

Клинические аспекты применения амисульприда и галоперидола при стационарном лечении больных с шизофренией

Алтынбеков К.С.

Центр психического здоровья города Алматы, Республика Казахстан

Резюме. Исследование было направлено на сравнительное изучение препаратов амисульприд и галоперидол с целью определения значимых различий по параметрам клинической эффективности и безопасности лечения больных с шизофренией на этапе стационарного лечения. Клинико-психопатологически и психометрически обследовано 90 пациентов с шизофренией, 1 группа (n=45) получала амисульприд, 2 группа (n=45) получала галоперидол. В ходе исследования продемонстрированы статистически значимые результаты эффективности и безопасности амисульприда при лечении больных шизофренией.

Ключевые слова: I и II поколение нейролептиков, респондеры, терапия больных шизофренией.

Clinical aspects for the treatment of the amisulpride and haloperidol in inpatient treatment of patients with schizophrenia

Altynbekov K.S.

Center of mental health of Almaty, Kazakhstan

Summary. This trial was directed at a comparative study of efficacy of the drugs amisulpride and haloperidol with determination of significant differences by parameters of clinical efficacy and safety in the of hospital treatment stage. Clinical-psychopathological and psychometrical were explore 90 patients with schizophrenia (group 1 (45 patients) received amisulpride, group 2 (45 patients) received haloperidol). During research was evidence of a statistical significant difference between the groups by parameters of efficacy and safety amisulpride in the treatment patients with schizophrenia.

Key words: I and II generation antipsychotics, responders, therapy patients with schizophrenia.

В настоящее время шизофрения рассматривается как прогрессивное заболевание с неблагоприятным исходом, что отражается в стадийной модели шизофрении [7]. Наиболее частый возраст начала заболевания шизофренией — 25 лет и ранее у мужчин и 25–35 лет — у женщин [5]. Это приводит к наиболее выраженным клиническим и поведенческим нарушениям больных шизофренией, нарушениям их социальной адаптации и особенностям терапии [2–4]. Антипсихотическая терапия первого поколения нейролептиков была эффективна преимущественно в отношении позитивной симптоматики.

В этой связи, оптимизация подходов к раннему началу терапии, длительной профилактике рецидивов у больных шизофренией является актуальной задачей психиатрической службы Республики Казахстан.

Новые препараты для лечения шизофрении должны обладать доказанной эффективностью в отношении купирования позитивной и негативной симптоматики и хорошей переносимостью с относительно благоприятным профилем побочных эффектов терапии, а также повышать качество жизни больных и улучшать когнитивное функционирование.

Появление на фармацевтическом рынке Казахстана нового представителя атипичных нейролептиков (амисульприда) расширило терапевтические

возможности в терапии пациентов с первичными негативными симптомами шизофрении [1, 6].

С учетом вышеизложенного, целью исследования было определение эффективности и безопасности препаратов амисульприд и галоперидол в условиях стационарного лечения больных шизофренией.

Материалы и методы

Исследование выполнялось в соответствии с протоколом, этическими принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, требованиями Надлежащей Клинической Практики (ICH GCP) и регламентировалось действующим законодательством Республики Казахстан. Протокол исследования был предварительно одобрен Локальной этической комиссией **Республиканского научно-практического центра психиатрии, психотерапии и наркологии** Министерства Здравоохранения Республики **Казахстан** (РНПЦ ППН) (протокол № 1-КИ от 08.04.2008).

Исследование носило прикладной характер, являлось малоинвазивным и не предусматривало дополнительной нагрузки на пациентов, так как оба препарата назначались в обычных терапевтических дозировках, согласно зарегистрированным показаниям. Методами исследования являлись клинико-психопатологический, клинико-инструментальный, с использованием

шкалы PANSS, клинической регистрацией нежелательных явлений терапии, что обеспечивало безопасность в исследовании. Длительность исследования составила 8 недель, оценка исследуемых параметров с использованием шкалы PANSS проводилась каждую неделю. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica-6.0, статистически значимым считался уровень $p < 0,05$.

Объектом исследования являлись 90 больных с диагнозом шизофрения в возрасте от 20 до 60 лет. В группе больных, принимавших амисульприд ($n=45$), средний возраст заболевания составил $37,0 \pm 4,0$ лет, длительность заболевания до года выявлена у 12 пациентов (26,7%), в течение 1–5 лет — у 18 пациентов (40,0%), более 5 лет — у 15 пациентов (33,3%). В группе больных, принимавших галоперидол ($n=45$), средний возраст заболевания составил $39,0 \pm 5,0$ лет, длительность заболевания до года обнаружена у 14 пациентов (31,1%), в течение 1–5 лет — у 19 пациентов (42,2%), более 5 лет — у 12 пациентов (26,7%).

Пациенты были госпитализированы в РНПЦ ППН в период 2013–2014 гг. Среди обследованных было 48 мужчин (53,3%) и 42 женщины (46,7%).

Критерии включения в исследование:

Диагноз «шизофрения» (установленный в соответствии с критериями МКБ-10).

Общий балл по шкале PANSS не менее 70.

Критериями исключения являлись:

1. Прием нейролептической терапии менее чем за неделю до поступления в стационар.
2. Индивидуальная непереносимость амисульприда и галоперидола.
3. Беременность и период лактации у женщин.
4. Наличие хронических соматических и неврологических расстройств в стадии суб- и декомпенсации.

Основным параметром оценки эффективности сравниваемых препаратов послужило изменение общего балла по шкале PANSS, полученного на сроке лечения 8 недель, по сравнению с исходной оценкой на 0 неделе. Дополнительные параметры оценки основывались на изменении общего балла по шкале PANSS в конце 1, 2, 3, 5, 6 и 7 недель по сравнению с исходной оценкой. Предшествующей терапией считался прием препарата, принимаемого до начала приема исследуемого препарата. Сопутствующей терапией считался прием препарата, принимаемого с первым приемом исследуемого препарата. В нашем исследовании при бессоннице разрешалось применение золпидема (до 10 мг/сут), залеплона (до 20 мг/сут), зопиклона (до 7,5 мг/сут). Прием других психотропных препаратов являлся запрещенным в качестве сопутствующей терапии.

В зависимости от варианта течения заболевания были выделены 3 подгруппы пациентов. 1-я подгруппа ($n = 20$, 22,2%) — непрерывно-прогредиентное течение. В данной подгруппе в 12 случаях наблюдалось постепенно развитие шизофренического процесса от паранойального этапа к параноидному с манифестацией развернутых

проявлений синдрома Кандинского-Клерамбо и нарастанием негативной симптоматики. При этом в 4-х случаях отмечались отчетливые кататонические включения, не достигавшие уровня завершеного симптомокомплекса. Госпитализация пациентов была обусловлена проявлением психотической симптоматики в виде синдрома психического автоматизма, парафренических и кататонических проявлений, хронологически связанных с несоблюдением режима терапии антипсихотическими препаратами. Для пациентов был характерен низкий удельный вес клинически очерченных аффективных (маниакальных и депрессивных) нарушений. У 8 пациентов наблюдались дезорганизация мышления, эмоциональная неадекватность, бродяжничество, нелепый, паралогичный характер высказываний, определявшие картину заболевания на всем ее протяжении, за фасадом которых выявлялись отчетливые негативные нарушения.

2-я подгруппа ($n=40$ пациентов, 44,5%) — приступообразно-прогредиентное течение заболевания. В этой группе на начальных периодах заболевания отмечались циклотимоподобные колебания настроения. В последующих приступах к аффективным нарушениям присоединялись галлюцинаторно-параноидные проявления, эпизодические включения синдрома Кандинского-Клерамбо. На момент включения в обследование в клинической картине выявлялись депрессивно-параноидный синдром со статичными позами, избеганием незнакомой обстановки, предметов и аффективно-бредовыми нарушениями.

В 3-й подгруппе ($n = 30$, 33,3%) на момент обследования наблюдался первый эпизод заболевания, протекавший по типу аффективно-бредового приступа. На начальном этапе были характерны сверхценные опасения, граничащие с бредом отношения. Этап бредового аффекта возникал после длительной бессонницы и характеризовался появлением страха и тревоги, при этом высказывания больных утрачивали свойства сверхценных опасений и стремлений, характерных для начального этапа, и приобретали бредовой характер.

Результаты и обсуждение

По результатам исследования клинической эффективности пациенты были распределены в 2 группы (рис. 1).

В группу респондеров (снижение общего балла по шкале PANSS более чем на 30%) вошли 46 больных, в частности, 20 пациентов (43%) с приступообразно-прогредиентным течением, 21 пациент (46%) с аффективно-бредовым приступом и 5 пациентов (11%) с непрерывно-прогредиентным течением заболевания. Из них получали амисульприд 31 пациент (67%); галоперидол — 15 пациентов (33%).

На рисунке 2 представлена динамика общего балла по шкале PANSS у пациентов с положительными результатами терапии, получавших различные препараты.

