

УДК: 616.895.8-08:615.038

Г. Е. БАЙКЕШЕВА

**ФАРМАКОТЕРАПИЯ ШИЗОФРЕНИИ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА**

*(Алматинский государственный институт усовершенствования врачей.  
Кафедра клинической фармакологии)*

Целью исследования являлся фармакологический анализ клинической практики применения лекарственных средств в лечении шизофрении. Данное исследование связано с необходимостью определения соотношения пользы и риска при применении лекарственных средств в реальной клинической практике.

Шизофрения – хроническое психическое заболевание, характеризующееся сочетанием продуктивной и негативной симптоматики, поведенческих и когнитивных нарушений. В соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) выделяют следующие формы шизофрении: параноидную, гебефреническую, кататоническую, недифференцированную и простую. По данным ВОЗ, распространенность шизофрении в общей популяции составляет примерно 1%, преимущественная заболеваемость у лиц наиболее трудоспособного возраста (21-27 лет) [1]. Расходы на лечение шизофрении в экономически развитых странах составляют 1,5-3% [2]. «Стоимость» шизофрении в Великобритании 2,6 миллиарда фунтов в год, для Канады 2,35 миллиарда в год. Шизофрения является одной из основных причин, приводящих к инвалидности. В связи с высокой распространенностью и влиянием шизофрении на качество жизни больных грамотная антипсихотическая терапия является актуальной.

В Республике Казахстан показатели первичной заболеваемости шизофренией на 100 тыс. населения в 2006 году составляли 9,3; в 2007 году – 7,6. В г. Алматы показатель первичной заболеваемости на 100 тыс. населения – 12,1 в 2006 г., в 2007 г. – 9,5. Контингент больных шизофренией в республике Казахстан по данным психоневрологических учреждений на 100 тыс. населения в 2006 г. – 272,7; в 2007 г. – 266,9. В г. Алматы на 100 тыс. населения контингент больных шизофренией составлял в 2006 г. – 345,1; в 2007 г. – 334,5 [3].

Потребность в фармакоэпидемиологическом исследовании возникает после регистрации лекарственных средств и связана с необходимостью определения соотношения пользы и риска

при применении лекарственных средств в реальной клинической практике. Антипсихотические средства составляют одну из главных групп современных психотропных средств и занимают центральное место в клинической психофармакологии.

Нейролептики, применяемые в наше время, делятся на два основных класса: классические (типичные) и атипичные. Антипсихотическое действие классических нейролептиков связано с блокадой дофаминовых D2 рецепторов (более 70%) в нигростриальной системе мозга. Блокада D2-рецепторов служит причиной развития антипсихотического и вторичного седативного эффектов, а также экстрапирамидных побочных явлений. Другими клиническими проявлениями блокады этого типа рецепторов служат анальгезирующее и антиэмитическое действие нейролептиков (уменьшение тошноты, рвоты в результате угнетения рвотного центра), а также снижение гормона роста и увеличение выработки пролактина (нейроэндокринные побочные эффекты, галакторея и нарушения менструального цикла). Они достаточно эффективны к терапии позитивных симптомов (бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение, аффективные и кататонические расстройства, агрессивность и т.д.). Негативные симптомы относительно резистентны к терапии типичными антипсихотическими препаратами. Способность классических нейролептиков вызывать экстрапирамидные расстройства возрастает с известной закономерностью от алифатических к пиперазиновым производным фенотиазина и к бутирофенонам. При этом изменяется характер экстрапирамидных побочных эффектов – от акинетико-ригидного синдрома к гиперкинетическому и дискинетическому синдрому [4].

