

*М.А. Rogozina, С.Н. Подвигин, Е.Б. Гайворонская,
А.М. Протопопова, И.В. Теслинов*

ГАЛОПЕРИДОЛ В ТЕРАПИИ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, каф. психиатрии с наркологией

Резюме. Изучена эффективность назначения галоперидола в комбинации с антипсихотиком второго поколения для купирования обострения параноидной шизофрении в амбулаторной практике. В зависимости от структуры психотического эпизода (параноидного, галлюцинаторного или полиморфного) проводилась монотерапия антипсихотиком второго поколения или комбинированная терапия галоперидолом с антипсихотиком второго поколения. Клинико-психопатологическим методом оценивалась терапевтическая редукция продуктивной симптоматики. Полученные результаты показывают, что галоперидол эффективен для купирования обострений параноидной шизофрении в амбулаторной практике. Подход к выбору галоперидола может основываться на типе психотического эпизода. В частности, назначение галоперидола оправдано в комбинации с антипсихотиками второго поколения в случаях психоза с галлюцинаторной или полиморфной структурой обострения с прогрессивным типом течения заболевания.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, обострение, галоперидол, антипсихотики второго поколения, амбулаторная практика, комбинированная терапия, монотерапия, эффективность терапии, поддерживающая терапия, критерии выбора антипсихотика, структура психотического эпизода.

Актуальность. Повышение эффективности лечения шизофрении является одной из наиболее важных задач современной психиатрии [1, 2]. По прогнозам экспертов в области психофармакотерапии в ближайшие годы не приходится рассчитывать на создание новых антипсихотиков, превосходящих по эффективности уже имеющиеся. В сложившихся условиях клиницисты используют в терапии шизофрении как антипсихотики первого, так и второго поколения, нередко комбинируя их между собой, вынужденно отклоняясь от принципа монотерапии [3, 4, 5]. Особенно часто комбинированная терапия применяется при параноидной шизофрении - самой распространенной форме этого заболевания. Накопленные данные показывают, что каждая группа антипсихотиков имеет свои преимущества и свои недостатки в виде нежелательных побочных эффектов, в тоже время обе группы схожи по силе антипсихотического эффекта [6, 7]. Галоперидол, как эталонный и мощный антипсихотик первого поколения, остается лидером врачебных назначений. Он широко применяемый для купирования острой стадии параноидной шизофрении, а также часто используется и для поддерживающей терапии в комбинации с другими антипсихотиками. Однако выраженные нейролептические побочные эффекты галоперидола часто приводят к неадекватным реакциям пациентов, что вынуждает врачей переходить на терапию антипсихотиками второго поколения, антипсихотиками - пролонгами или комбинировать галоперидол с другими нейролептиками [8]. Вопрос о том, в каких случаях параноидной шизофрении следует применять комбинированную терапию с использованием галоперидола, остается неразработанным. В доступной литературе нам не встретились клинические обоснования комбинированной терапии параноидной шизофрении с использованием галоперидола и антипсихотиков второго

поколения, что делает задачу разработки таких обоснований для клинической практики актуальной.

Целью настоящей работы был анализ эффективности назначения комбинированной терапии галоперидолом и антипсихотиками второго поколения в амбулаторной практике для пациентов с параноидной шизофренией на этапе обострения.

Материал и методы исследования. Методом случайной выборки были отобраны больные с диагностированной параноидной шизофренией (F 20.00, F20.01), самостоятельно обратившихся за психиатрической помощью в воронежский психиатрический диспансер (КУЗ ВО «ВОКПНД») в 2020 году. Среди обследованных было 12 женщин и 28 мужчин в возрасте от 20 до 43 лет. Все они имели давность заболевания от 2 до 14 лет и находились в группе диспансерного наблюдения. Двадцати шести пациентам на момент исследования была установлена вторая группа инвалидности. Причиной обращения за психиатрической помощью было обострение психоза: а) ухудшение психического состояния, развившегося на фоне поддерживающей терапии; б) ухудшение психического состояния на фоне прекращения или нерегулярного приема поддерживающих антипсихотических препаратов; в) ухудшение психического состояния на фоне безлекарственной ремиссии (расценивалось как повторный эпизод).

В работе использовались клинико-катамнестический и клинико-психопатологический методы исследования.

После анализа предшествующей терапии (по записям в амбулаторных картах) и оценки психического состояния пациентов на момент настоящего исследования, проводилась дифференцированная коррекция лекарственных назначений. Вся терапия осуществлялась амбулаторно с еженедельным контролем психического состояния пациентов (личный визит к врачу либо беседа по видео-связи) на протяжении трех месяцев (12 недель). Эффективность назначенной терапии оценивалась клинически по степени редукции основной продуктивной симптоматики.

