

УДК 616.895.8/.87-036.1-085.214.22

Г. М. Кожина, В. І. Коростій, І. М. Стрельникова, К. О. Зеленська
**МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ СУЧАСНИХ АНТИПСИХОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
 В ТЕРАПІЇ ПАРАНОЇДНОЇ ШИЗОФРЕНІЇ З ПЕРЕВАЖНО НЕГАТИВНОЮ СИМПТОМАТИКОЮ**

А. М. Кожина, В. І. Коростій, І. Н. Стрельникова, Е. А. Зеленская
**Возможности использования современных антипсихотических препаратов
 в терапии параноидной шизофрении с преимущественно негативной симптоматикой**

Н. М. Kozhyna, V. I. Korostiy, I. M. Strelnikova, K. O. Zelenska
Atypical antipsychotics in treatment of negative symptoms of paranoid schizophrenia

У ході роботи з метою проведення порівняльної оцінки ефективності та безпеки препаратів Елідон (Рисперидон) і Солерон (Амисульприд) проведено комплексне обстеження 146 хворих, обох статей, у віці 18—60 років з встановленим діагнозом параноїдна шизофренія. Усі пацієнти були поділені на дві групи: I група — 73 хворих, які приймали Елідон, та II група 73 хворих, які приймали Солерон.

Проведене дослідження показало високу ефективність застосування препаратів Елідон і Солерон в терапії параноїдної шизофренії з переважно негативною симптоматикою, що дозволяє поліпшити якість життя хворих. Щодо продуктивних психопатологічних симптомів, при використуваному діапазоні доз Елідона та Солерона загалом не виявлено достовірних різниць в ефективності препаратів, але при наявності галюцинаторної симптоматики більш ефективним виявився Солерон. При домінуванні у хворих на шизофренію в структурі негативної симптоматики когнітивного дефіциту кращі результати продемонстрували хворі, що приймали Солерон, при апатії переважав за ефективністю Елідон.

В ході проведеного 12-тижневого курсу лікування препаратами Елідон і Солерон у жодного хворого не спостерігалось негативної динаміки психічного статусу, погіршення емоційного стану, погіршення когнітивних функцій.

Ключові слова: шизофренія, негативна симптоматика, соціальне функціонування, когнітивний дефіцит

В ходе работы с целью проведения сравнительной оценки эффективности и безопасности препаратов Эридон (Рисперидон) и Солерон (Амисульприд) проведено комплексное обследование 146 больных, обоих полов, в возрасте 18—60 лет с установленным диагнозом параноидная шизофрения.

Все пациенты были разделены на две группы: I группа — 73 больных, принимавших Эридон, и II группа — 73 больных, принимавших Солерон.

Проведенное исследование показало высокую эффективность применения препаратов Эридон и Солерон в терапии параноидной шизофрении с преимущественно негативной симптоматикой, что позволяет улучшить качество жизни больных. Относительно продуктивной психопатологической симптоматики — при используемом диапазоне доз Эридона и Солерона в целом не выявлено достоверных различий в эффективности препаратов, но при наличии галлюцинаторной симптоматики более эффективным оказался Солерон, при доминировании у больных шизофренией в структуре негативной симптоматики когнитивного дефицита более эффективен Солерон, а при апатии — Эридон.

В ходе проведенного 12-недельного курса лечения препаратами Эридон и Солерон ни у одного больного не наблюдалось негативной динамики психического статуса, ухудшения эмоционального состояния, ухудшения когнитивных функций.

Ключевые слова: шизофрения, негативная симптоматика, социальное функционирование, когнитивный дефицит

The aim of the study was to conduct a comparative evaluation of the efficacy and safety of drugs Eridone (Risperidone) and Soleron (Amisulpride).

There have been a comprehensive survey 146 patients of both sexes, aged 18—60 years with a diagnosis of paranoid schizophrenia. All patients were divided into two groups: first group included 73 patients taking Eridone, and the second group consisted of 73 patients taking Soleron.

The study showed high effectiveness of Eridone and Soleron in treatment of paranoid schizophrenia with predominantly negative symptoms. These substances improve the quality of life of patients.

There were no significant differences in efficacy of Soleron and Eridone in reduction of productive symptoms. Soleron was more effective when the hallucinatory symptoms were presented. Soleron was more effective when the symptoms of cognitive deficits were expressed. Eridone was more effective when the symptoms of apathy were dominated.

