

О. В. Горгун, Э. К. Сидорович, Е. И. Скугаревская

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ С ОСТРОЙ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ АКАТИЗИЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*Исследования посвящены клинико-психопатологической феноменологии легкой острой лекарственно-индуцированной акатизии, возникающей при терапии шизофрении. В статье приводятся результаты исследований связи клинической симптоматики шизофрении с легкой острой акатизией, возникшей в результате назначения пациентам стандартизированной антипсихотической терапии. Было обнаружено, что у пациентов с параноидной шизофренией с легкой острой лекарственно-индуцированной акатизией более выражены такие общие психопатологические симптомы, как тревога, напряженность, депрессия, отказ от сотрудничества, ослабление контроля импульсивности и загруженность психическими переживаниями, а также более выражены дополнительные симптомы по оценке профиля риска агрессии, такие как гневливость, трудности в задержке gratification (отсроченности вознаграждения) и аффективная лабильность.*

**Ключевые слова:** шизофрения, острая лекарственно-индуцированная акатизия.

**O. V. Gorgun, E. K. Sidorovich, E. I. Skugarevskaya**

### **CLINICAL FEATURES OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA WITH MILD ACUTE DRUG-INDUCED AKATHISIA**

*Resume: studies are devoted to the clinical and psychopathological phenomenology of mild acute drug-induced akathisia. The article presents the results of studies on the association of clinical symptoms of schizophrenia with mild acute akathisia resulting from the appointment of standardized antipsychotic therapy for patients. It was found that in patients with paranoid schizophrenia with mild acute drug-induced akathisia, such general psychopathological symptoms as anxiety, tension, depression, refusal to cooperate, weakening impulsiveness control and mental stress are more pronounced, and additional symptoms are more pronounced risk profile of aggression, such as anger, difficulty in delaying gratification (delayed remuneration), and affective lability.*

**Key words:** schizophrenia, acute drug-induced akathisia.

**Ш**изофрения является заболеванием, которое приводит к значительным государственным экономическим затратам, потере пациентами трудоспособности, разрушающим социальные связи и критически снижающим качество жизни [1]. Ме-

дицинская помощь при параноидной шизофрении не лишена дискуссионных и проблемных вопросов, требующих внимательного рассмотрения и всестороннего анализа [2]. Одним из них является вопрос своевременной диагностики острой лекарственно-

индуцированной акатизии (далее – ОЛИА), являющейся объектом классификации в разделе G Международной классификации болезней 10 пересмотра [3]. Актуальность рассматриваемого вопроса заключается в том, что коррекцию и лечение лекарственно-индуцированных экстрапирамидных расстройств (далее – ЭПР), к которым относится и акатизия, начинают с констатации их **выраженного** характера, главным признаком чего являются их очевидный моторный компонент [4]. Однако, став выраженными, ОЛИА приобретают тенденцию к хронификации, несмотря на рекомендуемые способы коррекции [5]. **Выраженная** ОЛИА часто приводит пациента к решению отказаться от рекомендуемых схем лечения [6, 7]. **Выраженная** ОЛИА усугубляет психотические и аффективные симптомы основного заболевания [8–10] и практически всегда ухудшает качество жизни пациентов [11, 12]. Выраженная ОЛИА негативно влияет на трудовую и социальную активность [13] и приводит к дополнительной социальной стигматизации [11].

Основная проблема своевременного выявления ОЛИА заключается в том, что до этапа развития выраженных моторных проявлений она проявляется психопатологическими симптомами, имеющими внешнюю схожесть с некоторыми симптомами шизофрении, часто принимающимися врачами за симптомы болезни и расценивающимися как ухудшение основного заболевания [14]. ОЛИА часто проявляется только субъективным чувством необъяснимой тревоги и внутренним беспокойством, что может расцениваться врачом как обострение основного заболевания и приводить к ошибочному решению увеличить дозу назначаемого антипсихотика, который в свою очередь усиливает акатизию [15].

Актуальность исследования заключается в отсутствии достоверных клинко-психопатологических маркеров диагностики легкой ОЛИА, что проявляется в фактическом оказании помощи уже после возникновения выраженных моторных проявлений ОЛИА, когда их коррекция сопряжена с дополнительными проблемами нежелательных реакций от корректирующих лекарственных средств [16–18].

**Целью** данного исследования явилось выявление клинических особенностей пациентов с параноидной шизофренией с легкой ОЛИА.

### Материалы и методы

Дизайн исследования: открытое, обсервационное, поперечное исследование в контрольных группах с направленным формированием групп сравнения. Группы сравнения были конгруэнтными по полу ( $\chi^2 = 0,899$ ;  $p = 0,638$ ), возрасту ( $F = 2,773$ ;  $p = 0,064$ ), семейному ( $\chi^2 = 4,782$ ;  $p = 0,572$ ) и социальному ( $\chi^2 = 13,789$ ;  $p = 0,063$ ) статусу и по уровню образования ( $\chi^2 = 9,330$ ;  $p = 0,501$ ).

Объектом исследования явились 333 пациента (171 мужчин, 162 женщины; средний возраст

$36,8 \pm 11,71$ ) с параноидной шизофренией (F20.09, F20.01, F20.00, F20.02, F20.03 по МКБ-10), прошедшие стационарное лечение в РНПЦ психического здоровья. Все пациенты на момент исследования принимали лекарственную терапию нейролептиками в соответствии с Протоколом диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств. Со всеми участниками исследования подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Основная группа (группа А) ( $n = 127$ ) включала пациентов с шизофренией, у которых на момент исследования имела место только легкая ОЛИА, которая, в соответствии с руководством по использованию шкалы ESRS-A [19], характеризуется субъективными жалобами пациента на ощущение беспокойства или стремление двигаться, с которыми можно справиться, которые не влияют на ежедневную активность пациента и проявляются меньше 50 % времени, а также объективными мало выраженными беспокойными движениями, когда пациент испытывает потребность двигать хотя бы одной конечностью, которые проявляются менее 50 % времени наблюдения за пациентом. Оценки по субшкалам шкалы ESRS – П(паркинсонизм) = 0, А(акатизия) = 1–2, Д(дистония) = 0, ДК(дискинезия) = 0. Группа сравнения (группа Б) ( $n = 115$ ) состояла из пациентов с нейролептическим паркинсонизмом (НП), для которого характерны: сопротивление пассивным движениям в верхних конечностях, нижних конечностях или шее; низкоамплитудный тремор лица, челюстей, губ, головы, верхних конечностей или кистей рук, нижних конечностей или стоп при движении или постуральный тремор (наблюдается периодически менее 50 % времени, отсутствует в покое); легкое снижение выразительности лица, гипомимия; небольшое снижение содружественных движений рук, небольшая сутулость позы; латеро-, антеро- или ретропульсия, при которых пациент восстанавливает равновесие без посторонней помощи; умеренно замедленные движения, слабое обеднение движений. Оценки по субшкалам шкалы ESRS – П = 1–2, А = 0, Д = 0, ДК = 0. Контрольная группа ( $n = 91$ ) состояла из пациентов с параноидной шизофренией без ЭПР: оценки по субшкалам шкалы ESRS – П = 0, А = 0, Д = 0, ДК = 0.

Диагностика клинических симптомов шизофрении проводилась с применением шкалы PANSS [20]. Обработка полученных данных проводилась на персональной ЭВМ с использованием статистических пакетов SPSS 20.0.

### Результаты и обсуждение

При проведении однофакторного дисперсионного анализа, установлено, что в группах А, Б и контрольной группе нет отличий ни по одному из кластеров позитивной симптоматики (ANOVA,  $p > 0,05$ ).

В то же время установлено, что в этих группах сравнения имеют место достоверные отличия по вы-

раженности негативной симптоматики (суммарный балл негативной симптоматики, ANOVA,  $F = 26,09$ ;  $p = 0,001$ ). Эти различия имели место за счет кластеров Н1 – притупленный аффект (ANOVA,  $F = 29,14$ ;  $p = 0,001$ ) и Н2 – эмоциональная отгороженность (ANOVA,  $F = 22,09$ ;  $p = 0,006$ ). По другим негативным симптомам различий в группах сравнения обнаружено не было (ANOVA,  $F < 3,0$ ;  $p > 0,05$ ) (таблица 1). При попарном сравнении обнаружили, что негативная симптоматика у пациентов группы А не отличалась у таковой от пациентов контрольной группы (post-hoc-анализ, LSD,  $p > 0,05$ ). Притупленный аффект и эмоциональная отгороженность были статистически более выражены у пациентов группы Б по сравнению с пациентами группы А и контрольной группы (post-hoc-анализ, LSD,  $p < 0,05$ ) (таблица 2).

Установлено, что в группах сравнения имеют место достоверные отличия по выраженности общей психопатологической симптоматики (суммарный балл общей психопатологической симптоматики, ANOVA,  $F = 25,92$ ;  $p = 0,001$ ).

Таблица 1. Межгрупповые различия негативной симптоматики в группах А, Б и контрольной группе (ANOVA, р-уровень значимости)

Негативные симптомы по шкале PANSS	Статистическая значимость различий	
Н3 – трудности в общении	$F = 2,19$	$p = 0,09$
Н4 – пассивно-апатическая социальная отгороженность	$F = 2,85$	$p = 0,07$
Н5 – нарушение абстрактного мышления	$F = 1,94$	$p = 0,12$
Н6 – нарушения спонтанности и плавности мышления	$F = 2,90$	$p = 0,06$
Н7 – стереотипное мышление	$F = 2,1$	$p = 0,1$

Эти различия имели место за счет кластеров О2 – тревога (ANOVA,  $F = 31,09$ ;  $p < 0,001$ ) и О4 – напряженность (ANOVA,  $F = 12,82$ ;  $p = 0,04$ ), О6 – депрессия (ANOVA,  $F = 28,78$ ;  $p < 0,001$ ), О8 – отказ от сотрудничества (ANOVA,  $F = 9,34$ ;  $p = 0,001$ ), О14 – ослабление контроля импульсивности (ANOVA,  $F = 27,23$ ;  $p = 0,001$ ), О15 – загруженность психическими переживаниями (ANOVA,  $F = 19,26$ ;  $p = 0,004$ ). По другим общим психопатологическим симптомам различий в группах сравнения обнаружено не было (ANOVA,  $F = 2,8$ ;  $p > 0,05$ ) (таблица 3).

Таблица 3. Межгрупповые различия общей психопатологической симптоматики в группах А, Б и контрольной группе (ANOVA, р-уровень значимости)

Общие психопатологические симптомы по шкале PANSS	Статистическая значимость различий	
О3 – чувство вины	$F = 2,01$	$p = 0,11$
О4 – напряженность		
О5 – манерность и поза	$F = 1,94$	$p = 0,12$
О6 – депрессия		
О7 – моторная заторможенность	$F = 2,11$	$p = 0,1$
О8 – отказ от сотрудничества		
О9 – необычное содержание мыслей	$F = 2,23$	$p = 0,1$
О10 – дезориентация	$F = 1,79$	$p = 0,15$
О11 – нарушение внимания	$F = 2,85$	$p = 0,07$
О12 – снижение критичности и осознания болезни	$F = 1,98$	$p = 0,12$
О13 – нарушения воли	$F = 1,75$	$p = 0,17$
О14 – ослабление контроля импульсивности		
О15 – загруженность психическими переживаниями		
О16 – активная социальная устранимость	$F = 2,55$	$p = 0,07$

Таблица 2. Межгрупповые различия негативной симптоматики в группах А, Б и контрольной группе (post-hoc-анализ, LSD, р-уровень значимости)

Группы сравнения	Н1 – притупленный аффект			Н2 – эмоциональная отгороженность			Н3 – трудности в общении					
	группа А M = 1,75	группа Б M = 5,01	контрольная группа M = 1,20	группа А M = 2,09	группа Б M = 5,08	контрольная группа M = 2,20	группа А M = 3,71	группа Б M = 3,12	контрольная группа M = 3,75			
Группа А			0,12			0,41		0,14	0,14			
Группа Б							0,14		0,75			
Контрольная группа	0,12			0,41			0,14	0,75				
Группы сравнения	Н4 – пассивно-апатическая социальная отгороженность			Н5 – нарушения абстрактного мышления			Н6 – нарушения спонтанности и плавности мышления			Н7 – стереотипное мышление		
	группа А M = 3,75	группа Б M = 4,01	контрольная группа M = 3,20	группа А M = 3,09	группа Б M = 3,08	контрольная группа M = 3,36	группа А M = 2,71	группа Б M = 2,12	контрольная группа M = 2,75	группа А M = 2,71	группа Б M = 3,12	контрольная группа M = 2,75
Группа А		0,49	0,10		0,25	0,16		0,24	0,24		0,16	0,16
Группа Б	0,49		0,34	0,25		0,17	0,24		0,75	0,16		0,75
Контрольная группа	0,10	0,34		0,16	0,17		0,24	0,75		0,16	0,75	

При попарном сравнении обнаружили, что группа пациентов с ОЛИА (группа А) отличается от пациентов с НП (группа Б) и группы без ЭПР (контрольная группа) статистически более выраженными следующими признаками: тревога (О2), напряженность (О3), депрессия (О4), отказ от сотрудничества (О8), ослабление контроля импульсивности (О14) и загруженность психическими переживаниями (О15) (post-hoc-анализ, LSD,  $p < 0,05$ ). По другим общим психопатологическим симптомам различий в группах сравнения обнаружено не было (post-hoc-анализ, LSD,  $p > 0,05$ ) (таблица 4).

Установлено, что в трех группах сравнения имеются достоверные различия по выраженности дополнительных симптомов ( $F = 29,25; p = 0,001$ ).

Эти различия имели место за счет всех 3-х кластеров дополнительных симптомов: Д1 – гневливость (ANOVA,  $F = 27,34; p < 0,001$ ) и Д2 – трудность в задержке GRATИФИКАЦИИ (отсроченности вознаграждения) (ANOVA,  $F = 22,15; p = 0,001$ ), Д3 – аффективная лабильность (ANOVA,  $F = 29,19; p < 0,001$ ) (таблица 5).

При попарном сравнении обнаружили, что группа пациентов с ОЛИА (группа А) отличается от пациентов

Таблица 4. Межгрупповые различия общих психопатологических симптомов в группах А, Б и контрольной группе (post-hoc-анализ, LSD,  $p$ -уровень значимости)

