

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ НЕЙРОЛЕПТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ФОРМУ ШИЗОФРЕНІЇ

На основі комплексного аналізу клініко-психопатологічних, експериментально-психологічних, клініко-динамічних характеристик пацієнтів досліджено закономірності когнітивних функцій у 127 хворих на параноїдну шизофренію, що включають пам'ять, увагу, навчання, виконавчі функції, оцінюються за допомогою набору стандартизованих тестів, які дозволяють судити про ступінь їх порушення і передбачувати локалізацію мозкових змін у пацієнтів із шизофренією. Досліджено стан когнітивних функцій залежно від віку пацієнтів, початку і тривалості захворювання. Дані дослідження стали основою для оптимізації психофармакологічного та психотерапевтичного лікування цього контингенту хворих.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: параноїдна форма шизофренії, когнітивні порушення, психопатологічне дослідження.

ВСТУП. Шизофренія – це найпоширеніше захворювання, характерне для більш ніж половини нових пацієнтів психіатричних лікарень. Вона є однією з основних причин, що призводять до інвалідності. З погляду практиків охорони здоров'я, найбільш корисними клінічними дослідженнями є ті, які оцінюють ефективність препарату в умовах реальної клінічної практики [6]. Багаторічний досвід застосування класичних нейролептиків – похідних фенотіазину, тіоксантену, бутирофенону – продемонстрував негативні тенденції, зокрема почастішання випадків малокурабельних і практично безремісійних фазноперебігаючих психозів, що тривало існують, з млявим перебігом, часто резистентних до фармакотерапії, яку проводять [1]. Частина випадків резистентності зумовлена саме вираженням негативних симптомів у хворих на шизофренію, при цьому усунення резистентності супроводжувалося істотним послабленням останніх. Класичні нейролептики стали малоєфективними при корекції негативної симптоматики, когнітивних порушень [9]. Також доведено високий ризик розвитку депресивної симптоматики – до 80 % (Robert R. Conley, 2007 р.), екстрапірамідних побічних ефектів, зокрема таких тяжких ускладнень, як пізні дискінезії, токсикоалергічні реакції та злюкисний нейролептичний синдром [7]. Екстрапірамідні побічні ефекти ускладнюють перебіг основного захворювання, збільшуючи вираження негативних, когнітив-

них і афективних розладів [3], та призводять до соціальної стигматизації хворих [9].

Таким чином, одним із найважливіших завдань нового етапу розвитку психофармакології стала розробка нейролептиків, які б за ефективністю не поступалися класичним препаратам, але щоб перевершували їх за широтою терапевтичної дії і критеріями безпеки, що, у свою чергу, впливає на якість життя осіб, які їх приймають [2].

Не менш важливим є питання когнітивних порушень при шизофренії. Результати останніх досліджень дозволяють припускати, що когнітивні порушення є основою шизофренічної хвороби і повинні розглядатися як ще одна частина патології разом із позитивними та негативними симптомами. У світлі визнання провідної ролі нейрокогнітивної функції в соціальній адаптації, пізнавальну здатність усе більше розглядають як важливий показник клінічного результату при оцінці ефективності лікування хворих на шизофренію [6, 9].

Тому дуже важливо підібрати препарат із мінімальною кількістю побічних дій, максимальною антипсихотичною активністю та позитивним впливом на когнітивні порушення та соціальне функціонування [2], що сприяє актуалізації дослідження даної теми.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У даній роботі ми використовували клініко-психопатологічний, експериментально-психологічний, соціально-

© Ю. І. Мисула, 2012.

демографічний, клініко-катамнестичний, психодіагностичний і статистичний методи.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Ми обстежили 127 пацієнтів, які перебували на лікуванні у психіатричних відділеннях Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної лікарні в період із січня 2008 до червня 2010 р. Під час лікування всім хворим, згідно з критеріями МКХ-10 – F20.0, встановили діагнози – шизофренія, параноїдна форма.

Серед обстежуваних хворих було 82 чоловіки та 45 жінок віком від 18 до 66 років (середній вік – $(36,78 \pm 10,242)$ року).

При обстеженні в пацієнтів спостерігали розлади психічної активності, емоцій, мислення, поведінкових реакцій, сприймання, а також аутичні порушення.