During the course of 12 weeks of treatment with Eridone and Soleron there were no patients with negative dynamics of mental status, emotional state and cognitive functions.

Key words: schizophrenia, negative symptoms, social functioning, cognitive deficit

Згідно з даними, наведеними Всесвітньою організацією охорони здоров'я, психотичні розлади в загальній популяції спостерігаються з частотою приблизно сім осіб на одну тисячу дорослого населення. Серед психотичних розладів найбільша питома вага належить шизофренії, поширеність якої в популяції залишається приблизно на однаковому рівні — близько 8 випадків на 1000 населення. Хворі на шизофренію займають до 50 % ліжок психіатричних стаціонарів і дають один з найбільш високих відсотків непрацездатності [1, 5, 8].

Сучасний етап розвитку психіатрії характеризується широким використанням атипичних нейролептиків (антипсихотиків), які досить швидко купірують продуктивну та негативну психопатологічну симптоматику, компенсують когнітивний дефіцит і мають мінімальні побічні ефекти. Надзвичайно важливим фактором також є можливість швидкого відновлення якості життя та соціального функціонування хворих на шизофренію [4, 6].

До сучасних антипсихотичних препаратів є безліч ви- мого, і лікар, і хворий прагнуть призначати й отримувати «ідеальний препарат», який повинен як максимум — «перемогти хворобу», як мінімум — ефективно впливати на продуктивну і негативну симптоматику, позитивно впливати на когнітивні функції, гарно переноситись пацієнтом, сприяти відновленню соціального функціонування хворого, сприяти високій прихильності до терапії, знижувати частоту рецидивів і т. п. [1, 3, 10].

Нейролептики та сучасні антипсихотичні препарати достатньо ефективно купірують продуктивні психотичні симптоми, але дослідники доводять, що перевагою останніх є здатність впливати на негативні симптоми, гальмуючи або пом'якшуючи їх катастрофічні наслідки, позитивно впливати на депресивну та манакальну симптоматику в структурі психотичного розладу [2, 5, 9].

Сучасним антипсихотичним препаратам властивий не тільки вплив на негативні симптоми, але і здатність поліпшувати когнітивні функції хворих, здійснювати позитивний вплив на афективну симптоматику, здатність

мінімізувати ризики виникнення кардіотоксичних впливів, токсико-алергічних ускладнень, розвиток нейролептичного синдрому, екстрапірамідних розладів та пізніх дискінезій, що впливає на якість життя пацієнтів з хронічними психічними розладами [2, 5, 9, 11].

Зважаючи на потребу тривалого прийому сучасних антипсихотиків, досить часто відбувається вимушений перехід з оригінального препарату на його генеричну копію. Основною причиною цього переходу є висока вартість терапії брендом. Генерик (відтворений лікарський препарат) — це лікарський препарат, що має доведену фармакокінетичну біоеквівалентність, фармакологічну та терапевтичну еквівалентність бренду [8, 11, 12].

Із постійним розвитком психофармакології та підвищенням стандартів якості надання сучасної допомоги психічно хворим практикуючий лікар-психіатр постійно стоїть перед вибором, який із наявних сучасних антипсихотичних препаратів призначити хворому. Перед лікарем стоїть велика відповідальність не тільки за результат лікування обраним препаратом, але і необхідність передбачити імовірні ризики виникнення побічних ефектів, прогнозованих та випадкових ускладнень терапії, що з великою ймовірністю впливатимуть на подальшу прихильність хворого до довготривалого прийому призначеного лікування. Керуючись сучасними стандартами терапії психічних розладів, лікар-психіатр має обрати певну стратегію в роботі з психічно хворим та зупинити свій вибір на препараті, який більш результативно вплине на клінічні прояви психопатологічного розладу та поліпшить або відновить якість життя хворого, його соціальне функціонування [2, 6, 8, 11].

Вищевикладене визначило актуальність цього дослідження, метою якого є порівняльна оцінка ефективності та безпеки препаратів Елідон (Рисперидон) і Солерон (Амісульприд) у терапії параноїдної шизофренії з переважно негативною симптоматикою.

