

Юлия ПРОЖЕРИНА, к.б.н., «Ремедиум»

10.21518/1561-5936-2018-1-2-49-54

# Современный взгляд на проблему шизофрении

Шизофрения – одно из самых тяжелых хронических рецидивирующих психических заболеваний [1]. Болезнь не только доставляет существенный дискомфорт окружающим и пациенту, но и сокращает продолжительность его жизни в среднем на 15–25 лет. В то же время достижения современной медицины в большинстве случаев позволяют не только добиться положительного эффекта в лечении, но и способствуют более успешной адаптации больных в обществе [2].

## ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ

Изучение древних греческих и римских источников свидетельствует о том, что первые представления о психотических расстройствах сформировались еще в те времена. Так, описания шизофреноподобных симптомов встречаются уже в 2000 г. до н. э. в Книге Сердец – части древнего египетского папируса Эберса. Симптомы, напоминающие шизофрению, имеются в арабских медицинских и психологических текстах, датированных Средними веками. В Медицинском каноне Авиценны описывается состояние, напоминающее шизофрению, обозначая его термином «джунун муфрит» (тяжелое безумие) и отделяя его от других форм безумия «джунун», таких как мания, бешенство и маниакально-депрессивный психоз [3].

Хотя общая концепция безумия существовала на протяжении тысячелетий, лишь в 1893 г. шизофрения была выделена Эмилем Крепелиным (1856–1926) в качестве самостоятельного душевного расстройства. В дальнейшем, в 1908 г., швейцарский психиатр Эуген Блейлер (1857–1939) описал шизофрению как самостоятельное заболевание, отличающееся от деменции, и ввел этот термин в психиатрию. Он доказал, что болезнь не обязательно возникает в молодые годы, а может развиваться и в зрелом возрасте. Ее главная особенность – не слабоумие, а «нарушение единства» психики, в т.ч. ассоциативного мышления. В качестве диагностических критериев заболевания Блейлер выделял четыре «А»: снижение Аффекта, Аутизм, нарушение Ассоциаций

## Ключевые слова:

шизофрения, атипичные антипсихотики, ziprasidon

и Амбивалентность, считая последний критерий основным признаком болезни. Примечательно, что к шизофрении Э. Блейлер относил не только раннее слабоумие, невротические синдромы и старческий маразм, но и белую горячку у людей с алкогольной зависимостью. Вскоре концепция шизофрении была официально признана всеми психиатрами [3].

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ЭКОНОМИЧЕСКОЕ БРЕМЯ

Во всем мире от шизофрении страдают более 21 млн человек, среди которых 12 млн случаев приходится на мужское население и 9 млн – на женское [2]. Болезнь входит в двадцатку основных причин инвалидности населения во многих странах [4].

По данным отчетов управлений здравоохранения, в США на 1000 населения приходится 5,3 больных; в Великобритании, соответственно, – 7,2; в Новой Зеландии – 3,2; в Израиле – 4,2. На основании эпидемиологических анализов эксперты ВОЗ пришли к выводу, что на каждую тысячу населения планеты приходится 7,0 больных шизофренией. В России относительное число зарегистрированных больных шизофренией в 1,5–2 раза ниже, чем в развитых странах [5].

По информации Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии

## SUMMARY

**Keywords:** schizophrenia, atypical antipsychotics, Ziprasidone

Schizophrenia is one of the most severe chronic relapsing mental illnesses. The disease not only causes significant discomfort to others and the patient, but also shortens his life span by an average of 15-25 years. At the same time, in most cases the achievements of modern medicine help not only achieve a positive effect in treatment, but also contribute to more successful adaptation of patients in society.

Julia PROZHERINA, PhD in biology, Remedium.  
MODERN INSIGHT INTO THE PROBLEM OF SCHIZOPHRENIA

им. В. П. Сербского, в 2016 г. число больных шизофренией в России составило 488,5 тыс. человек, что на 1,1% ниже показателя 2012 г. (493,7 тыс. человек). Наиболее высокий уровень заболеваемости зафиксирован в Центральном федеральном округе, в котором на 100 тыс. населения приходится 370,9 больных шизофренией. На втором и третьем местах – Уральский (343,2) и Сибирский (343,1) округа. Реже всего недугом страдают на Северном Кавказе (288) и в Южном ФО (292,2). По-видимому, наблюдаемую разницу в распространенности болезни можно объяснить качеством жизни населения и уровнем оказания психиатрической помощи в отдельных регионах страны [6].

Лечение больных шизофренией требует больших затрат со стороны государства. Экономическое бремя этой болезни в США в 2013 г. оценивалось в 155,7 млрд долл., четверть из которых составили прямые медицинские расходы. Суммарное бремя шизофрении в России в 2009 г. находилось на уровне 196,7 млрд руб., в т.ч. 54 млрд руб. (27,5% бремени шизофрении) приходилось на прямые медицинские затраты и 85% – на больничное лечение. Высокая стоимость рецидива шизофрении сопряжена с тратами на стационарное лечение и с повторными госпитализациями. В США и большинстве европейских стран прямые затраты на лечение рецидива шизофрении втрое, а иногда в 2–4 раза выше, чем стоимость поддержания ремиссии у того же пациента в течение 3 лет [4].

### ТЕОРИИ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ, ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ И ДИАГНОСТИКА

В настоящее время общепринятой является стресс-диатезная модель происхождения шизофрении, в которой находит отражение представление о значении в развитии болезни не только наследственного, но и средовых, в т.ч. социальных, факторов. В случае наличия болезни у одного из родителей риск заболевания шизофренией у детей состав-

ляет 10%, при болезни у обоих родителей – достигает 40%. В качестве факторов, провоцирующих возникновение заболевания, могут выступать отклонения в развитии головного мозга, явления диатеза с личностной уязвимостью, при наличии которых психосоциальные стрессовые факторы могут приводить к прогрессирующему процессу, проявляющемуся психопатологической симптоматикой.

В основе получившей широкое признание нейрхимической концепции патогенеза шизофрении лежит нарушение обмена нейромедиаторов, в частности дофамина, в головном мозге. В последнее время особое внимание также уделяется роли глутаматергической системы в развитии патологического процесса.

Изучение механизмов, лежащих в основе развития шизофрении, не прекращается. Ученые высказывают все новые предположения на этот счет. Несмотря на то что специфических тестов на основе биологических маркеров для диагностики шизофрении не существует, в процессе исследования болезни накапливаются нейровизуализационные данные в пользу так называемой гипофронтальности – снижения функциональной активности и обменных процессов в передних отделах головного мозга у больных шизофренией. Как правило, эти явления усугубляются по мере течения заболевания [7].

Помимо локальных нарушений, некоторые исследователи обращаются к анализу нарушений функциональных и структурных связей, которые также могут являться признаком шизофрении. В одном из исследований ученые проанализировали структуру белого вещества мозга людей с шизофренией и обнаружили обширные нарушения диффузии белого вещества в различных отделах их мозга [8].

Исследователи, представляющие Лондонский медицинский институт Оливера Ховса, выступают в пользу довольно необычной теории, согласно которой шизофрения является следствием поражения иммунной системы мозга. В ближайшее время

они планируют разработать новые подходы к лечению этой болезни с использованием препаратов, предназначенных для борьбы с аутоиммунными заболеваниями [9].

Одна из новых теорий свидетельствует о взаимосвязи развития шизофрении и недостатка сна и возвращает нас к тем временам, когда сон использовали в качестве лекарства от этой болезни. Высказывается предположение, что в развитии заболевания одну из главных ролей может играть кинуреновая кислота, представляющая собой нейроактивный метаболит кинуренина, который образуется в головном мозге. Показано, что люди с шизофренией имеют более высокий уровень кинуреновой кислоты в мозге, чем обычно, что может быть связано с некоторыми симптомами, наблюдаемыми при этой болезни. В свою очередь, содержание кинуреновой кислоты в мозге повышается при лишении сна [10].

Диагноз шизофрении устанавливается на основании критериев Международной классификации болезней (МКБ-10. Психические и поведенческие расстройства). При этом для его постановки необходимо наличие как минимум одного четкого симптома (или двух менее отчетливых симптомов), принадлежащего к перечисленным ниже признакам 1–4, или двух симптомов, относящихся к признакам 5–9, которые должны отмечаться на протяжении не менее одного месяца. Среди таких проявлений:

1. Эхо мыслей, вкладывание или отнятие мыслей, их трансляция (открытость).
2. Бред воздействия, влияния или овладения, относящийся к движениям тела или конечностей или к мыслям, действиям или ощущениям; бредовое восприятие.
3. Галлюцинаторные голоса, комментирующие поведение больного или обсуждающие его между собой; другие типы галлюцинаторных голосов, исходящих из какой-либо части тела.
4. Стойкие бредовые идеи друтого рода, которые неадекватны для данной социальной культуры

и не имеют рационального объяснения по своему содержанию.

5. Постоянные галлюцинации любой сферы, которые сопровождаются нестойкими или не полностью сформированными бредовыми идеями без четкого эмоционального содержания, или постоянные сверхценные идеи, которые могут появляться ежедневно в течение нескольких недель.

6. Прерывание мыслительных процессов или вмешивающиеся мысли, которые могут привести к разорванности или разноплановости в речи, а также неологизмы.

7. Кататонические расстройства, такие как недифференцированное, иногда стереотипное возбуждение, импульсивные действия, застывания или восковая гибкость, негативизм, мутизм и ступор; возможны утрированная манерность, гримасничанье.

8. Негативные симптомы, такие как выраженная апатия, бедность речи, слаженность или неадекватность эмоциональных реакций, что обычно приводит к социальной отгороженности и снижению социальной продуктивности; эти признаки не обусловлены депрессией или лекарственной нейролепсией.

9. Значительное последовательное качественное изменение поведения, что проявляется утратой интересов, нецеленаправленностью, бездеятельностью, самопоглощенностью и социальной аутизацией.

Согласно МКБ-10, выделяют несколько форм шизофрении: параноидную, гебефреническую (гебефреническая), кататоническую, недифференцированную и простую, которые различаются по своим проявлениям. Кроме того, возможны различные типы течения заболевания: непрерывный, эпизодический с нарастающим дефектом, эпизодический со стабильным дефектом, эпизодический ремитирующий.

Клинические проявления обострения (приступа) шизофрении сводятся к манифестации или усилению продуктивной психопатологической симптоматики в виде бреда, галлюцинаций, нарушений мышления, часто сопровождающихся страхом,

тревогой, нарастающими изменениями поведения, различными видами психомоторного возбуждения, кататонической и гебефренической симптоматикой. Зачастую у больного возникают суицидальные мысли и поступки.

В зависимости от выраженности нарушений, обострения (приступы) могут купироваться во внебольничных (при сохранении относительно упорядоченного поведения и отсутствии опасных для самого больного и окружающих тенденций) или стационарных условиях (при выраженности и остроте психопатологических расстройств, грубом нарушении социально приемлемых форм поведения, опасности для себя или окружающих) [7].

### ЭВОЛЮЦИЯ ТЕРАПИИ

Лечение шизофрении во все времена представлялось непростой задачей. Задолго до появления эффективной фармакотерапии люди предпринимали попытки справиться с этой болезнью. В народной медицине многих стран мира известен целый ряд лекарственных растений, применявшихся с этой целью. Так, например, в арсенале некоторых племен, населявших сотни лет тому назад территорию современной Индии, использовался экстракт из кустарникового растения *Rauvolfia serpentina*, известного под характерным названием «корень против сумасшествия». Разумеется, ни о высокой эффективности, ни о достаточной распространенности подобных методов лечения говорить не приходилось [11].

Что касается официальной медицины, то до середины XX в. действенных методов лечения психозов не существовало [11]. Одним из используемых подходов в те времена было лечение шизофрении сном. В начале XX в. в Цюрихе для «избавления шизофреников от автоматизмов» применяли барбитураты. Однако такой способ оказался небезопасен из-за возможности передозировки и, как следствие, развития летальных исходов. В 1925 г. в клинике зафиксировано 15 смертельных случаев на 311 пролеченных пациентов.

В 1930 г. в Цюрихском университете принимается решение о замене снотворного средства на менее токсичную смесь, содержащую барбитуровый паральдегид амиленигидрата и хлоралгидрата. В этот же период специалисты начинают подозревать, что барбитуровые производные вызывают тяжелую токсикоманию, но препарат продолжают использовать еще полвека.

В 1930–1950 гг. для лечения шизофрении были предложены методы введения пациентов в состояния гипогликемических и инсулиновых шоков. Применялись подходы вызывания судорог посредством инъекций камфоры, которую в дальнейшем заменили на пентилентетразол или кардиазол. В это же время впервые для вызывания судорог было предложено использовать электричество. Одновременно с терапевтическими способами лечения шизофрении ученые предпринимали попытки психохирургии, которая в дальнейшем, несмотря на временное признание, не получила широкого распространения.

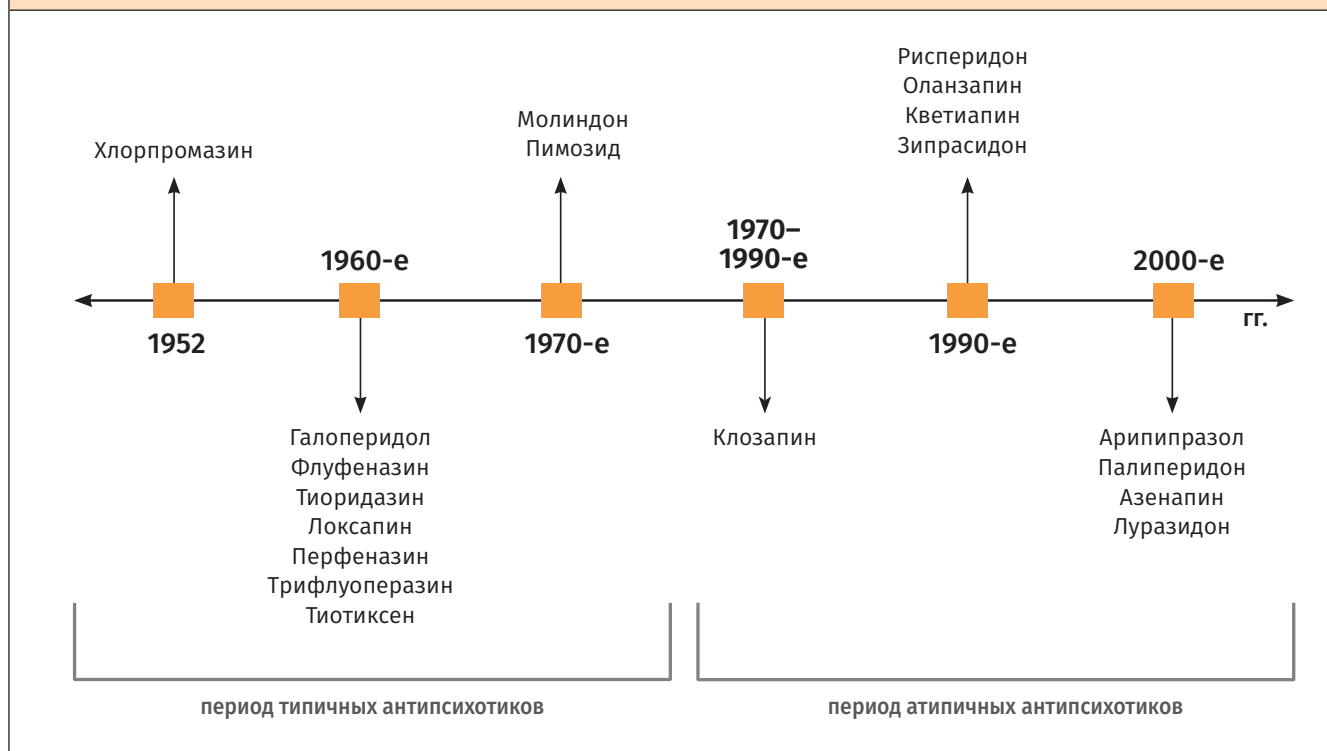
В первой половине XX в. шизофрения признается наследственным дефектом, и больные во многих странах становятся объектом манипуляций сторонников евгеники.

В 1950-е гг. началась биохимическая эра шизофрении, которая ознаменовалась созданием нейролептиков. Появление этих препаратов открыло новый подход к терапии заболевания, подарив надежду врачам и больным если не на излечение, то на радикальную помощь [3].

### СОВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ И КЛЮЧЕВЫЕ ТРЕНДЫ РЫНКА

Внедрение в клиническую практику в 1952 г. первого антипсихотического препарата хлорпромазина стало настоящей революцией в психофармакотерапии шизофрении. 1960-й г. ознаменовался активной разработкой целого ряда препаратов этой группы, среди которых галоперидол, флуфеназин, тиоридазин и др. В 1970-е гг. ряды нейролептиков пополнили молиндон и пимозид. Все эти препара-

**рисунок 1** История разработки и внедрения нейролептиков в мировую клиническую практику (ключевые этапы и примеры МНН)



Источники: Стойчев К. с соавт., 2016 [1], Данилов Д.С. [12]

раты относятся к категории так называемых типичных антипсихотиков. ЛС этой группы способны редуцировать либо эффективно купировать позитивную симптоматику (например, галлюцинации и бред), но характеризуются минимальной эффективностью по отношению к негативным и когнитивным симптомам, которые вносят значительный вклад в инвалидизацию пациентов. Кроме того, типичные антипсихотики вызывают серьезные побочные эффекты, в т.ч. экстрапирамидный синдром и синдромы поздней (тардивной) дискинезии [1].

В период с конца 1960-х гг. с разработкой первого антипсихотического препарата второго поколения (атипичного антипсихотика) клозапина начался новый этап в лечении шизофрении. Появление этого ЛС опровергло распространенное до этого мнение, что экстрапирамидные симптомы являются неизбежным спутником эффективности антипсихотиков. Однако, несмотря на отсутствие риска развития

побочных экстрапирамидных расстройств либо тардивной дискинезии, на фоне приема клозапина отмечались другие побочные эффекты (в частности, агранулоцитоз), которые значительно ограничивали возможности назначения этого ЛС. В результате этого в 1970-х гг. в ряде стран был введен запрет на его использование, а с начала 1990-х гг. произошло повторное введение клозапина в клиническую практику. В то же время выявленные недостатки препарата стимулировали исследователей к дальнейшим разработкам более эффективных и безопасных атипичных антипсихотиков, которые получили широкое применение в медицине. Среди них такие ЛС, как рисперидон, кветиапин, зипрасидон и др. (рис. 1). В общей сложности за последние полвека в мире было разработано более 60 антипсихотических ЛС [1, 12].

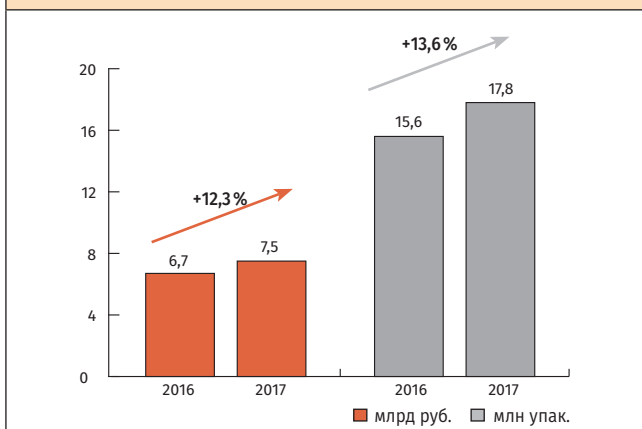
По данным компании IQVIA, по итогам 2017 г. объем российского рынка антипсихотических препаратов, предназначенных для лечения шизофрении и купирования психомоторного возбуждения у больных<sup>1</sup>, достиг 7,5 млрд руб., или 17,8 млн упаковок. Данный сегмент включает порядка 24 МНН, а число представленных на рынке препаратов почти достигло 100 торговых наименований. По сравнению с предыдущим аналогичным периодом объем данного сегмента вырос на 12,3% в стоимостном и 13,6% в натуральном выражении (рис. 2).

За рассмотренный период среди топ-20 антипсихотических ЛС<sup>2</sup> максимальный прирост продаж как в рублях, так и в упаковках продемонстрировал препарат зипрасидон, выпускаемый под брендом Зелдокс® (рис. 3).

<sup>1</sup> Учитывались объемы продаж ЛС АТС-группы N05A «Антипсихотические препараты», предназначенных для лечения шизофрении и купирования психомоторного возбуждения у больных.

