

Лікування пацієнтів із негативними симптомами шизофренії: персоналізовані підходи

За матеріалами Науково-практичної конференції «Психіатрія, наркологія, клінічна психологія та загальна медична практика: міждисциплінарні питання сучасності» (22-23 березня 2023 р.)

Негативні симптоми (порушення мотивації, соціальна замкнутість, порушення емоційної сфери тощо) є основною особливістю шизофренії – хронічного психічного розладу, поширеність якого у світі становить близько 1%. Зазначені симптоми суттєво погіршують якість життя та знижують працездатність таких пацієнтів. Вкрай важливим є своєчасне діагностування шизофренії та її ефективне лікування, основні аспекти якого висвітлила у своїй доповіді завідувачка відділу пограничної психіатрії ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», д.мед.н., професорка Наталія Олександрівна Марута.

Шизофренія зумовлює важкий тягар не тільки для пацієнта та його оточення, а й для суспільства загалом. Вона є однією з 25 провідних причин інвалідизації та входить до десяти найвитратніших хвороб (Durgam, 2016). Основні витрати під час лікування шизофренії є непрямими, і вони вчетверо перевищують прямі (Chong et al., 2016). Кінцевою метою терапії шизофренії є не просто досягнення ремісії, а збереження функціональності, здатності до самообслуговування, адекватної соціальної взаємодії та симптоматичної стабільності. Цього стану протягом перших двох років перебігу захворювання досягають лише 13,5% осіб із шизофренією (Carbon et al., 2014; MacEwan et al., 2016). Через високий ризик суїциду (у 12 разів вищий, ніж у загальній популяції) тривалість життя осіб із шизофренією в середньому менша на 10-25 років. Значний негативний вплив чинять коморбідна патологія, погане фізичне здоров'я, побічні ефекти антипсихотиків. Лише 10-20% осіб із шизофренією мають постійну роботу (MacEwan et al., 2016). Навіть після регресу симптомів психічного розладу якість життя осіб із шизофренією повністю не відновлюється через резидуальні негативні симптоми, епізоди депресії / тривоги, порушення когнітивних функцій (Kane, 2015). За даними дослідження EUFEST, яке тривало 12 тижнів, поліпшення клінічного стану виявлено у 59% осіб із негативною симптоматикою і у 80% – без них. Негативні симптоми значно погіршують ефективність лікування (Galderisi et al., 2018). До негативних симптомів за шизофренії належать асоціальність, ангедонія, алогія, апатія та сплюснені афекти (Galderisi, 2014). Частина пацієнтів із негативними симптомами, які досягають ремісії, є вкрай низькою (Strauss et al., 2010).

Важливо розрізняти первинні негативні симптоми, які є невід'ємними, основними ознаками шизофренії, і вторинні негативні, що залежать від інших чинників (як-от екстрапірамідні побічні ефекти, депресія, зловживання психоактивними речовинами, розумова відсталість, соціальна ізоляція). Переважання персистувальних первинних негативних симптомів притаманне дефіцитарній шизофренії (Carbon, Correll, 2014).

Окрім поділу на первинні й вторинні, негативні симптоми класифікують на стійкі та нестійкі, а також на такі, що переважають / не переважають (Krause et al., 2018). Критеріями стійких негативних симптомів є: 1) тривалість ≥ 3 місяці; 2) показник ≥ 24 балів за субшкалою негативних симптомів шкали оцінювання позитивних і негативних симптомів (PANSS); 3) ≤ 4 балів за такими пунктами PANSS, як збудження, гіперактивність, ворожість, підозрілість, відмова від співпраці та повний контроль імпульсів (Buchanan, 2007). Критеріями переважання негативних симптомів є показники ≥ 4 балів за всіма пунктами субшкали негативних симптомів PANSS або ≥ 5 балів за двома із цих пунктів. Виокремлення негативних симптомів, які переважають, допомагає більш чітко розподілити їх на первинні й вторинні (Krause et al., 2018). Оскільки розвиток негативних симптомів призводить до виразніших функціональних порушень порівняно з позитивними. Лікування пацієнтів із негативними симптомами шизофренії є актуальним і доволі складним завданням для сучасної психіатрії.

У фармакотерапії пацієнтів із негативними симптомами шизофренії перевагу надають антипсихотикам другого покоління (АДП) перед антипсихотиками першого покоління (АПП), оскільки ефект АДП вищий, ніж у АПП. Використання АДП демонструє кращі функціональні результати з меншими порушеннями когнітивних функцій (Solmi et al., 2017; Sitrome, 2018).

Класифікація антипсихотиків залежно від рецепторного профілю:

1. Типові антипсихототики – антагоністи D_2 -рецепторів (галоперидол, клопромазин, перфеназин).

2. Атипові антипсихототики: антагоністи $5-HT_{2A}$ - та D_2 -рецепторів (рисперидон, оланзапін, кветіапін, zipразидон, клозапін, паліперидон, азенапін, ілоперидон, луразидон); часткові агоністи D_2 -рецепторів (арипіразол, брекспіразол, карипразин). Далі доповідь було продовжено у формі відповідей на запитання.

Запитання та відповіді

Після тривалого застосування Реагілі в пацієнта виник гострий психоз і було розпочато терапію іншими антипсихотиками, чи продовжувати приймання Реагілі в попередній дозі чи змінювати її?

– Першою лінією втручання є монотерапія та підвищення дози карипразину. У дозі 1,5-9 мг/добу він ефективно сприяє усуненню як позитивної, так і негативної симптоматики (Durgam et al., 2014). Результати досліджень свідчать про можливість ефективного поєднання карипразину з кветіапіном та оланзапіном (Hjorth, 2021).

Чи ефективна Реагіла як засіб монотерапії у гострому періоді шизофренії?

– Ефективність карипразину в гострому періоді лікування шизофренії підтверджено даними багатьох досліджень. У дослідженні тривалістю 6 тижнів карипразин (1,5-4,5 мг/добу) був достовірно ефективнішим за плацебо (Durgam, 2014). Карипразин (3-6 мг/добу) ефективніше, ніж плацебо, сприяв зниженню показників за субшкалою негативних симптомів PANSS (Durgam, 2015). У гострому періоді шизофренії карипразин (3-9 мг/добу) стрімко знижував показники за PANSS порівняно з прийманням плацебо (Kane et al., 2015).

Якщо під час приймання Реагілі в пацієнта підвищується апетит та збільшилася маса тіла, чи треба відмінити терапію?

– Карипразин не зумовлює виразне збільшення маси тіла порівняно з іншими антипсихотиками (лише на 0,9 кг на рік) (Cassia, 2013). Препарат притаманний сприятливий профіль безпеки, він добре переноситься і має низку переваг: не зумовлює гіперпролактинемію (Leucht, 2017); має менш виразні ознаки сексуальної дисфункції, ніж у препаратів порівняння (Barabassy, 2018); не впливає на метаболізм (частота розвитку гіперліпідемії, гіперглікемії та цукрового діабету порівняння з подібними показниками в групі приймання плацебо) (Cassia, 2013); чинить позитивний вплив на когнітивне функціонування (Marder, 2016; Cutler, 2016); не призводить до значущого подовження інтервалу QT (Leucht, 2017); рідко асоціюється з млявістю – частота цього явища становить 3,8% і порівняння з групою приймання плацебо (3,1%). Цю інформацію треба довести до пацієнта та узгодити з ним тактику лікування.

Чи можливо одночасно призначити кветіапін та Реагілу?

– Насамперед слід продовжувати монотерапію, підвищуючи дозу карипразину. Якщо йдеться про комбіновану терапію, то карипразин має високу ефективність при поєднанні з клозапіном, оланзапіном та кветіапіном. Поєднання Реагілі з кветіапіном є цілком доцільним.

Реагіла ефективна за нав'язливих станів і має слабший вплив за інших симптомів. Це пов'язано з режимом дозування чи з особливостями дії препарату?