Для досягнення поставленої мети, за умови інформованої згоди, з дотриманням принципів біоетики та деонтології, на базі Харківської обласної клінічної психіатричної лікарні № 3 було проведено комплексне обстеження 146 хворих, обох статей, у віці 18—60 років з встановленим діагнозом параноїдна шизофренія.

До моменту включення в дослідження пацієнти не менше 3 місяців отримували лікування нейролептиками (крім рисперидону і амісульприду), які приймали за схемою, при цьому динаміка психічного стану була незадовільною. Усі пацієнти були поділені на дві групи: I група — 73 хворих, які приймали Елідон, та II група — 73 хворих, які приймали Солерон.

Обстежені першої групи приймали Елідон за такою схемою: стартова доза 2,0 мг рисперидону на добу в один або 2 прийоми; з другого дня дозу підвищували додаванням 1 мг/добу не частіше ніж через кожні 24 години до 4,0 мг на добу; клінічний ефект препарату наставав, якщо хворий отримує від 2,0 до 4,0 мг рисперидону на добу.

Нейрохімічний механізм дії рисперидону характеризується його вибірковою впливом на такі ділянки мозку як-от мезолімбічний та мезокортикальні. Йому притаманна висока спорідненість до серотонінових 5-HT₂- та дофамінових D₂-рецепторів як селективного агоніста. Провідний антипсихотичний ефект рисперидону зумовлений блокадою дофамінових рецепторів в мезолімбічному тракті. Збалансований центральний антагонізм до серотоніну і дофаміну зменшує схильність до екстрапірамідних побічних ефектів. Завдяки тому, що в низьких терапевтичних дозах препарат практично не впливає на гіпоталамо-гіпофізарну, дофамінергічну та нігостріарну системи, суттєво мінімізу-

ється ризик виникнення небажаних нейроендокринних порушень та екстрапірамідних розладів. 5-HT₂-антагонізм, окрім редукції екстрапірамідної симптоматики, сприяє послабленню негативних симптомів у хворих на шизофренію і вважається найбільш вираженим у рисперидона порівняно з іншими антипсихотичними препаратами.

Хворі другої групи отримували Солерон за такою схемою: стартова доза 50,0 мг амісульприда на добу, з поступовою титрацією до 300,0 мг на добу; клінічний ефект препарату наставав, якщо хворий отримував від 100,0 до 300,0 мг амісульприду на добу.

Амісульприд належить до групи заміщених бензамідів. На відміну від рисперидону, амісульприд не блокує серотонінові рецептори. Крім того не має спорідненості до гістамінових H₁-, α-адренергічних і холінергічних рецепторів. Амісульприд не спричиняє каталепсії та не призводить до гіперчутливості дофамінових D₂-рецепторів після повторного лікування. Для амісульприду характерна швидка дисоціація від D₂-рецепторів, що також впливає на його клінічну ефективність. Терапевтичний ефект амісульприду розповсюджується не тільки на позитивні, негативні, але і на когнітивні та афективні симптоми. Проте треба зауважити, що вплив відбувається лише на ті з них, що пов'язані з дефіцитом дофамінової активності. Амісульприд демонструє антидепресивну дію завдяки антагонізму до 5-HT₂-рецепторів.

Його позитивний вплив на нейрокогнітивний дефіцит дозволяє поліпшити стан хворих з дефіцитарною симптоматикою. На відміну від більшості атипичних антипсихотиків, здатність амісульприду спричинити підвищення маси тіла є мінімальною. Гіперпролактинемія може розвиватися на тлі прийому великих доз препарату і є дозозалежною.

Основним методом дослідження був клініко-психопатологічний, який дозволив дослідити клініко-психопатологічні особливості обстежених хворих. Клініко-психопатологічне й клініко-анамнестичне дослідження включали структуроване інтерв'ю (із вивченням спадковості, впливу контекстуальних факторів на розвиток психічного захворювання) із застосуванням діагностично-дослідницьких критеріїв МКХ-10, «Оціночний перелік симптомів і глосарій для психічних розладів ВООЗ» (1994) (Модуль F2: психотичний синдром). З метою стандартизації оцінки клініко-психопатологічної симптоматики була використана «Кваліфікаційна шкала оцінки вираженості позитивних, негативних і загальних психопатологічних синдромів» PANSS.