Исследования

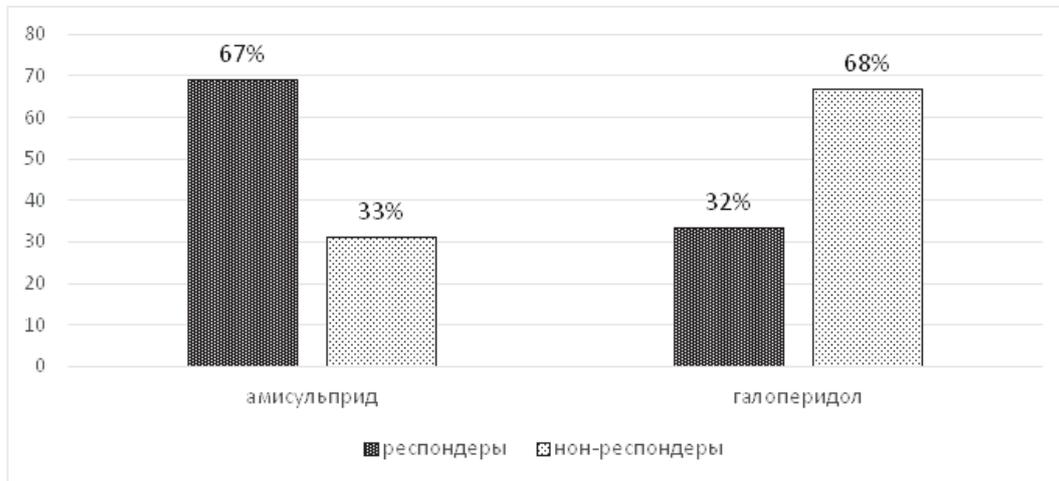


Рис. 1. Распределение респондеров и нон-респондеров в исследовательских группах

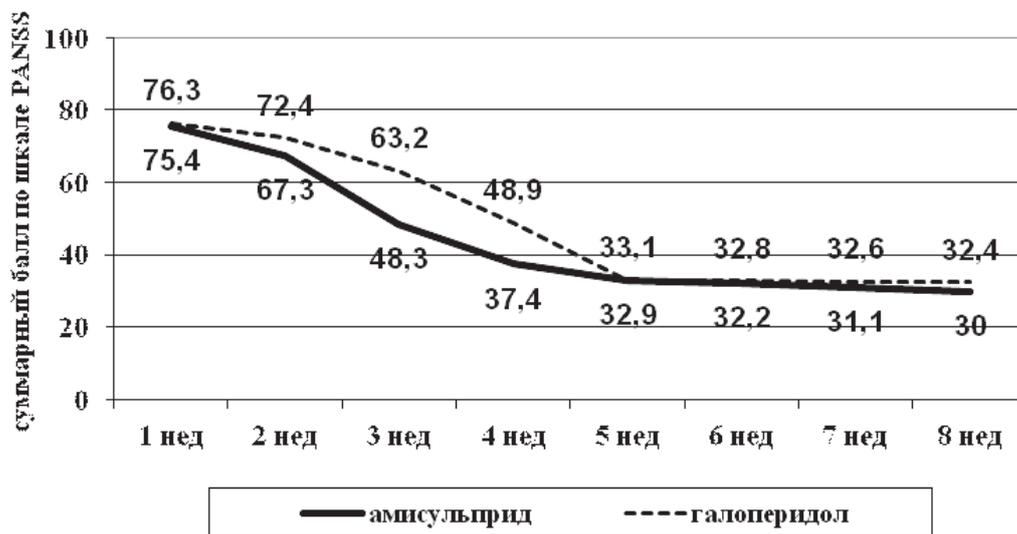


Рис. 2. Динамика общего балла по шкале PANSS в изучаемых группах

У пациентов-респондеров, получавших ами- сульприд (средняя дозировка 800,0 мг/сут, 31 па- циент), к середине второй недели терапии наблю- далось клиническое улучшение состояния, реги- стрируемое, в том числе, по шкале PANSS (средний балл на момент начала исследования $75,4 \pm 4,0$). После недельного «латентного» периода отмеча- лось уменьшение аффективной напряженности, конфликтности, страха, поведение становилось более упорядоченным. Редукция галлюцинаторно- бредовых расстройств, явлений психического ав- томатизма, уменьшение загруженности болезнен- ными переживаниями проявлялась к началу 3 не- дели (средний балл PANSS $48,3 \pm 4,1$; $p = 0,001$). Постепенно нивелировались продуктивные пси- хотические проявления (нарушалась целостность синдромальной картины с гармоничной редукцией галлюцинаций, бреда, идей величия, психомо- торного возбуждения и аффективной заряженно- сти), улучшался сон, уменьшались проявления не-

гативистичности. К началу 4-й недели более поло- вины пациентов ($n = 17$) были включены в число респондеров. В последующем, на 5-й и последу- ющих неделях продолжалась гармоничная редук- ция психопатологической симптоматики, и к се- редине 7-й недели в 26 случаях (из 31 пациента, 83,9%) можно было говорить о формировании ме- дикаментозной ремиссии. У остальных пациентов формирование ремиссии происходило к концу 2 месяца терапии. В целом, у пациентов, прини- мавших амисульприд, наблюдалась плавное и не- уклонное снижение остроты психотической сим- птоматики.

Клиническая картина пациентов-респондеров, принимавших галоперидол (до 20,0 мг/сут), меня- лась несколько иначе (средний балл PANSS на мо- мент начала исследования $76,3 \pm 4,9$). У большин- ства пациентов (77,8%) в первые дни после на- чала инъекционного приема препарата развивал- ся первичный седативный эффект. Больные были

заторможены, продолжали высказывать бредовые идеи, сохранялась выраженная подозрительность, однако аффективная напряженность практически не выявлялась, поведение характеризовалось, в целом, упорядоченностью. К середине 2-й недели больных переводили на пероральный прием препарата (средний балл PANSS $72,4 \pm 4,1$). К середине 3 недели отмечался распад бредовых систем, сопровождавшийся некоторым увеличением активности, продуктивной деятельности, стремление к соблюдению «психической дистанции» между собой и окружающей действительностью. К 5 неделе 53,3% ($n = 8$) пациентов было включено в число респондеров. В последующем положительные изменения психического состояния носили не столь выраженный характер, и к концу исследования в 5 случаях можно было говорить о формировании полноценной ремиссии, а у 10 пациентов состояние квалифицировалось как нестабильная ремиссия (тип С по М.Я. Серейскому).

Таким образом, были получены статистически достоверные различия на 2–4 неделе терапии амисульпридом и галоперидолом, дальше наблюдался сходный профиль без статистически достоверных различий.

В группу нон-респондеров вошли 44 пациента. Из них получали амисульприд 14 пациентов (32%), галоперидол — 30 пациентов (68%) ($p < 0,001$). Следует отметить, что все пациенты этой группы страдали психическим расстройством более 5 лет.

У пациентов-нореспондеров, получавших амисульприд, на протяжении 2 недель не наблюдалось видимых улучшений состояния. Повышение суточной дозы до 1000,0 мг/сут также не принесло существенных изменений. Средний балл по шкале PANSS у пациентов, принимавших амисульприд, составлял $77,3 \pm 4,9$ и на протяжении трех недель снижался до $73,7 \pm 4,4$ балла ($p < 0,05$). Следует отметить, что 10 из 14 пациентов (71,4%), получавших амисульприд, страдали гебефренической формой шизофрении. У остальных пациентов в структуре клинической картины выявлялись отчётливые идеи отношения и воздействия с кататоническими включениями, ассоциативные шперрунги, обнаруживаемые в ходе психиатрического интервью.

В подгруппе пациентов-нореспондеров, принимавших галоперидол (средняя дозировка 20 мг/сут), на фоне терапии отмечалась выраженная сонливость, однако инцизивное (антипсихотическое) действие нейролептика не обнаруживалось. Переход с инъекционных форм введения галоперидола на пероральный также не обуславливал качественных изменений в состоянии пациентов, после чего галоперидол сменялся на другой нейролептик. У данной группы пациентов выявлялись гебефреническая форма шизофрении (5

случаев, 17%) и параноидная форма (25 случаев, 83%).

Результаты мониторинга побочных эффектов при терапии амисульпридом не выявили клинически значимых нарушений, за исключением расстройства желудочно-кишечного тракта (1 пациент; 7,1%) на начальных этапах терапии. Субъективная оценка больным своего состояния, а также результаты клинико-лабораторного и клинико-инструментального обследования пациентов не выявляли данных, указывающих на наличие нежелательных эффектов терапии. Побочные эффекты галоперидола были представлены более заметно. В 14 случаях (46,7%) в первые дни был зарегистрирован острый экстрапирамидный синдром, требовавший незамедлительного купирования, в последующие дни у 7 (23,3%) пациентов эпизодически отмечались акатизия, сердечно-сосудистые нарушения, купирующиеся симптоматической терапией, однако, влияющие на качество жизни пациентов.

