

П. Т. Петрюк

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, Харьковская городская клиническая психиатрическая больница № 15

Ключевые слова: шизофрения, терапевтическая резистентность, способ лечения

Проблема терапевтической резистентности при шизофрении является одной из наиболее актуальных задач современной мировой психиатрии. По данным различных авторов от 5 до 30% больных шизофренией оказываются резистентными к применению стандартных нейролептиков, терапевтические возможности которых ограничены [1-3]. Стандартные нейролептики, успешно применяемые в течение нескольких десятилетий для лечения как острых и подострых психотических состояний, так и в качестве поддерживающей терапии во время ремиссий, оказывают преимущественное влияние на дофаминовые рецепторы.

Терапевтическую резистентность предполагают в случаях, когда больным с правильно установленным диагнозом в течение адекватного периода времени (1-2 года) назначают адекватные дозы разных видов и разными общепринятыми путями введенных нейролептиков с неудовлетворительным результатом [3]. Предложена модель континуума, согласно которой большинство больных реагирует на лечение на субоптимальном уровне, что проявляется в незначительном улучшении состояния в процессе лечения при постоянном сохранении значительно выраженных симптомов и связанной с ними социальной несостоятельности [4].

Г.Я. Авруцкий, А.А. Недува [2] описали 4 группы терапевтической резистентности при психических заболеваниях: 1) обусловленная клиническим фактором (прогнозируется плохая курабельность); 2) обусловленная как клиническими, так и терапевтическими факторами; 3) обусловленная терапевтическими факторами; 4) идиопатическая резистентность с невыявленными факторами.

В первой группе, где резистентность обусловлена клиническими факторами, прогнозируемая плохая курабельность может быть изначальной, т.е. наблюдается с самого начала болезни, когда

речь идет о резкой прогрессивности процесса, с углублением уровня психопатологических расстройств, несмотря на все меры интенсивной терапии и средства повышения эффективности лечения (составляет всего 3%). Например, шизофрения на «патологически измененной почве» либо осложнение дополнительными патогенными факторами приводят к резистентности.

Более часто встречается резистентность второй группы (16,3%), которая обусловлена сочетанием клинических и терапевтических факторов. Здесь речь идет об умеренно прогрессивном течении процесса с формированием на поздних этапах стабилизированных состояний, когда достигнут реальный в настоящее время предел возможностей биологической терапии, обычно при недостаточности социореабилитационного воздействия.

При резистентности, обусловленной терапевтическими факторами, возможно снижение психотропного действия препарата при длительном его введении в связи с адаптацией организма (12,6% всех случаев резистентности). Здесь в начале психофармакотерапии отмечается определенный терапевтический эффект, который при дальнейшем лечении становится все менее выраженным, несмотря на отсутствие признаков прогрессивности процесса.

Более часто (41,6%) наблюдаются больные, реакцию на лечение у которых правомерно было бы обозначить как псевдорезистентность, где при более тщательном клиническом анализе выявилась неадекватность или недостаточная интенсивность прежней терапии.

Кроме того, выделяют группу пациентов с так называемой отрицательной резистентностью [5]. Она включает случаи невозможности назначения адекватных доз нейролептиков из-за

выраженности побочных эффектов. Длительное применение малых доз препаратов, как правило, ухудшает течение болезни, ведет к формированию вторичной резистентности [6].

И, наконец, у части больных несмотря на прогностически благоприятные тенденции течения процесса и достаточно интенсивную терапию добиться лечебного эффекта не удастся. Речь идет не об осложнениях, а о затяжных и резистентных к лечению эндогенных аффективных и аффективно-бредовых приступах, которые не удается купировать даже интенсивной терапией. Эти больные составляют небольшую часть случаев терапевтической резистентности. Авторы справедливо предостерегают от поспешного отнесения больных к этой категории – она составляет лишь 12,1% всех случаев, квалифицируемых при направлении в стационар как резистентные [2].

Терапевтическая резистентность при применении стандартных нейролептиков может быть следствием следующих наиболее часто встречающихся причин: 1) стандартные нейролептики оказывают недостаточное действие на негативную симптоматику, их действие прежде всего направлено на редукцию позитивных нарушений; 2) стандартные нейролептики вызывают

побочные действия, которые затрудняют терапию шизофрении, из-за чего ряд больных отказываются от приема нейролептиков, что ведет к обострению психоза; 3) отрицательная резистентность – невозможность назначения адекватных доз нейролептиков из-за выраженности побочных эффектов; 4) длительное применение малых доз нейролептиков, как правило, ухудшает течение болезни и ведет к формированию вторичной резистентности; 5) несоблюдение больным режима и схемы лечения; 6) неадекватная биодоступность нейролептика вследствие его избыточного связывания с белком; 7) неправильно установленный диагноз [3,4,7-9].

Поэтому актуальным и перспективным наряду с психофармакотерапией является применение физиотерапевтических методов лечения, которые основываются на улучшении понимания нейробиологических основ шизофрении и позволяют уменьшать терапевтическую резистентность и потенцировать нейротропное действие медикаментозной терапии [10-12].

Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности разработанного нами способа лечения больных терапевтически резистентной шизофренией с непрерывным типом течения.

Материал и методы исследования

Исследование эффективности разработанного способа проводилось как открытое на базе Харьковской городской клинической психиатрической больницы №15 (Сабуровой дачи).

Были выделены следующие критерии включения больных в исследование: 1) соответствие диагностическим критериям МКБ-10 для параноидной шизофрении (F20.0) с непрерывным типом течения, в анамнезе которых регистрировалась терапевтическая резистентность к стандартным нейролептикам; 2) мужчины и женщины в возрасте от 18 до 60 лет; 3) резистентность к стандартным нейролептикам (критерием резистентности в нашем случае принималось отсутствие терапевтического эффекта при приеме не менее двух стандартных нейролептиков, относящихся к различным химическим группам, в терапевтически адекватных дозах; продолжительность приема каждого из двух применявшихся до этого препаратов составляла не менее 3 месяцев; 4) пациенты с отрицательной резистентностью; 5) контрольная группа – пациенты аналогичного возраста с указанными формами терапевтической резистентности, у которых не применялся разработанный способ лечения.

Критерии исключения из исследования были следующие: 1) органическое заболевание ЦНС; 2) острые соматические заболевания и хронические соматические заболевания в стадии обострения; 3) глаукома; 4) больные, принимавшие дурантные нейролептики непосредственно перед началом исследования; 5) период беременности и лактации в женщин; 6) больные, не давшие информированного согласия на участие в исследовании; 7) больные, имеющие противопоказания для использования данного способа лечения: индивидуальная непереносимость тока, мокрая экзема в местах наложения электродов, резкое нарушение болевой и температурной чувствительности, злокачественные новообразования, паркинсонизм, нарушение сердечного ритма в сочетании с частыми сосудистыми кризисами, сердечно-сосудистая недостаточность II Б-III ст., острое нарушение мозгового кровообращения, глаукома и угнетение функции костного мозга.

Сущность разработанного нами усовершенствованного способа лечения шизофрении с непрерывным типом течения заключается в том, что путем дополнительного перорального повы-

шения суточной дозы галоперидола до высокой и последующего проведения трансорбитально-го электрофореза галоперидола повышается терапевтическая эффективность лечения.

Способ лечения шизофрении с непрерывным типом течения включает использование галоперидола и проведение трансцеребрального электрофореза, который отличается в соответствии с изобретением тем, что дополнительно на протяжении недели перорально суточную дозу галоперидола повышают до высокой (ежедневно по 2-4 мг до 40 мг/сут) и через 4 ч после утреннего его перорального приема проводят трансорбитальный электрофорез 0,5%-2,0 раствора галоперидола с постепенным увеличением силы тока от 2 до 4 мА, его плотности от 0,03 до 0,05 мА/см², продолжительности процедуры от 25 до 30 мин при курсе лечения 10 ежедневных процедур [13].

Распределение больных основной группы в зависимости от ведущего продуктивного синдрома представлено в таблице 1. Она включала 44 больных (женщин – 24; мужчин – 20), проходивших лечение в разных психиатрических отделениях больницы. Данные о наличии терапевтической резистентности дополнительно верифицировалось по медицинской документации.

В исследование было включено 32 (72,7%) больных с проявлением резистентности к стандартным нейролептикам и 12 (27,3%) больных, у которых регистрировалась отрицательная резистентность. Средний возраст пациентов составил 29+8,5 (от 18 до 60 лет). Продолжительность заболевания была в диапазоне от 2 до 30 лет (средняя продолжительность 12,7 + 2,3 лет).

Контрольная группа состояла из больных непрерывной параноидной шизофренией с признаками терапевтической резистентности, у которых проводилось психофармакотерапевтическое лечение без применения разработанного способа лечения. Она включала 30 пациентов (женщин - 18; мужчин – 12) в возрасте от 18 до 60 лет с продолжительностью заболевания от 2,5 до 17 лет (средняя продолжительность 10,3+2,5 лет).

Квантифицированная оценка продуктивных и вторичных негативных расстройств в сравниваемых группах больных производилась по шкале PANSS [14], выраженность психоза и результативность его купирования оценивалась по шкале глобального клинического впечатления CGI и частота возникновения побочных симптомов нейролептической терапии по шкале Симпсона-Ангуса (SAS) с использованием критерия Стьюдента.

Таблица 1

Распределение больных основной группы в зависимости от ведущего продуктивного синдрома

Синдромы	Число больных	
	Абс.	%
Галлюцинаторно-параноидный	21	47,7±9,3
Галлюцинаторно-парафренный	11	25,0±7,4
Параноидно-депрессивный	9	20,5±6,0
Полиморфный	3	6,8±5,1

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных данных показал, что изученный способ лечения шизофрении с непрерывным типом течения является эффективным способом для лечения больных с терапевтически резистентной параноидной шизофренией. К окончанию курса лечения снижение рейтинга по шкале PANSS у пациентов основной группы составил 23%. Положительный эффект был зарегистрирован у 24 (54,6%) больных, которые были включены в основную группу.

Применение данного способа лечения оказывало большее влияние на позитивную, чем не-

гативную симптоматику. В основной группе редукция баллов позитивных симптомов составила по PANSS к окончанию курса терапии 53%, а соответственно негативных симптомов – 34%.

В контрольную группу вошли 30 больных, у 11 (36,7%) из которых было зарегистрировано клиническое ухудшение, отмеченное и по шкале CGI. Анализ клинико-психопатологических данных показал, что у 5 из этих пациентов ухудшение наступило из-за усиления галлюцинаторно-параноидной симптоматики и у 2 больных определялось резкое нарастание тревоги.

Средние уровни тяжести психотического состояния у больных в основной и контрольной группах составили 6,02 и 6,03 соответственно по шкале CGI. Лечение упомянутым способом больных с терапевтически ре-

зистентной параноидной шизофренией в среднем позволило добиться снижения интенсивности психотических расстройств до уровня 3,5±0,4 баллов, а в контрольной группе – до 5,5±0,3 балла ($p < 0,05$).



Рис.1. Выраженность психотических проявлений по шкале CGI.

За время лечения в основной группе серьезных побочных реакций не зарегистрировано. Количество побочных реакций уменьшилось на 29% от исходного уровня. Количество побочных реакций в контрольной группе увеличилось на 17% (наиболее часто регистрировались тремор, акатизия и гиперсаливация).

Пациенты с отрицательной резистентностью хорошо переносили предложенный способ лечения, осложнений не наблюдалось, у 4 из 12 больных наблюдался положительный эффект.

Использование галоперидола для лечения параноидной шизофрении известно, но малоизвестным является максимально быстрое наращивание его концентрации в заинтересованных структурах головного мозга путем его дополнительного перорального повышения суточной дозы до высокой и последующего проведения трансорбитального электрофореза 0,5%-2,0 раствора галоперидола. Проведение трансорбитального электрофореза галоперидола совпадает с его максимальной концентрацией в плазме крови вследствие перорального приема препарата, следовательно, с наиболее выраженным его действием.

Механизм действия галоперидола связывают с блокадой допаминовых рецепторов, с центральным альфа-адреноблокирующим действием, а также с нарушением обратного нейрональ-

ного захвата и депонирования норадреналина. При этом, под воздействием постоянного тока в организме образуются условия для повышения эффекта действия препарата: возникают электрохимические процессы в биологических клетках, что увеличивает проницаемость клеточных мембран, условия для потенцирования и пролонгирования действия препарата. Это способствует быстрому поступлению галоперидола в головной мозг и спинномозговую жидкость, избирательному накоплению его в сенсомоторных областях мозга с центральными ганглиями, гипоталамической области, продолговатом, заднем и среднем мозгу, т.е. в заинтересованных структурах, которые имеют отношение к патогенетическим звеньям шизофрении. Вместе с этим, действие галоперидола происходит при благоприятно измененной реактивности нервной системы под влиянием постоянного тока, что значительно урежает появление нежелательных побочных реакций. Все это способствует сокращению сроков лечения за счет повышения терапевтического эффекта и является абсолютно безопасным для больного.

Таким образом, дополнительное повышение суточной дозы галоперидола до высокой и последующее проведение трансорбитального электрофореза галоперидола приводит к быстрому наращиванию его концентрации непосредствен-

но в заинтересованных структурах головного мозга, что способствует уменьшению резистентности к психофармакотерапии, урежению побочных реакций и осложнений, созданию условий для реабилитации и сокращению сроков ле-

чения за счет повышения терапевтического эффекта у больных терапевтически резистентной параноидной шизофренией. Полученный клинический опыт подтверждает полную безопасность использованного способа лечения.

П.Т. Петрюк

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТЕРАПЕВТИЧНО РЕЗИСТЕНТНУ ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ

Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України, Харківська міська клінічна психіатрична лікарня № 15

Вивчена ефективність та безпека розробленого способу лікування шизофренії з безперервним перебігом у 44 хворих терапевтично резистентною параноїдною шизофренією на основі клініко-психопатологічного вивчення з використанням шкали PANSS для оцінки продуктивних і вторинних негативних розладів, шкали CGI для оцінки вираженості психозу і шкали SAS для оцінки частоти виникнення побічних симптомів нейролептичної терапії. Доказується ефективність і безпечність використаного способу лікування у вивченого контингенту хворих. (Журнал психіатрії та медичної психології. — 2004. — № 4 (14). — С. 43-47)

P.T. Petryuk

THE TREATMENT OF THE PATIENTS WITH THERAPEUTIC RESISTANCE PARANOID SCHIZOPHRENIA

Institute of neurology, psychiatry and narcology of AMS of Ukraine, Kharkiv municipal clinical mental hospital

The efficacy and safety of possibility of the elaborated method of the treatment of the continuous paranoid schizophrenia at 44 patients with the therapeutic resistance were investigated. The clinico-psychopathological method was used for examined positive and secondary negative symptoms, which were formalized with scale PANSS, and expression psychosis with scale CGI. The scale SAS for evaluation rate and hardness of the side effects neuroleptic therapy was used. The efficacy and safety of the elaborated method of the treatment was proved. (The Journal of Psychiatry and Medical Psychology. — 2004. — № 4 (14). — P. 43-47)

Литература

1. Ремяняк В.И. Преодоление терапевтической резистентности в психиатрии высокими дозами атропина. — Х.: Факт, 1997. — 192 с.
2. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных: Руководство для врачей. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1988. — 528 с.
3. Brenner H.D., Dencker S.I., Goldstein M. et al. Defining treatment refractoriness in schizophrenia // Schizophrenia Bulletin. — 1990. - № 16. — P. 551-561.
4. Kane I.M. Clinical efficacy of clozapine in treatment refractory schizophrenia: an overview // British Journal of Psychiatry. — 1992. — 160 (Suppl. 17). — P. 41-45.
5. Вид В.Д. Психоаналитическая психотерапия при шизофрении. — СПб.: Изд-во института им. В.М. Бехтерева, 1993.
6. Вовин Р.Я., Аксенова И.О. с соавт. Проблема хронизации психозов и преодоление терапевтической резистентности (на модели депрессивных состояний) // Фармакотерапевтические основы реабилитации психически больных / Под ред. Р.Я. Вовина, Г.Е. Кюне. — М.: Медицина, 1981. — С. 151-181.
7. Morrison D.P. Management of treatment refractory schizophrenia // British Journal of Psychiatry. — 1996. — 169 (Suppl. 31). — P. 15-20.
8. Osser D.N. A systematic approach to pharmacotherapy in

patients with neuroleptic resistant psychoses // Hospital and Community Psychiatry. — 1989. — 40. -P. 921 — 927.

9. Костерин Д.Н., Мазо Г.Э., Иванов М.В. Применение rispolepta для лечения терапевтически резистентных случаев шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. — 2000. - № 1. — С. 46-48.

10. Лечение психических расстройств различной этиологии: Учебное пособие /Под ред. Н.Е. Бачерикова, П.Т. Петрюка. — Х.: Основа, 1995. — 152 с.

11. Стивен М. Стол. Новые достижения в терапии шизофрении // Шизофрения. Изучение спектра психоза / Под ред. Р. Дж. Энсилла, С. Холлидея, Дж. Хигенботтэма: Пер. с англ.. — М.: Медицина, 2001. — С. 154-170.

12. Сыропятов О.Г. Лечение шизофрении // Вестник Ассоциации психиатров Украины. — 2003. - № 1-2 (28-29). — С. 30-64.

13. Патент на винахід № 44060 А, Україна, МКП7 А 61 К 31/395, А 61 № 1/20. Заявл. 03.04.2001. Опубл. 15.01.2002. Спосіб лікування шизофренії з безперервним перебігом /П.Т. Петрюк // Промислова вартість. Офіційний бюлетень. — 2002. - № 1 — 6 с.

14. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia // Schizophr. Bull. — 1987. - Vol. 13. - P. 261-276.

Поступила в редакцию 21.05.2004