

"Почему шизофрения плохо лечится? Негативные симптомы" ; "Почему шизофрения плохо контролируется? Поддерживающая терапия"

Почему шизофрения плохо лечится? Негативные симптомы (Дробижев М.Ю.)

Главный миф в лечении негативных симптомов шизофрении: атипичные нейролептики (в отличие от типичных) помогают при негативных расстройствах.

Единого определения того, что называется типичным или атипичным антипсихотиком, не существует.

Стефан М. Шталь

Что делает антипсихотик атипичным?

- Антагонизм (обратный агонизм) к серотониновым 2A-рецепторам (клозапин, оланзапин, рисперидон, палиперидон, зипрасидон).
- Агонизм/парциальный агонизм к серотониновым 1A-рецепторам (карипразин, арипипразол, кветиапин, зипрасидон, клозапин)
- Быстрое освобождение от антагонизма к дофаминовым D2-рецепторам (клозапин, кветиапин)
- Парциальный агонизм к дофаминовым D2-рецепторам (карипразин, арипипразол)

Ни один из перечисленных механизмов действия не является единственным для того, чтобы отнести данные антипсихотики к категориям атипичных.

Стефан М. Шталь

Шизофрения

- Негативные симптомы - гиподофаминовые (↓ D).
- Позитивные симптомы - гипердофаминовые (↑ D).

МКБ-11

Позитивные симптомы

Стойкие бредовые идеи, стойкие галлюцинации, (чаще всего вербальные слуховые галлюцинации), дезорганизованное мышление (нарушения формального мышления, т.к. разорванность ассоциаций, соскальзывание или бессвязность), грубо нарушенное поведение (поведение, которое представляется нелепым, бессмысленным и нецеленаправленным) и переживания овладения и контроля (ощущение, что чувства, побуждения и мысли находятся под контролем внешней силы)

Негативные симптомы

Суженный, притупленный или уплощенный аффект, алогия (скудность речи), абулия (общее отсутствие стремления или мотивации к достижению значимых целей), асоциальность (↓ или отсутствие вовлеченности в общении с другими и интереса к социальному взаимодействию) и ангедония (неспособность испытывать удовольствие от обычно приятной деятельности)

Нейролептики и дофаминовые нейроны*

- ↓ D-нейролептики: сильные антагонисты D2-рецепторов (рисперидон, флупентиксол, палиперидон, галоперидол, оланзапин, флуфеназин).
- ↓ д-нейролептики: слабые или умеренные антагонисты D2-рецепторов (сертиндол, азенапин, перфеназин, перициазин, луразидон, хлорпромазин, левомепромазин, промазин, тиоридазин, хлорпротиксен, клозапин, кветиапин).
- ↑ ↓ D-нейролептики: сильные антагонисты постсинаптических и пресинаптических D2-

рецепторов (амисульприд).

- ↓ ↑ д-нейролептики: слабые антагонисты постсинаптических и пресинаптических D2-рецепторов (сульпирид).

- ≈ д-нейролептики: частичные агонисты D2-рецепторов (карипразин, арипипразол).

Д - сильное воздействие, д - слабое воздействие, ↑ или ↓ - активность дофаминовых нейронов повышается или снижается, ≈ - навязывание нейрону определенной низкой активности

**Мнение автора Дробизева М.Ю.*

Цель рисперидона - резко ↓ активность дофаминовых нейронов; для этого он прикрепляется к рецепторам и не дает дофамину выполнять свою функцию.

В течении шизофрении, как правило, преобладают негативные симптомы и только в психозе - позитивные симптомы.

Эффективно применять при лечении психоза (гипердофаминовые симптомы) ↓ Д-нейролептики.

Длительное применение ↓ Д-нейролептиков (дозы как в стационаре, перорально или пролонги) будут усиливать негативную симптоматику.

Амисульприд может ↑ активность дофаминовых нейронов.

Бывают ситуации, когда и в норме (без шизофрении) у человека уровень дофамина сильно ↑ → возникает угроза перевозбуждения → задействуются пресинаптические D2-рецепторы → уровень дофамина ↓, нормальная передача возбуждения восстановлена (работает механизм (-) обратной связи).

Амисульприд (Солиан®) в низких суточных дозах (50-300 мг) отключает механизм (-) обратной связи.

Boschen SL, Andreatini R, da Cunha C. Activation of postsynaptic D2 dopamine receptors in the rat dorsolateral striatum prevents the amnesic effect of systemically administered neuroleptics. Behav Brain Res. 2015 Mar 15;281:283-9.

Показания активных веществ препарата Солиан®: острая и хроническая шизофрения, сопровождающаяся выраженными продуктивными (в т.ч. бред, галлюцинации, расстройства мышления) и/или негативными (в т.ч. аффективная уплощенность, отсутствие эмоциональности и уход от общения) расстройствами, в т.ч. у пациентов с преобладанием негативной симптоматики.

↓

Солиан® - единственный в мире препарат с таким зафиксированным показанием.

Krause M, Zhu Y et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2018 Oct;268(7):625-639.

Амисульприд - единственный антипсихотик, превзошедший плацебо в лечении преобладающих негативных симптомов, но при этом наблюдалось параллельное ↓ депрессии.

Почему шизофрения плохо контролируется? Поддерживающая терапия (Дробизев М.Ю.)

При шизофрении основными симптомами считаются гипердофаминовые (↑ Д) и гиподофаминовые (↓ Д) симптомы.

Первый выбор терапии при гипердофаминовых симптомах: ↓ Д-нейролептики (рисперидон, флулентиксол, палиперидон, галоперидол, оланзапин, флуфеназин) или ↓ ↑ Д-нейролептики

(Солиан® в высоких дозах).

Ostuzzi G, Vita G et al. Continuing, reducing, switching, or stopping antipsychotics in individuals with schizophrenia-spectrum disorders who are clinically stable: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2022 Aug;9(8):614-624.

По данным систематического обзора, выделяют 4 основные стратегии предотвращения рецидивов у взрослых с расстройствами шизофренического спектра, которые были клинически стабильны.

1. Отмена препарата = высокая опасность обострения.

2. ↓ дозы препарата = опасность обострения.

Возможность ↓ или ↑ дозы существует только для одного препарата – амисульприд (Солиан®).

Солиан® (↑ ↓ Д-нейролептик) можно использовать при терапии гипер- и гиподофаминовых симптомов.

При применении ↑ Д-нейролептика необходимо тщательно контролировать больного, его состояние должно быть стабильным.

3. Продолжение применения препарата в той же дозе перорально или назначение пролонга.

При длительном применении ↓ Д-нейролептиков (дозы в стационаре перорально или пролонги) возможно усиление негативных симптомов.

Побочные эффекты ↓ Д-нейролептиков: блокирование дофаминовых D2-рецепторов в головном мозге → возникает гиперпролактинемия → развиваются экстрапирамидные расстройства.

Дробизhev МЮ, Овчинников АА (2010) Антипсихотики: меняем старые поколения на новую классификацию? Социальная и клиническая психиатрия 20(2): 80-87.

Ostuzzi G, Bertolini F et al. Oral and long-acting antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia-spectrum disorders: a network meta-analysis of 92 randomized trials including 22,645 participants. World Psychiatry. 2022 Jun;21(2):295-307.

Пероральный палиперидон находится в группе высокой достоверности предотвращения нового психоза при поддерживающей терапии не <12 нед., в то время как пролонги палиперидона – в группе средней достоверности по данной характеристике.

Исследования in vitro показали, что палиперидон – субстрат Р-гликопротеина и в высоких концентрациях слабо его ингибирует; данные in vivo отсутствуют, клиническая значимость неизвестна.

Ceré LI, Sedlmeier MG et al. Induction of P-glycoprotein expression and activity by prolactin in female rat liver. Life Sci. 2021 Dec 15;287:119936.

Р-гликопротеин активизируется в условиях гиперпролактинемии.

Montejo ÁL, Arango C et al. Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2016 Jul-Sep;9(3):158-73.

Палиперидон в форме пролонга значительно чаще вызывает гиперпролактинемия, чем пероральная форма.

4. Переход на новый препарат столь же эффективен в плане предотвращения обострений, как и продолжение терапии старым антипсихотиком в прежней дозе.

Необходимо менять один механизм действия на другой механизм действия; ↓ Д-нейролептики

можно поменять на ≈д-нейролептики (карипразин, арипипразол).

Частичные агонисты – вещества, обладающие низкой внутренней активностью, вызывают при стимуляции специфических рецепторов реакцию меньшую, чем max.

Карипразин или арипипразол (частичные агонисты D2-рецепторов) сами возбуждают постсинаптические нейроны через постсинаптические D2-рецепторы.

Ostuzzi G, Bertolini F et al. Oral and long-acting antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia-spectrum disorders: a network meta-analysis of 92 randomized trials including 22,645 participants. World Psychiatry. 2022 Jun;21(2):295-307.

- Арипипразол находится в группе высокой достоверности данных по ↓ риска обострений при поддерживающей терапии.
- Арипипразол – единственный препарат в группе средней достоверности данных по низкому риску возникновения побочных эффектов при поддерживающей терапии.

Арипипразол – более сильный парциальный агонист, чем карипразин.

Стефан М. Шталь

Арипипразол (Ралотекс®) навязывает нейронам более высокую активность.