

Д.Л. Шаповалов, Н.С. Ценных, И.Н. Карпик
ЭФФЕКТ ВЕНЛАФАКСИНА У БОЛЬНЫХ ШУБООБРАЗНОЙ
ШИЗОФРЕНИЕЙ В СОСТОЯНИИ РЕМИССИИ –
ТИМОАНАЛЕПТИЧЕСКИЙ ИЛИ АНТИДЕФИЦИТАРНЫЙ?

ГУЗ «Воронежский областной клинический психоневрологический диспансер»

Резюме. Проведено открытое проспективное контролируемое исследование влияния венлафаксина на выраженность негативных симптомов у больных параноидной шизофренией с шубообразным течением в состоянии ремиссии. Отмечалось достоверное снижение выраженности аффективного уплощения и апато – абулии. Эффект препарата не может быть объяснен редукцией симптомов депрессии или экстрапирамидных расстройств.

Ключевые слова: венлафаксин, негативные симптомы, шизофрения

Актуальность. Негативная симптоматика шизофрении является структурно сложным образованием, включающим морбогенную, тимическую и фармакогенную составляющие (Вовин Р.Я., Гусева О.В., 1991), в связи с чем для его коррекции применяются лекарственные препараты различных групп, в частности, антидепрессивные средства второй генерации – СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) и СИОЗСН (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина).

Результаты исследований, приведенные в обзоре (Белкина А.А., 2000), свидетельствуют о том, что СИОЗС сертралин и циталопрам не влияют на выраженность негативных симптомов шизофрении. Однако, в последние годы интенсивно изучается применение современных антидепрессантов при депрессиях в клинике шизофрении. Продемонстрированы эффективность (Кинкулькина М.А., 2007, 2007а) и фармакоэкономическая обоснованность (Саркисян Г.Р., 2006) применения ряда СИОЗС и СИОЗСН по данным показателям.

Авторы соответствующих публикаций констатируют крайне высокую распространенность депрессий у больных шизофренией – 70 – 80%. Возможно, речь идет не о депрессивных синдромах, а о тимическом компоненте негативных расстройств, поскольку у включенных больных описываются апато – адинамический, психастенический, дисфорический варианты депрессий (Кинкулькина М.А., 2007а) содержательно идентичные наиболее частым вариантам негативной симптоматики. Возникает вопрос о природе наблюдавшегося эффекта антидепрессантов – тимоаналептическом либо антидефицитарном действии.

Данный вопрос имеет прямое практическое значение в связи с активным внедрением в деятельность психиатрической службы стандартов оказания медицинской помощи. В условиях стандартизации, в соответствии с имеющимися доказательными данными, назначение антидепрессанта амбулаторному больному шизофренией будет требовать постановки диагноза постшизофренической депрессии. Однако, соответствующая рубрика МКБ – 10 носит исследовательский характер и используется в практике психоневрологических диспансеров лишь у 2 – 3% больных (Саркисян Г.Р., 2006). В то же время, при квалификации эффекта антидепрессантов как антидефицитарного, для их

назначения будет достаточно констатировать наличие неполной ремиссии с негативными симптомами, что соответствует сложившейся диагностической практике. В литературе отсутствуют данные об эффективности такого представителя СИОЗСН, как венлафаксин, при депрессиях и негативных расстройствах в клинике шизофрении.

В связи со сказанным, целью настоящего исследования было уточнение характера эффекта СИОЗСН венлафаксина (тимоаналептическое либо антидефицитарное действие) при состояниях ремиссии у больных параноидной шизофренией с шубообразным типом течения.

Пациенты и методы исследования. В исследование был включен 31 амбулаторный больной параноидной шизофренией (мужчины – 21, женщины - 10) с шубообразным типом течения в состоянии ремиссии (МКБ – 10: F 20.014). Применялись следующие критерии включения: 1) способность осознанно дать информированное согласие на участие в исследовании; 2) возраст 18 – 45 лет; 3) длительность пребывания под диспансерным наблюдением не менее 3 лет; 4) не менее 2 перенесенных психотических эпизодов, в клинической картине которых присутствовал по крайней мере 1 симптом первого ранга по К.Шнайдеру; 5) тяжесть состояния на момент включения определяется одним или более из следующих признаков: ограничение круга контактов, снижение интересов и побуждений, снижение мотивации к целенаправленной деятельности, неспособность самостоятельно поддерживать адекватный уровень опрятности, удовлетворять повседневные бытовые потребности и решать обычный круг социальных вопросов; 6) формальный характер критического отношения к перенесенным психотическим эпизодам; 7) монотерапия классическим либо атипичным антипсихотиком в течение 3 последних месяцев; 8) последняя госпитализация не менее 6 месяцев назад. Критерии исключения были следующими: 1) при осмотре выявляются расстройства восприятия или бредовые переживания, за исключением резидуального бреда; 2) лишенные дееспособности; 3) склонность к употреблению алкоголя или психоактивных веществ; 4) хроническая соматическая патология в стадии декомпенсации; 5) наличие одного из следующих признаков: аффект тоски (в том числе в легкой степени выраженности), аффект тревоги (в том числе в легкой степени выраженности), переживания виновности или малоценности, суицидальная настроенность, снижение аппетита, пробуждения более чем на 2 часа раньше обычного, суточные колебания активности и работоспособности с ухудшением в утренние часы; 6) общий балл шкалы депрессии Калгари (Calgary Depression Scale - CDS) ≤ 6 ; 7) общий балл шкалы экстрапирамидных расстройств ESRS (Extrapyramidal Symptoms Rating Scale) ≤ 12 ; 8) непереносимость венлафаксина, другого СИОЗСН или никотиноил – гамма – аминomásляной кислоты в анамнезе.

После оценки критериев включения и исключения пациенты были рандомизированы в две однородные группы.

Пациентам первой группы (n=16) к ранее проводимой психофармакотерапии добавлялся препарат активного контроля – никотиноил – гамма – аминomásляная кислота в начальной дозе 25 мг внутрь однократно утром. Со второго месяца лечения при отсутствии побочных эффектов доза препарата повышалась до 50 мг\сут в 2 приема (утром и вечером).

Пациентам второй группы (n=15) к ранее проводимой фармакотерапии добавлялся исследуемый препарат – венлафаксин (таблетированная форма) в начальной дозе 75 мг внутрь однократно утром. Со второго месяца лечения при отсутствии побочных эффектов доза препарата повышалась до 150 мг\сут в 2 приема (утром и вечером).

Пациенты обследовались с использованием клинико– психопатологического метода, стандартизированных рейтинговых шкал SANS (Scale for Assessment of Negative Symptoms), CDS, ESRS. Определялись и анализировались следующие показатели: шкала SANS - общий балл аффективного уплощения AF, общий балл алогии AL, общий балл абулии – апатии APB, общий балл ангедонии – асоциальности ANS, общий балл нарушения внимания AD; общий балл шкалы CDS; общий балл шкалы ESRS.

Клиническое интервью проводилось 1 раз в неделю, при этом, методом целенаправленного расспроса выявлялись побочные эффекты проводимой терапии. Оценка по стандартизированным шкалам проводилась при включении пациента в исследование и далее – 1 раз в месяц. Длительность терапии в обеих группах составляла 6 месяцев. В случае, если при клиническом интервью выявлялись галлюцинаторные переживания, бредовые расстройства, агрессивная настроенность к конкретным лицам, суицидальная настроенность, пациенты исключались из исследования. При наличии показаний, допускалось повышение дозировки антипсихотика. Замена антипсихотиков не допускалась.

Исследование завершили 13 пациентов первой группы и 13 пациентов второй группы, данные по которым включены в окончательный анализ. Все случаи выбывания пациентов (3 в первой группе и 2 во второй группе) были связаны с появлением галлюцинаторно – бредовых расстройств. Малое число наблюдений не позволило провести анализ выживаемости. Однако, имеющиеся данные не позволяют утверждать, что какой – либо из применявшихся режимов психофармакотерапии ассоциирован с повышенным риском обострения продуктивных расстройств (различия между группами по числу обострений статистически не достоверны). Наблюдавшиеся обострения, очевидно, следует расценивать в рамках спонтанной динамики заболевания.

Статистический анализ данных проводился с использованием программы Statistica for Windows. Определялись параметры вариационного ряда; для оценки достоверности различий использовались реализованные в программе непараметрические критерии. В качестве граничного при оценке достоверности использовался 95% доверительный интервал.

Полученные результаты и их обсуждение. Основные клинические и демографические характеристики пациентов 1 и 2 групп приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Основные характеристики пациентов.

Показатель	1я группа, М±m	2я группа, М±m
Возраст, лет	30,2±2,4	31,0±2,2
Длительность пребывания под диспансерным наблюдением, лет	5,3±1,6	5,0±1,3
Число перенесенных психотических эпизодов	4,1±1,1	4,3±1,0
Общий балл аффективного уплощения	22,3±1,4	21,6±1,7
Общий балл алогии	8,2±0,8	8,4±0,9
Общий балл апатии – абулии	11,4±1,2	11,1±0,9
Общий балл ангедонии – асоциальности	7,6±1,8	7,4±1,6
Общий балл нарушения внимания	4,2±1,3	4,4±1,4
Общий балл шкалы CDS	3,1±0,8	3,3±0,8
Общий балл шкалы ESRS	8,2±1,1	8,7±1,3

Приведенные данные подтверждают однородность исследуемых групп по изучаемым показателям, а также соответствие включенных пациентов критериям включения\исключения. Клинически состояние большинства пациентов (по 9 больных в каждой из групп) определялось умеренно – выраженными дефицитарными расстройствами по астено – апатическому типу – пациенты выходили из дома только по настоятельным требованиям родственников, круг интересов был ограничен просмотром телевизора и изредка – чтением книг; они практически не принимали участия в жизни семьи, решении собственных социальных проблем, выполняя только несложную домашнюю работу под контролем родных; соблюдение адекватного уровня опрятности также требовало постоянного контроля; любая целенаправленная деятельность быстро прекращалась в связи с жалобами на усталость, головные боли, неспособность сосредоточиться; отчетливой суточной динамики состояния, нарушений сна не отмечалось. У 7 пациентов 1 группы и 6 пациентов 2 группы, наряду с ведущей астено – апатической симптоматикой, отмечались и элементы психопатоподобных расстройств – негативная настроенность к одному из родственников (чаще матери), вспышки раздражения с оскорбительными высказываниями в ответ на замечания в свой адрес, склонность к бессистемному чтению философской, психологической, религиозной литературы или к ведению записей соответствующего содержания без формирования устойчивой бредовой концепции. До момента включения в исследование 15 пациентов (7 в 1 группе, 8 во 2 группе) получали флюпентиксол в дозах 1 – 2 мг\сут внутрь, 9 пациентов (5 в 1 группе, 4 во 2 группе) – трифлуперазин 2,5 – 5 мг\сут внутрь, 7 пациентов (4 в 1 группе, 3 во 2 группе) – рисперидон 1 – 2 мг\сут внутрь.

Динамика показателей шкалы SANS в группах исследования отражена в таблице 2.

Таблица 2.

Динамика показателей шкалы SANS в группах исследования

Дни терапии		Показатель				
		AF	AL	APB	ANS	AD
Д0	1-я гр.	22,3±1,4	8,2±0,8	11,4±1,2	7,6±1,8	4,2±1,3
	2-я гр.	21,6±1,7	8,4±0,9	11,1±0,9	7,4±1,6	4,4±1,4
Д30	1-я гр.	21,3±1,6	8,1±0,9	11,0±1,0	7,2±1,4	4,1±1,1
	2-я гр.	21,2±1,3	8,2±0,7	10,8±1,1	7,1±1,5	4,3±1,2
Д60	1-я гр.	21,4±1,2	8,0±1,0	11,6±1,3	7,3±1,4	4,0±1,1
	2-я гр.	19,1±1,4	8,8±0,8	9,0±0,9	7,5±1,2	4,6±1,2
Д90	1-я гр.	21,0±1,3	8,3±0,7	11,4±1,3	7,5±1,4	4,4±1,0
	2-я гр.	18,6±1,2*	9,4±0,8*	8,1±1,0*	7,6±1,3	4,0±1,1
Д120	1-я гр.	21,1±1,7	8,2±0,5	11,0±1,7	7,6±1,7	4,2±1,2
	2-я гр.	17,3±1,5*	9,1±1,0	7,6±1,1*	7,4±1,3	3,9±1,1
Д150	1-я гр.	21,9±1,2	8,3±0,6	10,9±1,5	7,3±1,6	4,1±1,1
	2-я гр.	17,6±1,6*	8,5±0,9	7,1±1,0*	7,7±1,4	3,8±1,3
Д180	1-я гр.	21,7±1,2	8,4±0,9	11,2±1,4	7,4±1,7	4,3±1,2
	2-я гр.	17,4±1,7*	8,1±1,1	7,2±1,1*	7,6±1,8	3,7±1,4

Достоверные достоверные межгрупповые различия обозначены знаком *.

Как видно из представленных данных, на Д60 у пациентов, получавших венлафаксин, отмечается достоверное (в сравнении с Д0) снижение показателей выраженности аффективного уплощения и апатии – абулии. На Д90 возникают достоверные межгрупповые различия – у пациентов, получающих венлафаксин, в сравнении с пациентами, получающими пикамилон, отмечаются более низкие значения показателей выраженности аффективного уплощения и апатии – абулии и более высокое значение показателя алогии. В последующем достоверные межгрупповые различия по выраженности аффективного уплощения и апатии – абулии сохраняются до завершения исследования, а показатель выраженности алогии во 2 группе снижается, так что на Д150 достоверные отличия данного показателя от Д0 и достоверные межгрупповые различия отсутствуют.

На протяжении всего исследования как в 1, так и во 2 группах не было зафиксировано достоверных сдвигов общего балла шкалы CDS и общего балла шкалы ESRS, что не позволяет связать динамику показателей выраженности негативных расстройств во 2 группе с редукцией симптомов депрессии или экстрапирамидных побочных эффектов.

Клинически позитивная динамика состояния пациентов, получавших венлафаксин, отмечалась к концу второго – началу третьего месяца терапии и выражалась в том, что больные начинали самостоятельно соблюдать нормы опрятности, проявлять интерес к реальным жизненным проблемам (искать возможность дополнительного заработка, самостоятельно, без напоминаний родственников, получать пенсию, приобретать лекарства), более охотно контактировать с окружающими. В беседе с врачом отмечались

большая активность, некоторое оживление мимических и эмоциональных реакций. В том числе, наблюдавшийся рост общего балла алогии связан скорее не с усугублением структурных расстройств мышления, а с большим объемом вербальной продукции пациентов в ходе клинического интервью, позволявшим более четко выявить и квалифицировать нарушения мышления.

В то же время, у части больных с элементами психопатоподобных расстройств на фоне приема венлафаксина ко второй – третьей неделе терапии отмечалось некоторое их утяжеление. Это проявлялось большей раздражительностью в ответ на замечания в свой адрес, предъявлением к родственникам необоснованных претензий, обильным бесплодным мудрствованием в ходе клинического интервью. Такая динамика состояния отмечалась у 4 пациентов второй группы. Данным больным были повышены дозы антипсихотиков, что привело к разрешению описанных расстройств. В последующем эти пациенты продолжали прием венлафаксина в дозе 75 мг\сут; остальным пациентам второй группы, начиная с Д30, доза венлафаксина была повышена до 150 мг\сут. На фоне приема никотиноил – гамма – аминокислоты утяжеления психопатоподобных расстройств не отмечалось, в связи с чем все пациенты первой группы, начиная с Д30, получали данный препарат в дозе 50 мг\сут.

Информация о побочных эффектах, наблюдавшихся у пациентов 1 и 2 групп, суммирована в Таблице 3.

Таблица 3.

Побочные эффекты в группах лечения.

Побочный эффект	Число пациентов	
	1 группа	2 группа
Сухость во рту	1	2
Головная боль	1	1
Дневная сонливость	0	1
Тошнота	1	1
Сердцебиение	0	1

Все перечисленные побочные эффекты были преходящими и разрешились к началу третьей недели лечения без изменения дозировок или отмены исследуемых препаратов.

Таким образом, на фоне комбинированной терапии венлафаксином и классическим или атипичным антипсихотиком, в сравнении с комбинированной терапией ноотропным средством и классическим или атипичным антипсихотиком, у больных параноидной шизофренией (шубообразное течение) в состоянии ремиссии с ведущими астено – апатическими расстройствами отмечалось статистически и клинически значимое снижение выраженности негативных расстройств. Включение в исследование пациентов без признаков постшизофренической депрессии и экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотической фармакотерапии, отсутствие достоверных сдвигов общего балла шкалы Калгари и общего балла шкалы выраженности экстрапирамидных расстройств

ESRS на протяжении всего срока наблюдения не позволяет объяснить наблюдаемые сдвиги динамикой тимического или фармакогенного компонента негативных расстройств. На фоне терапии венлафаксином не отмечалось выраженных неврологических и сомато – вегетативных побочных эффектов, повышенного риска обострения галлюцинаторно – бредовых расстройств. Вместе с тем, терапия венлафаксином может увеличивать выраженность психопатоподобной симптоматики, что можно связать с активирующим действием препарата.

Выводы.

1. Назначение венлафаксина 75 – 150 мг\сут в комбинации с поддерживающими дозировками классического или атипичного антипсихотика позволяет снизить выраженность астено – апатических расстройств у больных параноидной шизофренией (шубообразное течение) в состоянии ремиссии.

2. Эффект венлафаксина в данной клинической ситуации более обоснованно расценивать как антидефицитарный, чем как тимоаналептический, однако, данное положение нуждается в дополнительных подтверждениях.

Литература.

1. Белкина А.А. Эффективность и переносимость комбинированной терапии антидепрессантами и нейролептиками при шизофрении и аффективных расстройствах / А.А.Белкина // Журн. невро. и психиатр. им. С.С.Корсакова – 2000 - № 11 – С.60-65

2. Вовин Р.Я. Тимический компонент негативного симптомокомплекса при шизофрении /Р.Я.Вовин, О.В.Гусева/ В кн.: Шизофренический дефект (диагностика, патогенез, лечение) / СПб.: 1991. — С. 50–60.

3. Кинкулькина М.А. Терапия депрессивных нарушений, развивающихся у больных шизофренией после купирования острого психоза / М.А. Кинкулькина // Психиатрия и психофармакотерапия– 2007 – Т.9, № 6 – С. 25 - 28

4. Кинкулькина М.А. Депрессии при различных психических заболеваниях: клиника и лечение / М.А.Кинкулькина / Автореф.дисс...д.м.н. / М.: ММА, 2007 – 34 с.

5. Саркисян Г.Р. Антидепрессанты в комплексной фармакотерапии аффективных расстройств и депрессии при шизофрении: фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический аспекты /Г.Р.Саркисян/ Автореф.дисс...к.м.н. / М.: МНИИП, 2006 – 23 с.

Abstract

Shapovalov D.L., Cennyh N.S., Karpik I.N.

INFLUENCE OF VENLAFAXINE ON NEGATIVE SYMPTOMS OF SCHIZOPHRENIA

Voronezh Regional psychoneurological dispensary

In open-label prospective controlled trial, influence of venlafaxine on severity of negative symptoms of schizophrenia was studied. Severity of affective flatness and apatho- abulia significantly reduced. No reduction of depression of extrapyramidal symptoms was observed.

Keywords: venlafaxine, schizophrenia, negative symptoms

Сведения об авторах: Шаповалов Денис Леонидович – кандидат медицинских наук, заведующий консультативным отделом ГУЗ «Воронежский областной клинический психоневрологический диспансер», т. (473) 271 – 59 – 97, 8-951-871-41-34, e-mail: orgmornd@rambler.ru; Ценных Наталия Сергеевна – заместитель главного врача ГУЗ «Воронежский областной клинический психоневрологический диспансер» по медицинской части, т. (473) 271 – 56 – 22; Карпик Илья Николаевич - участковый врач – психиатр ГУЗ «Воронежский областной клинический психоневрологический диспансер», т. (473) 271 – 51 – 56.