

Корректоры нейролептической экстрапирамидной симптоматики и когнитивные расстройства при шизофрении

Петрова Н.Н., Дорофейкова М.В.

Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра психиатрии и наркологии

РЕЗЮМЕ: В статье рассматривается проблема применения корректоров экстрапирамидных побочных эффектов нейролептической терапии – антихолинергических препаратов – и их влияние на когнитивное функционирование пациентов. Приводится обзор литературы, посвященной последствиям отмены корректоров. Представлены результаты собственного исследования когнитивного функционирования у 31 больного параноидной шизофренией (F20.0) и влияния применения тригексифенидила на когнитивные функции. У больных параноидной шизофренией выявлены нарушения зрительно-моторной кратко- и долговременной памяти, снижение исполнительских способностей и парамnestические расстройства. Наличие экстрапирамидной симптоматики (ЭПС) ухудшает отдельные показатели когнитивного функционирования больных параноидной шизофренией, что обуславливает необходимость их коррекции с помощью тригексифенидила. Делается заключение о целесообразности преимущественного применения антипсихотиков второго поколения и купирования ЭПС кратким курсом корректора с переходом к приему антипсихотика с лучшей переносимостью у данного пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, когнитивные расстройства, корректоры, экстрапирамидная симптоматика.

КОНТАКТ: petrova_nn@mail.ru

Известно, что при применении антипсихотиков первого поколения (АПП) развитие экстрапирамидной симптоматики (ЭПС) наблюдается более чем в 60 % случаев вследствие блокады дофаминергической нейротрансмиссии в nigrostriальной системе [1, 2]. ЭПС снижает качество жизни пациентов, их трудовую и социальную активность, приводит к когнитивным нарушениям – как моторным, так и связанным с восприятием и переработкой информации [3–6]. Исследования с использованием позитронно-эмиссионной томографии показали, что эффективность антипсихотиков обеспечивается при условии блокады 60...80 % дофаминергических рецепторов 2-го типа («терапевтическое окно») и что их блокада свыше 80 % приводит к повышенному риску ЭПС [7–10]. Меньший риск ЭПС при применении некоторых современных антипсихотиков (клозапина, оланзапина, zipрасидона) может отражать их большее сродство к серотониновым рецепторам 2A-типа по сравнению с D2-рецепторами [11, 12].

Антихолинергические средства (АС), применяемые для купирования ЭПС, вызванных нейролептиками, сами имеют такие нежелательные эффекты, как сухость во рту, ксерофтальмия, нарушение зрения, задержка мочеиспускания, запоры, покраснение кожи, половая дисфункция и когнитивные нарушения, могут вызывать эйфорию и психозы. Соглашение медицинского сообщества (консенсус ВОЗ) не рекомендует применять корректоры с целью профилактики ЭПС [13].

АПП вызывают повышение активности холинергических интернейронов в полосатом теле, что коррелирует с развитием ЭПС. При их длительном приеме холинергическая передача становится ниже исходного уровня, что соответствует появлению поздней дискинезии [14]. Это объясняет то, что применение АС в первое время снижает ЭПС, вызванную приемом антипсихотиков, но эффективность корректоров исчезает при развитии поздней дискинезии.

Открыт вопрос о том, как АС влияют на когнитивные функции пациентов, поскольку холинергические интернейроны полосатого тела, активность которых снижают корректоры, участвуют в обеспечении долговременной потенциации (и, тем самым, процессов синаптической пластичности, приспособления и обучения) и играют важную роль в процедурной памяти [15].

Отмечено, что ЭПС, развивающиеся при приеме АПП, значительно нарушают нейрокогнитивные функции [16, 17]. В то же время прием АС в качестве корректоров нейролептических ЭПС ухудшает когнитивное функционирование, в том числе кратковременную память и обучаемость [16–26]. Сравнение влияния сочетанной терапии галоперидолом с АС и антипсихотиков второго поколения (АВП) на когнитивное функционирование пациентов с шизофренией показало значимое преимущество последних лишь по отношению к высоким дозам галоперидола (в среднем 27 мг/сут) [27]. Отчетливых преимуществ АВП в отношении когнитивных функций по сравнению с более низкими (5,0...5,5 мг) дозами галоперидола найдено не было [28–30]. По-видимому, когнитивный дефицит, обусловленный шизофреническим процессом, имеет более существенное значение, чем различия в выраженности когнитивных нарушений, связанные с применением антипсихотиков разных классов [29].

Рекомендовано избегать длительного применения АС, а их отмена может привести к уменьшению симптомов поздней дискинезии и улучшению когнитивного функционирования больных [31]. Отмечена обратимость негативного влияния тригексифенидила на когнитивные функции [32].

В литературе имеются исследования различных АС, применяемых для коррекции нейролептических ЭПС. Бипериден по сравнению с тригексифенидилом вызывает меньше периферических антихолинергических побочных эффектов [33], а также

расстройств памяти и внимания [34]. У пациентов, принимавших гликопирролат, показатели MMSE остались неизменными, а у больных, получавших бипериден, значительно снизились [35]. Отмена биперидена сопровождалась улучшением показателей внимания, скорости обработки информации, качества жизни и общего балла PANSS [36]. Обнаружено, что по сравнению с АС когнитивные функции у здоровых и больных шизофренией при лечении амантадином сохраняются более длительно [37]. В целом, хотя АС и не меняют специфическую фармакологическую активность антипсихотика в плазме [38], они сами обладают побочными эффектами [39]. Предпочтение рекомендуют отдавать АВП, реже вызывающим ЭПС, сопровождающуюся нарушением когнитивного функционирования больных [3, 40, 41].

В задачи настоящего исследования входило изучение особенностей когнитивного функционирования больных параноидной шизофренией и анализ влияния применения тригексифенидила на когнитивные функции.

Материал и методы

Был обследован 31 больной параноидной шизофренией (F20.0 по МКБ-10) (средний возраст составил $28,14 \pm 6,37$ лет), из них 32,3 % пациентов были женского пола. Возраст начала заболевания составил $23,75 \pm 7,43$ лет, в анамнезе имелось от 1 до 5 госпитализаций. Все больные имели законченное среднее образование, причем 8 имели высшее, а 11 – среднее специальное образование.

Критериями включения были: диагноз – параноидная шизофрения (F20.0 по МКБ-10), возраст от 18 до 55 лет, наличие образования не ниже среднего уровня. Критериями исключения явилось наличие органического поражения головного мозга и/или зависимости от психоактивных веществ.

Наиболее часто пациенты получали комбинированную терапию антипсихотиками: из АПП назначался галоперидол (в дозе 10...30 мг/сут), а среди АВП преобладал прием клозапина (50...300 мг/сут) и рисперидона (4...6 мг/сут). 23 пациента (74,2 %) получали АС (тригексифенидил в дозе 2...6 мг/сут).

Исследование когнитивных функций осуществлялось на этапе становления лекарственной ремиссии с помощью методики «Комплексная фигура Рея – Остеррита» [34]. Для интерпретации результатов использовалась Бостонская система качественной оценки «Фигуры Рея». Ее суммарные показатели дают возможность оценить зрительную память, зрительно-конструктивные способности, исполнительские функции.

Первичные данные были обработаны с помощью статистических методов: программа Microsoft Excel 2007, пакет статистических программ SPSS («Statistical Package for the Social Sciences»), версия 20.0. Использованы методы описательной статистики для оценки различий между независимыми выборками – U-критерий Манна – Уитни (U), критерий Краскала – Уоллиса (достоверными было принято считать данные при $p \leq 0,05$).

Результаты

У обследованных пациентов было обнаружено снижение кратковременной и долговременной зрительно-моторной памяти: суммарная оценка наличия и точности элементов фигуры в задаче немедленного воспроизведения составила $30,62 \pm 13,63$ балла (при норме от 40 баллов и максимуме в 100 баллов) и $27,81 \pm 14,07$ баллов при отставленном воспоминании. Данное снижение происходило преимущественно за счет показателей «Наличие образующих элементов» ($32,19 \pm 39,60$ и $35,86 \pm 42,25$ баллов на втором и третьем этапе) и «Наличие кластеров» (второстепенных элементов) ($23,48 \pm 26,34$ и $21,76 \pm 27,19$ баллов), а также снижения точности воспроизведения кластеров ($36,52 \pm 36,32$ и $25,81 \pm 30,78$ баллов).

Следует отметить, что динамика показателей зрительно-конструктивной памяти была хуже на этапе немедленного воспроизведения: больные «сохраняли» информацию на $32,76 \pm 14,36$ из 100 баллов, что ниже нормы, а на этапе отставленного воспроизведения, отражающего долговременную память, объем сохранения составил $47,14 \pm 17,57$ баллов.

Показатель «Организация», отражающий способность к планированию, выбору и контролю последовательности действий, логику, стиль когнитивной деятельности в виде фрагментарного или целостного характера ее регуляции, находился на границе нормы: $40,86 \pm 13,07$ балла. Планирование было существенно нарушено лишь у четырех больных из обследованной группы и в среднем составило $50,43 \pm 29,22$ баллов.

Значимые, множественные конфабуляторные дополнения возникали уже при немедленном воспроизведении у 41,9 % пациентов и присутствовали в рисунках 58,1 % больных на этапе отставленного воспроизведения.

На этапе копирования у части пациентов прослеживалось излишнее увеличение размеров фигуры, что связывают с нарушениями планирования, повышенной импульсивностью: вертикального – 32,3 %, горизонтального – 51,6 % случаев.

У всех пациентов, не получавших корректор, показатель аккуратности находился в пределах нормы ($p = 0,042$). Из 23 больных, принимавших тригексифенидил, у 8 (34,8 %) аккуратность была снижена, что могло быть связано с наличием не до конца купированного тремора либо недостатка мотивации к выполнению задания.

Редукция размеров рисунка при немедленном воспроизведении статистически значимо чаще ($p = 0,042$) встречалась у не принимавших корректор пациентов (у половины пациентов рисунок был сильно уменьшен, средний показатель составил $50,17 \pm 54,59$ балла), в то время как в группе больных, получавших тригексифенидил, лишь у 3 из 23 были отмечены такие нарушения ($87,73 \pm 32,37$ баллов). Уменьшение размеров фигуры связывают с поражением базального ганглия или наличием лекарственного паркинсонизма [42]. Это, вероятно, свидетельствует о том, что у части больных группы сравнения имелась не диагностированная ЭПС.

Обсуждение

Проведенное нами исследование было пилотным, его дизайн не предполагал рандомизации и наличия сопоставимых по клинко-демографическим показателям групп сравнения. Это не позволяет оценивать результаты исследования с точки зрения доказательной медицины. Полученные данные требуют уточнения в дальнейшем методологически строго спланированном исследовании. Тем не менее результаты настоящего исследования представляются заслуживающими внимания, поскольку вносят определенный вклад в понимание когнитивного дефицита у больных параноидной шизофренией и могут способствовать индивидуализации и повышению эффективности лечения. Продemonстрированы нарушения зрительно-моторной кратко- и долговременной памяти,

снижение исполнительских способностей и паранестические расстройства у больных параноидной шизофренией и осуществлен анализ структуры этих расстройств. Впервые с помощью методики «Комплексная фигура Рея – Остеррита» с использованием Бостонской системы качественной оценки «Фигуры Рея» исследованы когнитивные функции больных в зависимости от наличия ЭПС и применения АС. Показано, что наличие ЭПС ухудшает отдельные показатели когнитивного функционирования больных параноидной шизофренией. Обобщая данные литературы и нашего исследования, можно сделать заключение о целесообразности более широкого применения при лечении шизофрении антипсихотиков новой генерации, а при возникновении ЭПС купировать ее кратким курсом АС с переходом к приему антипсихотика с лучшей переносимостью.

Список литературы

1. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996. – 288 с.
2. Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств / пер. с англ. под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2006. – 415 с.
3. Kim J.H., Byun H.J. Non-motor cognitive-perceptual dysfunction associated with drug-induced parkinsonism // *Hum Psychopharmacol.* – 2009. – No. 24 (2). – P. 129–133.
4. Kim J.H., Kim S.Y., Byun H.J. Subjective cognitive dysfunction associated with drug-induced parkinsonism in schizophrenia // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2008. – No 14 (3). – P. 239–242.
5. Ветохина Т.Н., Федорова Н.В., Воронина Е.Ф. Особенности клинических проявлений и течения нейролептического паркинсонизма и подходы к его коррекции // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2006. – Т. 8. – № 1. – С. 34–39.
6. Джонс П.Б., Бакли П.Ф. Шизофрения: клиническое руководство / пер. с англ. под общ. ред. С.Н. Мосолова. – М., 2008. – 192 с.
7. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении: руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон, 2004. – С. 14–49.
8. Farde L., Nordstrom A.L., Wiesael F.A., Pauli S., Halldin C., Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects // *Arch Gen. Psychiatry.* – 1992. – No 49. – P. 538–544.
9. Kapur S., Zipursky R., Jones C., Remington G., Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 2000. – No 157. – P. 514–520.
10. Baldessarini R.J., Tarazi F.I. Brain dopamine receptors: a primer on their current status, basic and clinical // *Harv Rev Psychiatry.* – 1996. – No 3. – P. 301–325.
11. Roth B.L., Meltzer H.Y. The role of serotonin in schizophrenia. In: Bloom F.E., Kupfer D.J., eds. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress.* – New York: Raven Press. – 1995. – P. 1215–1227.
12. Meltzer H.Y. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs // *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress* / K.L. Davis, D. Charney, J.T. Coyle, C. Nemeroff, editors. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. – P. 819–833.
13. World Health Organization. Prophylactic use of anticholinergics in patients on long-term neuroleptic treatment. A consensus statement // *Br J Psychiatry.* – 1990. – No 156. – P. 412.
14. Miller R., Chouinard G. Loss of striatal cholinergic neurons as a basis for tardive and L-dopa-induced dyskinesias, neuroleptic-induced supersensitivity psychosis and refractory schizophrenia // *Biol Psychiatry.* – 1993. – No 34 (10). – P. 713–738.
15. Kitabatake Y., Hikida T., Watanabe D., Pastan I., Nakanishi S. Impairment of reward-related learning by cholinergic cell ablation in the striatum // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2003. – No 100 (13). – P. 7965–7970.
16. Kane J.M. Management issues in schizophrenia. – London: Martin Dunitz Ltd., 2000. – 86 p.
17. McGurk S.R. The central cholinergic system and cognitive dysfunction in schizophrenia // McGurk S.R., Powchik P. *Cognition in Schizophrenia* / Ed. by T. Sharma, Ph. Harvey. – New York: Oxford University Press, 2000. – P. 266–285.
18. Patamianos G., Kellett J.M. Anticholinergic drugs and memory: the effects of benzhexol on memory in a group of geriatric patients // *Br J Psychiatry.* – 1982. – No 140. – P. 470–472.
19. Green M.F. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? // *Am J Psychiat.* – 1997. – Vol. 154. – P. 799–804.
20. Аведисова А.С., Вериги Н.Н. Шизофрения и когнитивный дефицит // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2001. – Т. 3, № 6. – С. 202–204.
21. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 238 с.
22. Galletly C.A., Field C.D. Learning and memory impairment with benzhexol // *Aust N Z J Psychiatry.* – 1987. – No 21 (4). – P. 612–614.
23. Seidman L.J., Peppel J.R., Faraone S.V., Kremen W.S., Green A.I., Brown W.A., Tsuang M.T. Neuropsychological performance in chronic schizophrenia in response to neuroleptic dose reduction // *Biol Psychiatry.* – 1993. – No 33 (8–9). – P. 575–584.
24. Spohn H.E., Strauss M.E., 1989 Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia // *J Abnorm Psychol.* – 1989. – No 98 (4). – P. 367–380.
25. Strauss M.E., Reynolds K.S., Jayaram G., Tune L.E. Effects of anticholinergic medication on memory in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 1990. – No 3 (2). – P. 127–129.
26. Tune L.E., Strauss M.E., Lew M.F., Breitlinger E., Coyle J.T. Serum levels of anticholinergic drugs and impaired recent memory in chronic schizophrenic patients // *Am J Psychiatry.* – 1982. – No 139 (11). – P. 1460–1462.
27. Harvey P.D., Keefe R.S.E. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment // *Am J Psychiatry.* – 2001. – No 158. – P. 176–184.
28. Bilder R.M., Goldman R.S., Volavka J., Czobor P., Hoptman M., Sheitman B., et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder // *Am J Psychiatry.* – 2002. – No 159. – P. 1018–1028.
29. Keefe R.S., Seidman L.J., Christensen B.K., Hamer R.M., Sharma T., Sitskoorn M.M., et al. Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol // *Am J Psychiatry.* – 2004. – No 161. – P. 985–995.
30. Green M.F., Marder S.R., Glynn S.M., McGurk S.R., Wirshing W.C., Wirshing D.A. et al. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone // *Biol Psychiatry.* – 2002. – No 51. – P. 972–978.
31. Desmarais J.E., Beauclair L., Margolese H.C. Anticholinergics in the era of atypical antipsychotics: short-term or long-term treatment? // *J Psychopharmacol.* – 2012. – No 26 (9). – P. 1167–1174.
32. Kajimura N., Mizuki Y., Kai S., Suetsugi M., Yamada M., Okuma T. Memory and cognitive impairments in a case of long-term trihexyphenidyl abuse // *Pharmacopsychiatry.* – 1993. – No 26 (2). – P. 59–62.
33. Avissar S., Schreiber G. Muscarinic receptor subclassification and G-proteins: significance for lithium action in affective disorders and for the treatment of extrapyramidal side effects of neuroleptics // *Biolog Psychiat.* – 1989. – No 26. – P. 113–130.
34. Аведисова А.С., Бородин В.И., Чахава В.О. Акинетон или Циклодол? Научно обоснованный выбор // *Рос. психiatr. журн.* – 1998. – № 6. – С. 4–7.
35. Liang C.S., Ho P.S., Shen L.J., Lee W.K., Yang F.W., Chiang K.T. Comparison of the efficacy and impact on cognition of glycopyrrolate and biperiden for clozapine-induced sialorrhea in schizophrenic patients: a randomized, double-blind, crossover study // *Schizophr Res.* – 2010. – No 119 (1–3). – P. 138–144.

