

ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА НЕГАТИВНИ СИМПТОМИ ПРИ ШИЗОФРЕНИЯ



Въведение

Светлозар Хараланов^{1,2,3}, Евелина Хараланова^{1,2,3}, Диана Шкодрова³

¹Катедра по психиатрия и медицинска психология, МУ-София

²Първа психиатрична клиника, УМБАЛНП „Св. Наум“, гр. София

³Международен институт по невронауки, Бад Кисинген, Германия

Шизофренията е изключително сложно и многопластово заболяване на мозъка и психиката, най-голямото предизвикателство за теоретичната мисъл в психиатрията, а може би и в цялата медицина. През различните периоди от развитието на диагностиката и терапията ѝ са преобладавали различни (понякога коренно противоположни) идеи за нейната същност. Въпреки инвестираните огромни средства и усилия за изясняване на лежащите в основата ѝ механизми, все още остава неясно какво се крие зад клиничните ѝ прояви и какво би било най-ефективното ѝ лечение. След повече от 100 години интензивни проучвания, стотици монографии и стотици хиляди научни публикации, лечението на заболяването продължава да е насочено предимно към позитивните (продуктивни) симптоми на шизофрениите психози, но не и към фундаменталните негативни (дефицитни) симптоми на базисния шизофреничен процес в мозъка^[1,3-5,8]. Трябва да отбележим, че през последните години дискусиите върху негативните симптоми и техните механизми рязко се интен-

зифицират^[2,4,6]. С натрупването на клиничен опит все повече се осъзнава, че антипсихотичната терапия не е в състояние трайно да потиска развитието на заболяването (затова тя не е „антишизофренична“). Все повече се потвърждава, че фундаменталните негативни симптоми са пряко следствие от болестния процес в мозъка, докато психотичната продукция е само вторично и косвено следствие от него^[1-8]. Постепенно се оформя консенсус, че е необходимо да се търсят нови лечебни подходи, с които да се спре развитието на шизофреничен процес, а неговата базисна негативна симптоматика да бъде терапевтично повлияна^[4,6]. За постигането на тази цел са ангажирани значителен брой изследователи и институции, но постигнатите резултати засега са твърде скромни. Може да се каже, че на настоящия етап усилията са насочени предимно към практическо идентифициране на отделните негативни симптоми и задълбочено изследване на техните невробиологични и психологични механизми^[2]. Но основният проблем е, че сходни психични и поведенчески дефицити могат да имат различни и дори

противоположни невробиологични, психологични или психосоциални механизми, поради което тяхното знание за диагнозата и терапията да е съвсем различно^[2].

Негативни и позитивни симптоми при шизофрения

Най-общо, негативните шизофренични симптоми се дефинират като редукция на нормални функции, а позитивните – като засилване на нормални функции или продукция на абнормни функции^[1-3]. Но тяхната хронология на възникване все още остава неизяснена и продължава да е обект на дискусии^[5,7,8]. Когато *Emil Kraepelin* (1896 г.) обособява шизофренията под името „*dementia praecox*“, той приема, че в основата ѝ лежи генетично обусловен дегенеративен процес в мозъчната кора, който дебютира с психотична продукция, последвана от прогресивна редукция на важни когнитивни и афективно-волеви функции. От концепцията му се подразбира, че позитивните

симптоми предшестват негативните. Малко по-късно *Eugen Bleuler* (1911 г.) оспорва неизбежността на крайния изход в деменция и предлага съвременното название „шизофрения“ (разцепена психика), поставяйки акцента върху дисоциацията (схизис) на психичните функции^[1,2]. В неговата концепция негативните симптоми се разглеждат като фундаментални и първични, а позитивните като допълнителни и вторични, тъй като болестта може да се развива и без тях (латентна и проста шизофрения). Следователно и *Bleuler* приема, че болестният процес в мозъка пряко обуславя негативни симптоми, но (за разлика от *Kraepelin*) той счита, че те предшестват първия психотичен епизод^[1-8]. Според него е възможно клиничните им прояви да се дължат на биохимични дисфункции, а бъдещото развитие на фармакологията да доведе до ефективното им лечение^[4,6]. На практика концепцията на *Kraepelin* е свързана с песимистична прогноза и терапевтичен nihilism, докато тази на *Bleuler* внася известен оптимизъм относно прогнозата и терапията на болестния процес и на обусловените от него негативни симптоми. В по-нататъшното развитие на теорията за шизофренията, едната или другата концепция временно доминира, но и до днес те все още се конкурират и взаимно се оспорват^[1-5,7,8]. Концепцията на *Kraepelin* еволюира в съвременната теория за невродегенерацията, според която по време на психотична декомпенсация, ендогенно възникнала хипердопаминергия в стриатума активира патологични невромедиаторни взаимодействия, завършващи с втревклетъчна хиперглутаматергия и преждевременна програмирана клетъчна смърт (апоптоза) във

важни мозъчни области^[1-3]. Концепцията на *Bleuler* прераства в съвременната теория за патология на невrorазвитието, според която генетично обусловена мозъчна уязвимост взаимодейства с външни патогенни фактори и води до хипофункция на челната кора (хипофронталност), включваща и мезокортикална хиподопаминергия^[1-8]. Тази процесна хипофункция обуславя фундаменталните негативни симптоми, предшестващи първия психотичен епизод. Тъй като челната кора и мезокортикалната допаминергична система упражняват инхибиторен контрол върху подкоровите ядра и допаминвата невротрансмисия в стриатума, тяхната хипофункция води до подкорова дезинхибиция и хипердопаминергия в стриатума, които обуславят позитивните симптоми на шизофренната психоза^[1,3,5]. Въпреки диаметралната противоположност на двете алтернативни теории относно хронологията на възникване на негативни и на позитивни шизофренни симптоми, по-внимателният анализ разкрива, че те всъщност не са взаимоизключващи се, а по-скоро се допълват, фокусирайки се върху различни етапи от развитието на болестния процес^[1-8]. Според разработената от нас интегративна концепция^[1-3,5,7,8], генетично обусловената патология на невrorазвитието може да доведе (или не) до процесни негативни симптоми, предшестващи първия психотичен епизод. Веднъж възникнала, психозата активира абнормни невромедиаторни взаимодействия, завършващи с преждевременна апоптоза и невродегенерация, които обуславят допълнителни (постпсихотични) процесни дефицити, прогресивно задълбочаващи се (или не) след всеки нов психотичен епизод. Считаме, че при различните

пациенти двата вида процесни негативни симптоми се проявяват в различни съотношения. При част от тях доминират предпсихотичните (фундаментални по *Bleuler*), с евентуална втревклетъчна и/или невромедиаторна генеза, а при друга част – постпсихотичните, дължащи се на евентуална прогресивна апоптоза (*dementia praecox* по *Kraepelin*). Според нас тези два вида негативни симптоми са първични прояви на болестния процес в мозъка, но от гледна точка на възможностите за лечение, съществена разлика в механизмите им придобива важно значение.

Първични и вторични негативни симптоми при шизофрения

Клинично установените и психометрично измерените негативни шизофренни симптоми (известни още като „а“ симптоми) феноменологично се проявяват като: апатия, анхедония, аутизъм (асоциалност), абулия и асоциативно блокиране (алогия). Най-общо те се разделят в две основни категории: дефицит на субективни преживявания и експресивен дефицит. На този фон, в зависимост от тяхната патогенеза, негативните симптоми се разделят на първични (пряко свързани с шизофренния процес в мозъка) и вторични (при които такава връзка не може да бъде установена). Както вече обосновахме, първичните (процесни) негативни симптоми са два вида: предпсихотични и постпсихотични. Вторичните негативни

симптоми са сборна група и се различават както по хронологията си на възникване спрямо първия психотичен епизод (предпсихотични, психотични и постпсихотични), така и по нивото на водещите си механизми (невробиологични, психологични и психосоциални). От гледна точка на динамиката им, първичните негативни симптоми са предимно необратими, персистиращи и дори прогресиращи, докато вторичните са предимно обратими и преходни. Първичните могат да преобладават в клиничната картина на заболяването, особено по време на неговата ранна (предпсихотична) и късна (изходна) фаза, докато вторичните в повечето случаи са свързани с механизмите и проявите на шизофреничната психоза или на насочените срещу нея защитно-компенсаторни механизми, както и с ефектите на антипсихотичната терапия. От гледна точка на лежащите в основата им невробиологични механизми, първичните и значителна част от вторичните негативни симптоми се обуславят от хиподопаминергия в челната кора и/или в стриатума. Поне на теория това означава, че те могат да бъдат лекувани с медикаментозни и немедикаментозни методи, които водят до активиране на допаминовата невротрансмисия. Изключение правят онези „вторични“ негативни симптоми, които са тясно свързани с шизофреничната психоза и затова (също като нея) най-вероятно се дължат на ендогенна хипердопаминергия в стриатума^[2,5,7]. При тях поведението на пациентите изглежда аутистично, апатично, абулично, лишено от афективна енергия и мотивация, но всъщност е психологично или психосоциално следствие от налични позитивни симптоми („богат“ аутизъм

по *Eugène Minkowski*). На практика такива привидни негативни симптоми се повлияват много добре от антипсихотична терапия и този факт доказва (*ex juvantibus*), че са продукт на психотична продукция, а не на процесна редукция^[5,9]. Ето защо считаме, че те би следвало да се разглеждат като псевдонегативни, а не просто като „вторични негативни“, тъй като допаминергичните им механизми са коренно противоположни както на първичните, така и на останалите вторични негативни симптоми^[1,3,7,9] и от гледна точка на лечението би трябвало да бъдат ясно разграничавани от тях.

Лечение на вторични негативни симптоми при шизофрения

Извън посочените псевдонегативни симптоми, основните вторични негативни симптоми при шизофренични болни най-често се свеждат до прояви на съпътстваща депресия или на невролептично индуциран паркинсонизъм^[2,4]. Депресивните негативни симптоми (анхедония, абулия, асоциативна и двигателна инхибиция, когнитивни дефицити, нежелание за общуване, социална изолация и несправяне с обичайните задължения) обикновено се подобряват от антидепресанти и психостимуланти^[2,4]. Когато се дължат на стигматизиращо и враждебно отношение на околните или на осъзнаване на биологичните, психологичните и социалните последствия от самото заболяване, към медикаментозното им лечение може да бъде добавена

и подходяща психотерапия. В постпсихотичната фаза нерядко се появяват и вторични депресивни негативни симптоми, дължащи се на антидопаминергичния ефект на антипсихотичната терапия (постпсихотична депресия). Те имат сходни медикаментозно индуцирани хиподопаминергични механизми с вторичните негативни симптоми на невролептичния паркинсонизъм, макар клинично проявената им феноменология да е относително различна. При невролептично индуцирания паркинсонизъм вторичните негативни симптоми са преди всичко по формата на двигателно-експресивни дефицити, наред с по-силно или по-слабо проявени дефицити в субективните преживявания, докато при постпсихотичната депресия тези симптоми са предимно по формата на дефицити в субективните преживявания, проявяващи се и обективно чрез понижена волева активност, психомоторна ретардация, социална изолация, потиснати асоциации, бедна и забавена реч и неспособност за справяне с обичайните задължения. До известна степен, вторичните негативни симптоми при постпсихотична депресия и медикаментозен паркинсонизъм могат да бъдат разглеждани и като два полюса на единен континуум от хиподопаминергично обусловени дефицити в субективните преживявания и експресивните прояви. Тяхното обичайно медикаментозно лечение е чрез коректори на антипсихотичната терапия, действащи като допаминови агонисти. За да се избегне добавянето на такива коректори, в клиничната практика често се прибегва до редуциране на дозата на антипсихотика или до неговата замяна с друг, когато състоянието на пациента позволява това. Може

да се обобща, че лечението на вторичните негативни (вкл. и на псевдонегативните) симптоми при шизофрения не представлява сериозен проблем и в повечето случаи е ефективно и успешно.

Перспективи за лечение на първични негативни шизофрени симптоми

Точно обратното може да се каже за лечението на първичните (процесни) негативни шизофрени симптоми, тъй като резултатите от него засега са неубедителни^[2,7]. Прилагани са различни медикаментозни подходи, насочени към предполагаеми невромедиаторни механизми, но резултатите от отделните клинични изпитвания и мета-анализи са противоречиви и не позволяват да се направи категорично заключение в едната или в другата посока^[2]. Основният проблем е, че прякото или косвено стимулиране на допаминовата невротрансмисия в челната кора и стриатума (където теоретично се допуска, че шизофреният процес в мозъка обуславя ендегенна хиподопаминергия) невинаги води до очакваното подобрение на процесната негативна симптоматика, но в повечето случаи предизвиква поява или активиране на позитивни шизофрени симптоми. Ето защо вече се счита, че лечението на първични негативни симптоми трябва да се предприема на фона на антипсихотична терапия, с цел избягване на нежеланото обостряне на психотичната продукция. Клиничната практика обаче доказва, че стимулирането на допаминовата невротрансмисия провокира позитивни и псевдонегативни симптоми, а нейното медикаментозно потискане води до засилване на наличните първични и поява на вторични (паркинсонови и депресивни) негативни симптоми. Поради този допаминов антагонизъм между първичните негативни симптоми на шизофреният процес в мозъка и позитивните симптоми на неговата психотична декомпенсация, лечението на процесните дефицити в продължение на десетилетия остава нерешен практически проблем, за сметка на все по-успешното и по-безопасно лечение на психотичната продукция^[2,5,7-9]. Ето защо, напълно разбираем е стремежът да се постигне двупосочно терапевтично повлияване на двата полярни типа симптоми с един и същ медикамент, който да води до инхибиране на допаминовата трансмисия там, където нивото на допамин е абнормно повишено и същевременно да я стимулира там, където нивото му е абнормно понижено. Известен оптимизъм относно възможността за такова едновременно терапевтично въздействие в двете посоки на допаминовата дисрегулация при шизофрения се беше появил, когато преди години беше установено, че повечето атипични антипсихотици не само потискат позитивните симптоми, но и значително редуцират психометрично измерените негативни симптоми. За съжаление, натрупаният оттогава клиничен опит и по-новите мета-анализи все по-убедително разкриват, че така отчетената редукция е главно за сметка на терапевтично повлияване на вторични негативни (и най-вече на псевдонегативни) симптоми^[2,4,5]. Персистиращите първични негативни симптоми (на фона на слабо проявени или липсващи позитивни, депресивни и паркинсонови симп-

томи) в повечето случаи остават неповлияни от широко използваните досега атипични антипсихотици^[2,4,8]. Едно от възможните обяснения за терапевтичната резистентност именно на тези процесни негативни симптоми се извежда от хипотезата, че в основата им лежи дискретна (субклинична) мозъчна органика^[2]. Същата хипотеза аргументира и допускането, че терапевтично повлияване при тях би могло да се постигне чрез когнитивни стимулатори, каквито понастоящем се разработват за евентуално лечение на невродегенеративни (Алцхаймерови) деменции^[2]. Въпреки инвестиранията огромни средства и усилия, обаче, на този етап не е постигнат реален терапевтичен успех с тези медикаменти. Опитите все пак продължават, а част от проучванията се пренасочват и към ефектите от немедикаментозни въздействия като дълбока мозъчна стимулация и транскраниална магнитна стимулация, както и към психотерапевтично повлияване на психологични и психосоциални прояви на негативните симптоми^[2,4,6,8]. Въпреки отчетените относително добри резултати от въпросните немедикаментозни въздействия, все още липсват реални основания за оптимизъм, тъй като проведените проучвания засега имат предимно казуистичен характер, не отговарят на високите стандарти на клиничните изпитвания на нови медикаменти, не са двойно-сляпо плацебо-контролирани и не прилагат стриктни критерии за подбор на пациентите. От друга страна, въпреки многобройните опити за медикаментозно лечение на добре подбрани пациенти с персистиращи или преобладаващи първични негативни шизофрени симптоми, при тях само в отделни случаи се

томи) в повечето случаи остават неповлияни от широко използваните досега атипични антипсихотици^[2,4,8]. Едно от възможните обяснения за терапевтичната резистентност именно на тези процесни негативни симптоми се извежда от хипотезата, че в основата им лежи дискретна (субклинична) мозъчна органика^[2]. Същата хипотеза аргументира и допускането, че терапевтично повлияване при тях би могло да се постигне чрез когнитивни стимулатори, каквито понастоящем се разработват за евентуално лечение на невродегенеративни (Алцхаймерови) деменции^[2]. Въпреки инвестиранията огромни средства и усилия, обаче, на този етап не е постигнат реален терапевтичен успех с тези медикаменти. Опитите все пак продължават, а част от проучванията се пренасочват и към ефектите от немедикаментозни въздействия като дълбока мозъчна стимулация и транскраниална магнитна стимулация, както и към психотерапевтично повлияване на психологични и психосоциални прояви на негативните симптоми^[2,4,6,8]. Въпреки отчетените относително добри резултати от въпросните немедикаментозни въздействия, все още липсват реални основания за оптимизъм, тъй като проведените проучвания засега имат предимно казуистичен характер, не отговарят на високите стандарти на клиничните изпитвания на нови медикаменти, не са двойно-сляпо плацебо-контролирани и не прилагат стриктни критерии за подбор на пациентите. От друга страна, въпреки многобройните опити за медикаментозно лечение на добре подбрани пациенти с персистиращи или преобладаващи първични негативни шизофрени симптоми, при тях само в отделни случаи се

отчитат благоприятни резултати. Сред ефективните медикаменти се открояват парциалните допаминови агонисти *aripiprazole* и *cariprazine*, както и прилаганият при терапевтично резистентна шизофрения *clozapine*, за който се подозира, че има ефект и върху глутаматовата невротрансмисия. Особено перспективен е най-новият атипичен антипсихотик *cariprazine*, който е парциален допамин агонист не само на D2, но и в още по-голяма степен на D3-рецепторите. Рецепторният му профил теоретично аргументира очаквания за терапевтичен ефект и при пациенти с персистиращи и преобладаващи негативни симптоми, а резултатите от първите фокусирани клинични изпитвания в тази посока са твърде обнадеждаващи. Внедряването му в ежедневната клинична практика (отскоро е разрешен за употреба и у нас) в най-близко бъдеще ще покаже доколко основателни са големите очаквания и надежди за неговата качествено нова терапевтична ефективност. В случая е важно да се подчертае, че парциалните допаминови агонисти (за разлика от пълните агонисти и пълните антагонисти) повлияват допаминовата невротрансмисия двупосочно. При наличие на дефицит те я стимулират, а при наличие на излишък имат противоположен ефект и я редуцират. Според нашия анализ от изключително значение при първичните (процесни) негативни симптоми е хронологията на появата им спрямо първия психотичен епизод. При част от пациентите тези симптоми се проявяват клинично след предшестваща психотична продукция и прогресивно се засилват до степен да доминират в изходната фаза на заболяването (*dementia praecox* на Kraepelin). В та-

кива случаи процесните негативни симптоми най-вероятно включват в себе си елемент на мозъчна органика и затова е сравнително малко вероятно да бъдат радикално повлияни терапевтично, освен евентуално в най-ранната им фаза преди психотичните и постпсихотичните невромедиаторни взаимодействия да са довели до необратима структурна клетъчна патология (апоптоза). При друга (не по-малка) част от случаите обаче първият психотичен епизод се предшества от клинично проявени процесни негативни (фундаментални по Bleuler) симптоми, при които поне теоретично има шанс да бъде постигнато значимо терапевтично подобрене, стига лечението да започне навреме – по време на първия психотичен епизод или непосредствено след него, ако не е възможно съответното лечение да бъде приложено още в началната му продромална фаза. Проблемът е, че клиничните изпитвания на нови „антишизофренни“ медикаменти по презумпция включват пациенти с вече поставена клинична диагноза „шизофрения“, при които всъщност е била налице предходна психотична декомпенсация на шизофрениния процес и по тази причина той може да е напреднал до степен на необратима постпсихотична невронна смърт и невродегенерация.

Заклучение

Клинично проявените и психометрично измерените негативни симптоми при шизофрения не са хомогенна група, а в основата им лежат разнообразни и разнопосочни невробιοлогични, психологични и психосоциални механизми. Персистиращите и преобладаващите нега-

тивни симптоми остават сериозен и нерешен терапевтичен проблем при значителна част от шизофреничните болните. Парциални допаминови агонисти и атипични антипсихотици с все още неизяснен ефект върху глутаматовата невротрансмисия се очертават като особено перспективни за решаването на този проблем. Ако се открие и докаже терапевтичното им въздействие върху предпсихотичните процесни негативни симптоми, може да се очаква, че те ще намерят приложение и за превенция на първи психотичен епизод. За да бъдат ефективни обаче, тези медикаменти трябва да бъдат насочени към функционалните (невромедиаторни) механизми на шизофрениния процес, които е по-вероятно да бъдат обратими и да подлежат на терапевтично повлияване, отколкото структурните му (клетъчни) механизми, които по всяка вероятност са необратими и терапевтично резистентни, особено в по-късните фази от прогресивното му развитие. ■

книгопис:

1. Хараланов С. Шизофрения. В: Психиатрия: учебник за студенти и специализиращи лекари (П/р В. Миланова). София: Медицина и физкултура, 2013, с. 171-197.
2. Хараланов С. Вирове негативни и псевдонегативни симптоми при шизофрения: невробιοлогични и психологични механизми. Българско списание за психиатрия, 2017; 2(1): 32-41.
3. Хараланов С, Хараланова Е. Шизофрения, шизотипни и наудни разстройства. В: Психопатология: случаи. Първа част (п/р Н. Мафировска). Пловдив: Лакс бук, 2018, с.304-318.
4. Хараланов С, Хараланова Е, Шкодрова Д. Отвѣд психозата: нови цели в терапията на шизофренията. Неврол. психиатрия, 2005; 2: 8-9.
5. Хараланов С, Хараланова Е, Шкодрова Д. Процес и психоза при шизофрения: различни нива на мозъчна и психична патология. Неврол. психиатрия, 2006; 3: 26-30.
6. Хараланов С, Хараланова Е, Шкодрова Д. Смяна на парадигмата в терапията на шизофренията. Неврол. психиатрия, 2007; 4: 22-26.
7. Хараланова Е, Хараланов С. Нов подход към аутизма при шизофрения: биполарност на процесен и психотичен аутизм. Неврология и психиатрия (MegikArt), 2017; 7: 58-65.
8. Haralanov S, Haralanova E. Dissecting schizotaxia from psychosis in schizophrenia: clinical and theoretical implications. Arch Philos Ment Health, 2009; 1: 63-64.
9. Haralanov S, Haralanova E, Terziyanova P, Möller H-J, Hennig-Fast K. Subjective emotional over-arousal to neutral social scenes in paranoid schizophrenia psychosis is significantly reduced by antipsychotic pharmacotherapy. Am J Psychol Cogn Sci, 2015; 1(2): 48-60.