– За нав'язливих станів при шизофренії слід використовувати карипразин (4,0-4,5 мг/добу). Препарат затверджений Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA, 2015) для лікування пацієнтів із шизофренією, а також манією, депресією та змішаними епізодами при БАР I. За настановою Канадської мережі з проблем лікування

афективних і тривожних розладів (CANMAT, 2018), карипразин є препаратом другої лінії терапії для пацієнтів із депресією в межах БАР I.

Чи можна приймати Реагілу пацієнтам молодого віку з межовим розладом із виразними ознаками агресії та суїцидальними нахилами?

– По-перше, межовий розлад не є показанням для призначення карипразину. По-друге, препарат не створює передумов для суїцидальної поведінки. Водночас слід зважати на питання безпеки, що мають особливе значення, а саме на суїцидальні думки та поведінку (за даними досліджень, карипразин не пов'язаний із випадками вчинення суїциду); подовження інтервалу QT (не виявлено зв'язку між концентрацією карипразину в плазмі крові та подовженням скоригованого інтервалу QT (QTc) у діапазоні доз 0,5-21 мг/добу); розвиток катаракти (її частота в межах досліджень ефективності карипразину становила 0,4%) (EMA/CHMP, 2017; FDA, 2015; Laties et al., 2015).

Пацієнт із шизофренією приймає Реагілу (3 мг), але потім перервав лікування. Його стан погіршився, і він повторно звернувся до лікаря. Яку дозу Реагілі слід призначити: 1,5; 3 чи 4,5 мг?



Н.О. Марута

– Необхідно починати лікування з дози 1,5 мг та швидко збільшувати її. Діапазон доз для використання Реагілі є широким.

Висновки

Комплексне лікування пацієнтів із негативними симптомами шизофренії передбачає використання антипсихотиків, психо- та арт-терапії. Перевагу слід віддавати антипсихотикам другого покоління, ефективність яких щодо негативних симптомів шизофренії доведено в клінічних дослідженнях.

Підготував **Олександр Колесніченко**

3

Шизофренія ламає долі... РЕАГІЛА повертає сенс життя

РЕАГІЛА
КАРИПРАЗИН



Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу РЕАГІЛА (REAGILA®)
Склад: діюча речовина: карипразин; допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, магнію стеарат, Лікарська форма. Капсули тверді, Фармакологічна група. Психолептичні засоби, інші антипсихотичні засоби. Код АТХ N05BA X15. Показання. Для лікування шизофренії у дорослих пацієнтів. Протипозивний. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Сукупне застосування потужного або помірного інгібітора CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Сукупне застосування потужного або помірного індуктора CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Спосіб застосування та дози. Рекомендована початкова доза карипразину становить 1,5 мг один раз на добу. Згодом дозу у разі потреби можна повільно підвищувати по 1,5 мг до максимальної дози 6 мг на добу. Найнижча ефективна доза має підтримуватися згідно з клінічною оцінкою лікаря. Побічні реакції. Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялося при застосуванні карипразину в діапазоні доз (1,5-6 мг), були анімізія (19%) та паркінсонізм (17,5%). Більшість реакцій були легкого чи середнього ступеня тяжкості. Повний перелік побічних реакцій див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Термін придатності. 5 років. Упаковка. По 1,5 мг або по 3 мг по 7 капсул у блистері; по 1 або 4 блистери в картонній упаковці. По 4,5 мг або по 6 мг по 7 капсул у блистері; по 4 блистери в картонній упаковці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. БАТ «Геден Ріхтер», Угорщина. Інструкція затверджена/Зміни внесені наказом МОЗ України № 1772 від 12.08.2019. Р. п. МОЗ України: № UA/17545/01/01; № UA/17545/01/02; № UA/17545/01/03; № UA/17545/01/04.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.



GEDEON RICHTER

ТОВ «Геден Ріхтер Україна»

01054, м. Київ, вул. Олександра Кониського, 17-Б. Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52.
E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua