Liu L. et al., 2009; Shajahan P., Keith S., Majjiga C. et al., 2009).

Известно, что одним из явных преимуществ новой группы препаратов является их хорошая переносимость, тем не менее актуальной остается нерешенность ряда принципиальных вопросов, связанных с выделением показаний и противопоказаний к применению атипичных нейролептиков. По-прежнему не ясно, каковы индивидуальные особенности каждого из этих препаратов при воздействии на отдельные клинические симптомы шизофренического психопатологического комплекса.

Таким образом, существует необходимость уточнения показаний для применения традиционных и атипичных антипсихотиков на различных этапах купирования обострений шизофрении.

Сформулированы рекомендации, позволяющие оптимизировать терапевтический подход к дифференцированному назначению традиционных и атипичных антипсихотиков.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА

Этап купирования психомоторного возбуждения:

Показания для терапии традиционными антипсихотиками:

Состояния острого психомоторного возбуждения.

Острый чувственный бред в структуре психотического приступа с наличием императивных галлюцинаций.

Наличие выраженной дезорганизации мышления в структуре обострения.

Выраженный экспансивный аффект.

Противопоказания: анамнестические указания на развитие значимых, трудно купируемых экстрапирамидных нарушений, для аминазина — выраженная сопутствующая сердечно-сосудистая патология.

Показания к использованию антипсихотиков второго поколения:

Анамнестические указания на наличие фармакологической резистентности к классическим нейролептикам.

Выраженные побочные эффекты, мешающие достижению эффективных доз классических антипсихотиков.

Препаратом выбора является инъекционная форма zipрекса.

Противопоказания: пациенты с выраженными сопутствующими гормональными, эндокринными нарушениями.

Этап стабилизирующей терапии:

Показания к использованию *традиционных антипсихотиков:*

Анамнестические указания на неэффективность применения антипсихотиков второй и третьей генерации в отношении ведущих психопатологических расстройств.

Развитие гормональных и эндокринных нарушений на фоне терапии атипичными антипсихотиками.

Показания для терапии атипичными антипсихотиками:

Структура обострения, характеризующаяся коморбидными психопатологическими нарушениями (депрессивные, обсессивные, фобические, компульсивные расстройства).

Фармакологическая резистентность к классическим нейролептикам.

Выраженные побочные эффекты, мешающие достижению эффективных доз классических антипсихотиков.

Отсутствие у пациента комплайенса к антипсихотикам первой генерации.

Противопоказания: пациенты с выраженными сопутствующими гормональными, эндокринными нарушениями.

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕТОДА

В работе используются два метода: клинико-психопатологический и клинико-фармакологический. Принятие решения о характере психотропного лечения с проведением монотерапии или полифармакотерапии (при сочетании препаратов) не требует специальной аппаратуры, а основывается на клинических показателях.

Все используемые лекарственные формы разрешены к применению в российской медицинской практике и серийно выпускаются. Терапия проводится психотропными препаратами из следующих групп:

Традиционные нейролептики:

Галоперидол – т. 5 мг, амп. 5 мг/мл, № 2669, Венгрия

Клопиксол – т. 10 мг, № 014166/01, Дания

Клопиксол-акуфаз – амп. 50 мг/мл, № 014164/01, Дания

Клопиксол-депо – амп. 200 мг/мл, № 014165/01, Дания

Аминазин – т. 50 мг, 100 мг, амп. 25 мг/мл, № 000302/01,

Россия

Атипичные нейролептики:

Рисполепт – т. 2 мг, № 009643, Бельгия

Зипрекса – т. 10 мг, № 009691, Великобритания

Зипрекса – фл. 10 мг, № 013764/01, Италия

Сероквель – т. 100 мг, № 010786, Великобритания

Абилифай – т. 10 мг, 15 мг, № ЛС-001812, Великобритания

Полифармакотерапия у некоторой части пациентов заключалась в применении препаратов из двух групп психотропных средств (антипсихотики и антидепрессанты).

Антидепрессанты:

Амитриптилин – т. 25 мг, № 007113, 29.02.96, Голландия

Флюоксетин – т. 20 мг, № 008192, 28.04.97, Великобритания

Золофт – т. 50 мг, № 005324, 15.09.94, Великобритания

Для купирования неврологических побочных эффектов терапии необходимо использование холинотропного средства:

Циклодол – т. 2 мг, № 009255, 29.12.97, Эстония

Предварительный выбор антипсихотического препарата основывается на структуре психопатологической симптоматики и катамнестическом изучении течения болезни, эффективности предыдущей терапии. Основным подходом для выбора того или иного варианта терапии являются метод клинической диагностики и психофармакотерапевтический анализ. Для объективизации клинических данных использовались Шкала позитивных и негативных синдромов (PANSS) и Шкала общих клинических впечатлений CGI-S, Шкала глобальной оценки динамики психического состояния CGI-I.