Группы сравнения	О1 – соматическая озабоченность			О2 – тревога			О3 – чувство вины					
	группа А M = 3,79	группа Б M = 2,01	контрольная группа M = 1,21	группа А M = 5,25	группа Б M = 2,01	контрольная группа M = 1,20	группа А M = 2,70	группа Б M = 3,11	контрольная группа M = 2,73			
Группа А								0,17	0,16			
Группа Б							0,17		0,75			
Контрольная группа							0,16	0,75				
Группы сравнения	О4 – напряженность			О5 – манерность и поза			О6 – депрессия					
	группа А M = 5,09	группа Б M = 2,38	контрольная группа M = 2,21	группа А M = 2,72	группа Б M = 3,13	контрольная группа M = 2,11	группа А M = 5,01	группа Б M = 2,68	контрольная группа M = 1,67			
Группа А												
Группа Б												
Контрольная группа												
Группы сравнения	О7 – моторная заторможенность			О8 – отказ от сотрудничества			О9 – необычное содержание мыслей					
	группа А M = 2,75	группа Б M = 4,01	контрольная группа M = 3,20	группа А M = 4,91	группа Б M = 2,28	контрольная группа M = 1,90	группа А M = 3,71	группа Б M = 2,12	контрольная группа M = 2,05			
Группа А								0,15	0,11			
Группа Б							0,15		0,79			
Контрольная группа							0,11	0,79				
Группы сравнения	О10 – дезориентация			О11 – нарушения внимания			О12 – снижение критичности и осознания болезни					
	группа А M = 3,62	группа Б M = 2,25	контрольная группа M = 2,01	группа А M = 3,62	группа Б M = 3,55	контрольная группа M = 2,41	группа А M = 3,65	группа Б M = 1,50	контрольная группа M = 2,48			
Группа А								0,11	0,53			
Группа Б							0,11		0,36			
Контрольная группа							0,53	0,36				
Группы сравнения	О13 – нарушения воли			О14 – ослабление контроля импульсивности			О15 – загруженность психическими переживаниями			О16 – активная социальная устранимость		
	группа А M = 2,81	группа Б M = 3,34	контрольная группа M = 2,17	группа А M = 5,19	группа Б M = 1,38	контрольная группа M = 2,20	группа А M = 5,10	группа Б M = 2,28	контрольная группа M = 2,01	группа А M = 3,10	группа Б M = 2,91	контрольная группа M = 2,13
Группа А										0,67	0,16	
Группа Б												
Контрольная группа							0,72		0,16	0,25		

Таблица 5. Межгрупповые различия дополнительных симптомов в группах А, Б и контрольной группе (ANOVA, р-уровень значимости)

Дополнительные симптомы по шкале PANSS	Статистическая значимость различий
Д3 – аффективная лабильность	

Таблица 6. Межгрупповые различия дополнительных признаков для оценки профиля риска агрессии в группах А, Б и контрольной группе (post-hoc-анализ, LSD, р-уровень значимости)

Группы сравнения	Д1 – гневливость			Д2 – трудности в задержке gratификации			Д3 – аффективная лабильность		
	группа А M = 5,10	группа Б M = 1,78	контрольная группа M = 2,03	группа А M = 5,01	группа Б M = 1,86	контрольная группа M = 1,98	группа А M = 5,89	группа Б M = 1,61	контрольная группа M = 2,15
Группа А									
Группа Б									
Контрольная группа									

с НП (группа Б) и группы без ЭПР (группа контроля) более выраженными следующими признаками: «гневливость» (Д1), «трудность в задержке gratификации (отсроченности вознаграждения)» (Д2) и «аффективная лабильность» (Д3) (post-hoc-анализ, LSD,  $p < 0,05$ ) (таблица 6).

Таким образом, у пациентов с параноидной шизофренией с легкой ОЛИА более выражены такие общие психопатологические симптомы, как тревога, напряженность, депрессия, отказ от сотрудничества, ослабление контроля импульсивности и загруженность психическими переживаниями (post-hoc-анализ, LSD,  $p < 0,05$ ). У таких пациентов более выражены дополнительные симптомы по оценке профиля риска агрессии, такие как гневливость, трудности в задержке gratификации (отсроченности вознаграждения) и аффективная лабильность (post-hoc-анализ, LSD,  $p < 0,05$ ). Несмотря на то, что все эти симптомы могут встречаться по отдельности при шизофрении без акатизии и отражать динамику шизофренического процесса, в совокупности они с большой вероятностью говорят о начальных проявлениях акатизии. Правильная оценка состояния пациентов, основанная на дифференциальном диагнозе обострения шизофрении и акатизии, критически важна для клинической практики, так как каждое из этих состояний требует особого подхода. Полученные данные позволяют нацелить специалистов на выявление на ранних этапах у пациентов с параноидной шизофренией нежелательных лекарственных реакций, имеющих внешнюю схожесть с самой болезнью.

### Литература

1. Jablensky, A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability // *Eur Arch Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2000. – Vol. 250, № 6. – P. 274–285.
2. Haddad, P. M., Dursun S. M. Neurological complications of psychiatric drugs: clinical features and manage-

ment // *Hum Psychopharmacol.* – 2000. – Vol. 23, № 1. – P. 15–26.

3. Sachdev, P. S., Brune M. Animal models of acute drug-induced akathisia: a review // *Neurosci Biobehav. Rev.* – 2000. – Vol. 24. – P. 269–277.

4. Клинический Протокол оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами. Приказ Министерства Здравоохранения Республики Беларусь № 1387 от 31.10.2010. С. 107–108.

5. Sachdev, P. Early extrapyramidal side-effects as risk factors for later tardive dyskinesia: a prospective study // *Aust. NZ J. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 38, № 6. – P. 445–449.

6. Незнанов, Н. Г. Проблема комплаенса в клинической психиатрии // *Психиатрия и психофармакология.* – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 159–162.

7. Дмитриева, Е. Г., Даниленко О. А. Комплаенс и его влияние на адаптацию пациентов с шизофренией // *Клиническая психиатрия.* – 2014. – С. 18–23.

8. Peitl, M. V., Prološćić J., Blažević-Zelić S. et al. Symptoms of agitated depression and/or akathisia // *Psychiatr. Danub.* – 2011. – Vol. 23, № 1. – P. 108–110.

9. Reid, A. M., McNamara J. P., Murphy T. K. Side-effects of SSRIs disrupt multimodal treatment for pediatric OCD in a randomized-controlled trial // *J. Psychiatr. Res.* – 2015. – Vol. 71. – P. 140–147.

10. Duncan, E. J., Adler L. A., Stephanides M. et al. Akathisia and exacerbation of psychopathology: a preliminary report // *Clin. Neuropharmacol.* – 2000. – Vol. 23. – P. 169–173.

11. Temmingh, H., Stein D. J. Anxiety in Patients with Schizophrenia: Epidemiology and Management // *CNS Drugs.* – 2015. – Vol. 29, № 10. – P. 819–832.

12. Seemuller, F., Lewitzka U., Bauer M. et al. The relationship of Akathisia with treatment emergent suicidality among patients with first episode schizophrenia treated with haloperidol or risperidone // *Pharmacopsychiatry.* – 2012. – Vol. 45, № 7. – P. 292–296.

13. Kim, J. H., Byun H. J. Non-motor cognitive-perceptual dysfunction associated with drug-induced parkinsonism // *Hum Psychopharmacol.* – 2009. – Vol. 24, № 2. – P. 129–134.

14. Nair, C. J., Josiassen R. C., Abraham G. et al. Does akathisia influence psychopathology in psychotic patients treated with clozapine? // *Biol. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 45, № 10. – P. 1376–1383.

15. *Peitl, M. V., Prološćić J., Blažević-Zelić S. et al.* Symptoms of agitated depression and/or akathisia // *Psychiatr. Danub.* – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 108–110.

16. *Машковский, М. Д.* Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2012. – С. 1216.

17. *Horiguchi, J., Nichimatsu O., Inami Y.* Successful treatment with clonazepam for neuroleptic-induced akathisia // *Acta Hsychiatrica Scandinavia.* – 2013. – Vol. 80. – P. 106–107.

## Оригинальные научные публикации

18. *Niall, J. Crosby, Katherine Deane, Carl E. Clarke,* Amantadine in Parkinsons disease. Cochrane Database of Systematic Rewies. (2003)

19. *Chouinard, G., Ross-Chouinard A., Annable L. et al.* Extrapyramidal Rating Scale // *The Canadian Journal of Neurological Sciences.* – 1980. – Vol. 7. – P. 233–239.

20. *Kay, S. R., Fiszbein A., Opler L. A.* The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1987. – Vol. 13, № 2. – P. 261–276.

Поступила 04.02.2020 г.