Появление нового поколения антипсихотических средств – атипичных нейролептиков, значительно расширяет возможности терапии. Препараты этой группы воздействуют преимущественно на дофаминовый и серотониновый механизмы патогенеза заболевания. В настоящее время атипичные нейролептики обладают избирательностью действия по отношению к мезолимбической и мезокортикальной дофаминергической системе мозга и менее выраженным влиянием на нигростриарную систему, поэтому реже вызывают побочные явления. Новое поколение антипсихотических препаратов в большей степени блокирует серотониновые 5HT-рецепторы, чем D2-рецепторы, хотя традиционные нейролептики, например хлорпромазин и хлорпротиксен, также больше связываются с 5HT-рецепторами, а такие атипичные антипсихотики, как кветиапин и амисульприд являются крайне слабыми блокаторами серотониновых рецепторов. Серотониновые рецепторы второго типа представлены в лобной коре. В различных отделах мозга серотониновая система оказывает модулирующее влияние на дофаминергические структуры. В мезокортикальной области серотонин угнетает высвобождение дофамина, соответственно блокада постсинаптических серотониновых рецепторов ведет к увеличению содержания дофамина [5, 6]. При оценке действия атипичных антипсихотиков на негативную симптоматику у больных шизофренией важно различать первичную (собственно дефицитарную) и вторичную негативную симптоматику, связанную с продуктивными (галлюцинаторно-бредовыми) расстройствами, депрессией, экстрапирамидными побочными эффектами. Традиционные нейролептики могут усиливать последнюю, а атипичные антипсихотики достаточно быстро ее редуцируют. Наиболее эффективные данные имеются в отношении амисульприда [7, 8]. Атипичные нейролептики обладают дозозависимым эффектом в плане влияния на развитие экстрапирамидных расстройств. В среднетерапевтических дозах респеридон и оланзапин вызывают появление экстрапирамидных синдромов (ЭПС). По мере увеличения дозировок (рисперидон более 6 мг/сут и оланзапин более 10 мг/сут) частота развития экстрапирамидных побочных эффектов превышает плацебо, но в меньшей степени, чем при назначении галоперидола [9].

Способность блокировать постсинаптические дофаминергические рецепторы с компенсаторным усилением синтеза и метаболизма дофамина, что подтверждается повышенным содержанием главного продукта распада дофамина – гомованилиновой кислоты в биологических жидкостях, является общим биохимическим действием всех нейролептиков. Кроме дофаминблокирующего, антисеротонинергического, холинолитического и антигистаминного эффектов, большинство нейролептиков обладают адренолитическими свойствами, т.е. блокируют как центральные, так и периферические  $\alpha 1$ -адренорецепторы. Такие препараты, как хлорпромазин и хлорпротиксен, активно блокирующие эти рецепторы, оказывают выраженный седативный эффект. Кроме того, это действие ответственно за развитие гипотензивных и других нейровегетативных побочных эффектов (тахикардия, головокружение и т. д.), а также усиление антигипертензивного эффекта адреноблокаторов [10]. Традиционные нейролептики различаются между собой по уровню клинически эффективной дозировки и частоте побочных эффектов (утверждение американской психиатрической школы, считающей, что все нейролептики взаимозаменяемы в соответствии с хлорпромазиновыми эквивалентами и качественно не отличаются друг от друга по клинической эффективности). Наиболее мощные нейролептики чаще вызывают ЭПС, а менее мощные – седативный эффект, ортостатическую гипотензию и холинолитические побочные эффекты. Например, 8 мг галоперидола и 400 мг хлорпромазина эквивалентны в отношении антипсихотической эффективности. Однако у больного, принимающего галоперидол, существует большая вероятность развития экстрапирамидных симптомов, а у больного, получающего хлорпромазин, вероятнее появление седативного эффекта и ортостатической гипотензии. Атипичные нейролептики намного реже вызывают ЭПС, но все они могут вызывать седацию, ортостатическую гипотензию, и все, кроме зипразидона, способствуют увеличению массы тела (особенно клозапин и оланзапин). Среди всех атипичных нейролептиков рисперидон чаще других вызывает повышение пролактина в плазме крови. Атипичные нейролептики могут вызывать ряд нейроэндокринных сдвигов. Среди них наблюдают галакторею, нарушения менструального цикла,

сексуальные расстройства, повышение массы тела, нарушение толерантности к глюкозе, а также изменение функции щитовидной железы [11].

Подбор дозы для пациентов является индивидуальным и зависит от многих обстоятельств, таких как опыт приема нейролептика, в прошлом, индивидуальная переносимость, резидуальная недостаточность и др. Для каждого пациента существует индивидуальная «идеальная доза», а появление экстрапирамидальных побочных эффектов свидетельствует о том, что доза превышает идеальную [12].

У некоторых групп больных следует избегать назначения определенных препаратов вследствие их токсичных эффектов. Пациентам с выраженными суицидальными намерениями нежелательно назначение тиоридазина, мезоридазина или пимозиды, так как эти препараты при передозировке могут быть кардиотоксичны. Больным, у которых диагностирована глаукома, заболевания предстательной железы или имеются другие противопоказания к применению антихолинергических средств (например, сопутствующий прием

других препаратов с антихолинергическими свойствами, таких как трициклические антидепрессанты), не следует назначать низкопотентные нейролептики с антихолинергическими свойствами, особенно тиоридазин. Клозапин можно назначать больным, хорошо соблюдающим режим терапии, так как его применение требует еженедельного контроля картины крови (развитие агранулоцитоза, эозинофилии).

**Цель:** фармакологический анализ клинической практики применения лекарственных средств при шизофрении.

**Материалы и методы:** проведен фармакоэпидемиологический анализ назначений антипсихотических препаратов пациентам с шизофренией за период 2005 – 2007 гг. Ретроспективно изучено и проанализировано 292 истории болезни (с диагнозами по МКБ-10 F20.0, F20.01, F20.02, F20.03, F23.1, F20.6). В 2005 г. – 92 истории болезни, 2006 г. – 108, 2007 г. – 92 истории.

Сбор данных проводился в соответствии с руководствами ВОЗ с использованием понятия «индикатор качества».

Диагноз больных	2005 г.		2006 г.		2007 г.	
	м	ж	м	Ж	м	ж
<b>F 20.0</b>						
До 20лет	1	1				
20-40лет	4	8	4	3		
40-60лет						
<b>F 20.01</b>						
До 20лет		1	2			
20-40лет	5	1	1	2	2	2
40-60лет		1	1			1
<b>F 20.02</b>						
До 20лет	4	2		1		1
20-40лет	26	17	30	24	26	30
40-60лет	1	6	6	14	5	7
<b>F 20.03</b>						
До 20лет						1
20-40лет	1	2	1	3	3	1
40-60лет		1		1	1	1
<b>F 23.1</b>						
До 20лет			2		2	1
20-40лет	2	3	1	6	2	4
40-60лет		1				2
<b>F 20.6</b>						
До 20лет	2	1				
20-40лет				1		
40-60лет						
<b>F20.21</b>						
До 20лет			1			
20-40лет	1		2	2		
40-60лет						

**Обсуждение:** в результате исследования назначений за 2005 – 2007 гг. выявлено следующее. В 2005 г. общее количество назначений составило 614 препаратов, всего наименований лекарственных средств (ЛС) – 72, из них наиболее часто назначаемых 20 препаратов, что составляет 80,3% (485 назначений) (табл. №1). Нейролептики первого поколения составляли 32,57%

(158 назначений из 485), второго поколения 21,85% (106 назначений из 485).

В 2006г. всего назначений 705, наименований ЛС-57, из них 84,3% (575 назначений) приходится на 20 наиболее часто назначаемых наименований ЛС (табл. №2). Нейролептики первого поколения составляют 40,34% (232 назначений из 575), второго 19,13% (110 назначений из 575).

Таблица 1

№	Наиболее часто назначаемые ЛС за 2005 год			
	Название ЛС	Число назначений	%	CUM%
		в год		
1.	Тригексифинидил	71	11,6	11,6
2.	Галоперидол	57	9,3	20,9
3.	Клозапин	50	8,1	29,0
4.	Полиперидон	44	7,2	36,2
5.	Хлорпромазин	43	7,0	43,2
6.	Диазепам	42	6,8	50,0
7.	Амитриптилин	34	5,5	55,6
8.	Трифлуоперазин	32	5,2	60,8
9.	Вит В1	21	3,4	64,2
10.	Вит В6	20	3,3	67,5
11.	Рисполепт конста	12	2,0	69,4
12.	Лития карбонат	11	1,8	71,2
13.	Глюкоза5%	10	1,6	72,8
14.	Левомепромазин	9	1,5	75,9
15.	Пирацетам	7	1,1	77,1
16.	Оланзапин	2	0,3	78,2
17.	Кофеин	6	1,0	80,3
18.	Вальпроевая кислота	6	1,0	80,3
19.	Тиоридазин	5	0,8	82,9
20.	Хлорпротиксен	3	0,5	83,7