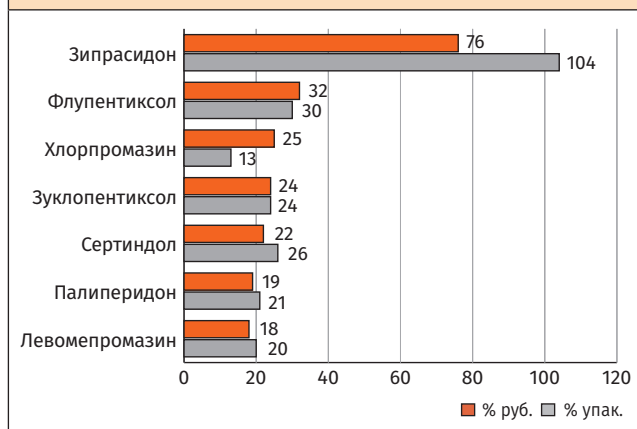
<sup>2</sup> Рейтинг по объему продаж в стоимостном выражении по итогам 2017 г.

**РИСУНОК 2** Динамика рынка антипсихотических препаратов, предназначенных для лечения шизофрении и купирования психомоторного возбуждения у больных



Источник: IQVIA

**РИСУНОК 3** Топ-7 МНН антипсихотических препаратов по приросту продаж по итогам 2017 г. по сравнению с 2016 г.



Источник: IQVIA

Рост востребованности ЛС зипрасидон (Зелдокс®) на рынке обусловлен его свойствами. Одной из отличительных черт препарата как атипичного антипсихотика является его особый характер связывания с нейрорецепторами. Полагают, что за атипичность клинического действия нового поколения антипсихотиков ответственен D2-антагонизм в сочетании с 5HT2A-антагонизмом. По данным научных исследований, зипрасидон имеет одно из самых оптимальных соотношений блокады серотониновых 5HT2A-рецепторов и дофаминовых D2-рецепторов [13]. Терапевтическая активность препарата, по-видимому, частично обусловлена блокадой обоих типов рецепторов [14]. Благодаря блокаде 5HT2A-рецепторов стриатума, зипрасидон демонстрирует низкую частоту развития экстрапи-

рамидных симптомов. Препарат оказывает очень слабое действие на M1-холинергические рецепторы и практически не вызывает сухость во рту, запоры, задержку мочеиспускания или спутанность сознания, кроме того, он обладает низким сродством к H1-гистаминовым и α1-адренергическим рецепторам, что снижает риск прибавки массы тела и ортостатической гипотензии [13].

Препарат зипрасидон одобрен к применению FDA в 2001 г. Изначально он был рекомендован в качестве средства терапии шизофрении, в последующем – при острой мании и смешанных состояниях, а затем – в качестве дополнения к поддерживающему лечению литием или вальпроатами у пациентов с биполярным расстройством. Позднее форму для внутримышечного введения

одобрили к применению при острой ажитации при шизофрении [15].

На сегодняшний день препарат Зелдокс® представлен на российском рынке в двух формах выпуска: капсулах (по 40, 60 и 80 мг №30) и порошке для приготовления раствора для инъекций (30 мг во флаконах). Отметим, что рост объемов закупки отмечается для всех лекарственных форм, но особенно выражено – инъекционной формы, предназначенной для купирования психомоторного возбуждения у больных (табл.) [14]. Кроме того, с конца 2017 г. Зелдокс® вышел на рынок в виде капсул в новой фасовке по 80 мг, что позволит повысить удобство приема препарата для тех пациентов, которым требуется большая дозировка ЛС.

Согласно данным многочисленных клинических исследований, прием

**ТАБЛИЦА** Структура продаж бренда Зелдокс® с учетом форм выпуска

Полное наименование	Объем продаж, млн руб.		Объем продаж, тыс. упак.		Прирост, руб.	Прирост, упак.
	2016	2017	2016	2017		
Зелдокс, капсулы 40 мг №30	24,8	40,0	7,1	11,2	61%	58%
Зелдокс, капсулы 60 мг №30	19,4	24,0	5,1	6,1	24%	19%
Зелдокс, порошок для приготовления раствора для инъекций (флаконы) 30 мг	2,7	18,3	1,5	10,7	583%	616%
Зелдокс, капсулы 80 мг №30	–	0,019	–	0,012	Новое ЛС	
Общий итог	46,8	82,3	13,7	28,0	76%	104%

Источник: IQVIA

атипичного антипсихотика зипрасидон (Зелдокс®) позволяет уже на 1-й неделе лечения достигать редукции продуктивной симптоматики. При этом препарат оказывает качественное и эффективное влияние на основные симптомы заболевания. На фоне его приема отмечается стойкое и быстрое достижение снижения позитивной симптоматики, существенное уменьшение негативных симптомов, депрессии, тревоги, значительное улучшение когнитивных функций и социальной активности пациента. Препарат демонстрирует высокий профиль безопасности и переносимости. Лечение не сопровождается прибавкой массы тела, ЛС благоприятно влияет на липидный обмен и метаболизм, характеризуясь низкой частотой экстрапирамидных расстройств, отсутствием седации и сексуальных нарушений [15]. Все это позволяет считать зипрасидон (Зелдокс®) одним из препаратов выбора в лечении шизофрении.



#### ИСТОЧНИКИ

1. Стойчев К. и соавт. Нейролептики в лечении шизофрении (обзор литературы). Человек. Спорт. Медицина, 2016, 16(3): 25–36.
2. Шизофрения. Информационный бюллетень ВОЗ. 2016, апр.
3. История изучения шизофрении. Источник: <http://www.orenpropsty.ru/index.php/psy-upset/schizofrenia/145-history-of-schizophrenia>. Дата обращения: 01.02.2018.
4. Иванов М.В., Костерин Д.Н. Эффективность антипсихотической терапии препаратами пролонгированного действия у больных шизофренией в долгосрочной перспективе. Сибирский вестник психиатрии и наркологии, 2017, 3(96): 84–91.
5. Шизофрения в России и в мире (по материалам съезда психиатров в Казани). Источник: <http://шизофрения.net/article/shizofreniya-v-rossii-i-v-mire-po-materialam-sezda-psihiatrov-v-kazani>. Дата обращения: 26.01.2018.
6. Названы регионы России с высоким показателем заболеваемости шизофренией. Источник: <https://russian.rt.com/russia/news/458362-regiony-vysokii-pokazatel-shizofreniya>. Дата обращения: 02.02.2018.
7. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение шизофрении. М., 2014.
8. В мозге шизофреников нашли обширные нарушения структуры белого вещества. Источник: <https://nplus1.ru/news/2017/10/18/schizo-white-matter>. Дата обращения: 30.01.2018.
9. Шизофрению объявили заболеванием иммунной системы. Источник: <http://www.mk.ru/science/2017/11/08/shizofreniyu-obyavili-zabolevaniem-immunnoy-sistemy.html>. Дата обращения: 30.01.2018.
10. Постоянный недостаток сна приводит к развитию шизофрении. Источник: <https://futurist.ru/news/4414-postoyanniy-nedostatok-sna-privodit-k-razvitiyu-shizofrenii>. Дата обращения: 30.01.2018.
11. Арушанян Э.Б., Попов А.В., Попова А.П. Антипсихотические средства: методическое пособие для студентов. Ставрополь: изд-во СтГМУ, 2016. 80 с.
12. Данилов Д.С. 60 лет антипсихотическим средствам (к вопросу об их классификации). Источник: <http://nnp.ima-press.net/nnp/article/viewFile/157/160>. Дата обращения: 15.02.2018.
13. Зипрасидон – новый эффективный и безопасный атипичный антипсихотик. Источник: <http://t-pacient.ru/articles/6213/>. Дата обращения: 25.01.2018.
14. Инструкция по применению к препарату Зелдокс®.
15. Зильберблат Г.М. и соавт. «Зелдокс – антипсихотик для ума и тела» – миф или реальность? (опыт применения в ОПНМО). Український Вісник Психоневрології, 2013, 21, Вып. 3(76).



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

www.med-sovet.pro

- АРХИВ ЖУРНАЛА С УДОБНЫМ ПОИСКОМ
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



105082,  
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425  
факс: 8 495 780 3426  
remedium@remedium.ru