

УДК 616.895.8

А. В. Лескова, А. В. Киселева, В. В. Скворцов

К ВОПРОСУ О СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ШИЗОФРЕНИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ключевые слова: шизофрения, фармакотерапия, нейролептик второго поколения, антипсихотик.
Keywords: schizophrenia, pharmacotherapy, second-generation neuroleptic, antipsychotics.

Шизофрения представляет собой комплексное полиэтиологическое прогрессирующее заболевание, включающее негативную, позитивную симптоматику и когнитивные нарушения. В настоящее время в качестве медикаментозного лечения шизофрении применяют нейролептики [9]. Собственно антипсихотический эффект нейролептиков заключается в блокаде D₂-дофаминовых рецепторов и изменением дофаминергической нейротрансмиссии, что может вызвать экстрапирамидные расстройства и гиперпролактинемия [10].

Нейролептики принято делить на типичные и атипичные. Типичные нейролептики купируют или снижают позитивную симптоматику, но минимально влияют на негативные и когнитивные симптомы, которые играют ключевую роль в инвалидизации больных. Рядом преимуществ обладают антипсихотические препараты 2-й генерации. АП 2-й генерации эффективны в терапии негативных симптомов и когнитивного дефицита, практически не вызывают позднюю дискинезию, и некоторые не изменяют уровень пролактина в сыворотке крови [9].

Наиболее важно при выборе нейролептика — подобрать оптимальное соотношение антипсихотического действия с первичным седативным. По данному признаку можно выделить группу седативных антипсихотиков (левомепромазин, хлорпромазин, промазин, хлорпротиксен, алимемазин, перициазин и др.) и препараты с преобладанием антипсихотического действия (галоперидол, зуклопентиксол, пипотиазин, тиопроперазин, трифлуоперазин, флуфеназин).

Разнообразие клинических проявлений шизофрении обусловлено вовлечением в патогенез множества нейрональных путей с различными нейромедиаторными и нейрорецепторными механизмами. Так как этиологическая терапия для шизофрении не разработана, купирование различной симптоматики более эффективно при применении препаратов с широким мультирецепторным механизмом действия или комбинации нескольких препаратов [10].

В отечественном проекте клинических рекомендаций обозначены следующие цели терапии на разных этапах:

- 1) купирующая терапия — редукция тяжести психоза, коррекция поведения и сопутствующих симптомов (возбуждения, агрессии, суицидальных тенденций, аффективных нарушений);
- 2) стабилизация — достижение ремиссии с полной или значительной редукцией продуктивной симптоматики, уменьшение негативной симптоматики и когнитивных нарушений, восстановление, по возможности, прежнего уровня социальной адаптации, создание оптимального лекарственного режима;
- 3) противорецидивная терапия — поддержание стабильной ремиссии, предотвращение новых приступов [8].

Согласно проекту Федеральных клинических рекомендаций РФ, курс лечения обострения шизофрении необходимо начинать с монотерапии АПП или АВП (в т. ч. парентерального введения) в течение 4–6 недель. При возникновении ЭПС показано назначение корректоров, а в случае их неэффективности переход на препараты из группы атипичных нейролептиков. Терапию необходимо продолжать до полного подавления или дезактуализации продуктивной симптоматики и контроля состояния, после чего пациент переходит в период продолженной и противорецидивной терапии. В случае неэффективности назначенного первичного курса терапии необходим контроль за соблюдением режима терапии, увеличение дозировки, смена нейролептика (переход на АВП, если сначала применялся АПП, и наоборот). В качестве антирезистентного антипсихотика при неэффективности применяемых схем назначается клозапин. При неэффективности клозапина необходимо проведение дополнительных клинических и лабораторных обследований с оценкой состояния и возможных причин резистентности, применение других АП

или проведение специальных противорезистентных мероприятий (ЭСТ, плазмаферез). Также имеются указания по выбору АП в зависимости от преобладающей психопатологической симптоматики и соматического состояния. Отмечено, что и АПП, и АВП могут быть терапией выбора рецидива шизофрении, но при лечении АВП зарегистрирован меньший риск побочных эффектов. Препаратами первой линии практически для любой клинической картины считаются антипсихотики второго поколения (АВП) [8].

Проанализировав зарубежные и отечественные литературные источники, мы выделили несколько современных перспективных нейролептиков.

Луразидон — атипичный нейролептик 2-го поколения, селективный антагонист дофаминовых и моноаминовых рецепторов, обладающий высоким сродством к D_2 -дофаминовым и 5-НТ_{2A}- и 5-НТ₇-серотониновым рецепторам. Луразидон не связывается с гистаминовыми и мускариновыми рецепторами. Исследования показали, что при приеме препарата в дозе 120 мг была достигнута максимальная эффективность, обеспечивая улучшение как психотических симптомов, так и проявлений депрессии. Препарат хорошо переносился пациентами [1].

Карипразин — атипичный нейролептик 2-го поколения, обладающий частичным агонизмом к D_2 и D_3 -рецепторам с преимущественным воздействием на D_3 и частичным агонизмом к 5-НТ_{1A}-рецепторам, что отличает его от других антипсихотиков. Установлено, что препарат назначенный в стандартных дозах (1,5-6,0 мг/сут) в течение 28 недель оказывает положительную динамику как на негативные симптомы, так и на общепсихопатологическую, аффективную и агрессивную симптоматику. Из побочных эффектов встречались экстрапирамидная симптоматика (ЭПС) и акатизия, причем их выраженность была меньше или не превышала уровня данных побочных эффектов у других антипсихотиков второго поколения [6].

Брексипипразол — новый атипичный антипсихотик, являющийся парциальным агонистом D_2 -рецепторов и антагонистом 5НТ_{2A}-рецепторов. Также брекспипразол имеет сродство к дофаминовым D_3 -рецепторам, норадренергическим α_1A , гистаминовым Н1- и мускариновым М1- рецепторам. По механизму действия брекспипразол схож с арипипразолом, однако последний не обладает выраженным сродством к норадренергическим α_1A , гистаминовым Н1- и мускариновым М1- рецепторам, что объясняет меньший спектр побочных эффектов брекспипразола. Авторы указывают, что препарат успешно купирует обострение психопатологической симптоматики различной степени тяжести в отношении всех групп симптомов: позитивной и негативной симптоматики, расстройств мышления, депрессии уже с 1-2 недели применения [4].

Азенапин — первый тетрациклический атипичный антипсихотик. Действие препарата заключается в комбинированном антагонистическом воздействии на допаминовые D_2 и серотониновые 5-НТ_{2A}-рецепторы. Обладает широким спектром терапевтических эффектов. Эффективен в отношении позитивной, негативной симптоматики, депрессивных расстройств при шизофрении. Оказывает минимальное действие на вес и метаболизм. Согласно исследованию авторов азенапин хорошо переносится пациентами и положительно влияет на идеаторные нарушения и расстройства восприятия [11].

Двенадцатинедельное лечение палиперидоном и оланзапином пациентов с резистентной к стандартизированной терапии шизофренией показало, что оба препарата эффективно устраняли психотическую симптоматику, но не улучшили когнитивную функцию. Препараты хорошо переносились пациентами, однако привели к существенному увеличению веса и окружности талии, причем оланзапин оказывал большее влияние на окружность талии, чем палиперидон [7].

Подтверждено, что прием антипсихотиков длительного действия оказывает более положительную динамику по сравнению с пероральными формами препаратов по следующим показателям: редукция психотических симптомов, снижение количества и продолжительности госпитализаций, удлинение ремиссии [2, 6]. Наилучшие результаты по описанным выше параметрам с минимальным количеством побочных эффектов были достигнуты при длительном приеме рисперидона [2]. Зуклопентиксола деканоат оказал большее влияние на предотвращение рецидивов в сравнении с другими препаратами, однако имел больше побочных эффектов. Прием палиперидон пальмитата в форме инъекций 1 раз в месяц снизил психотических симптомов, профилактике рецидивов уже на 5-ой неделе приема, были выявлены следующие побочные эффекты: бессонница, инфекции верхних дыхательных путей, беспокойство, акатизия. Деканоат флуфеназина и оланзапин длительного действия показали сходную с пероральной формой препаратов эффективность и безопасность применения [2].

В последнее время активно обсуждается внедрение генетического тестирования по основным полиморфным локусам, связанными с нежелательными побочными реакциями и эффективностью антипсихотической терапии. В первую очередь рекомендуют включать тестирование по фармакогену CYP2D6 для определения метаболического статуса пациента (низкий, промежуточный, нормальный, сверхбыстрый), что позволит снизить риск побочных эффектов антипсихотиков и антидепрессантов, добиться максимального купирования симптоматики и длительной ремиссии [5].

Литература

1. Reznik Alexander M., Syunyakov Timur S., Akhmerova Inessa Yu., Butylin Daniil Yu., Vasilenko Anastasia O., Gvozdetskiy Anton N., Gizatullin Tagir R., Gilmanshina Galina V., Golosov Egor A., Kolchev Sergey A., Linova Lidiya P., Miron Daniil V., Mudrak Aleksandr V., Oleichik Igor V., Sizov Stepan V., Tarakanova Elena A., Chesnokova Olga I. Clinical effectiveness of lurasidone monotherapy in patients with acute episodes of schizophrenia and associated symptoms of depression // Consortium Psychiatricum. 2022. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/clinical-effectiveness-of-lurasidone-monotherapy-in-patients-with-acute-episodes-of-schizophrenia-and-associated-symptoms-of>.
2. Бибеева Ж. Б., Стрельцов Е. А., Макаруч А. С. Применение антипсихотиков длительного действия при шизофрении // Медицинский вестник Юга России. 2020. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-antipsihotikov-dlitelnogo-deystviya-pri-shizofrenii>.
3. Ешимбетова С. З., Камалбекова Ж. А., Прокопова Е. Ю. Современный подход в терапии больных с негативной шизофренией // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. 2021. № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-podhod-v-terapii-bolnyh-s-negativnoy-shizofreniey>.
4. Шмуклер А. Б. Персонализированный подход к оказанию помощи пациентам с шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2022. № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/personalizirovannyy-podhod-k-okazaniyu-pomoschi-patsientam-s-shizofreniey>.
5. Голоенко И. М., Обьедков В. Г., Голубева Т. С., Докукина Т. В., Ходжаев А. В. Актуальность фармакогенетического тестирования при антипсихотической терапии шизофрении // Молекулярная и прикладная генетика. 2023. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnost-farmakogeneticheskogo-testirovaniya-pri-antipsihoticheskoy-terapii-shizofrenii>.
6. Шмуклер А. Б. Карипразин (реагила) — новый атипичный антипсихотик с уникальным спектром психотропной активности // Социальная и клиническая психиатрия. 2020. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kariprazin-reagila-novyy-atipichnyy-antipsihotik-s-unikalnym-spektrom-psihotropnoy-aktivnosti>.
7. Wang D, Wei N, Hu F, Li J, Wang Y, Qian Z, Yang M, Yao M, Xia Y, Yu H, Tu W, Ye M, Qian C, Hu J, Chen J, Hu C, Huang M, Xu Y, Hu S. Paliperidone Extended Release Versus Olanzapine in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. *J Clin Psychopharmacol.* 2022 Jul-Aug 01;42(4):383-390. doi: 10.1097/JCP.0000000000001573. Epub 2022 Jun 11. PMID: 35695720.
8. Костюк Г. П., Резник А. М., Ханнанова А. М. Сравнительный анализ разделов фармакотерапии национальных клинических руководств по диагностике и лечению шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-analiz-razdelov-farmakoterapii-natsionalnyh-klinicheskikh-rukovodstv-po-diagnostike-i-lecheniyu-shizofrenii>.
9. Вербенко В. А., Аристов М. А. Фармакологическая терапия шизофрении (современный взгляд) // Таврический журнал психиатрии. 2015. № 1 (70). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmakologicheskaya-terapiya-shizofrenii-sovremennyy-vzglyad>.
10. Психиатрия: национальное руководство / гл. ред.: Ю. А. Александровский, Н. Г. Незнанов. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 1008 с. — ISBN 978-5-9704-7334-4. — Электронная версия доступна на сайте ЭБС «Консультант студента»: [сайт]. URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970473344.html>.
11. Пардаев К. О. Лечение шизофрении: клинический опыт применения азенапина // Scientific progress. 2021. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-shizofrenii-klinicheskiy-opyt-primeneniya-azenapina-1>.