Заключение. Таким образом, полученные результаты применения амисульприда при лечении острых психотических эпизодов в рамках шизофрении позволяют говорить о хорошей эффективности препарата в 67% случаев (из общего числа пациентов, принимавших данный препарат). Вместе с тем, распределение пациентов по уровню эффективности терапии указывает, что наибольший антипсихотический эффект нейролептик оказывает на состояния, в структуре которых, наряду с галлюцинаторным и бредовыми проявлениями, отмечаются очерченные аффективные расстройства, а также на первые острые психотические эпизоды шизофрении. Необходимо отметить высокую эффективность данного препарата в случае давности заболевания менее 5 лет. В этих случаях наблюдалась достаточно быстрая гармоничная редукция психотических расстройств (а также аффективной уплощенности, волевых нарушений), фиксируемая как клинически, так и по динамике показателей шкалы PANSS.

Сравнение терапии галоперидолом и амисульпридом показывает преимущества последнего как по эффективности (количество респондеров), так и по профилю переносимости и безопасности (низкая частота побочных явлений), которые дают основания рекомендовать его в качестве препарата выбора для лечения стационарного контингента больных с шизофренией. Полученные данные указывают на необходимость дифференцированного подхода к назначению терапии с учетом психопатологической картины состояния пациентов, а также обуславливают продолжение исследований, направленных на дальнейшее уточнение показаний для эффективного применения новых препаратов.

Литература

1. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Купирующая и поддерживающая терапия шизофрении солианом (амисульпридом) // Социальная и клиническая психиатрия. — 2009. — Т. 19. — № 4. — С. 65–73.
2. Незнанов Н.Г., Иванов М.В. Роль пролонгированных лекарственных форм в улучшении клинической картины и социальной адаптации пациентов с диагнозом шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2012. — № 3. — С. 19–24.
3. Семке А.В., Ветлугина Т.П., Рахмазова Л.Д. и др. Биологические и клиникосоциальные механизмы развития шизофрении (итоги комплексной темы НИР ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, 2009–2012 гг.) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2013. — № 4 (79). — С. 18–26.
4. Семке А.В., Рахмазова Л.Д., Лобачева О.А. и др. Клинические и биологические факторы формирования адаптации больных шизофренией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2006. — № 3. — С. 17–21.
5. Buchanan R.W., Carpenter W.T. Concept of schizophrenia // Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th edn) / B.J. Sadock & V.A. Sadock (Eds.). — Lippincott: Williams & Wilkins — 2005. — P. 1329.
6. Loo H., Poirier-Littre M.F., Theron M. et al. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia // Br. J. Psychiatry. — 1997. — Vol. 170. — P. 18–22.
7. McGorry P.D., Allot K., Jackson H.J. Diagnosis and the staging model of psychosis // The recognition and management of early psychosis / H.J. Jackson, P.D. McGorry (Eds.). — Cambridge University Press. — 2010. — P. 17–27.

References

1. Avedisova A.S., Ahapkin R.V. Kupirujushhaja i podderzhivajushhaja terapija shizofrenii solianom (amisul'pridom) // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. — 2009. — T. 19. — № 4. — P. 65–73. (In rus.)
2. Neznanov N.G., Ivanov M.V. Rol' prolongirovannyh lekarstvennyh form v uluchshe-nii klinicheskoy kartiny i social'noj adaptacii pacientov s diagnozom shizofrenii // Psihiatrija i psihofarmakoterapija. — 2012. — № 3. — P. 19–24. (In rus.)
3. Semke A.V., Vetlugina T.P., Rahmazova L.D. i dr. Biologicheskie i klinikosocial'nye mehanizmy razvitija shizofrenii (itogi kompleksnoj temy NIR FGBU «NIIPZ» SO RAMN, 2009–2012 gg.) // Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii. — 2013. — № 4. — P. 18–26. (In rus.)
4. Semke A.V., Rahmazova L.D., Lobacheva O.A. i dr. Klinicheskie i biologicheskie faktory formirovanija adaptacii bol'nyh shizofreniej // Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii. — 2006. — № 3. — P. 17–21. (In rus.)
5. Buchanan R.W., Carpenter W.T. Concept of schizophrenia // Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th edn) / B.J. Sadock & V.A. Sadock (Eds.). — Lippincott: Williams & Wilkins. — 2005. — P. 1329.
6. Loo H., Poirier-Littre M.F., Theron M. et al. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia // Br. J. Psychiatry. — 1997. — Vol. 170. — P. 18–22.
7. McGorry P.D., Allot K., Jackson H.J. Diagnosis and the staging model of psychosis // The recognition and management of early psychosis / H.J. Jackson, P.D. McGorry (Eds.). — Cambridge University Press. — 2010. — P. 17–27.

Сведения об авторе

Алтынбеков Куаныш Сагатович — к.м.н., директор Центра психического здоровья города Алматы, Республика Казахстан. E-mail: kuanysh_altyn@mail.ru