

## **ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ТІЗАЛУД В ЯКОСТІ КОРЕКТОРА УСКЛАДНЕНЬ НЕЙРОЛЕПТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ**

к.мед.н. В.О. Рудь, к.мед.н. О.С. Телюков

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»

Кафедра психіатрії, наркології та медичної психології

Полтавська обласна клінічна психіатрична лікарня ім. О.Ф. Мальцева

Антипсихотичні препарати, які раніше отримали назву нейролептиків, набули надзвичайно широкого поширення у лікуванні психічної патології і, зокрема, увійшли до переліку медикаментозних засобів першої лінії в клінічних протоколах надання медичної допомоги психічно хворим при ряді психічних захворювань [1]. З іншого боку, інтенсивний розвиток психофармакотерапії в останні десятиріччя призвів до появи на сучасному ринку антипсихотиків атипової дії, що серед інших переваг, порівняно з традиційними нейролептиками, значно рідше викликають неврологічні екстрапірамідні ускладнення. В той же час, як свідчать дані сучасних досліджень, у 30-50% хворих, що приймають антипсихотичні засоби, спостерігається розвиток неврологічних екстрапірамідних побічних ефектів, вірогідний механізм розвитку яких пов'язаний з блокадою рецепторів дофамінових нейронів в базальних гангліях та чорній субстанції [4].

Значною мірою поява побічної дії антипсихотичних препаратів, зокрема, екстрапірамідної симптоматики, впливає на формування некомплаєнтної поведінки психічно хворих та призводить до передчасного припинення прийому згаданих препаратів [3].

Вищезначене обумовлює важливість вибору адекватного коректора екстрапірамідних побічних ефектів антипсихотиків. На сьогоднішній день можна з впевненістю говорити про існування проблеми «ідеального» нейролептичного коректору (по аналогії з поняттям «ідеального» снодійного

засобу), зважаючи на широту застосування антипсихотичних засобів в психіатричній практиці.

Враховуючи власний практичний досвід застосування коректорів екстрапірамідних побічних ефектів антипсихотичної терапії, до загальних характеристик «ідеального» коректору слід віднести наступні:

1. Швидкість тамування екстрапірамідної симптоматики.
2. Вплив на всі основні / більшість неврологічних екстрапірамідних симптомів.
3. Відсутність власної побічної дії або її мінімальність.
4. Доступність пацієнтам стаціонарної та амбулаторної мережі без надмірної формалізації та обліковості придбання.

Якщо коротко зупинитись на характеристиці коректорів екстрапірамідних побічних ефектів нейролептичної терапії, їх можна поділити на декілька груп:

I – стимулятори дофамінергічної системи (амантадин, депреніл, бромкриптин);

II – блокатори гістамінових H<sub>1</sub>-рецепторів (орфенадрин, димедрол);

III – блокатори мускарінових холінергічних рецепторів (амізил, бензтропін, проциклідін, тригексифеніділ);

IV – бета-блокатори (пропранолол);

V – міорелаксанти (мідокалм).

В практичній роботі найбільш широкого розповсюдження отримали препарати третьої групи – холінолітики центральної дії, зокрема один з них – тригексифеніділ (циклодол, паркопан, ромпаркін). Цей препарат частково відповідає вимогам «ідеального» коректору: він швидко та ефективно тамує основні екстрапірамідні симптоми. В той же час, тригексифеніділ має досить суттєві ризики призначення в якості коректора: високу імовірність виникнення психотичних (галюцинаторних) реакцій при підвищенні дозування та ризик формування залежності що, як наслідок, призводить до

надмірної формалізації та підвищеної відповідальності лікаря при його призначенні.

Використання коректорів інших фармакологічних груп не знайшли широкого розповсюдження в психіатричній практиці з ряду причин, які виходять за межі даної публікації.

Враховуючи вищезначене, актуальним залишається проблема вибору препарату, що міг би максимально відповідати зазначеним критеріям «ідеального» нейролептичного коректору.

Нашу увагу пригорнула група центральних міорелаксантів, використання яких в якості коректорів нейролептичної терапії мало поодинокі висвітлення в літературі, однак, ми не знайшли даних про їх практичне застосування [2].

Останній час на фармакологічному ринку України з'явився вітчизняний препарат з групи міорелаксантів центральної дії «Тізалуд», що випускається фармацевтичною компанією «Київський вітамінний завод». Діючою речовиною препарату є тизанідин, механізм дії якого полягає у стимуляції пресинаптичних альфа<sub>2</sub>-рецепторів, що призводить до пригнічення вивільнення «збуджуючих» амінокислот (глутамінова, аспарагінова), які стимулюють рецептори до N-метил-D-аспартату. Означене, в свою чергу, призводить до пригнічення полісинаптичної передачі збудження на рівні проміжних нейронів спинного мозку. Крім цього, препарату властивий помірний центральний анальгезивний ефект, який досягається пригніченням функції вставних нейронів задніх рогів спинного мозку. Тізалуд знижує опір пасивним рухам, зменшує спазми і клонічні судоми, підвищує силу довільних скорочень.

**Метою** дослідження було вивчення ефективності препарату "Тізалуд" в якості коректора екстрапірамідних ускладнень антипсихотичної терапії у хворих з психотичною симптоматикою в стаціонарних умовах у порівнянні з традиційними коректорами тригексифеніділом (циклодол) та бромкриптином (роналін).

Дослідження було порівняльним відкритим у трьох паралельних групах. Тривалість його складала два тижні для кожного пацієнта. Основні обстеження пацієнтів здійснювались 3 рази: при включенні в дослідження, через 7 днів і на 14 день.

Основними **критеріями включення** були наявність екстрапірамідних ускладнень антипсихотичної терапії у хворих з психотичними розладами різного нозологічного походження та усвідомлена згода пацієнта на участь у дослідженні. **Критеріями виключення** були вік до 18 років, гостра і тяжка хронічна соматична патологія в стадії декомпенсації, одночасний прийом антидепресантів групи інгібіторів зворотнього захвату серотоніну, відмова від участі у дослідженні.

#### **Результати дослідження.**

Дослідження проводилось в жіночому загальнопсихіатричному стаціонарі Полтавської обласної клінічної психіатричної лікарні ім.. О.Ф. Мальцева протягом восьми тижнів.

Загальна кількість пацієнтів склала 60 осіб. Вік пацієнтів складав від 18 до 68 років (середній вік склав  $42 \pm 1,44$  роки).

Розподіл хворих за характером психічного розладу згідно МКХ-10 представлено у таблиці 1.

Як свідчать дані, представлені у таблиці 1, більше 70% хворих склали пацієнти з шизофренією та хронічним маячним розладом. Клінічна картина психотичних розладів у обстежених пацієнтів була представлена галюцинаторно-параноїдною, параноїдною, афективно-маячною симптоматикою.

Всі пацієнтки отримували антипсихотичні засоби у середньотерапевтичних дозах. Терапія була представлена призначенням наступних антипсихотиків: галоперидол (5-20 мг/добу), клопиксол (4-12 мг/добу), трифтазин (10-30 мг/добу), амисульприд (400-800 мг/добу). Препарати призначалися за традиційними схемами з рівномірним добовим розподілом дозування.

В усіх обстежених спостерігались екстрапірамідні ускладнення призначеної антипсихотичної терапії. Розподіл хворих за домінуючим варіантом порушення представлено у таблиці 2.

Таблиця 1

Розподіл хворих за характером психічного розладу згідно МКХ-10

Психічний розлад	Кількість хворих	
	Абс. ч.	%
Шизофренія, параноїдна форма (F 20.0)	24	40,0%
Хронічний маячний розлад (F 22.0)	19	31,67%
Шизоафективний розлад (F 25)	10	16,67%
Гострі та транзиторні психотичні розлади (F 23)	7	11,67%
Усього	60	100,00%

З таблиці 2 видно, що половину випадків екстрапірамідних розладів склали прояви акінето-ригідного синдрому, який проявлявся рухливою загальмованістю, м'язовою скутістю, тремором, маскоподібним обличчям, човгаючою ходою з симптомом «зубчатого колеса». Прояви акатизії та тасикінезії полягали у відчутті пацієнтом постійного «неспокою» в ногах з потребою рухатись, неможливістю тривалий час перебувати в сидячому чи стоячому положенні. Найменшу кількість спостережень склали явища пароксизмальних дискінезій та дистоній, що проявлялись оклогірними кризами, протрузіями язика та блефароспазмом.

Статистичної кореляції між призначеним антипсихотичним засобом, нозологічною (синдромальною) формою психотичного розладу та варіантом екстрапірамідної симптоматики відмічено не було.

Розподіл обстежених пацієнтів за характером екстрапірамідної  
симптоматики

Варіант екстрапірамідного розладу (основні клінічні прояви)	Кількість хворих	
	Абс. ч.	%
Акінето-ригідний (паркінсоноподібний) синдром	32	53,33%
Акатизія та тасикінезія (синдром «неспокійних ніг»)	21	35,0%
Пароксизмальні дискінезії та дистонії	7	11,67%
Усього	60	100,0%

Всіх пацієнток шляхом випадкового відбору було рандомізовано на три рівних за чисельністю досліджувані групи (по 20 осіб). Першу групу склали пацієнти, яким в якості коректора екстрапірамідних побічних ефектів нейролептичної терапії було призначено тизанідин (тізалуд). Пацієнти другої групи отримували тригексифеніділ (циклодол). Третьої – бромкриптин (роналін). У пацієнтів усіх трьох досліджуваних груп розподіл основної екстрапірамідної симптоматики був достатньо рівномірний.

**Схема терапії.** Препарати призначалися в наступних дозах:

- тизанідин (тізалуд) – 6-12 мг на добу в три прийоми;
- тригексифеніділ (циклодол) – 2-4 мг на добу в два прийоми;
- бромкриптин (роналін) – 10-20 мг на добу в два прийоми.

Діапазон призначеного дозування визначався ступенем вираженості неврологічних ускладнень антипсихотичної терапії згідно оціночних шкал.

**Оцінка динаміки стану пацієнтів** здійснювалась за допомогою шкал AIMS (шкала для оцінки порушень мимовільних рухів), BAS (шкала Барнеса для оцінки акатизії), SAS (шкала Симпсона-Ангуса для оцінки ходи, посмикування/ригідності кінцівок, тремору та салівації).

Результати динамічної оцінки стану пацієнтів трьох досліджуваних груп за означеними шкалами на момент включення в дослідження (baseline), на 7 та 14 день дослідження, представлено в таблиці 3.

Таблиця 3

Динаміка показників шкал AIMS, BAS, SAS  
у трьох досліджуваних групах

Оціночні шкали	Досліджувані групи пацієнтів								
	I група, N=20			II група, N=20			III група, N=20		
	0	7	14	0	7	14	0	7	14
AIMS	32,2±	17,3±	12,1±	34,1±	16,5±	11,9±	33,7±	26,3±	21,7±
	1,17	3,65	0,23	0,22	2,21	4,31	3,11	1,18	2,32
BAS	12,7±	10,6±	9,4±	11,9±	5,2±	2,3±	12,3±	10,1±	9,2±
	0,14	4,77	5,12	2,15	1,1,15	1,83	0,13	3,11	2,66
SAS	33,4±	18,6±	5,2±	32,3±	17,4±	4,8±	29,7±	20,3±	9,9±
	2,23	3,13	0,15	2,17	2,65	3,11	1,43	0,22	4,12

Згідно даних, представлених в таблиці 3, пацієнти першої досліджуваної групи за шкалою AIMS продемонстрували виражену позитивну динаміку протягом періоду дослідження (з середньогрупового балу 32,2 на момент включення в дослідження до 12,1 на 14 день). Слід зазначити, що кількість балів за шкалою AIMS протягом першого тижня знизилась більше, ніж в два рази, відбиваючи ефективність призначеного коректору. Порівнюючи отримані показники з аналогічними в другій та третій групах, статистично достовірної відмінності з другою отримано не було ( $p > 0,05$ ), в той час як в третій групі динаміка за шкалою AIMS була більш повільною і на момент

закінчення дослідження зберігала клінічно значущий рівень (21,7 балів) ( $p < 0,01$ ).

За шкалою BAS пацієнти першої групи на момент включення, сьомий та чотирнадцятий день отримали, відповідно, середньогруповий бал 12,7; 10,6 та 9,4, що статистично достовірно відрізняється від аналогічних показників у обстежених другої групи (11,9; 5,2 та 2,3 відповідно) ( $p < 0,01$ ). В той же час, суттєвих відмінностей за даними показниками з третьою групою обстежених отримано не було ( $p > 0,05$ ).

При аналізі показників застосування шкали SAS в динаміці, відмічено наступне. В першій досліджуваній групі мала місце позитивна динаміка зі зменшенням середньогрупового балу з 33,4 на момент включення до 18,6 на сьомий день та 5,2 на останній день дослідження. Це практично не відрізнялось від динаміки означених показників у другій групі, де вони склали, відповідно, 32,3; 17,4 та 3,8 бали. В третій клінічній групі середня кількість балів за шкалою SAS по трьом дням замірювання була більшою, ніж в інших групах, але без статистичної достовірності ( $p > 0,05$ ).

В процесі дослідження нами було відмічено, що у пацієнтів другої та третьої досліджуваних груп, незалежно від тривалості прийому коректору, екстрапірамідна симптоматика мала тенденцію до посилення у другій половині дня, в той час як у досліджуваних першої групи відмічався стабільний терапевтичний ефект протягом доби. Означений феномен мав переважно суб'єктивне вираження (самопостереження пацієнтів) без чіткої об'єктивізації.

Крім того, нашу увагу пригорнув той факт, що у пацієнтів, які приймали в якості коректора екстрапірамідних ускладнень антипсихотичної терапії тизанідин (тізалуд), тамування супутньої афективної симптоматики (тривога, моторне збудження, коливання афекту) за даними клінічного спостереження відбувалось швидше, ніж у хворих, які приймали тригексифеніділ (циклодол) та бромкриптин (роналін). Слід зазначити, що у другій клінічній групі



спостерігались 6 (30,0%) випадків диссомнічних розладів, що виникли після початку прийому коректору.

Цікавим виявилось спостереження позитивного впливу препарату тізалуд на синдром хронічного психотичного болю (сенестопатії) в 3 (15,0%) випадках. Сенестопатичний симптомокомплекс мав місце у 10 (16,67%) хворих, розподіл яких за клінічними групами був практично рівномірним. При цьому тільки в першій групі інтенсивність психотичного болю за суб'єктивною оцінкою пацієнтів суттєво зменшилась після призначення в якості коректору тизанідину. Означений феномен потребує подальшого вивчення, враховуючи незначну кількість спостережень.

Серед побічних ефектів призначення коректорів екстрапірамідних ускладнень нейролептичної терапії в трьох групах слід відмітити наступні: в першій групі – по 1 (5,0%) випадку легкої нудоти та сухості у роті; в другій групі – 6 (30,0%) випадків диссомнії, 2 (10,0%) випадки зорового галюцинозу; в третій групі – 4 (20,0%) спостереження ортостатичної гіпотензії та 2 (10,0%) випадки нудоти. Побічні ефекти дії коректорів в усіх трьох групах були нетривалими та мали нерізко виражений характер.

Проведене нами порівняльне дослідження дозволило зробити наступні **висновки:**

1. За результатами застосування оціночної шкали AIMS, що визначає ступінь порушення мимовільних рухів та є узагальнюючою в оцінці екстрапірамідних розладів, тизанідин (тізалуд) показав статистично достовірну ефективність, що дорівнює тригексифеніділу (циклодолу) та перевищує таку бромкриптину (роналіну).

2. За шкалою BAS суттєвих відмінностей в усуненні проявів акатизії та тасикінезії у тізалуда та роналіну вивлено не було, що демонструє низьку ефективність обох препаратів щодо корекції даного варіанту екстрапірамідної симптоматики.

3. Найбільш високу ефективність тизанідин показав у тамуванні акінето-ригідних розладів (шкала SAS), не відрізняючись від такої у циклодолу та переважаючи у роналіну.

4. Узагальнюючий аналіз ефективності тізалуду в тамуванні різних клінічних варіантів екстрапірамідних розладів дозволяє вважати його таким, що наближається до «ідеального» коректору, переважаючи ефективність роналіну, поступаючись циклодолу в спектрі дії, але переважаючи його в доступності придбання, необхідності контролю та обліку, меншій кількості побічних ефектів та ризику формування залежності.

5. Додатковою перевагою тизанідину у випадках призначення при вираженій афективній насиченості психотичного розладу є його здатність посилювати седативний ефект основної антипсихотичної терапії.

6. Подальшого вивчення потребує виявлений нами феномен позитивного впливу тизанідину на синдром хронічного психотичного болю (сенестопатичний симптомокомплекс).

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Клінічні протоколи надання медичної допомоги дорослим пацієнтам, які страждають на психічні розлади. – Наказ МОЗ України № 59 від 05.02.2007.

2. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. –М., 1995. – 288с.

3. Ушенін С.Г. Фактори, які предетермінують некомплайентній поведінці у хворих на перший психотичний епізод // Український вісник психоневрології. – 2007. – Т.15, вип. 4(53). – С. 74-77.

4. Misdrahi D. Compliance in schizophrenia: predictive factors, therapeutical considerations and implications // Encephale. – Vol.28. – 2002. – P. 266-272.

# СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ТИЗАЛУД В КАЧЕСТВЕ КОРРЕКТОРА ОСЛОЖНЕНИЙ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

к.мед.н. В.А. Рудь, к.мед.н. О.С. Телюков

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия»

Кафедра психиатрии, наркологии и медицинской психологии

Полтавская областная клиническая психиатрическая больница им. А.Ф.

Мальцева

В работе показаны результаты сравнительного анализа применения препарата тизалуд в качестве корректора экстрапирамидных осложнений нейролептической терапии.

Использованы три группы пациентов, получавших тизанидин (тизалуд), тригексифенидил (циклодол) и бромкриптин (роналин). Показана высокая эффективность тизалуда в коррекции акинето-ригидной симптоматики и меньшая в отношении проявлений акатизии.

Тизалуд обнаружил удовлетворительную переносимость на протяжении периода исследования. Выявлено его положительное седативное действие в случаях с выраженной аффективной составляющей психоза.

# COMPARATIVE ANALYSIS OF THE USING TIZALUD AS NEUROLEPTIC THERAPY CORRECTOR

V.O. Rud', O.S. Telukov

Ukrainian Medical Stomatological Academy

Chair of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology

Poltava O.F. Maltsev Regional Clinical Psychiatric Hospital

In the article the results of comparative analysis of the using tizalud as extrapyramidal symptoms' corrector of neuroleptic therapy were showed.

Three groups of patients which received tizanidine (tizalud), trihexyphenidyl (cyclodolum) and bromocriptine (ronaline) were used.

High efficacy of tizalud in correction of acineto-rigid symptoms and less concerning to acatizia were showed.

Tizalud revealed good tolerability during all period of trial. Positive sedation of them in cases of serious affective symptoms in psychosis was established.