



ТЕРАПЕВТИЧНО РЕЗИСТЕНТНА ШИЗОФРЕНИЯ С ВНЕЗАПНИ ПРОЯВИ НА ТЕЖКА АГРЕСИЯ: ЗАПЛАХА ИЛИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВО?

А. Христов, Е. Козарева, И. Чолакова, П. Стефанов, Р. Бечева
Държавна психиатрична болница, гр. Пазарджик

THERAPEUTICALLY RESISTANT SCHIZOPHRENIA WITH SUDDEN MANIFESTATIONS OF SEVERE AGGRESSION: THREAT OR CHALLENGE?

A. Hristov, E. Kozareva, I. Cholakova, P. Stefanov, R. Becheva
State Psychiatric Hospital – Pazardzhik

Резюме: Представяне на клиничен случай на пациент с шизофрения, започнала с параноидно-халуцинаторен синдром, с наслагване на кататонни и обесивно-компулсивни елементи, епизоди на необичайно тежка психомоторна възбуда, с авто- и хетероагресивни прояви. Терапевтичната резистентност и нуждата от физическа имобилизация на едрия и физически здрав, агресивен пациент представляват не само медицинско предизвикателство, но и затруднен баланс между осигуряването на безопасност за болния и околните и етичните и правни норми. Изложено е наблюдението и терапевтичният подход, включващ комбинирана антипсихотична терапия и електроконвулсивна терапия.

Ключови думи: шизофрения, психомоторна възбуда, агресия, кататония, терапевтична резистентност, клозапин, електроконвулсивна терапия.

Адрес за кореспонденция: Илиана Чолакова, Държавна психиатрична болница, гр. Пазарджик, 4400, ул. "Болнична" N 28, e-mail: iliana.cholakova93@gmail.com

Abstract: This case report presents a patient with schizophrenia, which began with paranoid-hallucinatory syndrome, then were added catatonic and obsessive-compulsive elements, episodes of unusually severe psychomotor agitation, with manifestations of auto- and heteroaggression. Therapeutic resistance and the need for physical immobilization of the large and physically healthy, aggressive patient represent not only a medical challenge, but also a difficult balance between the ethical and legal norms and ensuring safety for the patient and others. The observation and therapeutic approach, including combined antipsychotic therapy and electroconvulsive therapy, are presented.

Key words: schizophrenia, psychomotor agitation, aggression, catatonia, therapeutic resistance, clozapine, electroconvulsive therapy.

Address for correspondence: Iliana Cholakova, State Psychiatric Hospital, Bolnichna str. 28, Bg - 4400 Pazardzhik, e-mail: iliana.cholakova93@gmail.com

Въведение

„Когато се говори за форми на шизофрениите, следва да се направи ясното уточнение, че резки граници между тях няма; нередко те се преливат една в друга. Този факт се подчертава още от Крепелин и Блойлер.” Именно поради това в контекста на съвременната психиатрия се набляга на термина шизофреничен спектър, елиминирай-



ки субтипове поради тяхната ограничена диагностична стабилност, ниска надеждност и слаба валидност.

В изложения случай може да се наблюдава хетероморфният характер на шизофренното разстройство.

Ход на заболяването

Б.Й. е 28-годишен мъж с многократни хоспитализации през последните пет години.

Роден е от първа, нормално протекла бременност, в термин, с форцепс. Има по-малки брат и сестра. Тренирал тенис на корт и карате. Завършил средно образование в математическа гимназия. Започнал изучаване на християнство в Теологичен колеж, което не завършил. Характерово описван като общителен, с много приятели, амбициозен. Няма данни за употреба на психоактивни вещества, не е имал значими соматични заболявания и е фамилно необременен от психични заболявания.

Промени в поведението му са забелязани от близките, когато е бил на 15 г.в. Спрял да излиза от стаята си до степен на уриниране в съдове, за да не се налага да я напуска. Изпадал често в конфликтни ситуации. През студентските си години претърпял любовна афера, завършила неуспешно, след което станал подозрителен към околните, спял свит на пода, ограничил излизанията си – ходел само на безлюдни места. Изгорил снимките от детството си, дрехи и други документи, „за да заличи всички следи от миналото си“. Страхувал се, че го подслушват, наблюдават и преследват, „защото има дарба“; твърдял, че група деца го подслушват, имитират и докладват на полицията. Мислил, че е отговорен за случили се убийства. Към този момент пациентът е навършил 23 г.в., когато е консултиран за първи път с амбулаторен психиатър и насочен за хоспитализация. До този момент не е провеждал медикаментозно лечение.

При първата хоспитализация (24.02.2016 г. – 09.05.2016 г.) е отчетена богата параноидна продукция и изводимо от нея поведение – придвижвал се с гръб към стената, оглеждал се, споделял страхове от преследване и ликвидиране. Започната е терапия с haloperidol 15 mg/дневно и biperiden 4 mg/дн. На този фон е обективизирана остра дистония, повлияна от интрамускулна апликация на biperiden 5 mg. Превключен на amisulpride 800 mg/дн. и изписан с тази терапия. В края на престоя е отчетена персистираща, но неповлияваща поведението психотична продукция. Набелязана е оформяща се начална негативна симптоматика. В рамките на стационарния престой не са наблюдавани хетероагресивни или автоагресивни прояви.

В амбулаторни условия е следвал стриктно медикаментозната профилактика до края на 2017 г., когато самоволно я преустановил.

Втората хоспитализация е през м. януари 2018 г., в хода на стационарното наблюдение към параноидната симптоматика се наслагват кататонни симптоми – заемане на причудливи пози, движел се назад. Започнали агресивни прояви към предмети. Споделил за вербална халюциноза – чувал мъжки глас, който му казвал



да внимава да не го осъдят. Медикаментозната терапия е започната с haloperidol 15 mg/ден и biperiden 4 mg/ден. Отново с проява на изразена ЕПС. Преминато към amisulpride, впоследствие към aripiprazole, но без задоволителен ефект. По повод установената терапевтична резистентност, липса на критичност и несъдействие към терапията е преминато към fluphenazine decanoate 25 mg i.m. по схема и clozapine 100mg/ден. Със споменатата терапия бива и изписан.

От тогава посещавал редовно амбулаторен психиатър. Забелязана е от близките симптоматика с характера на окуловирусни кризи („очите се обръщат веднъж дневно за 10–20 мин.“, с постепенно повишаване на честотата). В амбулаторни условия е редуцирана дозата на АП и увеличена дозата на коректор. Въпреки промените симптоматиката персистира, като дори се усложнява с автоагресия – хапел се, плюел, посягал към ножове, и дезорганизирана реч. Обективизира се и симптоматика с обсесивен характер, свързана с числа – номера на автомобили, които обръщал във векове – „това го напъргало и полудявал“. Страхувал се, че ще ослепее от светлината на осветлението и се покривал през глава. Зачестяването на епизодите с описаната симптоматика е повод за последваща хоспитализация през м. януари, 2020 г., наложила съдействието на органите на МВР.

В стационарни условия е продължена терапията с clozapine до 400 mg/ден, преустановена е апликацията на fluphenazine decanoate, поради съмнение за изява на ЕПС. Включен amisulpride 800 mg/ден. В хода на престоя персистира параноидна и обсесивна симптоматика. Отчетени многократни епизоди на психомоторна възбуда, продължаващи от няколко минути до няколко часа, започващи с вик и включващи грубо дезорганизирано поведение, окуловирусни кризи, автоагресивно поведение – широко отваря уста, в която поставя свитата си в юмрук ръка, хапейки я. Споделя болки в очите и челюстта, повтаря числа и години. По време на пристъпите опитите за овладяване с парентерални бензодиазепини, biperiden, promethazine hydrochloride не дадоха ефект. Терапевтичната схема е променена на clozapine 200 mg/ден и aripiprazole 30 mg/ден. На този фон следва период от около месец, през който не са наблюдавани епизоди. Изписан със същата терапия.

В домашни условия след период от около два месеца се възобновяват описаните епизоди. В амбулаторни условия е увеличена дозата на clozapine до 400 mg/ден, без задоволителен ефект.

Следва нова хоспитализация в края на м. май, 2020 г. Приет в състояние на още по-тежка психомоторна възбуда, с прояви на засилена автоагресия - с порезни рани, налагащи хирургична обработка, и ненаблюдавана до момента хетероагресия – недискриминативна, с опит да ухапе дежурен санитар по врата, наложила трудна имобилизация. По време на стационарния престой се наблюдава зачестяване и ескалиране на симптоматиката – добавя се вулгарен изказ и насочен опит за увреда на околните, удря стени, прозорци, врати. Наблюдава се удължаване на продължителността на епизодите. Извън описаните епизоди пациентът е с подредено поведение, извинява се за случилото се, споделя, че по време на кризите „идва ми нещо от корема, кара ме да броя, страх ме е да не ослепея“, съобщава за поява на „цифри,



които са като животни” и се „опитва да ги сметне”. По време на престоя е проведена терапия с clozapine до 500 mg/ден, i.m. chlorpromazine до 300 mg/ден – без установен ефект. По настояване на близките е изписан с цел продължаване на лечението в друго психиатрично лечебно заведение. По време на краткия си престой там се представя със сходна симптоматика, автоагресия до степен на опит за прерязване на гърлото със счупено стъкло, хирургично обработена рана. Изписан с clozapine 400 mg/ден и pregabalin 225 mg/ден.

По време на амбулаторното проследяване, след проява на пореден епизод бива включен и валпроат 1000 мг/дн. Проведени ЯМР на главен мозък и ЕЕГ – без отчетени патологични находки.

Последва нова хоспитализация през м. януари, 2021 г. след пореден епизод с прояви на тежка автоагресия, включваща опит за прерязване на гърлото с нож, предотвратен от близките. Започна се медикаментозна терапия с clozapine до 800 mg, i.m. chlorpromazine 100 mg/ден. От втората седмица на лечението се започна провеждане на електроконвулсивна терапия. Проведоха се общо 11 терапевтични процедури, до 3 на седмица, с параметри на стимулите в границите на 127 mC до 101.7 mC общ заряд, пулсова вълна от 0.5 до 1 mSec, два от които „блок-шок”. След третата седмица от престоя се добави amisulpride 1200 mg/дн, перорален diazepam 15 mg/ден. При престоя от 50 дни бяха наблюдавани осем пристъпа, като се отчете разреждане на честотата им, след включване на ЕКТ. Последният, осми пристъп се наблюдава 3 дни след провеждането на ЕКТ-6. През времето извън пристъпите персистират натрапливости, свързани с пресмятане на цифри, ходене с гръб към стената, но е кооперативен и вградим в режима на отделението, отрича наличието на суицидни мисли, намерения или планове. Изписан с препоръка за провеждане на поддържаща ЕКТ на фона на продължаваща медикаментозна профилактика.



ЕКТ-11

Предложената терапевтична схема не бе осъществена поради технически проблеми с ЕКТ апарата.

Впоследствие при редуция на бензодиазепина в амбулаторни условия е наблюдаван един сходен епизод.

Хоспитализиран в края на м. март, 2021 г. За период от 25 дни не беше регистриран нов епизод, на фона на медикаментите прилагани в дози от предходната хоспитализация.



Обсъждане

Агресивното поведение и импулсивността са често срещани при редица психиатрични заболявания, в частност шизофренията. Справянето с тях довежда до много клинични и етични предизвикателства. Въпреки че невробиологичните аспекти на агресията при пациенти с шизофрения не са все още много добре изследвани, е доказано, че в основата на патофизиологичните механизми на възбудата и агресията е дисрегулацията на невротрансмитерите: допамин, норадреналин, серотонин, ГАМК и др.

В научната литература основните причини за агресия при шизофренията се три: психотични симптоми; психопатия; импулсивност. Други важни фактори включват неврологични абнормности, употреба на ПАВ; слабо сътрудничество при психофармакопрофилактика. Често тези причини могат да преминават една в друга или да се комбинират.

Една от скалите за оценка на честотата и тежестта на агресивните епизоди с доказана надеждност и валидност е MOAS. Чрез нея се оцени агресивността на пациента в изложения случай. При първата хоспитализация крайната оценка на агресивност е „0“. В хода на заболяването се отчете постепенно повишаване, като се достигна до максимални стойности от „32“. След прилагане на максимални ефективни дози антипсихотици и ЕКТ крайната оценка се сведе до „24“, което доказва ефективността на приложената терапия за овладяване на агресивните епизоди.

Въпреки огромното развитие в сферата на фармаколечението при психотичните пациенти, голяма част от тях не постигат задоволителен отговор от приложеното медикаментозно лечение. По последни статистически данни 30% от пациентите с шизофрения не се повлияват от стандартно лечение с антипсихотични медикаменти. Clozapine е медикамент със специфичен антиагресивен ефект и единственият показал ефективност при терапевтично резистентни на лечението с антипсихотици пациенти – като само 30–55% от тази група пациенти се повлияват от него.

От изложения клиничен случай става ясно, че пациентът е терапевтично резистентен на антипсихотична терапия. Но след превключване към лечение с клозапин и постепенното му титриране до високи дози се наблюдава частичен терапевтичен отговор. Това наложи добавянето на ЕКТ.

ЕКТ е основен метод на неинвазивно лечение в съвременната психиатрия. Характеризира се с доказана ефективност и безопасност. Главните показания за провеждането ѝ са афективните и шизофренните психози, особено когато се касае за тежки животозастрашаващи състояния, изискващи бърз терапевтичен успех и при терапевтично резистентни пациенти. Значително по-бързото действие в сравнение с фармакотерапията позволява навременното повлияване на пациенти, чието състояние представлява пряка и непосредствена опасност за себе си и околните, в частност тежката психомоторна възбуда с изразена авто- и хетероагресия.

Положителният ефект от лечението с ЕКТ при пациенти с шизофрения се доказва при изследването на множество пациенти, участващи в различни клинични про-



учвания. Проучването на Lin et al посочва ефекта от аугментиращото лечение с ЕКТ при терапевтично резистентни пациенти. Проучването на Petrides et al подчертава синергичния ефект при провеждането на лечение с ЕКТ и клозапин. Проучването на Chanpattana et al показва, че продължителното и поддържащо лечение с ЕКТ редуцира риска от релапс и намалява честотата на хоспитализациите.

Проведеното наблюдение и лечение на гореспоменатия пациент подкрепя данните от тези проучвания, тъй като с включването на ЕКТ се постигна аугментиране на терапията с клозапин, редуциране на психотичната симптоматика, разреждане честотата на епизодите на психомоторна възбуда и интензивността им, както и нуждата от хоспитализации.

Заклучение

В заключение може да се изтъкне, че абнормности в серотониновите системи са тясно свързани с агресивното поведение в множество популации. Във връзка с агресивното поведение има данни, че серотониновите транспортни единици са селективно редуцирани във вентрално префронталните региони при суицидните жертви в сравнение с пациенти, диагностицирани с депресия. Това подчертава значението и нуждата от задълбочено изследване дистрибуцията на серотониновите транспортери при агресивни пациенти с шизофрения. По-доброто дефиниране на мултидимензионалната същност на агресията ще доведе до създаването на по-ефикасни терапевтични стратегии, по-навременни и благополучни резултати.

Библиография

1. Учебник по психиатрия, IV - то издание, под редакцията на проф. д-р Валентин Акабалиев, дм, дмн. 2016г.
2. Учебник по психиатрия, под редакцията на проф. д-р Вихра Миланова, дмн. 2013г.
3. Психиатрия, под редакцията на проф. д-р Меглена Ачкова, дмн. 1998
4. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5, by the American Psychiatric Association
5. Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ, Hubbard JW, Keegan DL, Kruger G, et al. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1990
6. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry.* 1988
7. Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Davis OR, Irish D, Summerfelt A, et al. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1994
8. Lin HT, Liu SK, Hsieh MH, Chien YL, Chen IM, Liao SC, et al. Impacts of Electroconvulsive Therapy on 1-Year Outcomes in Patients With Schizophrenia: A Controlled, Population-Based Mirror-Image Study. *Schizophr Bull.* 2018
9. Citrome L, Volavka J, Czobor P, et al. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 2001
10. Chanpattana W, Chakrabhand ML, Sackeim HA, Kitaroonchai W, Kongsakon R, Techakasem P, et al. Continuation ECT in treatment-resistant schizophrenia: a controlled study. *J ECT.* 1999
11. Petrides G, Malur C, Braga RJ, Bailine SH, Schooler NR, Malhotra AK, et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *Am J Psychiatry.* 2015
12. Ali S.A., Mathur N., Malhotra A.K., Braga R.J. Electroconvulsive Therapy and Schizophrenia: A Systematic Review. *Molecular Neuropsychiatry.* 2019
13. Maurizio Pompili, MD, PhD, Andrea Fiorillo, MD, PhD. Aggression and Impulsivity in Schizophrenia. *Psychiatric Times, Vol 32 No 7.* 2015
14. Matthew J. Hoptman. Impulsivity and aggression in schizophrenia: a neural circuitry perspective with implications for treatment. *CNS Spectr.* 2015



15. Stahl SM. Deconstructing violence as a medical syndrome: mapping psychotic, impulsive, and predatory subtypes to malfunctioning brain circuits. *CNS spectrums*. 2014
16. Witt K, van Dorn R, Fazel S. Risk factors for violence in psychosis: systematic review and meta-regression analysis of 110 studies. *PloS One*. 2013
17. Krakowski MI, Czobor P, Citrome L, Bark N, Cooper TB. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2006
18. Arango V, Underwood MD, Mann JJ. Serotonin brain circuits involved in major depression and suicide. *Progress in brain research*. 2002
19. Citrome L, Volavka J. The psychopharmacology of violence: making sensible decisions. *CNS spectrums*. 2014