

# СЪВРЕМЕННИ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ШИЗОФРЕНИЯ

**ШИЗОФРЕНИЯТА Е АКТУАЛНО СОЦИАЛНО-ЗНАЧИМО ЗАБОЛЯВАНЕ, КОЕТО СЪЩЕСТВЕНО ЗАСЯГА КАЧЕСТВОТО** на живот на пациентите. От началото на 90-те години насам непрекъснато се разработват и прилагат нови медикаменти, които се отличават със своята висока ефективност и безопасност в сравнение с класическите антипсихотици. Целта на статията е да представи кратък обзор на съвременните тенденции в лечението на шизофренията и ефектите от приложението им. Пример за такива психофармакологични агенти са редица селективни 5HT<sub>2</sub> (серотонин-2) антагонисти, TAAR1 рецепторни агонисти и холинови M1/4 централни агонисти. Приложението на изброените медикаменти в различни клинични изпитвания дава обещаващи данни за развитието на нови парадигми в лечението на шизофрения. Освен съвременните фармакологични методи е разгледано и приложението на репетитивната транскраниална магнитна стимулация (рТМС) – алтернативен неинвазивен метод за подобряване на негативната симптоматиката при пациентите с шизофрения. Стимулиращите ефекти върху мозъка се осъществяват посредством индуциране на електрически ток след преминаване на електромагнитно поле в определени зони на мозъчната кора. Освен психофармакологичното лечение, което е основен инструмент за овладяване на симптомите на заболяването, неизменно важни са социалните и реабилитиращи програми.



д-р Теодора  
Николова,  
д-р Йоанна  
Маринова,  
доц. д-р Данчо  
Дилков

Клиника по  
психиатрия, ВМА,  
гр. София

## Ключови думи:

шизофрения,  
антипсихотици,  
допамин,  
серотонин, TAAR1,  
рТМС

Шизофренията все още остава енигма за психиатрията. Независимо от множеството средства, с които разполагаме до момента за лечението ѝ, голяма степен науката е безсилна пред повлияването на прогресиращия ход на болестта и негативните симптоми на заболяването. Названието е въведено за първи път през 1889 г. от *Крепелин* като „геменция прекокс“, а след това през 1911 г. *Блоулер* го заменя с „шизофрения“. Етнографски изследвания показват, че заболяването присъства във всички съществуващи култури. Доказателства за поява на психотични и шизофреноподобни симптоми съществуват още у древните цивилизации<sup>[1]</sup>.

Шизофренията е актуално социално-значимо заболяване в световен мащаб. По данни на СЗО болестта зася-

га около 1% от населението на света. Най-често дебютът на заболяването е 21-годишна възраст за мъжете и 27 години за жените. За възникването на болестните прояви влияние имат както генетични фактори, така и такива на околната среда<sup>[2]</sup>.

Заболяването засяга голям спектър от психични функции – мислене, поведение, емоции, воля и когнития. Характеризира се с наличието на група от позитивни (халюцинации, налудности за преследване и външно въздействие, дезорганизация на мисленето и поведението) и негативни симптоми, при които се наблюдава нарушаване и снижение на когнитивните, паметови и езекутивни функции, емоционална нивелация, намалени подтици и мотивация. От тук следва влошаване на социалните, трудовите и междулич-

ностните отношения, както и проява на нарушено функциониране<sup>[2]</sup>.

Шизофренията е тежко, инвалидиращо и хронично мозъчно заболяване, което съществено засяга качеството на живот на пациентите, водейки го повишена смъртност, социална изолация и безработица. Смъртността сред лицата с шизофрения е с около 50% по-висока спрямо общата популация. Висока е честотата на самоубийствата и насилствената смърт при тези пациенти<sup>[2]</sup>. Симптомите на болестта се подобряват при приложение на навременно антипсихотично лечение, но вероятността за рецидив е голяма. Нови проучвания изследват разширяването на възможностите за медикаментозно контролиране на симптомите<sup>[2]</sup>.

В края на 30<sup>ме</sup> години на миналия век единственото специфично лечение е било въвеждането на пациенти в инсулинова кома. Болните са били третираны с големи дози инсулин, което е водело до тежко хипогликемично състояние, количествени промени на съзнанието, гърчови състояния, симптоми, напобояващи инсулт и др.<sup>[3]</sup> През 1951 г. *Laborit* и *Huguenaud* прилагат за пръв път Хлорпромазин на пациенти заради потенциалния му анестетичен ефект по време на операция. Малко след това *Hamon* и *Delay* разширили употребата му при психиатрични пациенти, случайно разкривайки неговата антипсихотична активност<sup>[4]</sup>.

От началото на 90<sup>ме</sup> години насам непрекъснато се разработват и прилагат нови медикаменти, които се отличават със своята по-висока ефективност и безопасност в сравнение с класическите антипсихотични медикаменти<sup>[2]</sup>. Днес съвременната класификация на антипсихотиците ги разделя на първа, втора и трета генерация.

Първа генерация са антипсихотици с разнородна химична структура, които осъществяват ефекта си предимно чрез D2 (допамин-2) рецепторна блокада.

Втората генерация антипсихотици или атипичните се характеризират с D2/5HT2A (допамин-2/серотонин-2A) антагонизъм, като различните представители имат различни специфики в рецепторния си профил. Арипипразол и Брекспипразол представители на втората генерация се отличават с функцията си на D2 частичен агонизъм.

Третата генерация най-нови антипсихотици, с типичния представител Карипразин, са D3 (допамин-3)

частични агонисти, което ги отличава от останалите генерации с приоритетното повлияване на негативните симптоми при шизофрения. Съвременната тенденция обаче в психофармакологията е тези агенти да не бъдат назовавани с термина „антипсихотици“, тъй като вече повечето от тях се използват за лечението на различни класове психични разстройства.

Въпреки широкия набор от антипсихотици клиничната реалност показва, че един клас лекарства не е достатъчно ефективен за всички пациенти и техните симптоми. Установено е, че антипсихотиците не успяват да овладеят патологичната симптоматика при приблизително 1/3 от пациентите. Те често могат да доведат до неблагоприятни лекарствени реакции, които да допринесат за изоставане на лечението на пациентите. В едно проучване с близо 1500 пациенти с шизофрения, приемащи различни антипсихотици, почти 75% от тях са прекратили лечението, което им е било назначено в рамките на 18 месеца поради липса на ефективност и непоносимост към страничните ефекти<sup>[4]</sup>.

С напредването на медицината и психофармакологията, се осъществява разработването на нови лекарствени продукти. Представяме няколко нови психофармакологични и терапевтични подхода за повлияване на шизофренните психози.

### **Бъдещи тенденции в разработването на психофармакологични агенти**

#### **Селективни 5HT2 (серотонин-2) антагонисти**

Пимавансерин е единственият медикамент с доказана антипси-

хотична ефикасност, който няма D2-рецепторен афинитет (антагонист или частичен агонист). Този агент е мощен 5HT2A антагонист, с по-слаби 5HT2C антагонистични свойства. Ролята на 5HT2C рецепторите все още не е ясна в лечението на психозите, но теоретично антагонизирането им би подобрило освобождаването на допамин както при депресивните състояния, така и при негативните симптоми на шизофрения. Към момента пимавансерин е в процес на проучване като аугментиращ агент при депресия към антидепресивното лечение и са налице позитивни резултати. Освен това позитивни данни се отчитат и при тестването му в ранни проучвания за негативни шизофренни симптоми в допълнение към антипсихотиците. Понастоящем агентът е одобрен за лечение на психози при болест на Паркинсон и е в последен стадий на проучване при психози, свързани с демениции<sup>[5]</sup>.

#### **Ролуперигон (M1N-101)**

Ролуперигон е 5HT2A антагонист с допълнителни сигма-2 антагонистични свойства, който е в период на проучване при шизофрения. Ранните резултати сочат възможна ефикасност при негативни симптоми, което дава надежда за бъдещи проучвания<sup>[6]</sup>.

#### **D3 антагонисти**

В допълнение към Карипразин и Блонансерин (и двата уникални със своите мощни свойства на D3 антагонисти/частични агонисти), група D3 частични агонисти са в процес на изпитване. Агентът F17464 има по-висока селективност за D3, отколкото за D2 и 5HT1A рецептори-

те, и към момента има ранни данни за ефикасност при шизофрения<sup>[7]</sup>.

### **TAAR1 рецепторни агонисти Trace Amine-Associated Receptor-1**

Вълнуващ нов потенциален механизъм на антипсихотично действие е агонизмът на TAAR1-рецепторите, които са G-протеин-куплирани рецептори. Какво са „аминовите следи“ и защо насочването към тези рецептори предполага антипсихотично действие? Съществуват пет основни аминови следи и шест рецептора за тях, но най-значимият е TAAR1. Образуват се от аминокиселини, когато се пропусне етапът на тирозин-хидроксилиране или триптофан-хидроксилиране. Те отдавна са обект на научен интерес, тъй като не се съхраняват в синаптичните везикули и не се освобождават при нервно възбуждане.

Установено е, че TAAR1 рецепторите са локализирани в моноаминовите центрове на мозъчния ствол и в зоните на проекциите им. Този факт е дал идея на психофармаколозите да хипотезират, че „аминовите следи“ могат да участват в регулирането на моноамините, въпреки че те сами по себе си не са невротрансмитери. В обобщение, настоящата хипотеза гласи, че тяхната роля е на "реостат" на допаминергичната, глутаматергичната и серотонинергичната невротрансмисия, поддържайки ги в определени физиологични граници. TAAR1 демонстрира регулация на допаминергичните системи, модулация на глутаматергичната невротрансмисия и повлияване на хипоглутаматергичната активност. Това е от значение, тъй като и двете прекомерни допаминергични активности и дефицити в кортикалната глутаматергична

невротрансмисия имат роля в патопфизиологията на шизофренията<sup>[8]</sup>.

Понастоящем се предполага, че основният механизъм на антипсихотично действие на TAAR1 агонистите е чрез тонична активност пресинаптично и постсинаптично при D2 рецепторите, за да предотвратят допаминергичната хиперактивност, установена при психотични и манични състояния. Това определя потенциално нов начин за предотвратяване на допаминвата свръхактивност.

*Как обаче се случва това?* TAAR1 рецепторите теоретично предотвратяват свръхактивността на D2 рецепторите чрез хетеродимеризация на рецептора. Това кара системата на вторичните посредници да се пренасочи към активиране на инхибиторния G (Gi) протеин. Пресинаптично, стимулирането на инхибиторния път води до потискане на синтеза и освобождаването на допамин, което е основен желан ефект при лечението на психози. Постсинаптично, стимулирането на инхибиторния път може да доведе до намалена продукция на GSK-3 (гликоген синтаза-3), като в резултат се стимулират невропластичните процеси.

Следователно, селективните TAAR1 агонисти имат антипсихотични и прокогнитивни ефекти. Въпреки това неблагоприятните ефекти на селективните TAAR1 агонисти остават до голяма степен неизвестни<sup>[9]</sup>. Все повече доказателства обаче подкрепят потенциалната полза от тези нови агенти за лечението на шизофрения и други невropsихиатрични разстройства.

Улотаронът (SEP-363856), който към момента е в трета фаза на клинични изпитвания за лечение на

шизофрения, се оказва ефективен при контролиране на позитивните, негативните и когнитивните симптоми при шизофрения. При този лекарствен продукт не се наблюдава наддаване на тегло, метаболитни проблеми и екстрапирамидна симптоматика, които традиционно са свързани с нежеланите лекарствени реакции при антипсихотиците<sup>[9]</sup>.

### **Холинови M1/4 централни агонисти – Ксаномелин**

Активирането на централните мускаринови холинергични рецептори, директно или чрез алостерична модулация, се изследва като нов антипсихотичен механизъм. Предклиничните проучвания при пациенти с шизофрения предполагат, че промените в централните холинергични рецептори могат да бъдат ключови за патопфизиологията на шизофренията. M4 рецепторният агонизъм може да овладее психотичните симптоми, докато M1 рецепторният агонизъм може да бъде ефективен за подобряване на когнитивните дефицити при шизофрения<sup>[10]</sup>. Ксаномелинът е типичният представител на тази група лекарства.

Той намалява допамина във вентралната тегментална зона, което теоретично би повлияло позитивната симптоматика и от друга страна повишава извънклетъчните нива на допамин в префронталния кортекс, повлиявайки когнитивните, негативните и афективните симптоми<sup>[10]</sup>.

Ксаномелинът има антипсихотични свойства, но заради рецепторния си профил причинява множество нежелани лекарствени реакции. Троспиум е периферно ограничен мускаринов рецепторен антагонист, който намалява периферните холинергични

ефекти на ксаномелина.

Проведено е двойно-сляпо рандомизирано проучване при пациенти с шизофрения, приемащи два пъти дневно ксаномелин-троспиум и такива, които приемали плацебо за 5 седмици. Резултатите отчитат ясно нежеланите лекарствени реакции от медикаментите, но все още липсват достатъчно данни за повлияването на симптомите при шизофренно болните<sup>[11]</sup>.

### Приложението на репетитивната транскраниална магнитна (рТМС) стимулация при шизофрения

Друг иновативен метод за повлияване на симптомите при шизофрения е прилагането на репетитивна транскраниална магнитна стимулация (рТМС). Симптомите при шизофрениите са резултат от активиране на корови и подкорови мрежи и пътища. Според резултати от невроизобразителни изследвания на лудностите се свързват с повишена активация на невроните в левия темпорален кортекс. Негативните симптоми са резултат от намалена активация във фронталните корови полета. През 1999 г. е било сравнено влиянието на рТМС при 10 пациенти с шизофрения и 10 с депресия. Изследвали са дали има различия в промените на настроението при двете групи. Използвали са много ниска честота 1 пулс за 30 сек., общо 15 пулса върху левия и десния префронтален кортекс. Отчетено е преходно подобрене при двата от десетте шизофренни пациенти. В отворено проучване на *Feinsod* и съавтори, седем от десет шизофренни пациенти са имали редуция на тревожността и безпокойството след нискокачествена фронтална рТМС<sup>[12]</sup>.

Първото проучване на ВЧ (високо-

честотна) рТМС при шизофрениите е на *Cohen* и съавтори от 1999 г., като 20 Hz стимулация в серии от по 2 сек. на минута за общо 20 минути е прилагана ежедневно за 10 дни. Това са били пациенти с хронична болест и предимно негативни симптоми. Хипофронталността е доказана със СПЕКТ при пет от шест пациенти. Повторно изследване след стимулацията не е показало промяна в хипофронталността. Сравняването между участниците обаче е показало значимо намаляване на негативните симптоми. През 2005 г. *Sachdev* и съавтори са приложили рТМС с честота 15 Hz и интензитет 90% от минималния моторен праг с 1800 пулса на сесия за 20 дни в четири седмици. Стимулиран е ЛДЛПФК (левият префронтален дорзолатерален кортекс) с общо 36000 пулса. Отбелязана е сигнификантна редуция на негативните симптоми и подобрене на функционирането без да са променени позитивните симптоми, като подобреното се е задържало в продължение на месец. Пациентите са получили 33% подобрене на резултатите по скалите за депресия<sup>[12]</sup>.

В друго отворено проучване на *Janid* и колеktiv през 2005 г., десет шизофренни пациенти са получили стимулация с 10 Hz върху ЛДЛПФК за 5 дни. Измерването със скала за оценка на негативните симптоми е показало значително подобрене след рТМС и понижаване на делта и бета и повишаване на алфа-1 активността на ЕЕГ в десния фронтотемпорален кортекс. През 2002 г. екипът на *Yu* изследва ефекта на 10 Hz стимулация върху ЛПФК върху абнормностите на P300 и повишените серумни нива на пролактин след лечение с антипсихотици. Установена е частична нормализация на абнормностите, но са изследвани

само петима пациенти. Заради връзката между допаминвата блокада и повишения пролактин се смята, че високочестотната (ВЧ) префронтална рТМС вероятно подобрява допаминвата функция. При зрели доброволци, чрез белязан с [11C] раклоприд и ПЕТ, *Strafella* и съавтори през 2001 г. приложили ВЧ рТМС върху префронталния кортекс и отчели повишено освобождаване на допамин. Това подкрепя хипотезата, че негативните симптоми при шизофрения са свързани с редуцирана допаминова невротрансмисия (хипофронталност)<sup>[12]</sup>.

В заключение, независимо от напредващите технологии и тенденции в науката, ефективно повлияване на шизофренията остава една от най-предизвикателните трудности пред модерната психиатрия. И до ден-днешен шизофренията води до необратими последствия за пациентите и техните семейства, здравната система и обществото. Възстановяването и интегрирането на тези пациенти зависи от множество фактори. Освен психофармакологичното лечение, което е основен инструмент за овладяване на симптомите на заболяването, неизменно важни са социалните и рехабилитиращи програми. ■

### Книгопис:

1. Kyziridis, Theodoris Chr. "Notes on the history of schizophrenia." *German Journal of Psychiatry* 8.3 (2005): 42-48.
2. Съвременни аспекти в лечението на шизофрениите. Д-р Агнеша Джорджиева, главен асистент в Катедрата по психиатрия и невропатология, психологичен факултет "България - 2021 г.", София: "Издательство" - Катедра.
3. Jones, Kingsley. "Efficacy in coma therapy in schizophrenia." *Journal of the Royal Society of Medicine* 93.3 (2000): 147-149.
4. Kato, John M. MD. A New Treatment Paradigm: Targeting Trace Amine-Associated Receptor 1 (TAAR1) in Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 42(5) p S1-S13, 9/10/2022.
5. Bugarski-Kirda D, Arango C, Fava M, et al. Pimavanserin for negative symptoms of schizophrenia: results from the ADVANCE phase 2 randomised, placebo-controlled trial in North America and Europe. *Lancet Psychiatry*. 2022 Jan;9(1):46-58.
6. Davidson M, Saoud J, Staner C, Noel N, Werner S, Luthringer E, Walling D, Weiser M, Harvey PD, Strauss GP, Luthringer R. Efficacy and Safety of Risperidone for the Treatment of Negative Symptoms of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2022 May 7;48(3):609-619. doi: 10.1093/schbul/sbab113. PMID: 35211743. PMID: PMC7077422.
7. Lobo MC, Whitehurst TS, Kaur SJ, Howes OD. New and emerging treatments for schizophrenia: a narrative review of their pharmacology, efficacy and side effect profile relative to established antipsychotics. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022 Jan;132:324-361. doi: 10.1016/j.neurosci.2021.11.032. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34838528.
8. Shrivastava Y, Takahashi M, Suzuki M, Tsurukawa Y, Sato K. Effects of Add-on Ramelteon on Cognitive Impairment in Patients with Schizophrenia: An Open-label Pilot Trial. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2014 Dec;12(3):215-7.
9. Stahl, S. M. (2014). *Stahl's essential psychopharmacology: Prescriber's guide* (5th ed.). Cambridge University Press.
10. Heikman MB, Herman LW, Brown S, Jones PG, Shan L, Howell MC, Campbell JE, Diedo N, Hopkins SC, Kohlen KS, Xia L, Uliarson. A TAAR1 Agonist for the Treatment of Schizophrenia. *ACS Med Chem Lett*. 2021 Dec 6;13(1):92-98.
11. Shekhar, Anantha, et al. "Selective muscarinic receptor agonist xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia." *American Journal of Psychiatry* 165.8 (2008): 1033-1039.
12. Репетитивна транскраниална електромагнитна стимулация 8 психиатрията 2018г. Д-р Димитър, Военномедицинска академия.