

Литературный обзор (в сокращении), диссертационной работы Кучаевой А.В. на тему: «Фармакоэпидемиологический анализ применения нейролептиков для лечения больных шизофренией в условиях психиатрического стационара»



23.12.2007

Оценка безопасности применения нейролептических лекарственных средств - приоритетное направление фармакоэпидемиологических исследований.

Уже 50 лет препараты класса нейролептиков занимают центральное место в терапии психозов. Все началось в 1952 году, когда Delay и Deniker опубликовали работу, в которой пришли к выводу, что препарат группы фенотиазинов - ларгактил (хлорпромазин (аминазин)) обладает собственно антипсихотическими свойствами, а также эффективен в терапии определенных психических нарушений.

Хлорпромазин (аминазин) - открытие в области психофармакологии - основа фармакотерапии шизофрении. В середине 50-х годов хлорпромазин (аминазин) стал коммерчески доступным, а его ценность в лечении психотических состояний повсеместно признанной. Вскоре, рынок заполнили и многие другие, сходные по химической структуре, фенотиазины, бутирофеноны и тиоксантены. Чтобы подчеркнуть сходство этих препаратов между собой и их отличие от средств для наркоза, снотворных и опиатов Delay и Veniker предложили термин «нейролептики», хотя в последнее время намечается тенденция к более узкому его использованию для обозначения побочных неврологических эффектов. Нейролептики оказали существенное влияние на психиатрическую практику. Сотни миллионов больных стали получать эти препараты вскоре после их появления, и вследствие их положительного действия, число больных, длительно находящихся в психиатрических лечебницах, стало уменьшаться. Рецидивы острых психозов теперь можно было купировать вне больницы с помощью антипсихотических препаратов, и некоторые хронические больные шизофренией после многих лет, проведенных в стационаре, смогли вернуться домой, к полноценной жизни (1,10).

Независимо от особенностей химической структуры и механизма действия, все препараты группы нейролептиков имеют сходные фармакологические свойства: оказывают выраженное антипсихотическое действие, снижают психомоторную активность, уменьшают психическое возбуждение, обладают противорвотным действием, оказывают нейротропное действие, проявляющееся в развитии экстрапирамидных и вегетососудистых нарушений.

Нейролептики являются антагонистами дофаминовых рецепторов (расположены в мезолимбической и стриопаллидарной системе мозга), за счет чего и реализуется их антипсихотический эффект. Исследования показали, что группа дофаминовых рецепторов неоднородна. Лишь некоторые из них участвуют в формировании психотической симптоматики и соответственно в антипсихотическом действии нейролептиков.

Воздействие же нейролептиков на другие группы дофаминовых рецепторов приводит к появлению экстрапирамидных нарушений и других побочных эффектов, а их роль в формировании собственно терапевтического ответа крайне незначительна (2,13).

В дальнейшем отмечалось, что в развитии психопатологической симптоматики большое значение имеет и серотонинергическая система. Одновременное блокирование дофаминовых и серотониновых рецепторов приводит не только к более быстрой и полной редукции позитивных психопатологических расстройств, но и к уменьшению признаков негативных изменений. Фармакологической реализацией этой гипотезы стало появление атипичных нейролептиков, или нейролептиков второго поколения (например, клозапин, рисперидон). Эти препараты при клинически полном нейролептическом спектре активности оказывают по сравнению с классическими нейролептиками более избирательное нейрохимическое действие. Они селективно блокируют дофаминовые D2 и D3 рецепторы определенных областей мозга (в частности мезолимбической) и имеют

некоторое сродство к серотониновым рецепторам, чем объясняются особенности их клинического действия, в частности малая выраженность побочных экстрапирамидных эффектов. При использовании атипичных нейролептиков двигательные нарушения – значительно менее выражены, чем при лечении типичными нейролептиками: NNT 5, CI 5-10 т.е. нужно пролечить 5 пациентов рисперидоном, чтобы предотвратить развитие экстрапирамидных эффектов у 1 из них; потребность в антипаркинсонических препаратах существенно ниже (NNT 7 CI 5-10) - в сравнении с типичными нейролептиками.

Новейшие нейролептики (рисперидон, оланзапин) обладают практически равным сродством к дофаминовым и серотониновым рецепторам. По эффективности они сравнимы с классическими нейролептиками при значительно более высокой переносимости. В современных клинических руководствах атипичным нейролептикам отводится место препаратов первого выбора при лечении шизофрении (3).

Необходимо отметить, что применение атипичных нейролептиков связано с резким увеличением затрат на медикаментозную терапию. Длительное (возможно в течение всей жизни) поддерживающее лекарственное лечение – терапия выбора для значительной части больных шизофренией – позволяет в значительной мере минимизировать показатель болезненности и рассматривается с позиций стоимости и эффекта лекарственной терапии. «Идеальным» для длительного поддерживающего лечения мог бы стать препарат с высокой противорецидивной активностью, хорошо переносимый и безопасный и не разорительный для больного. По ряду перечисленных параметров атипичные нейролептики могут оказаться более предпочтительными для этих целей, нежели стандартные антипсихотические средства, даже с учетом высокой отпускной цены первого. В лечении резистентной шизофрении рисперидон, оланзапин, амисульпирид и клозапин при краткосрочном применении представляются равноэффективными, однако требуются долгосрочные исследования, оценивающие различные исходы, качество жизни, для суждения о сравнительной эффективности атипичных нейролептиков. Так, в результате рандомизированного контролируемого исследования был обнаружен один из побочных эффектов рисперидона - прибавка массы тела, который был более выражен, чем для типичных нейролептиков – NNH 13, CI 8-36 (9).

Большое число больных, выбывших из имеющихся исследований, также не позволяют рекомендовать широкое использование кветиапина. Ограниченные свидетельства (74 клинических исследования с 1996 года) позволяют считать кветиапин антипсихотиком, экстрапирамидные эффекты которого сопоставимы с плацебо, однако кветиапин не имеет преимуществ перед традиционными нейролептиками по глобальной оценке эффективности, влиянию на позитивные и негативные симптомы, психический статус. Однако кветиапин много дороже других нейролептиков, и поэтому, его применение должно рассматриваться индивидуально с позиций затратной эффективности (7, 12). Впервые в России фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования проведены отечественным психиатром, доктором медицинских наук Е.Б. Любовым. В них отражено огромное значение рационального использования психотропных лекарственных средств с позиции эффективности, безопасности и оптимальной стоимости лечения. Результаты проведенного фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа выявили пути совершенствования психофармакотерапии в повседневной практике и оказания психиатрической помощи в целом. Данные исследования показали, что нейролептиками первого выбора служат типичные нейролептики (с большим, до 95 %, удельным весом седативных антипсихотиков). Традиционная практика назначения психотропных средств и отличия от рекомендованной клиническими руководствами связаны с возможностями лекарственного обеспечения. В исследованиях Е.Б. Любова отмечено несоответствие структуры повседневной психофармакотерапии современным моделям применения психотропных средств. Типичными вариантами нерациональной психофармакотерапии, связанной с грузом стереотипов, нежели с объективными проблемами неупорядоченности лекарственного обеспечения являются: а) чрезмерность

лечения корректорами, клинически необоснованная полипрагмазия; б) недолечения ременное назначение и субтерапевтические дозировки нейролептиков; в) несоответствие назначения препарата цели терапии (при лечении клозапином, депонированными формами нейролептиков). В исследованиях Е.Б. Любова клинически и социально-экономически обоснован выбор психотропных средств нового поколения: атипичных нейролептиков рисперидона (рисполепта), оланзапина (зипрексы) (6,12).

В 70-80 годах гипотеза о хорошей переносимости и высокой эффективности ударных доз высокопотентных нейролептиков стала распространенной практикой многих психиатрических больниц. Так, французская психиатрическая школа ратовала за применение «мегадоз» нейролептиков, утверждая, что экстрапирамидные реакции возникают в этих случаях редко.

В середине 90-х годов Британское Королевское общество психиатров пришло к соглашению по поводу обоснованности назначений высоких доз нейролептиков. Отмечено, что дозы нейролептиков свыше 500-700 мг/день хлорпромазинового эквивалента не имеют дополнительных преимуществ для больных шизофренией без истории терапевтической рефрактерности, но более токсичны, что согласуется и с позицией американских руководств. Каждый случай завышенных дозировок нейролептиков (более 1000 мг в пересчете на хлорпромазиновый эквивалент при полинейролепсии или превышение дозы отдельного препарата по сравнению с рекомендованной национальным формуляром) подлежит в Великобритании специальной проверке. Доля таких пациентов в амбулаторных и стационарных условиях снизилась в два-три раза в стране без ухудшения терапевтических результатов и равна 3-4%, сохраняясь в последние годы на одном уровне (4,8).

Ежегодно у 3-4% больных, длительно применяющих нейролептики, обнаруживаются дискинезии, что доставляет массу страданий больным и в результате приводит к относительной социальной или психической инвалидизации. Кроме того, неврологические побочные эффекты резко снижают комплаентность больных (приверженность к лечению) при проведении терапии нейролептиками.

Нераспознанные побочные лекарственные эффекты и рассмотрение их как новое заболевание или симптом приводят к так называемой каскадной практике назначений. Типичный пример - порочный круг лечения акатизии, оцениваемой врачом как психомоторное возбуждение, требующее повышение дозы нейролептиков, что усугубляет состояние больного

Специальный аудит в Великобритании выявил, что корректоры назначаются бесконтрольно и длительно, годами, без попытки выяснить необходимость их применения; однако еще в 70-х годы активно обсуждались вопросы адекватности назначения корректоров и неоднозначные последствия их «шаблонного» применения. Нет доказательных свидетельств, подтверждающих эффективность назначения либо отмены антихолинергических средств (бипериден, бензтропин, бензгексол, орфенадин, проциклидин, скополамин или тригексифенидил) в лечении нейролептик-индуцированных поздних дискинезий). На практике необходимо соизмерять потенциальную пользу и побочные эффекты. Предполагаемая связь использования антихолинергических средств и развития поздних дискинезий не подтверждена систематическим обзором.