Психодіагностичний метод був використаний для поглибленого вивчення соціального функціонування, що проводили за допомогою Психіатричної шкали інвалідності WHO/DAS (Disability assessment Scale) (WHO, 1988). Якість життя оцінювали за допомогою однойменного опитувальника, розробленого Н. Mezzich, Cohen, Ruiperez, Liu & Yoon (1999), у модифікації Н. О. Марути, 2004.

Залежно від провідного психопатологічного синдрому хворі були поділені на 4 клінічні групи: з апато-абулічним синдромом (20,6 % обстежених), галюцинаторно-параноїдним (25,2 %), депресивно-параноїдним (28,4 %) та параноїдним синдромом (25,8 %).

Як показали результати дослідження, для пацієнтів з галюцинаторно-параноїдним, депресивно-параноїдним та параноїдним синдромами провідними в клінічній картині були порушення струнності мислення, зниження і неадекватність емоцій, маячні ідеї, псевдогалюцинації; при апато-абулічному синдромокомплексі домінувала негативна симптоматика, хворі були байдужі до подій, що відбуваються навколо них, емоційно холодними.

Як показали результати дослідження, на фоні терапії в обох групах спостерігалися швидка редукція психопато-

логічної симптоматики, нормалізація емоціонального стану, стабілізація поведінки хворих, поліпшення когнітивних показників, підвищення психофізичної активності хворих, що дозволило розширити контакти з оточуючими, відновити звичний руховий режим, порівнянні в обох групах.

Встановлена висока результативність терапії щодо редукції негативної, продуктивної і загальнопсихопатологічної симптоматики у хворих на шизофренію, що підтверджувалась даними динамічного аналізу клініко-психопатологічних порушень за шкалою PANSS.

До початку терапії середній сумарний бал за позитивними шкалами PANSS складав в I групі — $26,1 \pm 4,1$; у II — $26,4 \pm 4,1$ бали; після завершення терапії — $6,7 \pm 1,5$ і $5,4 \pm 1,3$ бали, відповідно. До початку лікування середній сумарний бал за негативними шкалами PANSS складав в I групі — $25,3 \pm 3,9$; у II — $25,4 \pm 4,2$ бали; після завершення терапії — $7,6 \pm 1,1$ та $11,2 \pm 1,6$ балів, відповідно. Середній сумарний показник за шкалами загальнопсихопатологічних порушень до початку лікування складав в I групі — $52,1 \pm 9,1$; в II — $52,3 \pm 9,0$ балів; після завершення терапії — $17,7 \pm 2,9$ та $18,1 \pm 6,8$ балів, відповідно. Рівень вираженості загального бала за шкалою PANSS в I групі знизився на 67,1 %, в II — на 66,9 %.

Як показали результати вивчення соціального функціонування хворих на шизофренію на фоні проведеної терапії, рівень загальної поведінкової дисфункції у суспільстві в I групі поліпшився на 77,4 %; у II — на 76,2 %; дисфункція при виконанні соціальних ролей у суспільстві — на 74,1 % і 69,3 % відповідно; порушення функціонування пацієнтів у лікарні — в I групі на 73,7 %; у II — на 72,5 %; дисфункція модифікувальних чинників у хворих — на 72,5 % і 69,4 % відповідно.

У ході роботи з позиції триалогу було проведено оцінку якості життя хворих на шизофренію (за Н. О. Марутою, 2004). В усіх обстежених у загальній структурі якості життя на першому етапі обстеження найбільш проблемними визначені такі сфери: соціоемоційна підтримка, фізичне благополуччя та працездатність; самообслуговування та незалежність у діях, самореалізація, психологічне, емоційне благополуччя та загальне сприйняття якості життя — 11,6 %. Після проведення психоосвітніх заходів показник якості життя в основній групі за усіма шкалами підвищився на 40,2 %; у контрольній — на 27,7 %.

Слід зазначити, що в ході проведеного 12-тижневого курсу лікування препаратами Елідон і Солерон у жодного хворого не спостерігалось негативної динаміки психічного статусу, погіршення емоційного стану, погіршення когнітивних функцій.

В результаті дослідження було виявлено гарну переносимість препаратів, невисоку вираженість і частоту побічних ефектів, особливо щодо вищих психічних функцій. Побічні дії препарату спостерігалися у 5,7 % хворих в I групі (що приймали Елідон) і 5,8 % хворих у II групі (що приймали Солерон) і були дозозалежними. У жодному разі цей факт не призвів до відміни препарату. Усі випадки побічних ефектів можна вважати передбачуваними (типovими для цього класу препаратів) та такими, що загалом швидко проходять у разі подальшого лікування і доступні для швидкої корекції.

