

Дополнительные возможности коррекции вызванных нейролептиками экстрапирамидных расстройств у больных шизофренией

Д.Г. СЕМЕНИХИН¹, А.В. КУЧАЕВА^{1*}, А.М. КАРПОВ¹, Е.Б. МИХАЙЛОВА¹, А.В. МУРАВЬЕВА²

¹ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия», Казань, Республика Татарстан; ²ГАУЗ «Республиканская клиническая психиатрическая больница им. акад. В.М. Бехтерева», Казань

Additional possibilities for correction of movement disorders induced by neuroleptics in patients with schizophrenia

D.G. SEMENIKHIN, A.V. KUCHAYEVA, A.M. KARPOV, E.B. MIKHAILOVA, A.V. MURAV'eva

Kazan State Medical Academy, Kazan; Bekhterew Clinical Psychiatric Hospital, Kazan, Tatarstan Republik

Ключевые слова: нейролептики, экстрапирамидные расстройства, шизофрения.

Key words: neuroleptics, extrapyramidal side effects, schizophrenia.

Известно, что нейролептические препараты, являясь основным средством терапии психотических расстройств, вызывают нежелательные лекарственные реакции. Побочные эффекты нейролептической терапии могут приводить к тяжелым и опасным для жизни осложнениям и значительно ухудшать качество жизни пациентов. Профилактика и лечение нежелательных последствий антипсихотической терапии является важным разделом современной психофармакологии, а знание их клинических проявлений — необходимым условием клинической практики [3, 4]. В некоторых рандомизированных клинических исследованиях [9] было выявлено усиление психоаналептического эффекта нейролептиков при сочетании их с ноотропными лекарственными средствами. Назначение нейролептиков в комбинации с ноотропными лекарственными средствами пациентам с параноидной шизофренией способствует уменьшению числа побочных эффектов, а также редукции негативной и позитивной симптоматики [5, 8, 10].

Цель настоящего исследования — изучение эффективности и безопасности применения кортексина в качестве средства дополнительной терапии для купирования вызванных нейролептиками экстрапирамидных расстройств у страдающих параноидной шизофренией пациентов.

Материал и методы

На базе Республиканской клинической психиатрической больницы им. акад. В.М. Бехтерева было проведено плацебо-контролируемое исследование эффективности и

безопасности применения пептидного препарата — кортексина в качестве средства дополнительной терапии для коррекции экстрапирамидных расстройств.

В исследование были включены 60 страдающих параноидной шизофренией (F.20.0) пациентов, у которых экстрапирамидные побочные эффекты развились в процессе применения нейролептиков. Выборку пациентов составили 47 женщин и 13 мужчин в возрасте от 21 до 57 лет (средний 39 ± 18 лет).

Обязательным условием включения больных в исследование являлась монотерапия нейролептиками (традиционные, атипичные) в стабильных дозах на протяжении не менее 2 нед до включения в исследование.

В исследование не включались: больные с общим баллом ≥ 70 по шкале тяжести шизофрении (PANSS), с агрессивными и суицидальными тенденциями, с серьезными соматическими заболеваниями, в том числе клинически значимыми отклонениями лабораторных показателей от нормы, беременные или кормящие грудью женщины, больные со склонностью к аллергическим реакциям и гиперчувствительностью или непереносимостью кортексина в анамнезе.

Методом простой рандомизации больные были разделены на три группы. В 1-ю группу были включены 15 больных, во 2-ю группу — 15 и в 3-ю группу — 30 пациентов. Больным 1-й группы вводили внутримышечно кортексин в дозе 10 мг 1 раз в сутки (утром) в течение 5 дней, 2-й группы — кортексин в дозе 10 мг 1 раз в сутки (утром) в течение 10 дней, 3-й группы — плацебо в течение 10 дней с аналогичной кратностью введения. В качестве плацебо внутримышечно вводили 2,0 мл дистиллированной воды.