Группой риска являются пожилые пациенты, получающие антихолинергические препараты чаще молодых и в завышенных дозах.

Использование корректоров фактически свелось в нашей стране к одному препарату - тригексифенидилу (циклодол), не применяемому почти в Западной Европе и в США в отличие от более безопасного (и дорогого) биперидена (акинетона). Бессистемное назначение корректоров способствует распространению циклодоловой токсикомании. Таким образом, важна ранняя диагностика побочных эффектов, так как далеко зашедшие случаи тяжело поддаются терапии. Было предложено много методов коррекции побочных

эффектов нейролептиков, однако оценка их затруднена тем, что течение этих осложнений крайне вариабельно. Разработаны различные классификации побочных действий и осложнений нейролептических препаратов. Одна из них классификация Г.Я. Авруцкого, в которой клинические варианты неврологических побочных действий разделены на акинетогипертонический, гиперкинетогипертонический, гиперкинетический и дискинетический синдромы, разграничение которых иногда условно (5,11).

При оценке побочных эффектов лекарств в виде различных гиперкинезов широкое распространение получила шкала AIMS патологических непроизвольных движений (Abnormal involuntary Movement Scale — Признаки гиперкинезов в ней сгруппированы по их локализации в частях тела (движения в области лица и рта, в конечностях, туловище). Оценка проводится по 4-балльной системе как по отдельным группам мышц, так и суммарно, по всем пунктам. удобна, доступна широкому кругу врачей и не представляет трудностей при работе с нею.

Фармакоэпидемиологический подход, в данном случае, будет плодотворен в психофармакогенетических исследованиях, показывающих генетическую детерминацию терапевтического ответа и восприимчивость к побочным действиям терапии.

Таким образом, психофармакология шизофрении представляет собой серьезную проблему, а выбор лекарственного средства для лечения больных шизофренией остается до сих пор нерешенной задачей.

#### Список литературы

1. Alcuin W., Neil. and Wesby R. High dose neuroleptics - who gives them and why?// *Psychiatric Bull.*- 2001. – V. 25. – P. 179-183.
2. Gurovich I. Ya. Pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology in Russia. // XII World Congress of Psychiatry. Yokohama, 24-29 Aug, 2002. Abstracts. – 2002.
3. De Vries C. S., Boyle D. I., MacDonald T.M. Antipsychotic drug use and hospitalization in patients with schizophrenia. ISPOR 2th annual European conference. Contributed abstracts // *Value in health.* – 1999. – Vol. 2. – P. 387.
4. Itil T.M., Reisberg B., Simeon S. Use of psychotropics in the world // *Int. Pharmacopsychiatry.* – 2004. – V. 13. – P. 39-49.
5. Joy C.B., Adams C.E., Lawrie S.M. Haloperidol versus placebo for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
6. Lee D., Bergman U. Studies of drug Utilization // *Pharmacoepidemiology*. 2nd ed. / D. L. Strom (Ed.). – New York: Willey, 2006. – P. 379-393.
7. Mackowiak M., Czyrak A., Wedzony K. The involvement of 5-HT1a serotonin receptors in the pathophysiology and pharmacotherapy of schizophrenia// *Psychiatr. Pol.* - 2000. – V. 34. – N.4. – P. 607-621.
8. Muscettola G., Casiello M., Bollini P., Sebastiany G., Pampallona S., Tognoni G. Pattern of therapeutic intervention and role of psychiatry settings: a survey in two regions of Italy// *Acta Psychiatr. Scand.* - 2001. – V. 75. – P. 55-61.
9. Revicki B.A. Cost effectiveness of the newer atypical antipsychotics: a review of the pharmaco-economic research evidence. *Curr Opin Investig Drugs*. 2001 Jan. – Vol. 2(1). – P. 107-110.
10. Thornley B., Adams C.E., Awad G. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
11. Umbricht D., Kane J. M. Medical complications of new antipsychotic drugs // *Schizophrenia Bull.* – 2007. – V. 22. – P. 475-483.
12. Woerner M.G., Alvir J. M., Saltz B.L. et al. Prospective study of tardive dyskinesia in the elderly rates and risk factors // *Am. J. Psychiatry.* – 2003. – V. 155. – P. 1521-1528.
12. Zarate C. A., Baldessarini R. J., Siegel A. J. et al. Risperidone in the elderly : a

pharmacoepidemiologic study // J. Clin. Psychiatry. – 2000. – V. 58. – P. 260-264.

13. Zatzick D. F. Managed care and Psychiatry. American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry. 3rd ed. R. / E. Hales et al. (Eds.). – Washington – London. - 2005. – P. 1645-1653.