

Опыт клинического применения Рисполекса (рисперидона) у больных с шизофренией в амбулаторных условиях

В.И. Максимов

ПНД № 21, Москва

В 2007 г. закончился срок патентной защиты на Рисполепт (рисперидон), что привело к созданию целого ряда его более доступных аналогов, в частности Рисполекса.

Рискуя утомить читателя общеизвестными сведениями, все же хотелось напомнить о важнейших свойствах рисперидона. Обладая нисходящим аффинитетом в отношении рецепторов $5\text{-HT}_{2A} > D_2 > D_3 > D_4 > D_7 > D_1 > D_6 > \alpha_1 > H_1 > \alpha_2$, препарат главным образом воздействует на серотониновые (5-HT_{2A}) и дофаминовые (D_2 , D_3 , D_4) рецепторы с соотношением силы воздействия 20/1 [1, 2].

Возможно, именно мощное воздействие на серотонинэргическую систему обуславливает редукцию негативных нарушений.

Принято различать первичную негативную симптоматику, вызванную не до конца изученными эндогенными процессами, вторичные негативные расстройства, обусловленные позитивной картиной преобладающих расстройств, и третичные, появляющиеся на фоне лечения нейролептическими средствами. В дополнение различают еще и нейрокогнитивный дефицит, неспецифический по этиологическому фактору и развивающийся как при эндогенных, так и органических процессах. На завершающих этапах заболевания выделяют также эффект «десоциализации» больных, который тоже рассматривается как развитие негативных явлений социального плана [3–7].

Понятие «первичная негативная симптоматика» имеет изрядное разночтение по шкалам. Так, по шкале PANSS – это притупленный аффект, эмоциональный аутизм, снижение коммуникационных способностей (плохой раппорт), социальная отгороженность, нарушения абстрактного мышления, снижение спонтанности и непрерывности речи и стереотипное мышление, по шкале SANS – алогия, аффективное уплощение, апатия, ангедония, асоциальность и нарушения внимания.

Вторичная негативная симптоматика сопровождается продуктивной и обращает на себя внимание расстройствами произвольной психической деятельности. В эти расстройства входит вялость, отрешенность от внешнего мира, неадекватность эмоциональных реакций и поведения, утрата, в той или иной степени, способности к самообслуживанию.

После редукции позитивной симптоматики под воздействием рисперидона происходит повышение психической активности больных, что находит свое выражение в снижении вялости, заторможенности, отгороженности, упорядочивании поведения и возрастании способностей к бытовой адаптации.

По завершении традиционной массивной нейролептической терапии, за исключением злокачественного нейролептического синдрома, хронической нейролепсии и синдрома поздней дискинезии, ослабление третичных дефицитарных явлений производит ошеломляющее впечатление на родственников пациентов. Пациенты обретают «человеческий облик» и, по мнению окружающих, чуть ли «не выздоравливают», несмотря на продолжение течения основного болезненного процесса.

На фоне упорядоченного поведения создается впечатление уменьшения нейрокогнитивных нарушений, которые редуцируются медленнее и тяжелее других расстройств.

Последняя, уступающая терапии рисперидоном категория негативных расстройств, описываемых как «социализация», по-видимому, является отражением не только результата ослабления всех предыдущих деградирующих симптомов, но и дополняется особым, свойственным атипичным антипсихотикам (АА) действием на элементы активизации в области общественной жизни.

Воздействие на дофаминэргическую систему вызывает антипсихотический эффект, имеющий внешнее проявление в виде упорядоченности, редуцирования галлюцинаторно-бредовых переживаний и/или их дезактуализации.

Слабое влияние рисперидона на гистаминэргическую и адренэргическую системы обуславливает незначительное (слабое) седативное действие и преходящее гипотензивное действие. Кроме этого, рисперидон не воздействует на холинергическую систему, и соответственно во время терапии препаратом не возникают холинолитические побочные эффекты, такие как сухость во рту, тахикардия, нарушения аккомодации, нарушения выделения мочи и задержка мочеиспускания, запор, ухудшение когнитивных функций.

Однако отсутствие или почти полное отсутствие неврологических побочных эффектов при применении рисперидона совсем не означает отсутствия нежелательных явлений. При применении атипичных антипсихотиков и рисперидона несколько чаще могут возникать другие, чем на терапии типичными антипсихотиками, нежелательные явления и осложнения [8–12].

Речь идет о синдроме нейроэндокринной дисфункции (НЭД), в структуру которого входит три симптомокомплекса: синдром гиперпролактинемии (ГП), метаболический синдром (МС) и дистиреоз (ДТ). В свою очередь, каждый симптомокомплекс включает ряд достаточно серьезных расстройств. ГП характеризуется нарушениями менструального цикла, гинекомастией (у мужчин), галактореей (у обоих полов), снижением либидо (у обоих полов). МС свойственно увеличение массы тела, нарушения пищевого поведения, гипергликемия, повышенная жажда и полиурия, риск развития сахарного диабета II типа. При ДТ наблюдаются неврастеническая симптоматика, нарушения частоты сердечного ритма, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, гиперкератоз и ломкость волос. Нельзя забывать о возможных нарушениях проводящей системы сердца и удлинении интервала Q-T [13–16].

Но это все литературные данные. Что же происходит с больными в реальной жизни, после активного лечения в стационаре?

За период с января 2008 по сентябрь 2010 г. (34 месяца) нами наблюдались и находились на терапии Рисполептом (рисперидоном) 46 пациентов (20 мужчин и 26 женщин) в возрасте от 18 до 65 лет. Все больные были ранее выписаны из стационаров. Пациенты

страдали шизофренией с выраженными негативными изменениями по эндогенному типу в виде сдвига психестетической пропорции к анестетическому полюсу с разрушением социальных связей; эволюционирующей шизоидией с обеднением эмоций, мимики, паралогическим мышлением, аутизмом, расстройством по типу *verschrobene*; редукцией энергетического потенциала со значительным ослаблением способности к целенаправленной деятельности и зачастую с утратой трудоспособности.

По типу течения процесса у 4 пациентов наблюдалась простая форма шизофрении с началом в детском или юношеском возрасте, у 25 – классическая непрерывнотекущая параноидная шизофрения с началом в юношеском возрасте, а у остальных 17 – приступообразно-прогредиентная шизофрения с началом в юношеском или зрелом возрасте.

Тридцать четыре пациента (73 %) имели инвалидность 2-й группы, шестеро (13 %) не учились и не работали более трех лет, лишь шестеро (13 %) продолжали трудиться, из них четверо занимались неквалифицированными работами и двое сохранили должности в соответствии с полученным высшим образованием.

Одиннадцать состояли в браке, остальные проживали с ближайшими родственниками.

Из стационара больные были выписаны с рекомендациями приема рисперидона в дозе 2–4 мг/сут, причем у 18 (39 %) больных вместе с рисперидоном был назначен циклодол в дозе 2–6 мг/сут (средняя доза 4 мг/сут) из-за нейролептических побочных явлений (неусидчивость, скованность, тремор пальцев рук, синдром «беспокойства ног», окулогирные кризы). Отмеченные у наших больных нейролептические побочные явления противостоят устоявшемуся мнению об отсутствии выраженных неврологических побочных явлений при лечении АА.

В процессе лечения «сошли с дистанции» 16 пациента (35 %), 10 (22 %) – из-за выраженного синдрома НЭД. Характерно, что быстрое увеличение массы тела всегда сопровождалось ГП и повышением сахара крови. Остальные шесть пациентов были переведены на типичные нейролептики пролонгированного действия (Модитен-депо или Клопиксол-депо) из-за неэффективности действия рисперидона. Нарушения деятельности проводящей системы не требующие отмены терапии сердца наблюдались только у троих пациентов.

У оставшихся 30 (65 %) больных рисперидон оказал противорецидивное действие, из них: в дозе 2–4 мг/сут у 11 пациентов (37 %) и в дозе 6–8 мг/сут у 19 пациентов (63 %). Дозу Рисполепта пришлось повысить до 6–8 мг/сут для достижения ремиссии, часто неполной, или значительного послабления процесса. Однако стоимость ежедневного приема Рисполепта оказалась экономически невыгодной и очень обременительной как для лечебного учреждения, так и для пациентов или их родственников. Учреждения социального снабжения и денежные ресурсы самих лечащихся с трудом покрывали нужды терапии.

Стоит отметить, что наиболее курабельными были три группы пациентов с выраженными негативными расстройствами и отсутствием или незначительными проявлениями продуктивных расстройств:

1. Апатический синдром легкой или средней степени тяжести без галлюцинаторно-параноидных проявлений.
2. Тимопатическая или психопатоподобная ремиссия с резидуальными параноидными расстройствами.
3. Конечные состояния по типу шизофазии или параноидии с фрагментарными галлюцинаторно-параноидными нарушениями.

Определенная стабильная продукция в виде психических автоматизмов (сенсорные, идеаторные, моторные), галлюцинаций (вербальные, тактильные, висцер-

ральные), развернутого интерпретативного бреда заметному воздействию рисперидона не поддавалась. В этих случаях приходилось переходить на препараты типа клозапина (Азалептин), зуклопентиксола (Клопиксол) или флупентиксола (Флюанксол), а в случае их непереносимости – на перфеназин (Этаперазин).

В целях облегчения экономической нагрузки 6 пациентов были переведены с Рисполепта на Рисполукс, произведенный концерном Sandoz – Novartis. Причиной выбора Рисполукса послужил Государственный реестр цен на лекарственные средства от 15.04.2010. Так, если Рисполепт 2 мг 0,002 № 20 позиционируется по цене 1284,76 руб., то Рисполукс в той же дозировке и упаковке стоит 306,06 руб., т. е. дешевле в 4 раза (аптечная наценка в 15 % здесь не учитывалась).

Соппротивление со стороны больных при попытках замены Рисполепта на Рисполукс уменьшалось по мере нарастания выраженности дефекта.

В конечном итоге была выбрана когорта пациентов с тяжелым дефектом, полной утратой трудоспособности, но стараниями родных относительно адаптированных в домашних условиях, без выраженных эскалаций процесса и стационарирования в психиатрические больницы.

Все больные были среднего репродуктивного возраста от 25 до 40 лет, четверо мужчин и две женщины. У всех была 2 группа инвалидности, отсутствие брака и утрата большей части функций самообслуживания. Они не покидали стен дома, среду обитания составляла собственная комната, пациенты могли существовать только за счет усилий родственников.

Картина болезни выглядела следующим образом.

Двое пациентов страдали апато-абулическим синдромом вследствие простой или «бедной симптомами» шизофрении, один обнаруживал черты апатической депрессии после перенесенного галлюцинаторно-параноидного приступа, а трое больных были в конечном состоянии после классической параноидной шизофрении, причем в одном случае состояние определялось шизофазией, в двух других – параноидией, разделяющейся на галлюцинаторный и систематизированный варианты.

Замена препаратов осуществлялась одномоментно, без реципрокного или перекрестного изменения дозировок. У двух пациентов прием Рисполукса (6–8 мг/сут) сочетался с назначением Циклодола (4–6 мг/сут), в трех случаях проводилась дополнительная седативная терапия Азалептином (25–50 мг/сут) или Труксалом (50–100 мг/сут), назначаемыми однократно на ночь. У больного с апатической депрессией проводилось лечение флуоксетином (20 мг/сут по утрам).

Лечение Рисполуксом продолжается четыре месяца. По наблюдениям родственников и реакции самих пациентов, различий в действии двух препаратов (Рисполепт и Рисполукс) не наблюдалось. При повышении дозировок до 6–8 мг/сут рисперидона отмечалось ослабление или определенная дезактуализация продуктивной симптоматики, но главным эффектом являлась ресоциализация больных. Они становились упорядоченными, начинали общаться с родственниками, частично приоткрывали свои психопатологические переживания, обслуживали себя в большом объеме, самостоятельно выполняя основные гигиенические процедуры, в сопровождении родственников выходили на улицу, посещали магазины.

При повышении дозировок Рисполепта у 13 больных контрольной группы наблюдались схожие результаты. Однако здесь негативно сказывался экономический фактор. Определенная нестабильность снабжения Рисполептом диспансера не позволяла выдержать заданный ритм лечения. Фактически получалось, что количества выданного Рисполепта не хватало на месячный курс терапии в рекомендован-

ном режиме. Это приводило к изменению лечения, которое происходило двумя путями.

Девять больных получали по 6–8 мг/сут Рисполепта в течение двух-трех недель, а затем в целях экономии дозировка уменьшалась до 4 или даже 2 мг/сут. Соответственно к концу каждого месяца происходило ухудшение состояния, которое частично купировалось усилением седативной терапии, т. е. увеличением дозировок Азалептина до 100–150 мг/сут или Труксала до 200–250 мг/сут. Состояние больных характеризовалось нестабильностью, угрозой возникновения рецидивов и стационарирования. В конечном итоге, чтобы сохранить равномерность приема Рисполепта на месяц, больные переходили на промежуточный вариант приема препарата по 4–6 мг/сут, что приводило к снижению качества социальной жизни и усилению дискомфортных ощущений пациентов.

Второй путь заключался в том, что четверо больных получали недостающее количество рисперидона в виде более доступных аналогов, в частности того же Рисполюкса. Тем самым происходило смешанное лечение. Пациенты две-три недели принимали Рисполепт, а одну-две недели – Рисполюкс. Никаких изменений при переходе с одного препарата на другой, по наблюдениям родственников и отзывам самих больных, не наблюдалось. Объективная клиническая картина также оставалась стабильной.

Положение больных может улучшиться, и они смогут постоянно принимать терапию одним антипсихотиком – Рисполюксом и не менять ее, если на административном уровне будет решен вопрос о замене централизованных поставок Рисполепта более доступным Рисполюксом.

Выводы:

1. По клиническому действию Рисполюкс не обнаруживает отличий от Рисполепта, поэтому возможна одномоментная замена Рисполепта на Рисполюкс.
2. Рисполюкс в адекватных дозах обнаруживает заметное влияние на негативную симптоматику и повышает возможности социальной реабилитации больных.
3. Лечение Рисполюксом по данным Государственного реестра цен обходится в 4 раза дешевле, чем Рисполептом.

Литература

1. Раевский К.С. Современные нейролептики: взаимодействие с системами нейротрансмиттеров мозга // Психиатрия и психофармакотерапия. 2000. № 5. С. 132–134.
2. Сборник научных работ проекта «Архимед». М., 2002. 119 с.
3. Каледа В.Г. Место рисполепта в современной психофармакотерапии: <http://84.medbookaide.ru/books/fold1002/book1803/p4.php>
4. Correa N., Opler L.A., Kay S.R., Birmaher B. Amantadine in the treatment of neuroendocrine side effects of neuroleptics // J. Clin. Psychopharmacol. 1987. Vol. 7. P. 91–95.
5. Kay S.R. Positive and Negative Syndromes in Schizophrenia: Assessment and Research // Routledge Mental Health. 1991. P.283.
6. Andreasen N.C. Negative symptoms in schizophrenia: definition and reliability // Arch. Gen. Psychiat. 1982. Vol. 39. P. 784–788.
7. Andreasen N.C. & Olsen S. Negative v positive schizophrenia: definition and validation // Arch. Gen. Psychiat. 1982. Vol. 39. P. 789–794.
8. Arndt S., Alliger R.J. and Andreasen N.C. The distinction of positive and negative symptoms. The failure of a two- dimensional model // The British Journal of Psychiatry. 1991. Vol. 158. P. 317–322.
9. Kopelowicz A, Zarate R, Tripodis K, Gonzalez V, Mintz J: Differential efficacy of olanzapine for deficit and nondeficit negative symptoms in schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2000. Vol. 157. P. 987–993.
10. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные побочные эффекты антипсихотических препаратов: итоги и перспективы // Психофармакология и биологическая наркология. 2008. Т. 8. № 1–2 (Ч. 1). С. 1-2322–1-2331.
11. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции у больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2005. Т. 15. Вып. 1. С. 89–100.
12. Мосолов С.Н. Современный этап развития психофармакотерапии. // Новые достижения в терапии психических заболеваний. М., 2002. С. 21–38.
13. Мосолов С.Н. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи // Новые достижения в терапии психических заболеваний. М., 2002. С. 47–81.
14. Newcomer J.W., Haupt D.W. The metabolic effects of antipsychotic medications // Can. J. Psychiatry. 2006. Vol. 51. № 8. P. 480–491.
15. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: «Медпрактика-М», 2007. 312 с.
16. Hanew K., Utsumi A., Sugawara A. // Endocrinol. Jpn. 1992. Vol. 39. № 5. P. 465–468.
17. Perkins D.O. Prolactin- and Endocrine-Related Disorders in Schizophrenia // Medical Illness and Schizophrenia. Ed. by J.M. Meyer and H.A. Nasrallah. Amer. Psychiat. Publ. Washington. London. 2003. P. 215–232.
18. Stanniland C., Taylor D. Tolerability of atypical antipsychotics // Drug. Saf. 2000. Vol.22. № 3. P. 195–214.
19. Wirshing D.A., Spelberg B.J., Erhart S.M., Marder S.R., Wirshing W.C. Novel antipsychotics and new onset diabetes // Biol. Psychiatry. 1998. Vol. 44. P. 778–783.