36. Ogino S., Miyamoto S., Tenjin T., Kitajima R., Ojima K., Miyake N., Funamoto Y., Arai J., Tsukahara S., Ito Y., Tadokoro M., Anai K., Tatsunami S., Kubota H., Kaneda Y., Yamaguchi N. Effects of discontinuation of long-term biperiden use on cognitive function and quality of life in schizophrenia // Prog Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry. – 2011. – No 35 (1). – P. 78–83.
37. McEvoy J.P. A double-blind crossover comparison of antiparkinsonian drug therapy: amantadine versus anticholinergics in 90 normal volunteers, with an emphasis on differential effects on memory function // J Clin Psychiatry. – 1987. – No 48 (suppl. 9). – P. 20–23.
38. Hitri A., Craft R.B., Sethi R., Sinha D. Drug levels and antiparkinsonian drugs in neuroleptic-treated schizophrenic patients // Clin Neuropharmacol. – 1987. – No 10 (3). – P. 261–271.
39. Pullen G.P., Best N.R., Maguire J.: Anticholinergic drug use – A common problem? // Br Med J. – 1984. – No 289. – P. 612–613.
40. Krausz M., Moritz S.H., Naber D., Lambert M., Andresen B. Neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms are accompanied by cognitive dysfunction in schizophrenia // Eur Psychiatry. – 1999. – No 14 (2). – P. 84–88.
41. Hasan A., Falkai P., Möller H.J., et al. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia. Part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. // The world journal of biological psychiatry. – 2013. – Vol. 14, No 1. P. 2–44.
42. Вассерман Л.И., Черединова Т.В. Психологическая диагностика нейрокогнитивного дефицита: рестандартизация и апробация методики «Комплексная фигура Рея – Остеррита»: методические рекомендации. – СПб., 2011. – 68 с.

Correctors of extrapyramidal symptoms and cognitive disorders in schizophrenia: problems and solutions

Petrova N.N., Dorofeikova M.V.

SUMMARY. This review addresses the problem of the use of anticholinergic drugs and their effects on the cognitive functioning of patients. It provides an overview of the literature on the effects of discontinuation of these drugs. The results of our own research on cognitive functioning of 31 patients with paranoid schizophrenia (F20.0) and the impact of the use of trihexyphenidyl on cognitive function are presented. Patients with paranoid schizophrenia showed impaired visual-motor short- and long-term memory and executive functioning. The presence of EPS leads to certain impaired cognitive functions in patients with paranoid schizophrenia, which causes the necessity of their correction with anticholinergic drugs. It is possible to draw a conclusion about the advisability of preferential prescription of second generation antipsychotics and short courses of anticholinergic drugs with the transition to antipsychotics with better tolerability.

KEY WORDS: schizophrenia, cognitive deficit, correctors, extrapyramidal symptoms.

CONTACTS: petrova_nn@mail.ru

Бланк бесплатной подписки на журнал «Современная терапия психических расстройств»					
Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Должность					
Телефон					
Почтовый адрес					
индекс			республика, край область		
город			улица		
дом №			корп.	кв. №	
Адрес электронной почты					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ Психиатрии, проф. Мосолову С.Н. или по e-mail: ekostukova@gmail.com					