Полученные результаты и их обсуждение. Анализ клинической картины обострения шизофренического процесса и особенностей предшествующей терапии позволил выделить три группы наблюдения. Пациентам каждой группы назначалась дифференцированная терапия (Табл.1).

Таблица 1.

Эффективность терапии параноидной шизофрении

Группы	Структура обострения	Предшествующая поддерживающая терапия	Терапия в обострении	Эффект терапии
I (n=12)	Параноидная	монотерапия антипсихотиком II поколения/ комбинированная	монотерапия антипсихотиком II поколения	+
II (n=13)	Галлюцинозная	монотерапия, комбинированная терапия	комбинированная терапия галоперидолом с антипсихотиком II поколения	
III (n=15)	Полиморфная	комбинированная терапия, полипрагмазия	комбинированная терапия галоперидолом с антипсихотиком II поколения	+ / -

В первую группу наблюдения вошли 12 пациентов с параноидной структурой обострения, эпизодическим или непрерывным типом течения заболевания. Семь пациентов давали хороший ответ на монотерапию антипсихотиком второго поколения (рисперидон, оланзапин, арипипразол, амисульприд) в терапии предшествующего психотического эпизода, пять - получали комбинированную терапию. Шесть пациентов имели вторую группу инвалидности. К моменту настоящего обследования пациенты прекращали или принимали нерегулярно назначенные им препараты. В клинической картине обострения доминировали тревога или смешанный аффект, расстройство сна, дезорганизация мышления и внимания, бредовое восприятие, нестойкие бредовые идеи отношения, преследования. В настоящем исследовании пациентам этой группы назначались те же антипсихотики, что и в предшествующих курсах, в режиме монотерапии и индивидуальных дозировках (рисперидон - 3 -5мг, оланзапин - 7,5- 15 мг, арипипразол - 15-20 мг, амисульприд - 400 – 800 мг), которые титровались в течении 4-6 недель лечения. Для устранения тревоги и ажитации в первые 2-3 недели дополнительно назначались анксиолитики (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, клоназепам). Коррекция неврологических дистонических реакций осуществлялась - бипериденом или амантадином (ПК-Мерц). Оценка эффективности терапии показала высокую эффективность монотерапии с полным или значительным устранением продуктивной симптоматики к 4-6 недели терапии и становлением лекарственной ремиссии к 8 - 12 недели лечения у всех пациентов данной группы.

Во вторую группу наблюдения вошли 13 пациентов с галлюцинаторным вариантом обострения шизофренического процесса. Течение заболевания в данной группе имело эпизодический или непрерывный характер. К моменту исследования семь пациентов имели вторую группу инвалидности. Так же, как и в первой группе, у части пациентов обострение наступало в связи с прекращением лечения, у других – на фоне продолжающейся поддерживающей моно- или комбинированной терапии, у третьих – после непродолжительной безлекарственной ремиссии. Отказ от терапии или самостоятельное уменьшение доз лекарств пациенты объясняли метаболическими побочными эффектами от приема антипсихотиков второго поколения (набор веса, снижение либидо), а также острыми и подострыми дистоническими реакциями от приема галоперидола. В клинической картине преобладали слуховые псевдогаллюцинации. Бредовые идеи отношения, преследования или воздействия имели характер вторичных, не сформировавшихся в стройную систему. Наблюдалась бессонница, тревожный или тревожно- депрессивный аффект, формальная критика к болезненному состоянию. Комплаентные отношения с пациентами удавалось установить путем разъяснения безопасности применения низких доз галоперидола при условии применения корректоров и невысоких доз антипсихотиков второго поколения. С учетом выраженного антигаллюцинаторного действия галоперидола, всем пациентам этой группы назначалась комбинированная терапия галоперидолом в таблетированной форме (1,5 - 5мг) в сочетании с оланзапином (5 -10 мг), кветиапином (100 - 400 мг), клозапином (25 – 100 мг). Оланзапин, кветиапин и клозапин назначались однократно вечером, галоперидол – кратно, два раза в сутки. При необходимости, для устранения

нейролептических побочных эффектов, дополнительно назначались корректоры - бипериден или амантадин (ПК-Мерц). Для устранения тревоги и ажитации в первые 2-3 недели как и в первой группе, назначались анксиолитики (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, клоназепам). Из группы наблюдения в процессе исследования были исключены 3 пациента, которым в связи с остротой состояния потребовалось стационарное лечение. Обратная динамика продуктивных расстройств, прежде всего галлюцинаторных переживаний, развивалась медленнее, чем в первой группе. Аффективный компонент устранялся уже ко 2-4 недели лечения, но полное устранение галлюцинаций или трансформация их в кратковременные «тихие голоса» нейтрального содержания отмечалась только к 6-8 недели лечения. К моменту завершения исследования у всех пациентов наблюдалось становление лекарственной ремиссии.

В третью группу исследования вошли 15 пациентов со стойкой резистентной полиморфной симптоматикой параноидного регистра, включающую бредовые, галлюцинаторные и идеаторные расстройства, психические автоматизмы, сочетающиеся со значительным социальным регрессом, аутизацией, эмоционально-волевым снижением, эпизодами агрессивности и дисфориями. Все пациенты этой группы имели непрерывный тип течения заболевания, к моменту исследования были нетрудоспособными тринадцать человек (имели вторую группу инвалидности). Практически все получали длительную поддерживающую комбинированную терапию из двух - трех антипсихотиков включая антидепрессанты, анксиолитики и корректоры. У части пациентов полипрагмазия отличалась неоправданно высокими дозами антипсихотиков, в число которых входил и галоперидол. Тщательный анализ терапии данной группы позволил диагностировать у 9 пациентов токсическую нейролептическую депрессию, у 3 пациентов - токсический лекарственный психоз в форме эпизодов дисфорий или пароксизмов с наплывом зрительных и слуховых галлюцинаций, либо контрастных навязчивостей. Коррекция лечения в данной группе заключалась в постепенном уменьшении доз антипсихотиков, особенно галоперидола, и сведении терапии к приему не более двух нейролептиков – галоперидола в минимальной индивидуальной дозировке (1,5 - 4,5 мг) и базовому антипсихотику второго поколения – клозапина (100 - 300 мг), арипипразола (15-20 мг) или оланзапина (10 – 15 мг). Титрация препаратов осуществлялась медленно перекрестным методом на протяжении 8 - 10 недель. К 10 - 12 недели лечения устанавливалась индивидуальная терапевтическая схема лечения, на которой у 10 пациентов удалось достигнуть существенного улучшения: устранению или ослаблению галлюцинаций, частичной редукции бредовых расстройств, ослаблению враждебности, стабилизации настроения с полным прекращением аффективных и идеаторных пароксизмов, упорядоченности поведения, что расценивалось нами как становление лекарственной ремиссии. У 5 пациентов улучшение оценивалось как незначительное. В качестве дополнительной меры 2-х пациентов пришлось повысить дозу антипсихотика второго поколения или полностью перевести на него (клозапин), 3-х пациентов перевели на терапию нейролептики – пролонги.

Выводы. Настоящее исследование показало, что галоперидол может применяться для купирования обострений параноидной шизофрении в амбулаторной практике. Подход к выбору галоперидола может основываться на типе психотического эпизода. Настоящее исследование установило, что назначение галоперидола оправдано в комбинации с антипсихотиками второго поколения в случаях психоза с галлюцинаторной или полиморфной структурой обострения с прогрессивным типом течения заболевания. Комбинация препаратов позволяет снизить риск побочных эффектов как от применения галоперидола, так и сопутствующего антипсихотика, а также проводить терапию на невысоких дозах обоих антипсихотиков. Вместе с тем, параноидная структура приступа в сочетании с эпизодическим типом течения, может служить прогностическим признаком успешности монотерапии любым антипсихотиком второго поколения.

Литература.

1. Оценка эффективности ведения больных параноидной шизофренией в стационарном и амбулаторном звене О.В. Лиманкин [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия - 2016. - Т. 2, № 1.- С. 32-37.
2. Петрова Н.Н. К вопросу о комбинированной терапии шизофрении / Н.Н. Петрова // Современная терапия психических расстройств - 2020. –№2. – С.12 – 18.
3. Андреев Б.В. Клиническая фармакология и психиатрия: состояние проблемы /Б.В. Андреев // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2006. – Т.8, №4. – С.41 -46.
4. Будневский А.В. Метаболический синдром у пациентов с параноидной шизофренией (обзор литературы) / А.В. Будневский, С.Н. Подвигин, О.Ю. Ширяев// Прикладные информационные аспекты медицины. -2014.- Т.17, №1. – С.40-44.
5. Арипризол – уникальный антипсихотик с широким спектром применения в психиатрии: факты и перспективы // Психиатрия и психофармакотерапия. -2017. – Т.18, №4. – С.2-15.
6. Huhn M. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis /M Huhn [et al.] // Lancet. – 2019. – Vol. 394 –P. 939 – 951.
7. Климова И.Ю., Овчинников А.А., Карпушкин А.М. Синдром зависимости от каннабиноидов как фактор риска развития параноидной шизофрении (клинико-динамические особенности параноидной шизофрении) / Климова И.Ю., Овчинников А.А., Карпушкин А.М. // Сибирский медицинский вестник. 2018. № 3. С. 19-23.
8. Software implementation the methodology for calculating integral indicators rehabilitation potential of patients with schizophrenia // Shtankov S.I., Shiryayev O.Yu., Sudakov O.V., Gladskikh N.A., Alekseev N.Yu., Bogacheva E.V., Kuzmenko N.Yu. // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2018. Т. 9. № 1. С. 950-953.

Abstract.

M.A. Rogozina, S.N. Podvigin, E.B. Gayvoronskaya, A.M. Protopopova, I.V. Teslinov
ABOUT THE PLACE OF HALOPERIDOL IN THERAPY OF PARANOID SCHIZOPHRENIA
Voronezh State Medical University, Dep. of Psychiatry with Narcology

The efficacy of haloperidol in combination with a second-generation antipsychotic in relieving exacerbation of paranoid schizophrenia in outpatient practice was studied. Depending on the structure of the psychotic episode (paranoid, hallucinatory, or polymorphic), monotherapy with a second-generation antipsychotic or combination therapy with haloperidol and a second-generation antipsychotic was performed. The clinical and psychopathological method was used to assess the therapeutic reduction of productive symptoms. The results obtained show that haloperidol can be used to relieve exacerbations of paranoid schizophrenia in outpatient practice. The approach to choosing haloperidol may be based on the type of psychotic episode. In particular, the appointment of haloperidol is justified in combination with second-generation antipsychotics in cases of psychosis with a hallucinatory or polymorphic exacerbation structure with a progressive type of disease course.

Keywords: paranoid schizophrenia, exacerbation, haloperidol, second-generation antipsychotics, outpatient practice, combination therapy, monotherapy, therapy efficacy, supportive therapy, criteria for choosing an antipsychotic, structure of a psychotic episode.

References.

1. Evaluation of the effectiveness of the management of patients with paranoid schizophrenia in inpatient and outpatient care O.V. Limankin [et al.] // *Social and Clinical Psychiatry* - 2016. - T. 2, No. 1.- P. 32-37.

2. Petrova N.N. On the question of the combined therapy of schizophrenia / N.N. Petrova // *Modern therapy of mental disorders* - 2020. –№2. - p. 12 - 18.

3. Andreev B.V. Clinical pharmacology and psychiatry: state of the problem / B.V. Andreev // *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. - 2006. - T.8, No. 4. - P.41 -46.

4. Budnevsky A.V. Metabolic syndrome in patients with paranoid schizophrenia (literature review) / A.V. Budnevsky, S.N. Podvigin, O. Yu. Shiryayev // *Applied information aspects of medicine*. -2014.- T.17, No. 1. - S.40-44.

5. Aripizol - a unique antipsychotic with a wide range of applications in psychiatry: facts and prospects // *Psychiatry and psychopharmacotherapy*.-2017. - T.18, No. 4. - P.2-15.

6. Huhn M. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis / M Huhn [et al.] // *Lancet*. - 2019. - Vol. 394 -P. 939 - 951.

7. Klimova I.Yu., Ovchinnikov A.A., Karpushkin A.M. Cannabinoid addiction syndrome as a risk factor for the development of paranoid schizophrenia (clinical and dynamic features of paranoid schizophrenia) / Klimova I.Yu., Ovchinnikov A.A., Karpushkin A.M. // *Siberian Medical Bulletin*. 2018.No. 3.P. 19-23.

8. Software implementation the methodology for calculating integral indicators rehabilitation potential of patients with schizophrenia // Shtankov S.I., Shiryayev O.Yu., Sudakov O.V., Gladskikh N.A., Alekseev N.Yu., Bogacheva E.V., Kuzmenko N.Yu. // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2018. T. 9. № 1. С. 950-953.

Сведения об авторах: Рогозина Марина Анатольевна – к.м.н., ассистент каф. психиатрии с наркологией ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко Минздрава России, psinar2015@mail.ru; Подвигин Сергей Николаевич – д.м.н., профессор каф. психиатрии с наркологией ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко Минздрава России, Гайворонская Елена Борисовна – к.м.н., доцент каф. психиатрии с наркологией ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко Минздрава России; Протопопова Алла Михайловна - ассистент каф. психиатрии с наркологией ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко Минздрава России; Теслинов Игорь Владимирович - ассистент каф. психиатрии с наркологией ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко Минздрава России