В ходе анализа полученных в исследовании данных использовался как общий рейтинг по данной шкале, так и значения пяти факторов PANSS (Lindenmayer J.P. et al., 1995): «позитивные симптомы», «негативные симптомы», «дезорганизация мышления», «враждебность-возбуждение» и «тревога-депрессия».

Изучение динамики именно данных клинических феноменов обусловлено тем, что при назначении терапии эти расстройства являются определенными «психопатологическими ориентирами» для выбора и назначения традиционного или атипичного антипсихотика.

Математической проверкой на однородность исследуемых групп больных по отдельным психопатологическим феноменам проводилась с применением Т-преобразования (линеаризации) полученных данных и последующим использованием коэффициента Стьюдента.

Описание метода

Предлагается метод дифференцированного применения традиционных и атипичных антипсихотиков у больных с обострением шизофрении.

Этап купирования психомоторного возбуждения:

Критерии выбора нейрорептика:

1) клиническая оценка психопатологической структуры обострения с учетом эффективности ранее применявшихся антипсихотиков;

2) наличие каких-либо значимых побочных эффектов в анамнезе;

3) наличие значимой актуальной неврологической или соматической патологии.

Этап стабилизирующей терапии:

- 1) оценка эффективности и безопасности применения антипсихотика на предыдущем этапе;
 - 2) при переводе на атипичный нейролептик выяснить, получал ли пациент данный препарат и с каким эффектом;
 - 3) собрать подробные катамнестические сведения:
 - длительность, тип течения шизофрении,
 - количество перенесенных болезненных приступов, их продолжительность и психопатологическая структура,
 - характеристика ремиссий, наличие или отсутствие в ней позитивной симптоматики, аффективных нарушений,
 - динамика нарастания негативных нарушений.
- Вышеизложенное определяет выбор конкретного нейролептика (атипичного или классического), а также форму проведения лечения (монотерапия или полипрагмазия).

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА

Этап купирования психомоторного возбуждения под влиянием позитивной симптоматики

Дифференцированный подход к назначению антипсихотиков осуществляется с учетом клинической картины, индивидуальной переносимости и в соответствии со спектром психофармакологического действия и побочных эффектов препарата. Дозы антипсихотика подбираются индивидуально.

При лечении больных с преобладанием в параноидной симптоматике острого чувственного компонента наиболее важной задачей является купирование психомоторного возбуждения, уменьшение аффективного напряжения патологических переживаний, интенсивности галлюцинаций и психических автоматизмов, влияющих на поведение больных. Этот этап требует парентерального введения препарата или сочетания двух антипсихотиков в зависимости от спектра клинической активности, которые должны обладать выраженными антипсихотическим и седативным действиями.

Применяется сочетание галоперидола с аминазином в средней суточной дозе: галоперидол 15–20 мг/сут, аминазин 150–250 мг/сут; клопиксол-акуфаз в сочетании с его депонированной формой.

Клопиксол-акуфаз: первая инъекция от 100 до 150 мг в/м с одновременным введением в одном шприце клопиксола-депо 200 мг. В последующие три-четыре дня, в зависимости от степени вы-

раженности клинического эффекта, – 100–150 мг в/м однократно, ежедневно или через день. Следующая инъекция клопиксола-депо не ранее, чем через две недели после первого введения пролонгированной формы.

Из антипсихотиков второго поколения целесообразно применение инъекционной формы зипрексы: 10 мг 3 раза в день.

Данный этап продолжается в среднем от 2 до 5 дней. Необходимо учитывать, что антипсихотический эффект назначенных препаратов проявляется уже через 1,5–2 часа после приема, а затем выходит на фазу «плато» с постепенным дальнейшим нарастанием, поэтому быстрое наращивание доз может оказаться преждевременным и зачастую ведет лишь к усилению выраженности побочных эффектов.

При достижении медикаментозного эффекта, выражающегося в достаточной седации, отсутствии выраженной ажитации, уменьшении психомоторного возбуждения, послаблении интенсивности галлюцинаторно-бредовых переживаний, наступает *этап стабилизирующей терапии*.

Этап стабилизирующей терапии

Главной задачей является максимально быстрое достижение терапевтической дозы с учетом индивидуальной переносимости. При отсутствии значимых побочных эффектов сохраняется преемственность терапии и перевод на пероральный прием.

Увеличение суточной дозы галоперидола и аминазина в 1,5 раза по сравнению с парентеральной. Дозировка зависит от выраженности седативного эффекта и наличия возможных соматических побочных действий в виде ортостатических или экстрапирамидных нарушений и составляет в среднем 25–35 мг галоперидола в сутки, аминазина – от 100 мг до 300 мг в сутки. При сохранении необходимой седации доза аминазина в течение недели-двух снижается до 50–100 мг в сутки, длительность его приема должна быть минимизирована, так как необходимо учитывать его способность вызывать в достаточно большом количестве случаев ортостатические нарушения, принимать во внимание угнетающее действие на моторику желудочно-кишечного тракта, гепатотоксическое действие.

Дозировка перорального клопиксола зависит от парентеральной дозы клопиксола-акуфаз и назначается через 1–2 дня после последней инъекции: клопиксолу-акуфазу 50 мг (1 мл) соответствует средняя суточная доза 20–30 мг, 100 мг (2 мл) – 30–50 мг, 150 мг (3 мл) – 50–70 мг в сутки.

В связи с тем что клопиксол действует примерно в равной степени на D1 и D2 рецепторы в отличие от галоперидола, экстрапирамидные побочные проявления выражены в большинстве случаев незначительно, и, соответственно, пациенты нуждаются, как правило, в небольших дозах циклодола (4–6 мг в сутки).

Перевод на пероральный прием зипрексы осуществляется так же, как и у пациентов с терапией галоперидолом и аминазином, то есть с увеличением суточной дозы в 1,5 раза, что соответствует 40–45 мг в сутки.

Переход к терапии атипичными антипсихотиками осуществляется в течение последующих двух недель, на фоне продолжения приема назначенных доз традиционных нейролептиков «перекрестным методом» с постепенным уменьшением доз классических антипсихотиков и увеличением дозировок антипсихотиков второго поколения.

Показаниями к переводу на атипичные антипсихотики являлись:

- отсутствие значимой положительной динамики редукции продуктивных расстройств на фоне перорального приема галоперидола в течение 3 недель;
- экстрапирамидные нарушения, не купирующиеся приемом корректоров;
- наличие гормональных нарушений (набор веса, высокий уровень пролактина).

Главной задачей является максимально быстрое достижение терапевтической дозы с учетом индивидуальной переносимости.

Рекомендуется следующая схема перевода на атипичные антипсихотики:

Первая неделя. На фоне сохранения пероральной дозы галоперидола или клопиксола присоединяются:

- рисполепт – от 2 до 4 мг в сутки,
- сероквель – от 100 до 200 мг в сутки (утром и вечером),
- абилифай – 10 мг вечером,
- зипрекса – 10 мг вечером.

Вторая неделя. Пероральная доза галоперидола или клопиксола снижается в 1,5–2 раза;

- рисполепт – увеличивается от 4 до 6 мг в сутки,
- сероквель – от 200 до 400 мг в сутки,
- абилифай – до 15 мг однократно вечером,
- зипрекса – 10 мг утром и вечером.

Третья неделя. При отсутствии усиления позитивной симптоматики галоперидол отменяется. Пациенты получают монотерапию:

- rispoleпт – увеличивается от 6 до 8 мг в сутки,
- сероквель – от 500 до 700 мг в сутки,
- абилифай – от 20 до 30 мг однократно вечером,
- зипрекса – 10 мг утром, 20 мг вечером.

При редукции галлюцинаторно-параноидных расстройств, уменьшении аффективного напряжения дозы вышеуказанных препаратов постепенно снижаются до средних: rispoleпта – до 4 мг в сутки, сероквеля – до 200–300 мг в сутки, абилифая – до 10–15 мг в сутки, зипрексы – до 10–20 мг в сутки.

Прогностически благоприятным признаком у больных с параноидным симптомокомплексом является уменьшение аффективного напряжения патологических переживаний, уменьшение интенсивности галлюцинаций и психических автоматизмов, больные становятся более контактными. Подобные изменения могут наблюдаться через 1–2 недели после начала приема атипичных нейролептиков, что может быть связано также и с изменением нейрохимического профиля антипсихотика (в случаях перехода от конвенциональных к атипичным).

В клинических случаях, характеризующихся наличием коморбидной симптоматики в виде аффективных нарушений, obsessивных расстройств, положительная динамика наступает более медленно, требуется присоединение антидепрессантов.

Известно, что постприступные депрессии при шизофрении требуют комбинированного метода терапии с применением нейролептиков и антидепрессантов. Пациенты, у которых появлялась вышеуказанная симптоматика, были переведены на терапию антипсихотиками второго поколения, несмотря на положительную динамику при лечении традиционными нейролептиками.

При лечении шизофрении с преобладанием obsessивных нарушений и постприступной депрессии при использовании атипичных нейролептиков применяются как трициклические антидепрессанты (амитриптилин) в суточной дозе 100–150 мг, так и антидепрессанты, преимущественно влияющие на серотонинергическую трансмиссию (флуоксетин, золофт), в суточной дозе 20–60 мг.

К неблагоприятным признакам терапии атипичными антипсихотиками относятся:

1. Отсутствие эффекта от проводимой терапии или усиление позитивной симптоматики.
2. Сохранение выраженной аффективной составляющей в виде напряжения, тревоги.

При наличии вышеуказанных особенностей течения болезни следует считать целесообразным переход к применению антипсихотиков других групп.

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ МЕТОДА

Побочные эффекты, зарегистрированные при использовании антипсихотиков на этапе стабилизирующей терапии

Подробнее спектр побочных эффектов терапии, включающий как ранние, так и поздние зарегистрированные нарушения при использовании антипсихотиков, приведены в таблице. В целом не отмечалось наличия тяжелых побочных проявлений.

Из данных, приведенных в табл. 1, следует, что при использовании атипичных антипсихотиков у пациентов в разряде «психических побочных эффектов» достаточно часто были отмечены нарушения сна. В большинстве случаев различные виды инсомнии относились к ранним побочным эффектам, наблюдаемым после перевода с традиционных нейролептиков. Обращают на себя внимание зарегистрированные различия между отдельными представителями группы атипичных антипсихотиков по отношению к нарушениям сна. На начальных этапах применения абилифая бессонница регистрировалась наиболее часто (17,8% больных), что связано с наименьшей способностью к седации из изучавшихся атипичных нейролептиков. Способность к седации значимо не различалась у традиционных и атипичных антипсихотиков.

Из других психических побочных нарушений, отраженных в таблице, следует, что «тревога» наиболее часто развивалась при использовании абилифая, что является определенным подтверждением активизирующей способности препарата (7,1% больных). Для купирования проявлений тревоги использовалась терапия производными бензодиазепина.

В связи с диагностированными неврологическими нарушениями необходимо указать, что пациенты, получавшие галоперидол, клопиксол, продолжали принимать корректоры. Появление экстрапирамидных расстройств требовало увеличения дозы корректоров. В большинстве случаев они наблюдались при терапии галоперидолом. Пациентам, которые были переведены на атипичные антипсихотики, в начале терапии постепенно были отменены

Таблица 1

Выраженность побочных эффектов при терапии стандартными
и атипичными нейролептиками

Побочные эффекты	Галоперидол	Рисполепт	Серквелль	Абилиаф	Зипрекса	
Психические	Тревога	3 (11,1%)	2 (3,4%)	3 (11,1%)	4 (14,9%)	2 (7,5%)
	Бессоница	2 (7,4%)	3 (9,6%)	2 (7,5%)	4 (14,9%)	1 (3,5%)
	Сонливость	3 (11,1%)	3 (9,6%)	4 (13,8%)	1 (3,6%)	4 (14,2%)
Неврологические	Тремор	11 (40,7%)	4 (15,3%)	2 (7,5%)	1(3,6%)	3 (11,1%)
	Акатизия	8 (29,2%)	5 (19,2%)	2 (7,5%)	2 (7,1%)	2 (7,5%)
Сомато-вегетативные	Головная боль	2 (7,4%)	2 (3,4%)	–	–	–
	Головокружение	3 (11,1%)	2 (3,4%)	3 (11,1%)	–	3 (11,1%)
	Гипотензия	3 (11,1%)	1 (1,7%)	1 (3,7%)	–	2 (7,5%)
	«Сухость во рту», «заложенность носа»	8 (29,2%)	2 (3,4%)	1 (3,7%)	–	–
	Нарушение мочеиспускания	3 (11,1%)	1 (1,7%)	–	1 (3,6%)	–
	Увеличение массы тела	1 (3,7%)	4 (15,3%)	2 (7,5%)	1 (3,6%)	7 (25%)
	Увеличение пролактина	3 (11,1%)	5 (19,2%)	4 (13,8%)	2 (7,1%)	9(32,1%)
	Нарушение менстр. цикла	4 (14,9%)	3 (11,1%)	2 (7,5%)	–	2 (7,5%)

корректоры, но в дальнейшем на фоне повышения дозировки в

большинстве случаев они были вновь назначены.

Экстрапирамидные побочные действия купировались приемом циклодола: средняя суточная доза циклодола при терапии галоперидолом – 7,58 мг/сут.

Из атипичных антипсихотиков часто экстрапирамидные побочные эффекты возникали при использовании rispипепта. Это касается случаев развития как тремора, так и акатизии.

«Соматовегетативные побочные эффекты», такие как головокружение, гипотензия, чаще развивались при использовании галоперидола. Эти проявления были ранними, в большинстве случаев проходили по мере адаптации больных к лечению и не требовали приема специальных средств. Нарушение мочеиспускания также встречалось чаще у пациентов, принимавших галоперидол, – 3 человека (8,2%).

Специального внимания при использовании атипичных нейролептиков, особенно у женщин детородного возраста, требуют побочные явления, обусловленные повышением активности гормона пролактина.

Связанные с этим изменения менструального цикла и появление лактации могут встречаться несколько чаще при лечении rispипептом, чем zipрексой.

Вторым осложнением, обусловленным гиперпролактинемией, является повышение веса у больных.

По нашим данным, при использовании zipрексы в 20% случаев вес тела значительно увеличивался, при лечении rispипептом – в 12,9% случаев. Наименее безопасным в отношении влияния на нейроэндокринные нарушения был абилифай: частота нейроэндокринных нарушений была наименее выражена у пациентов, получавших терапию абилифаем.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА

Основную группу составили 110 пациентов, получавших терапию атипичными антипсихотиками, сравнительную – 52 больных, получавших лечение галоперидолом и клопиксолом (27 человек – галоперидол, 25 человек – клопиксол). Все пациенты были госпитализированы в клинику биологической терапии психически больных Научно-исследовательского института им. В.М. Бехтерева. После перевода на монотерапию атипичными антипсихотиками были сформированы четыре подгруппы: первая – 26 человек (14 мужчин и 12 женщин), получавших rispипепт; вторая – 29 че-

ловек (17 мужчин и 12 женщин) – сероквель; третья – 27 человек (12 мужчин и 15 женщин) – абилифай; четвертая – 28 человек (16 мужчин и 14 женщин) – зипрексу. В группу сравнения были включены 18 мужчин и 19 женщин. Группы были сопоставимы по среднему возрасту больных ($M \pm m = 41,4 \pm 11,3; 42,5 \pm 25,7; 40,8 \pm 16,5; 43,3 \pm 15,7$). Отсутствовали значимые различия между группами по другим демографическим показателям, а также по количеству случаев, имевших тот или иной тип течения процессуальных расстройств.

– Все пациенты, принявшие участие в исследовании, соответствовали критериям МКБ-10 «параноидная шизофрения», F20x0, тип течения – приступообразный, F20x1.

– У всех больных диагностировано наличие параноидного синдрома. Были исключены впервые возникшие острые состояния с квалификацией вышеуказанного синдрома, как не соответствовавшие по длительности рубрике «хроническая шизофрения» по МКБ-10. Облигатными нарушениями в рамках позитивных расстройств считались следующие:

- 1) бредовые идеи различного содержания;
- 2) обманы восприятия;
- 3) идеаторные автоматизмы (наплывы, обрывы мыслей, ощущение отнятия или вкладывания мыслей).

– Минимальная сумма баллов по шкале PANSS к началу исследования не менее 70 баллов, что соответствовало наличию актуальной психотической симптоматики в рамках обострения.

В течение периода наблюдения из исследования были исключены 6 пациентов основной группы в связи с выраженным усилением психотической симптоматики и 5 пациентов сравнительной группы в связи с выраженными экстрапирамидными нарушениями. Таким образом, в статистической обработке участвовали 104 пациента основной группы и 47 – сравнительной.

Атипичные антипсихотики назначались в дозах, рекомендуемых фирмами-изготовителями. У всех пациентов курс лечения составлял 56 дней (8 недель). Рисполепт назначался в дозах от 4 до 8 мг/сут, два раза в сутки (утром и вечером). Средняя доза составила 5,45 мг/сут. Сероквель пациенты получали также два раза в сутки (утром и вечером), в дозах от 500 до 700 мг/сут, средняя доза составила 625,2 мг/сут. Абилифай пациенты получали однократно, в дозах от 20 до 30 мг/сут, средняя доза составила 22,4 мг; зипрексу – два раза в сутки (утром и вечером) в дозе от 20 до 40 мг/сут, средняя доза 29,5 мг. Галоперидол применялся по обычным клиническим схемам, средняя доза галоперидола – 23,4 мг в сутки, клопиксола – 34,7 мг/сут.

Проводилась монотерапия одним из вышеперечисленных антипсихотиков. В случаях появления напряжения, ажитации, выраженных инсомнических нарушений, экстрапирамидных расстройств или акатизии дополнительно назначались бензодиазепиновые и антихолинергические препараты.

У всех пациентов курс лечения составлял 6 недель.

В ходе анализа полученных в исследовании данных использовался как общий рейтинг по данной шкале, так и значения пяти факторов PANSS (Lindenmayer J.P. et al., 1995): «позитивные симптомы», «враждебность-возбуждение», «дезорганизация мышления», «негативные симптомы» и «тревога-депрессия».

На этапе купирования психомоторного возбуждения наиболее быстрый антипсихотический и седативный эффект отмечался у пациентов, получавших галоперидол и аминазин. Продолжительность данного этапа составила в среднем 2,8 дня. Сроки купирования психомоторного возбуждения при парентеральном введении клопиксола и зипрексы составили соответственно в среднем 4,1 и 5,3 дня. Необходимо отметить, что в случаях экспансивно-параноидных состояний эффективность зипрексы была наименьшей. Скорость наступления и выраженность антипсихотического и седативного эффектов при применении галоперидола и аминазина были статистически более значимы в сравнении с зипрексой ($p < 0,001$). Статистически значимого различия по данным спектрам психотропной активности между клопиксолом и зипрексой получено не было, хотя клопиксол показал себя более эффективным препаратом для купирования психомоторного возбуждения.

На этапе стабилизирующей терапии были получены следующие результаты.

У 71% пациентов (74 человека), принимавших антипсихотики второго поколения, результаты терапии расценивались, как успешные, поскольку редукция суммарного рейтинга по шкале PANSS превышала 20% (значимое улучшение) и в среднем составила 33,7% редукции баллов.

Анализ динамики балльных значений по изучаемым факторам PANSS выявил следующие особенности. Наиболее выраженной была редукция баллов по фактору «позитивные симптомы», которая в целом составила 42,4%, по фактору «враждебность-возбуждение» – 37,2%. Наименее значимая положительная динамика отмечалась по фактору «дезорганизация мышления» – 31,2%. В то время как в группе сравнения и у пациентов, получавших терапию галоперидолом и клопиксолом, этот показатель составил соответственно 36,8% и 35,4%. Вместе с тем при сравнитель-

ном анализе динамики суммарного рейтинга PANSS в группах больных, получавших разные антипсихотические препараты, не было получено достоверных различий скорости наступления терапевтического эффекта, и, следовательно, изучавшиеся антипсихотики демонстрируют сравнимую общую антипсихотическую активность.

В начале терапии у пациентов, принимавших рисполепт и зипрексу, отмечалась более быстрая редукция балльных оценок по факторам «позитивные симптомы» и «враждебность-возбуждение» по сравнению с сероквелем и абилифаем.

Первичная редукция позитивной симптоматики у антипсихотиков второго поколения наступает после первой недели лечения, в то время как у галоперидола – в течение первой недели, что связано с его известной способностью к воздействию на аффективную составляющую в виде наличия бредового напряжения, экспансивности. К окончанию исследования мы не отмечали статистически достоверного различия терапевтических эффектов между изучаемыми препаратами в отношении выраженности балльных оценок позитивных расстройств.

Из изучаемых препаратов галоперидол обладает наиболее выраженной седативной способностью. Он был статистически эффективнее изучавшихся антипсихотиков второго поколения в тех случаях, где клиническая картина характеризовалась наличием аффективного напряжения, бредовыми переживаниями острого чувственного характера ($p < 0,05$).

Клопиксол, рисполепт, зипрекса и сероквель продемонстрировали сравнимую терапевтическую эффективность по данному спектру психотропной активности. Статистически достоверно наименьшей способностью к седации по сравнению в вышеуказанными препаратами обладает абилифай ($p < 0,001$).

Негативная симптоматика, как и ожидалось, наименьшей редукции подверглась в группе пациентов, получавших галоперидол ($p < 0,02$) и клопиксол ($p < 0,01$).

У антипсихотиков второго поколения отмечались различия в динамике редукции негативных симптомов. У рисперидона редукция негативной симптоматики носила постепенный, линейный характер. После окончания второй недели терапии более высокая скорость редукции балльных оценок отмечается у пациентов, получавших арипипразол, и к окончанию третьей недели лечения арипипразол демонстрирует статистически значимое различие в динамике негативных расстройств между ним и двумя остальными атипичными антипсихотиками ($p < 0,001$).

Негативные нарушения у больных, получавших зипрексу, редуцировались более медленно по сравнению с динамикой данного фактора у пациентов, получавших другие атипичные антипсихотики. По сравнению с абилифамом, к окончанию 6 недель терапии различие достигло статистически значимой величины ($p < 0,001$).

Однако в дальнейшем антинегативный эффект арипипразола уменьшается при сохранении прежней скорости положительной динамики у рисперидона и кветиапина. К окончанию исследования статистически значимых различий между рисполептом, сероквелем и абилифамом получено не было.

Учитывая, что фактор «тревога-депрессия» состоит из двух различных клинических феноменов, в соответствии с названием, мы сочли целесообразным изучить рейтинг балльных оценок каждого из пунктов данного фактора в отдельности. Анализируя динамику по пунктам «тревога», можно говорить о более быстром воздействии на данный клинический феномен зипрексы и рисполепта по сравнению с сероквелем и абилифамом. По пунктам «депрессия» шкалы PANSS изучавшиеся антипсихотики второго поколения продемонстрировали определенные различия в скорости наступления терапевтического эффекта. В первые три недели терапии наиболее выраженная положительная динамика наблюдалась в группе арипипразола. Однако уже с начала четвертой недели терапии ее скорость уменьшилась, и в дальнейшем депрессивные проявления подвергались более быстрой редукции у пациентов с терапией рисполептом и сероквелем. В целом за 6 недель лечения наиболее выраженная редукция наблюдалась у пациентов, получавших абилефай и сероквелель.

На основании вышеизложенных результатов терапии графически изображены спектры психотропной активности каждого из изучавшихся психотропных препаратов. В связи с отсутствием значимых различий между клопиксолом и галоперидолом как по эффективности воздействия на отдельные клинические феномены, так и по безопасности применения, было решено в графике и таблице ограничиться галоперидолом, как «эталонным» традиционным антипсихотиком.

По влиянию на позитивные процессуальные нарушения ни один из изучавшихся антипсихотиков второго поколения не был эффективнее галоперидола и клопиксола.

У пациентов с наличием бредового напряжения, эпизодов возбуждения, враждебности, а также с состояниями, характеризовавшимися тревогой, напряжением, наиболее эффективными были галоперидол, клопиксол, рисполепт и зипрекса.

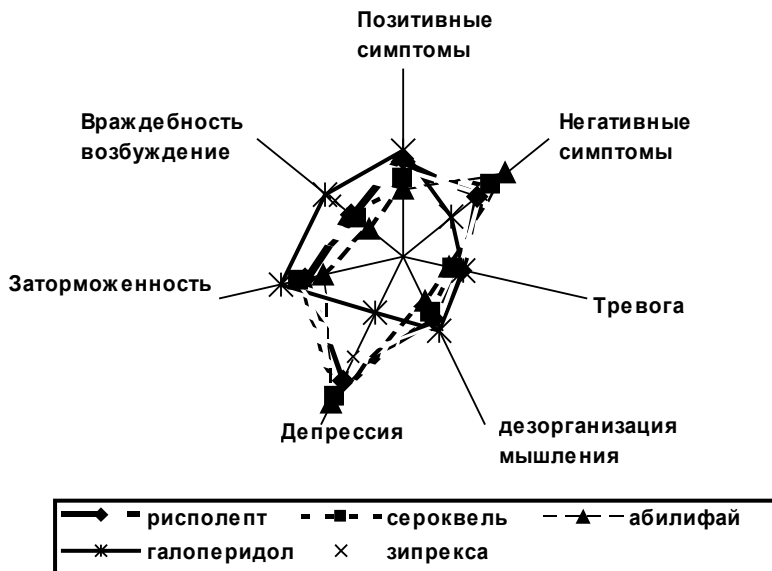


Рис. 1. Спектр психотропной активности антипсихотиков второго поколения в сравнении с галоперидолом

Абилифай и сероквель продемонстрировали преимущество в отношении воздействия на умеренно выраженные аффективные нарушения депрессивного характера и негативную симптоматику.

Анализируя результаты терапевтического воздействия на симптом двигательной заторможенности, важно помнить, что у пациентов в обострении параноидной шизофрении она может быть представлена отдельным клиническим феноменом, являться результатом наличия продуктивных расстройств и, кроме того, результатом побочных действий антипсихотиков. Следовательно, терапевтический эффект может быть обусловлен не только прямой способностью препаратов оказывать влияние на моторную заторможенность, но и быть следствием активирующего влияния антипсихотиков второго поколения. Возможно, именно этой особенностью обусловлено положительное влияние абилифая и сероквеля на редукцию данного симптома.

Таким образом, полученные результаты подтвердили наличие определенных различий в спектре терапевтической активности изучавшихся антипсихотиков второго поколения и конвенциональных нейролептиков (галоперидол, клопиксол). Следует

подчеркнуть, что каждый из препаратов имеет свой индивидуальный фармакотерапевтический профиль, который необходимо учитывать при лечении обострений параноидной шизофрении.

Получены индивидуальные клинические характеристики терапевтического профиля каждого из этих препаратов.

Галоперидол, клопиксол, rispoleпт и зипрекса были наиболее эффективны в отношении купирования позитивной симптоматики.

Результаты работы позволяют говорить, что парентеральное введение зипрексы может быть использовано на этапе купирования психомоторного возбуждения. Однако при этом необходимо учитывать, что данный препарат показал низкую способность воздействия на клиническую структуру обострения, характеризующуюся выраженным экспансивным аффектом.

В сравнении с другими атипичными антипсихотиками, он наименее эффективно воздействует на негативную симптоматику и из всех атипичных антипсихотиков наиболее способствует развитию гиперпролактинемии и увеличению веса.

Абилифай и сероквель показали себя наиболее безопасными в отношении возможности развития нейроэндокринологических нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты, полученные в ходе исследования, позволяют считать, что антипсихотики второго и третьего поколения являются эффективными и безопасными для активной терапии обострений шизофрении. Учитывая это, а также их хорошую переносимость, данный метод можно рекомендовать к использованию у групп больных с наличием побочных эффектов терапии традиционными нейролептиками, а также у больных с сопутствующими соматическими заболеваниями.

Показания к применению. Полученные результаты сравнительного изучения терапевтического воздействия антипсихотиков на различные психопатологические структуры обострения шизофрении адресуются врачам-психиатрам для использования в повседневной практике и применения дифференцированного подхода к терапии параноидной шизофрении.

Ожидаемый эффект от внедрения. Повышение эффективности терапии, уменьшение сроков стационарного лечения и повышение уровня качества жизни у больных с приступообразно протекающей параноидной шизофренией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванов М.В. К вопросу о безопасности терапии обострений шизофрении атипичными антипсихотиками и галоперидолом / М.В. Иванов, Д.Н. Костерин // Журн. Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2007. – № 1. – С. 14–15.
2. Краснов В.Н. Стандарты оказания помощи больным шизофренией / В.Н. Краснов, С.Н. Мосолов и др. – М., 2006.
3. Мазо Г.Э. Применение рисполепта для лечения первых приступов шизофрении / Г.Э. Мазо, М.В. Иванов, Д.Н. Костерин // Сборник «Современные аспекты клиники и терапии эндогенных психических расстройств». – СПб., 2003. – С. 109–111.
4. Beasley C.M., Hamilton S.H., Crawford A.M., Dellva M.A., Tollefson G.D., Tran P.V., Blin O., Beuzen J.N., 1997. Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of the international doubleblind olanzapine trial // Eur. Neuropsychopharmacol. – 1997. – V. 2. – P. 125–137.
5. Bhana N. Olanzapine: an updated review of its use in the management of schizophrenia / N. Bhana, R.H. Foster, R. Olney, G.L. Plonker // Drugs. – 2001. – V. 61 (1). – P. 111–161.
6. Bitter I. Effectiveness of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol monotherapy and aggressive behavior in outpatients of schizophrenia / I. Bitter, P. Czobor et al. // European Psychiatry. – 2005. – V. 20 (5, 6). – P. 159–164.
7. Bridder R. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia / R. Bridder, D. Umbricht // Swiss. Med. Wkly. – 2003. – V. 133. – P. 63–76.
8. Ceskova E. Double-blind comparison of risperidone and haloperidol in schizophrenic and schizoaffective psychoses / E. Ceskova, J. Svestka // Pharmacopsychiatry. – 2003. – V. 26 (4). – P. 121–124.
9. Csernansky J.G. Relapse and rehospitalisation rates in patients with schizophrenia: effects of second generation antipsychotics / J.G. Csernansky, E.K. Schuchart // CNS Drugs. – 2002. – V. 16 (7). – P. 473–484.
10. Davis J.M. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics / J.M. Davis, N. Chen, I.D. Glick // Arch. Gen. Psychiatry. – 2003. – V. 60 (6). – P. 553–564.
11. Emsley R.A. A comparison of the effects of quetiapine ('seroquel') and haloperidol in schizophrenic patients with a history of and demonstrated, partial response to conventional antipsychotic treatment / R.A. Emsley, J. Raniwalla, P.J. Bailey, A.M. Jones // Int.

- Clin. Psychopharmacol. – 2000. – V. 15 (3). – P. 121–131.
12. Kasper S. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia / S. Kasper, M.N. Lerman et al. // *Int. Neuropsychopharmacol.* – 2003. – V. 6. – P. 325–327.
 13. Keefe R.S. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic / R.S. Keefe, C.E. Davis, J. Severe, J.K. Hsiao // *Am. J. Psychiatry.* – 2006. – V. 163 (4). – P. 611–622.
 14. Leucht S. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis / S. Leucht, K. Wahlbeck, J. Hamann et al. // *Lancet.* – 2003. – V. 361. – P. 1581–1589.
 15. Lieberman J.A. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia / J.A. Lieberman, T.S. Stroup, J.P. McEvoy et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – V. 353 (12). – P. 1209–1223.
 16. Shajahan P. Comparing the effectiveness of aripiprazole and quetiapine in schizophrenia and related psychoses: a naturalistic, retrospective chart review study / P. Shajahan, S. Keith, C. Majjiga et al. // *J. Clin. Psychiatry.* – 2009. – V. 70. – P. 25–35.
 17. Stauffer V. Maintenance of Response with Atypical Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia: a Post-hoc Analysis of 5 Double-blind, Randomized, Clinical Trials / V. Stauffer, H. Ascher-Svanum, L. Liu et al. // *J. Clin. Psychiatry.* – 2009. – V. 31. – P. 9–13.
 18. Stroup T.S. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic / T.S. Stroup, J.A. Lieberman, J.P. McEvoy et al. // *Am. J. Psychiatry.* – 2006. – V. 163 (4). – P. 611–622.
 19. Woods S.W. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics / S.W. Woods // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – V. 64. – P. 663–667.