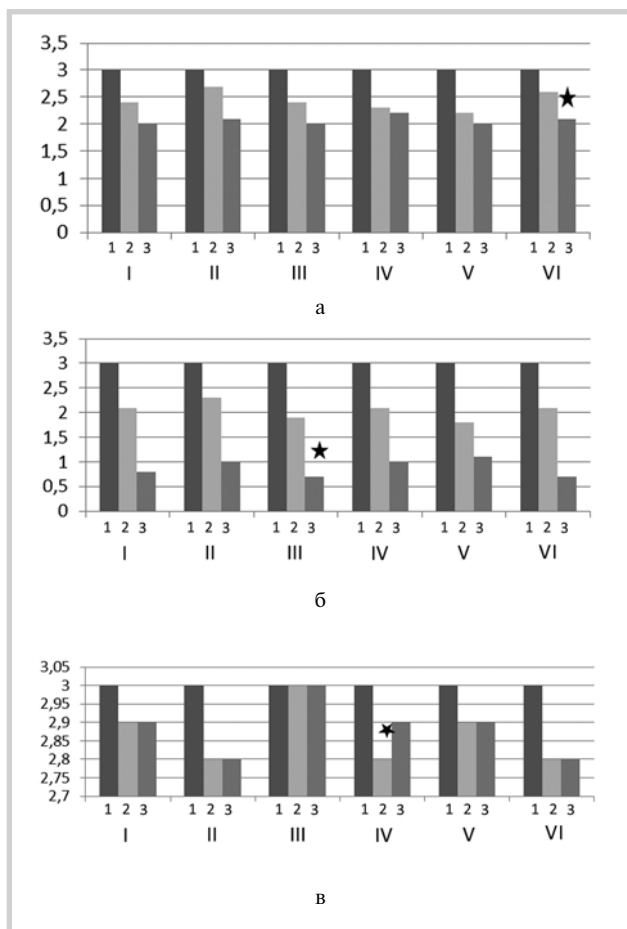


Рис. 1. Динамика выраженности экстрапирамидных побочных эффектов по шкале UKU, баллы, в разных группах обследованных.

Здесь и на рис. 2: а — 1-я группа, б — 2-я группа, в — 3-я группа (плацебо); 1–3-й — визиты. По оси абсцисс — группам столбцов соответствуют виды экстрапирамидных расстройств: I — дистония, II — ригидность, III — гипокинезия, IV — гиперкинезия, V — тремор, VI — анатизия. * — достоверные различия по отношению к исходным данным на уровне $p < 0,05$.

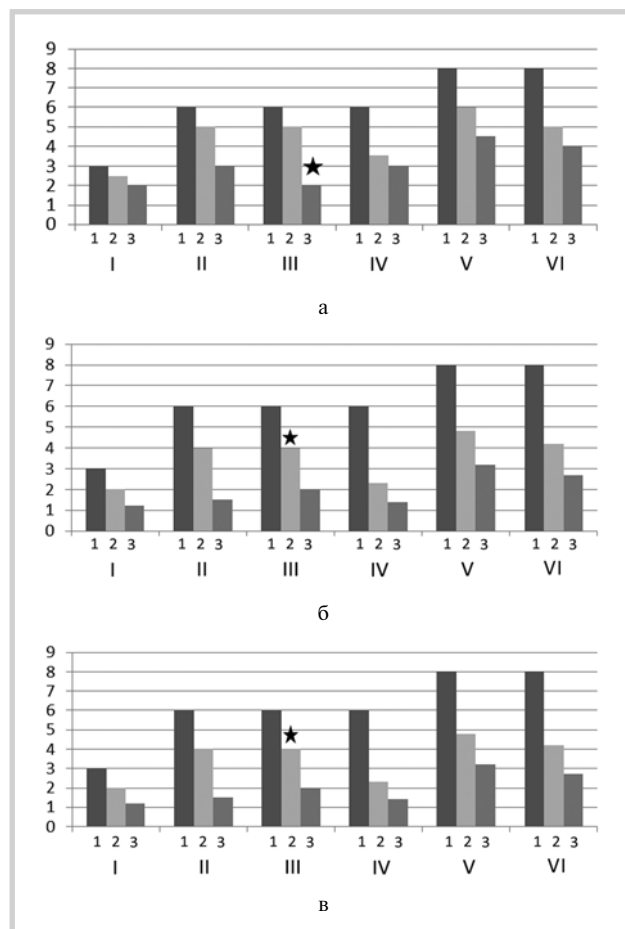


Рис. 2. Динамика выраженности экстрапирамидных побочных эффектов по шкале ESRS, баллы, в разных группах обследованных.