Таблица 2

№	Наиболее часто назначаемые ЛС за 2006год			
	Название ЛС	Число назначений в год	%	Cum%
1.	Тригексифинидил	71	10,07	10,1
2.	Галоперидол	65	9,21	19,3
3.	Хлорпромазин	63	8,9	28,2
4.	Полиперидон	44	6,24	34,2
5.	Диазепам	43	6,02	40,6
6.	Клозапин	40	5,67	46,2
7.	Амитриптилин	36	5,1	51,3
8.	Левомепромазин	28	3,97	55,3
9.	Фезам	25	3,54	58,9
10.	Кордиамин	21	2,97	61,8
11.	Депакин хроно	18	2,55	64,2
12.	Трифлуоперазин	17	2,41	66,8
13.	Пирацетам	16	2,2	69,1
14.	Галоперидол-деканоат	15	2,1	71,2
15.	Конвулексе	14	1,98	73,2
16.	Клозапин	13	1,84	75
17.	Оланзапин	13	1,84	76,9
18.	Флуфеназин	12	1,7	78,6
19.	Вит В6	12	1,7	80,3
20.	Флуоксетин	9	1,27	84,3

Таблица 3

№	Наиболее часто назначаемые ЛС за 2007 г.			
	Название ЛС	Число назначений в год	%	Cum%
1.	Тригексифенидил	78	14,57	14,6
2.	Галоперидол	41	7,66	22,2
3.	Хлорпромазин	40	7,47	29,7
4.	Полиперидон	40	7,47	37,2
5.	Клозапин	35	6,54	43,7
6.	Диазепам	33	6,16	49,9
7.	Левомепромазин	25	4,67	54,6
8.	Солиан	19	3,55	58,1
9.	Флуфеназин	16	2,99	61,1
10.	Амитриптилин	15	2,80	63,9
11.	Трифлуоперазин	15	2,80	66,7
12.	Сероквель	14	2,61	69,3
13.	Галоперидол-деканоат	14	2,61	72,0
14.	Ламитор	14	2,61	74,6
15.	Флуоксетин	10	1,86	76,4
16.	Венлафаксин	9	1,68	78,1
17.	Литосан	9	1,68	79,8
18.	Тиоридазин	8	1,49	81,3
19.	Алпрозолам	7	1,30	82,6
20.	Рисполепт конста	6	1,12	83,7

Выраженное гипноседативное действие нейролептиков первого поколения (наличие тормозного компонента, вялость, моторная заторможенность, пассивность, апатическое состояние) корригировалось назначением парацетама (фезама) 41 назначений в 2006 году (7,13%) – данное назначение ноотропов необосновано, т.к. гипноседативный эффект и есть желаемая цель терапии. Однако практика применения парацетама практикуется и популярна в странах СНГ. С целью седации, купирования психомоторных возбуждений назначался диазепам в 2005 г. – 42 (8,65%), 2006 г. – 43 (7,47%), 2007 г. – 33 (7,36%) назначений.

У психических больных может наблюдаться недостаточное поступление витаминов группы В с пищей на фоне депрессии и голодания. Поэтому в определенных ситуациях назначение витаминных препаратов оправдано, так как они могут существенно улучшить течение биохимических процессов в головном мозге. К сожалению, в большинстве случаев витамины назначаются необоснованно и неправильно. Некоторые витамины конкурируют друг с другом. Например, витамин В1, также как и витамин В6, включается в обмен только после того, как присоединит в печени фосфорный остаток. Попадая в печень, эти витамины начинают конкурировать друг с

другом за фосфорные остатки, а это ослабляет их действие. Витамины в 2005 г. В1, В6 составляют 42 назначения (8,65%), а в 2006 г. витамин В6 – 12 назначений (2,08%).

В 2007 г. всего назначений 535, количество названий ЛС – 57, из них 20 наиболее назначаемых составляют 83,7% (448 назначений) (табл. 3). Нейролептики первого поколения 39,73% (178 назначений из 448), второго поколения 21,20% (95 назначений из 448).

Коррекция нейролептических экстрапирамидных симптомов проводилась назначением тригексифенидила (циклодола), в 2005 г. составляет 71 (14,6% из 485 назначений), в 2006 г. – 71 (12,3% из 575 назначений), 2007 г. – 78 (17,4% из 448 назначений). По частоте назначений за три года тригексифенидил занимает первое место и коррелирует (коэффициент корреляции 0,9) с процентом назначений нейролептиков I поколения, что указывает на наличие побочных эффектов. Кроме того, сами антипаркинсонические препараты могут способствовать развитию поздней дискинезии и ухудшать ее течение, а также вызывать лекарственную зависимость (циклодоловая токсикомания) и когнитивные нарушения, что может потребовать дополнительной медикаментозной терапии.

Таблица 4

№	Антипсихотические препараты	2005 (% назначений в год)	2006	2007
1	Хлорпромазин	7,0	8,94	7,47
2	Галоперидол	9,3 ± 1,17	9,22± 1,09	7,66±1,15
3	Хлорпротиксен	0,5± 0,28	0,99±0,37	0,19± 0,19
4	Трифлуоперазин	5,2±0,90	2,41±0,58	2,8±0,71
5	Левомепромазин	1,5±0,49	3,98±0,74	4,67±0,91
6	Клозапин	8,1±1,10	5,67±0,87	6,54±1,07
7	Оланзапин	0,3±0,22	1,84±0,5	0,56±0,32
8	Полиперидон	7,2±1,04	6,24±0,91	7,48±1,14

Таблица 5

	Достоверность различий между годами		
	2005 и 2006	2005 и 2007	2006 и 2007
Т-критерий хлорпромазин	1,30*	0,31*	0,94*
Т-критерий галоперидол	0,05*	1*	0,98*
Т-критерий хлорпротиксен	1,04*	1,92*	1,01*
Т-критерий трифлуоперазин	2,62**	0,42*	3,93**
Т-критерий левомепромазин	2,80**	0,59*	5,12**
Т-критерий клозапин	1,73*	1,02*	0,63*
Т-критерий оланзапин	2,79**	2,13***	1,74*
Т-критерий полиперидон	0,69*	0,18*	0,85*

Достоверность различий \* $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$

Применение циклодола вместе с нейролептиками второго поколения (корреляция 0,8) необосновано, т.к. эти нейролептики в большинстве случаев не требуют медикаментозной коррекции. Данный факт также свидетельствует о неосведомленности и назначении корректора «на всякий случай».

Среди наиболее частых причин отказа от приема психотропных средств – выраженные побочные эффекты, а также отсутствие видимых результатов терапии. Мотивом такого отказа от продолжения лечения могут быть страх привыкания или лекарственной зависимости, чувство дискомфорта или, наоборот, кратковременное улучшение состояния, решение «справиться с болезнью самостоятельно». Антидепрессанты составляют в 2005 г. 34 назначения (7,01%), в 2006 г. 46 назначений (8%), в 2007 г. 64 назначения (7,36%).

Частота назначений классических и атипичных нейролептиков сравнивается по годам. Результаты представлены в табл. 4 и 5.

**Выводы:** Анализ приведенных данных за три года выявил, что в основном назначались

препараты первого поколения нейролептиков, которые составляют из 20 наиболее часто назначаемых препаратов более 32% ежегодно. Нейролептики второго поколения не более 21%. В фармакотерапии шизофрении предпочтение должно отдаваться атипичным антипсихотикам – препаратам нового поколения, так как они обладают минимальным количеством побочных эффектов при длительном применении. Несмотря на назначение атипичных аналептиков, коррекция побочных эффектов проводится необоснованным назначением многих групп препаратов, таких как антипаркинсонические препараты, ноотропы, витамины, аналептики. Адекватная антипсихотическая терапия необходима для предотвращения необратимых изменений в структуре личности больного шизофренией.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Туганов А. С. Руководство по психиатрии. М., Медицина, 1999.
2. Davies J.M., Metalon L., Watanabe M.D. Depot antipsychotic drugs. Place in therapy. //Drugs, 1994, vol. 47, p. 741-773.

3. Психиатрическая помощь населению Республики Казахстан. Статистический сборник за 2006-2007 годы. Министерство здравоохранения РК. Алматы, 2008 г.

4. *Авруцкий Г.Я., Гурович И. Я., Громова В. В.* Фармакотерапия психических заболеваний. М.: Медицина, 1974. С. 470.

5. *Baldessarini R.* // Amer. J. Med 1987; 83: P. 95-103

6. *Metzer W. S., Newton J.E., Steele R.W., Claybrook M., Raige S. R., McMillan D.E., Hays S.* HLA antigens in drug-induced parkinsonism. *MOV Disord.* 1989; 4(2): P. 121-128.

7. *Мосолов С.Н.* Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М. 2001. – С. 237.

8. *Мосолов С.Н.* Новые достижения в терапии психических заболеваний. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи. – М. 2002, С. 47–81

9. *Casey D. E.* Extrapyramidal syndromes // *Epidemiology, pathophysiology and the diagnostic dilemma.* *CNS drugs.* 1996; 5 (suppl. 1) 1-12.

10. *Мосолов С. Н.* Основы психофармакологии. М., 1996. 288. С.

11. *Джордж Арана, Джеральд Розенбаум* Фармакотерапия психических расстройств. Перевод с англ. Мосолов С. Н., М.; Бином, 2006. С. 46–85.

12. *Kopala L.S., Good K., Honer W.G.* Extrapyramidal signs and clinical symptoms in first episode schizophrenia: response to low-dose risperidone. *Journal of Clinical Pharmacology*, 1997. vol. 17. p. 308–313.

### Резюме

Бұл зерттеудің мақсаты шизофрения кезінде клиникалық тәжірибеде дәрі-дәрмекті қолданудың фармакологиялық талдауы болды. Осы зерттеулер, клиникалық тәжірибеде дәрі-дәрмектерді қолдану кезінде пайдалы әсерлермен қауіпті әсерлердің арақатынасын анықтау қажеттілігімен байланысты болды. Сол мақсатпен 2005-2007 жылдар арасында (ХАЖ-10 бойынша F20.0, F 20.01, F 20.02, F 20.03, F 23.1, F 20.6 диагноздарымен) 292 сырқатнама

ретроспективті зерттелініп талдаудан өтті. Мәліметтерді жинау ДДҰ нұсқауларына сәйкес «сапа индикаторы» түсініктемесін қолдану арқылы жүргізілді. Зерттеу нәтижесінде, шизофрения кезінде ең жиі тағайындалатын препараттар талданды. Клиникалық тәжірибеде дәрі-дәрмектерді тағайындаудың 80% 20 ең жиі тағайындалатын препараттарға келетіндігі анықталды. Классикалық және атиптік нейролептиктерді тағайындау жиілігін бірнеше жылдар бойы салыстыру нәтижелері, шизофренияны емдеу кезінде нейролептиктер арасында бірінші буынға жататын препараттар тағайындалатындығын анықтады, олар жыл бойы 30 пайыз құрастырды. Екінші буынға жататын препараттар 21%-дан асқан жоқ. Бірінші буынға жататын – атиптік нейролептиктердің ұзақ уақыт қолдану кезінде жанама әсерлері аз болғандықтан, оларды алдымен тағайындау қажет екенін зерттеулер көрсетті.

### Summary

The purpose of investigation was pharmacological analysis of clinical effectiveness of using drugs in case of schizophrenia. This investigation is closely related with necessity detection of benefit and risk ratio between different drugs used in real neurological practice.

As a result of investigation was analyzed 292 cases history of patients with different forms of schizophrenia (MCB-10F20.0, F20.01, F20.02, F20.03, F20.6, F 23.1 ) which passed treatment at the period from 2005 to 2007 years. Collection of data conducted in according with WHO guiding principles and idea of “indicator of quality”.

It was showed that in 80% cases the most frequently prescribed 20 classical and atypical antipsychotic drugs. In the 30% cases prescribed the drugs of first generation. The second generation classical and atypical antipsychotic drugs prescribed in 21% cases only. However the practice showed that preferably prescribe the drugs of new – second generation because they obtained the less quantity of side effects even in case of prolonged using.