Залежно від одержуваної терапії хворих поділили на чотири групи: 1-ша – 32 особи (25,2 %), які отримували рисперидон у дозі від 3 до 6 мг (середня доза – $(4,750 \pm 1,244)$ мг); 2-га – 29 осіб (22,8 %) – оланзапін у дозі 5–30 мг (середня доза – $(13,793 \pm 6,899)$ мг); 3-тя – 31 особа (24,4 %) – амісульприд у дозі 400–800 мг (середня доза – $(493,550 \pm 148,179)$ мг); 4-та – 35 осіб (27,6 %) – галоперидол у дозі від 10 до 30 мг (середня доза – $(16,143 \pm 5,157)$ мг).

Обстежені нами пацієнти, які хворіють на параноїдну форму шизофренії, отримували терапію від 40 до 45 днів.

Проаналізувавши показники запам'ятовування за пробою 10 слів у процесі лікування конвенційним та атиповими нейролептиками, ми виявили таке.

В динаміці лікування рисперидоном у пацієнтів спостерігали значне (на 17,7 %) поліпшення пам'яті при проведенні проби 10 слів. Відтворення через півгодини також мало значну позитивну динаміку – на 20,4 %. Після лікування даним препаратом у хворих на 70 % зменшилась кількість допущених помилок, що свідчило про вплив препарату на покращення концентрації уваги. Усі показники були достовірними порівняно з показниками до лікування ($p < 0,01$).

У пацієнтів, які приймали препарат “Оланзапін”, спостерігали поліпшення процесів пам'яті на 21 %. Відстрочене запам'ятовування покращилось на 23,3 %, а кількість помилок зменшилась на 73,3 %. Усі показники мали достовірний характер.

У хворих, які приймали амісульприд, пам'ять поліпшилась на 26,1 % з високою достовірністю показників ($p < 0,01$). Під дією препарату значно зменшилась кількість помилок (на 76,8 %) при відтворенні слів у процесі ліку-

вання. Відстрочене запам'ятовування покращилось на 38,3 %.

У результаті приймання пацієнтами галоперидолу встановлено, що найгірше препарат вплинув на довготривалу пам'ять – показник відстроченого запам'ятовування поліпшився лише на 2,3 %. Загалом пам'ять у процесі лікування галоперидолом покращилась на 8,7 %. Кількість неправильно відтворених слів у процесі лікування зменшилась на 65 % з достовірністю $p < 0,01$.

Отже, в процесі лікування атиповими нейролептиками, порівняно з галоперидолом, виявлено значне поліпшення процесів пам'яті. Найкраще зарекомендували себе амісульприд та оланзапін.

Порівнюючи застосовувані препарати під час вивчення процесів уваги за таблицями Шульте, ми встановили, що на переключення уваги найкраще вплинув амісульприд, при використанні якого даний показник покращився на 13,2 %. Із показником поліпшення 13 % були пацієнти групи, які приймали рисперидон. У хворих, які приймали оланзапін, показник переключення уваги покращився на 12,5 %. Менше всіх (на 10,9 %) поліпшилися показники переключення уваги в обстежуваних, які приймали галоперидол. У даній категорії пацієнтів спостерігали також і найгіршу динаміку зменшення кількості помилок (64,8 %), які допускали хворі в процесі виконання спроб.

При визначенні виснажливості уваги за таблицями Шульте найкращий показник зниження виснажливості уваги спостерігали в пацієнтів, які приймали оланзапін, – показник досягнув 75,1 % зменшення помилок, перевершивши групу амісульприду, в якій поліпшились правильні відповіді на 74,9 %. Після вищевказаних препаратів, за показником зменшення виснажливості, був оланзапін – 68,4 %. При застосуванні рисполепту, галоперидолу та оланзапіну з кожною наступною спробою час, затрачений на знаходження чисел, збільшувався, що свідчило про підвищену виснажливість уваги в даних хворих.

Отже, при наданні пацієнтам рекомендацій для покращення концентрації та переключення уваги варто перш за все призначати амісульприд.

З метою дослідження стану рахунку та уваги у хворих, які отримували лікування ми проаналізували результати виконання відрахунку за Крепеліном. На швидкість переключення уваги та інтелектуальну спроможність найліпше вплинув оланзапін, покращивши їх на 16,1 і 73 % відповідно. Після приймання амісульприду покращився на 63,1 % показник

стійкості уваги. Найменший позитивний вплив на всі досліджувані функції мав галоперидол. Для поліпшення переключення уваги та інтелектуальної спроможності в процесі лікування варто рекомендувати хворим на шизофренію препарат "Оланзапін".

Для виявлення порушень у логічно-понятійному мисленні ми аналізували утворення аналогій пацієнтами, які хворіють на параноїдну форму шизофренії.

Пацієнти в процесі лікування рисперидоном покращили результати утворення простих і складних аналогій на 62,5 та 110,8 % з достовірною різницею показників $p < 0,01$.

Поліпшилось утворення простих аналогій на 83,3 %, складних – на 169 % з достовірністю $p < 0,01$ в результаті лікування оланзапіном, що вплинуло на логічно-понятійне мислення у хворих на параноїдну форму шизофренії.

У пацієнтів, які приймали амісульприд, покращились показники утворення як простих (на 63,5 %), так і складних (на 77,3 %) аналогій, що свідчило про позитивний вплив даного препарату на логічно-понятійне мислення.

У процесі лікування галоперидолом ми спостерігали збільшення числа правильних як простих, так і складних понятійних зв'язків на 43,3 та 57,7 % відповідно, що вказувало на поліпшення показників логічно-понятійного мислення в обстежуваних пацієнтів.

Підсумовуючи, можна відмітити, що найбільше покращення логічно-понятійного мислення відбулось у пацієнтів, які приймали препарат "Оланзапін". Наступним за поліпшенням даних розладів був рисперидон, за ним – амісульприд. Найгірше справились із поставленим завданням у процесі лікування пацієнти, які приймали галоперидол, що свідчило про найменший вплив даного препарату на відновлення логічно-понятійного мислення.

Для виявлення антипсихотичного ефекту терапії ми проаналізували динаміку симптомів за шкалою PANSS в обстежуваних хворих. З огляду на отримані результати при застосуванні препарату "Рисперидон", було встановлено, що редукція симптоматики за шкалою PANSS становила 24,6 %. Найкраще реагували на лікування даним препаратом позитивні (28 %) та когнітивні (18,6 %) симптоми з достовірністю $p < 0,01$ щодо хворих до лікування. Редукція загальних і негативних симптомів складала 23,5 та 24 % відповідно з достовірною різницею ($p < 0,01$). Композитний індекс у даної групи хворих став ще більшим (негативним), що вказувало на посилення переважання негативної симптоматики в обстежуваних пацієнтів після проведеного лікування.

Аналізуючи симптоми за шкалою PANSS у процесі лікування галоперидолом, можна відмітити, що сумарна редукція симптоматики становила 14,2 %, при цьому найбільш вираженою вона була у позитивній підшкалі – 20,7 %. За нею йшли загальні та негативні симптоми з показниками 11,7 і 11,4 %. Редукція когнітивних симптомів складала 12,7 %. Усі ці дані мали достовірний ($p < 0,01$) характер. Негативний показник композитного індексу в процесі лікування збільшився, що свідчило про переважання дефіцитарної симптоматики у даної групи пацієнтів.

Як і попередні препарати, оланзапін мав найбільш виражений антипсихотичний вплив на позитивні симптоми, що досягли редукції на 26,5 %. Загальні та негативні симптоми зменшились на 19,9 і 19 %. Загальне покращення за шкалою становило 21,2 %. Усі показники мали достовірну різницю порівняно з даними до лікування ($p < 0,01$).

Препарат "Амісульприд" мав найбільший вплив на позитивні симптоми, що зменшились у процесі лікування на 34,7 %. Редукція когнітивних порушень становила 18,9 %. Загальна симптоматика зменшилась на 23,8 %, а негативна – на 24,8 %. Сумарне зменшення симптоматики за даною шкалою складало 28,5 %. Усі показники мали достовірний характер порівняно з даними хворих до лікування ($p < 0,01$) (рис. 1).

Отже, підсумовуючи, можна стверджувати, що найкращий антипсихотичний ефект у пацієнтів, які страждають від параноїдної форми шизофренії, мав амісульприд. Другим за антипсихотичним ефектом був рисперидон, що майже досягнув рівня амісульприду за ступенем позитивного впливу на когнітивні порушення. Оланзапін був після амісульприду та рисперидону за редукцією клінічної психосимптоматики.

Враховуючи важливість питання якості життя, особливо можливості сучасних антипсихотичних препаратів впливати на неї, ми провели аналіз змін якості життя за шкалою соціально орієнтованого та соціального функціонування (PSP) під час лікування антипсихотичними препаратами пацієнтів, які хворіють на параноїдну форму шизофренії.

У процесі терапії найкраще відновлення соціальних функцій спостерігали при прийманні амісульприду – 31,3 %, рисперидону – 28,4 %. Гірше вплинули на рівень соціального функціонування оланзапін – 22,4 % та галоперидол із показником 19,8 % (рис. 2).

На основі отриманих даних ми встановили, що всі досліджувані групи когнітивних симптомів корелюють з якістю життя, тобто з погір-

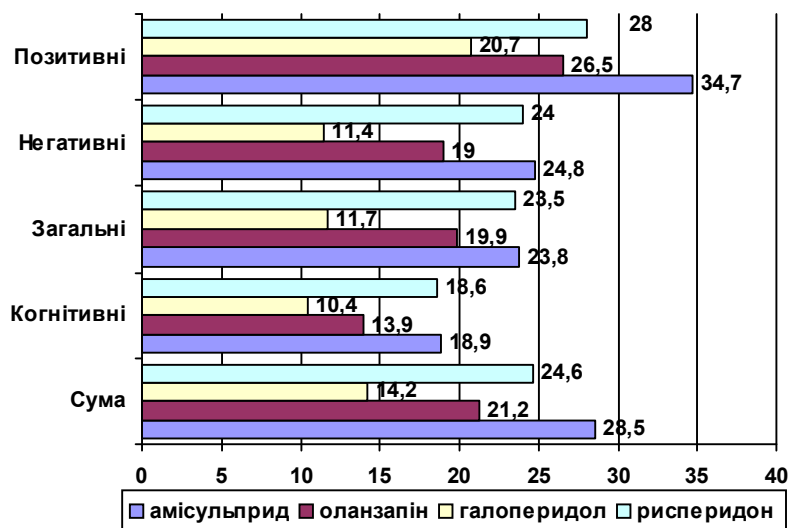


Рис. 1. Динаміка (у %) позитивних та негативних симптомів за шкалою PANSS після лікування.

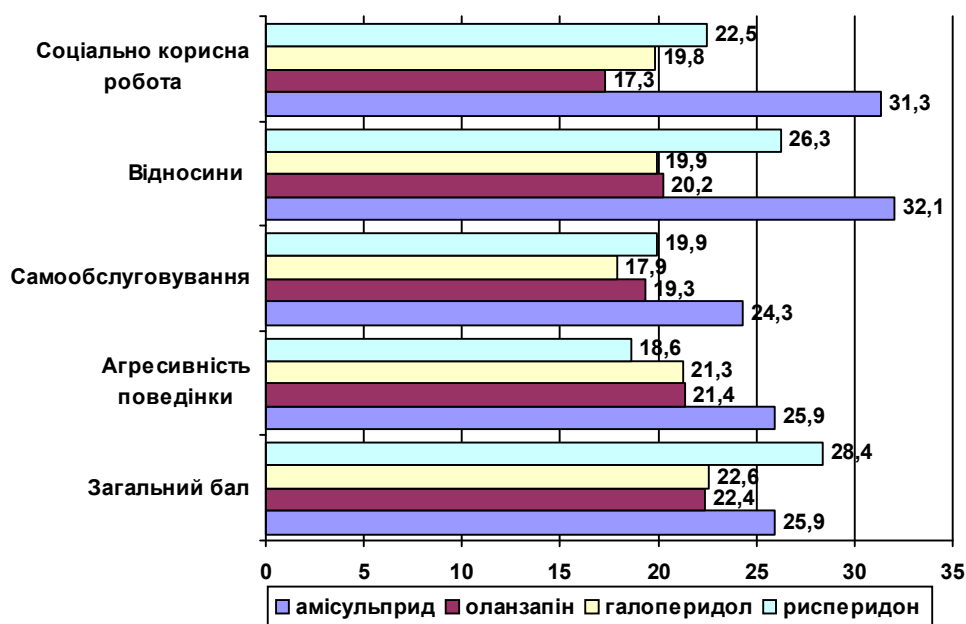


Рис. 2. Динаміка (у %) якості життя за шкалою PSP після лікування.

шенням когнітивних функцій якість життя знижується.

ВИСНОВКИ. Вивчення динаміки когнітивного дефіциту у хворих на параноїдну форму шизофренії в процесі лікування виявило позитивний вплив на процеси запам'ятовування у пацієнтів, які приймали атипівні антипсихотики. В осіб, які приймали амісульприд, пам'ять покращилася найбільше (на 26,1 %, $p < 0,01$). Поліпшення стосувалося всіх показників пам'яті (покращилася коротко- і довгострокова пам'ять, значно зменшилася кількість допущених помилок, отримано позитивну динаміку концентрації пам'яті, покращилися відстрочене запам'ятовування, впрацьовуваність та знизилася кількість помилок при виконанні завдань) у групах пацієнтів, які отримували

атипові антипсихотики. У тих самих групах хворих встановлено зниження виснажливості уваги, поліпшення швидкості переключення, стійкості уваги, зменшення помилок, збільшення числа правильних відповідей та вплив на інтелектуальну спроможність. Процеси уваги покращились в результаті терапії таким чином: амісульприд (13,2 %), рисперидон (13 %) і оланзапін (12,5 %). Логічно-понятійне мислення поліпшилось у пацієнтів, які отримували атипівні антипсихотичну терапію (найефективнішим препаратом був оланзапін).

Враховуючи отримані дані, пацієнтам, які хворіють на шизофренію, для найкращого купірування психосимптоматики та з метою поліпшення адаптації у суспільстві й підвищення рівня соціонування, варто рекомендувати атипівні антипсихотики.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Иванов М. В. Клинические и нейрокогнитивные аспекты терапии приступов шизофрении пролонгированной формой рисперидона / М. В. Иванов, М. Г. Янушко, О. Г. Ильина // Рос. психиатр. журн. – 2007. – № 2. – С. 64–69.
2. Кабанов С. О. Сравнительная оценка влияния антипсихотической фармакотерапии на когнитивные нарушения у больных параноидной шизофренией : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук. / С. О. Кабанов.
3. Мосолов С. Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств / С. Н. Мосолов. – М., 2001. – 238 с.
4. A Meta-Analysis of Cognitive Remediation in Schizophrenia / S. R. McGurk, E. W. Twamley, D. I. Sitzer [et al.] // Am. J. Psychiat. – 2007. – **164**. – P. 1791–1802.
5. Are there sex differences in neuropsychological functions among patients with schizophrenia / J. M. Goldstein, L. J. Seidman, J. M. Goodman [et al.] // Am. J. Psychiat. 1998. – **155**. – P. 1358–1364.
6. Green M. F. Cognition, Drug Treatment, and Functional Outcome in Schizophrenia: A Tale of Two Transitions / M. F. Green // Am. J. Psychiatry. – 2007. – **6** (164). – P. 992–994.
7. Improvement in cognitive functioning in patients with first-episode psychosis during treatment with quetiapine: an interim analysis / K. P. Good, I. Kiss, C. Buiteman [et al.] // Br. J. Psychiat. – 2002. – **43** (suppl). – P. 45–49.
8. Keefe R. S. E. Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison / R. S. E. Keefe, J. A. Sweeney // Am. J. Psychiatry. – 2007. – **164**. – P. 46–49.
9. Relevance of neurocognitive deficits for functional outcome in schizophrenia / M. F. Green, R. S. Kern, M. J. Robertson [et al.] // Cognition in Schizophrenia / ed. by T. Sharma, Ph. Harvey. – New York : Oxford University Press, 2000. – P. 178–192.

Ю. И. Мисула

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ФОРМОЙ ШИЗОФРЕНИИ

Резюме

На основании комплексного анализа клинико-психопатологических, экспериментально-психологических, клинико-динамических характеристик пациентов исследованы закономерности когнитивных функций у 127 больных параноидной шизофренией, которые включают память, внимание, учебу, исполнительные функции, оцениваются с помощью набора стандартизированных тестов, которые позволяют судить о степени их нарушения у пациентов с шизофренией. Исследовано состояние когнитивных функций в зависимости от возраста пациентов, начала и длительности заболевания. Данные исследования стали основой для оптимизации психофармакологического и психотерапевтического лечения этого контингента больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: параноидная форма шизофрении, когнитивные нарушения, психопатологическое исследование.

Yu. I. Mysula

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

COMPARATIVE ANALYSIS OF NEURO LEPTIC THERAPY OF PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA FORM

Summary

Based on comprehensive analysis of clinical psychopathology, experimental psychology, clinical and dynamic characteristics of the patients we studied patterns of cognitive functions, including memory, attention, learning, executive functioning, in 127 patients with paranoid schizophrenia. The evaluation was done by the set of standardized tests to judge about the degree of their dysfunctions and localization of brain changes in patients with schizophrenia. There was found the state of cognitive functions depending on the age of patients, beginning and duration of the disease. Researched data became the basis for optimization of psychopharmacological and psychotherapeutic treatment of this group of the patients.

KEY WORDS: paranoid schizophrenia, cognitive disorders, psychopathological study.

Отримано 09.11.12

Адреса для листування: Ю. І. Мисула, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.