По оси абсцисс группам столбцов соответствуют: I — паркинсонизм и дистония, II — паркинсонизм, III — дистония, IV — дискинезия, V — острая дискинезия, VI — острый паркинсонизм.

Указанные группы пациентов были сопоставимы по диагнозу, полу, возрасту, степени выраженности экстрапирамидных побочных эффектов при поступлении, а также по сопутствующей патологии.

Для оценки степени выраженности экстрапирамидных побочных эффектов использовали шкалу оценки побочных эффектов — UKU (Side Effect Rating Scale) и шкалу экстрапирамидных симптомов — ESRS (European Sleep Research Society). Для оценки выраженности симптомов шизофрении использовали шкалу PANSS.

Продолжительность исследования составила 21 день. За данный период времени больные обследовались во время 3 визитов: 1-й визит — в 1-й день, 2-й визит — 6-й день для 1-й группы и 11-й день для 2-й группы, 3-й визит — 21-й день с момента назначения исследуемого препарата.

На протяжении всего периода исследования пациенты не должны были принимать другие средства нейропротекции (ноотропы, антиоксиданты, антигипоксанты), в том числе комбинированные препараты, а также транквилизаторы.

Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета Microsoft Office Excel 2011. Достоверными считали различия при уровне статистической значимости 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Были получены статистически значимые различия между группами больных, лечившихся кортексином (группы 1-я и 2-я), в сравнении с исходными данными по частоте и тяжести экстрапирамидных нарушений. Наблюдалось достоверное уменьшение частоты развития экстрапирамидных побочных эффектов по шкалам UKU и ESRS, таких как паркинсонизм, дистония, дискинезия, общая клиническая картина остроты дискинезии, общая клиническая картина остроты паркинсонизма: во 2-й группе по сравнению с 1-й ($p < 0,05$). В 3-й группе частота развития экстрапирамидных побочных эффектов досто-

верных изменений не достигла ($p < 0,05$). Основные данные приведены на рис. 1 и 2.

Различия в степени выраженности экстрапирамидных побочных эффектов между 1-й и 2-й группами, получавшими кортексин, и 3-й группой (плацебо) отмечались уже на 8–9-й дни от начала назначения кортексина. При этом в 1-й и 2-й группах наблюдалось достоверное преобладание доли больных с уменьшением выраженности экстрапирамидных нарушений по шкале UKU (2-я группа в сравнении с 1-й; 2-я группа в сравнении с 3-й, $p < 0,05$), тенденция к меньшему баллу по шкале ESRS (1-я группа в сравнении с 3-й, $p < 0,05$; 2-я группа в сравнении с 3-й, $p < 0,05$). Достоверные различия в степени выраженности экстрапирамидных побочных эффектов по шкалам UKU и ESRS были выявлены при 3-м визите между 2-й и 3-й группами ($p < 0,05$ соответственно).

Доля больных с уменьшением выраженности экстрапирамидных побочных эффектов в 1-й и 2-й группах, получавших кортексин, была достоверно больше, чем в группе плацебо ($p < 0,05$), что проявлялось положительной динамикой психического и общего состояния в этих группах. Подобную динамику, вероятно, можно объяснить ноотропным действием кортексина: увеличением порога нейропластичности, положительным влиянием на нейрокогнитивные функции. Действие кортексина, вероятно, было связано с улучшением согласованности различных систем мозга, управляющих двигательной активностью [7].

Снижение баллов по сравнению с исходными по шкале PANSS свидетельствует об улучшении психического статуса больных параноидной шизофренией. Динамика общего балла по шкале PANSS в 1-й и 2-й группах (обобщенно) была следующей: 1-й визит — 68, 2-й — 61, 3-й — 55. Различия между этими группами и группой плацебо было статистически значимым к концу исследования. По субшкалам PANSS (позитивные симптомы, негативные симптомы, дезорганизация мышления, тревога/депресс-

сия) различия к концу исследования были следующими: 2-я группа в сравнении с 3-й, $p < 0,05$; 2-я группа в сравнении с 1-й, $p < 0,05$. Снижение балльных оценок по шкале PANSS во время 3-го визита во 2-й и 3-й группах было связано с уменьшением выраженности экстрапирамидных побочных эффектов.

Фармакотерапия кортексином способствовала снижению апатии, повышению интереса к окружающему, улучшению эмоционального состояния [1, 2]. Его применение способствовало также улучшению когнитивных функций: памяти, внимания, уменьшалась утомляемость, возрастала активность пациентов, что могло быть связано как с уменьшением выраженности симптомов заболевания, так и с уменьшением степени выраженности побочных эффектов нейролептической терапии [6]. В 1-й и 2-й группах исследования, получавших комбинированную терапию нейролептиками с кортексином, выявлен более выраженный психоаналептический эффект по сравнению с 3-й группой, что проявлялось редукцией негативной и позитивной симптоматики по шкале PANSS.

Проведенное исследование подтвердило безопасность применения кортексина. На протяжении всего периода исследования нежелательных реакций, в том числе усиления психопатологической симптоматики, зарегистрировано не было.

Таким образом, применение кортексина в качестве средства дополнительной терапии экстрапирамидных побочных явлений у больных параноидной шизофренией повышает эффективность лечения, способствуя редукции общей психопатологической симптоматики, снижению выраженности экстрапирамидных расстройств и улучшению интеллектуально-мнестических функций. Этот препарат целесообразно использовать при лечении и реабилитации больных параноидной шизофренией с экстрапирамидными побочными эффектами.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И. и др.* Анализ зарубежных исследований ноотропных препаратов (на примере пирacetama). Российский психиатрический журнал 2001; 1: 57–63.
2. *Воронина Т.А.* Гипоксия и память. Особенности эффектов и применения ноотропных препаратов. Вестник Российской АМН 2000; 9: 27–34.
3. *Крапивин С.В.* Нейрофизиологические механизмы действия ноотропных препаратов. Журн неврол и психиат 1993; 93: 4: 104–107.
4. *Шабалов Н.П., Скоромец А.А., Шумилина А.П., Платонова Т.Н., Середа Ю.В., Федоров О.А.* Ноотропные и нейропротекторные препараты в детской неврологической практике. Вестн рос воен.-мед. акад 2001; 1: 5: 24–29.
5. *Brown P., Steiger M.J., Thompson P.D. et al.* Effectiveness of piracetam in cortical myoclonus. Movement Disorders: official journal of the Movement Disorder Society 1993; 8: 1: 63–68.
6. *Israel L., Melac M., Milinkevitch D., Dubos G.* Drug therapy and memory training programs: a double-blind randomized trial of general practice patients with age-associated memory impairment. International Psychogeriatrics 1994; 6: 155–170.
7. *Kabes J., Sikora J., Piscevic J. et al.* Effect of piracetam on extrapyramidal side effects induced by neuroleptic drugs. International Pharmacopsychiatry 1982; 17: 185–192.
8. *Koskineemi M., Van Vleymen B., Hakamies L. et al.* Piracetam relieves symptoms in progressive myoclonus epilepsy: a multicentre, randomised, double blind, crossover study comparing the efficacy and safety of three dosages of oral piracetam with placebo. J Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1998; 64: 344–348.
9. *Noorbala A.A., Akhondzadeh S., Davari-Ashtiani R. et al.* Piracetam in the treatment of schizophrenia: implications for the glutamate hypothesis of schizophrenia. J Clinical Pharmacy and Therapeutics 1999; 24: 369–374.
10. *Sikora J., Kabes J., Piscevic J.* Management of neuroleptic side-effects with piracetam. Ceskoslovenska Psychiatrie 1981; 77: 137–142.