Отже, проведене дослідження показало високу ефективність застосування препаратів Елідон та Солерон в терапії параноїдної шизофренії з переважно негативною симптоматикою, що дозволяє поліпшити якість життя хворих. Щодо продуктивних психопатологічних симптомів, при використанні діапазону доз Елідона та Солерона загалом не виявлено достовірних різниць в ефективності

препаратів, але при наявності галюцинаторної симптоматики ефективнішим виявився Солерон. У разі домінування у хворих на шизофренію в структурі негативної симптоматики когнітивного дефіциту більш ефективним є Солерон, при апатії переважає ефективність Елідона.

Список літератури

1. Гурович, И. Я., Папушев О. О. Дифференциация подходов к изучению нарушений социального функционирования у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра и инструментарий для его оценки // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25 (2). С. 9—18.
2. Долішня, Н. І. Оптимістичний погляд на проблему шизофренії // *НейроNews психоневрологія і нейропсихіатрія*. 2009. №3 (14). С. 18—19.
3. Марута, Н. А. Проблемы раннего вмешательства в психоз: фармакологические и психосоциальные технологии // *Здоров'я України*. 2014. № 2 (29). С. 42—43.
4. Хаустова О. О. Використання атипичних нейролептиків у практичній діяльності сімейного лікаря // *НейроNews*. 2016. № 8 (82). С. 36—40.
5. Хаустова Е. А., Безшейко В. Г. Атипичные антипсихотики при шизофрении: эффективность, безопасность, стратегии лечения // *Там же*. 2014. № 1 (56).
6. Barkhof E., Meijer C. J., de Sonneville L. M. Interventions to improve adherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia — a review of the past decade // *Eur. Psychiatry*. 2012. Vol. 27. P. 9—18.
7. Clozapine use and relapses of substance use disorder among patients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders / [M. F. Brunette, R. E. Drake, H. Xie et al.] // *Schizophrenia Bulletin*. — 2006. № 32. P. 637—643.
8. Effect of olanzapine and risperidone on subjective well-being and craving for cannabis in patients with schizophrenia or related disorders: a double-blind randomized controlled trial / [L. J. van Nimwegen, L. de Haan, N. J. van Beveren et al.] // *Canadian Journal of Psychiatry*. 2008. № 53 (1). P. 400—405.
9. Olvares, J. Psychiatrist's awareness of adherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia: results from a survey conducted across Europe, the Middle East, and Africa // *Patient Preference Adherence*. 2013. № 7. P. 121—132.
10. Randomized comparison of olanzapine versus risperidone for the treatment of first-episode schizophrenia: 4-month outcomes / [D. G. Robinson, M. G. Woerner, B. Napolitano et al.] // *American Journal of Psychiatry*. 2006. № 163. P. 2096—2102.
11. The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia / [R. E. Drake, H. Xie, G. J. McHugo et al.] // *Schizophrenia Bulletin*. 2000. № 26. P. 441—449.
12. Substance use in a population-based clinic sample of people with first-episode psychosis / J. H. Barnett, U. Werners, S. M. Secher et al. // *Br J Psychiatry*. 2007. № 190 (1). P. 515—520.

Надійшла до редакції 04.04.2017 р.

КОЖИНА Ганна Михайлівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного медичного університету (ХНМУ), м. Харків, Україна

КОРОСТІЙ Володимир Іванович, доктор медичних наук, професор, професор кафедри психіатрії, наркології та медичної психології ХНМУ, м. Харків, Україна

СТРЕЛЬНИКОВА Ірина Миколаївна, кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри психіатрії, наркології та медичної психології ХНМУ, м. Харків, Україна

ЗЕЛЕНСЬКА Катерина Олексіївна, кандидат медичних наук, асистент кафедри психіатрії, наркології та медичної психології ХНМУ, м. Харків, Україна

KOZHNYNA Hanna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

KOROSTIY Volodymyr, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

STRELNKOVA Iryna, MD, PhD, Associate Professor, Lecturer of the Department of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

ZELENSKA Kateryna, MD, PhD, Assistant of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine