

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Эффективность лечебного процесса у больных шизофренией, принимающих атипичные нейролептики: значение клинических особенностей заболевания, безопасности и переносимости терапии, терапевтического сотрудничества и микросоциальных факторов. Часть 1

Д.С.Данилов

Клиника психиатрии им. С.С.Корсакова Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Введение

Современные авторы, подводя итоги последним достижениям в лечении шизофрении, все чаще высказывают мнение о завершении эпохи внедрения в практику атипичных нейролептиков [15, 20, 22]. Перспектива видится ими в определении новых «биохимических» и других мишней воздействия на патологический процесс, создании новых групп лекарственных препаратов и разработке новых методов терапии. Однако даже поверхностный анализ данных литературы свидетельствует о преждевременности этой тактики, поскольку многие вопросы, касающиеся применения атипичных нейролептиков при лечении шизофрении, остаются неизученными. Несмотря на то что эти средства уже много лет широко используются в клинической практике, нет единого понимания роли такой терапии для судьбы пациента.

Все большее распространение получает точка зрения, согласно которой необходима повторная оценка эффективности атипичных нейролептиков. Высказывается мнение, что в условиях повседневной клинической практики она не столь высока, как это предполагалось ранее. На основании анализа данных литературы мы обобщили ос-

новные причины, приводящие к погрешности результатов многих исследований [4, 5]. В качестве одной из главных причин можно рассматривать конфликт интересов, возникающий при внедрении в практику каждого нового нейролептика. Все более актуальным становится мнение, высказанное Г.Я.Аверуким и соавт. в 1974 г.: «Наиболее ценные и глубокие исследования оказались раствореными в огромном количестве работ, носящих поверхностный, часто рекламный характер...» [1].

Распространенное за рубежом представление о равной эффективности всех антипсихотических средств привело к изучению лишь «общей» эффективности атипичных нейролептиков без оценки влияния на отдельные симптомокомплексы и симптомы-мишени. В лучшем случае априорно предполагается, что они могут различаться только по выраженности неспецифического седативного или стимулирующего эффектов. Не проведен анализ связи эффективности лечения с важными клиническими особенностями заболевания – длительностью, темпом прогressирования, формой течения, стадией. Особенно обращает внимание отсутствие данных о влиянии лечения на естественное течение шизофрении. Как следствие нет пред-

ставления о силе инцизивного действия атипичных нейролептиков, спектрах и «специфичности» их психотропной активности. Не проведено сопоставление этих показателей для разных антипсихотических средств. Имеются немногие данные, которые крайне противоречивы.

Известно, что эффективность лечебного процесса зависит не только от чувствительности больного к терапевтическому воздействию, но и от других факторов. Ранее отмечалось, что плохая переносимость терапии может снижать ее эффективность. Указывалось, что побочные эффекты ограничивают врача в возможности проведения адекватного лечения или приводят к отказу больных от приема лекарственных средств. Долгое время утверждалось, что атипичные нейролептики (особенно нового поколения) обладают благоприятным профилем нежелательных явлений, что делает такую терапию наиболее безопасной и повышает ее эффективность. В последние годы эта точка зрения подвергается сомнению в связи с высоким риском развития метаболических, эндокринных, сердечно-сосудистых и других нарушений. Они иногда столь выражены, что представляют непосредственную опасность для жизни больных или повышают риск развития соматических заболеваний в отдаленной перспективе. Однако остается неясным, в какой степени и по каким механизмам нежелательные последствия применения атипичных нейролептиков ограничивают эффективность лечебного процесса. Нет данных о соотношении показателя «польза–риска» при лечении разными атипичными нейролептиками.

В последние годы большое внимание уделяется изучению комплаенса больных шизофренией. Его значение в эффективности лечения трудно переоценить, поскольку

отказ от приема нейролептиков приводит к неэффективности любого лечебного вмешательства. Однако нет единого мнения о различии качества комплаенса у больных, принимающих разные нейролептики, в том числе атипичные. Остается неустановленной зависимость качества комплаенса от клинических особенностей шизофрении и психического состояния больного, психологических факторов, особенностей терапии, например ее переносимости и безопасности, культуральных, микросоциальных и других факторов.

Описанные выше разногласия определяют отсутствие дифференцированного подхода к применению атипичных нейролептиков при лечении шизофрении. Это приводит к значительным трудностям выбора терапии на практике. Многие авторы указывают, что индивидуальная эффективность лечения может быть установлена лишь «методом проб и ошибок», а при его выборе не следует ориентироваться на клинические особенности состояния больного. Однако традиции отечественной и некоторых других психиатрических школ предполагают необходимость проведения выбора терапии на основании тщательного соотнесения клинических особенностей заболевания и спектров психотропной активности нейролептиков [1, 2, 6–10, 13, 14, 17]. При индивидуальном выборе лечения также необходимо учитывать значение других перечисленных выше факторов, влияющих на его эффективность. Соблюдение этих условий является залогом достижения максимально возможной эффективности терапии.

Целью исследования являлось комплексное изучение зависимости эффективности терапии шизофрении от клинических особенностей заболевания и психического состояния больного, безопасности и переносимости лече-

атипичный нейролептик АЗАЛЕПТИН® Clozapine**

Различные формы шизофрении

- Острые психозы
- Хроническое течение
- Ремиссии различной структуры
- Манифестация шизофрении
- Лекарственная резистентность
- Психомоторное возбуждение
- Негативные расстройства и когнитивные нарушения
- Поздние нейролептические дискинезии
- Риск суицида

Маниакальные состояния различной структуры при биполярном расстройстве

Ажитированная и тревожная **депрессия**, депрессия с бредом, риск суицида при биполярном расстройстве (в комбинации с антидепрессантами)

Нарушения поведения при психопатиях и олигофрениях

Психозы при болезни Паркинсона и хорее Гентингтона

Высокопотентный нейролептик с наиболее широким спектром действия

Высокая эффективность при лечении различных вариантов острой и хронической продуктивной симптоматики. Ослабляет негативные расстройства

Препарат выбора при манифестации шизофрении, терапевтической резистентности и поздней дискинезии

Показан детям старше 5 лет

Минимальный риск неврологических нарушений

Не вызывает гиперпролактинемии

Идеальное соотношение
эффективность/переносимость
цена/качество



ТОЧКА ЗРЕНИЯ

ния, терапевтического сотрудничества (комплаенса) и микросоциальных факторов при применении разных атипичных нейролептиков.

Общая характеристика клинического материала и методов исследования

Исследование проводилось в **два этапа**. На **I этапе** изучали эффективность купирующей антипсихотической терапии и факторов, ограничивающих возможность ее проведения. Обследованы 434 больных в период обострения (острого приступа). Длительность заболевания составила от 2 нед до 40 лет. В выборку вошли 157 (36,2%) больных параноидной шизофренией с непрерывным течением (НПШ), 145 (33,4%) – шизофренией, протекающей в форме приступов (ШПП), и 132 (30,4%) – вялотекущей шизофренией (ВШ).

Состояние больных НПШ определялось разными хроническими бредовыми (галлюцинаторно-бредовыми) синдромами (паранойяльный, психического автоматизма или хронического параноидного бреда, парапренный – 37, 94 и 26 наблюдений соответственно). В группу больных ШПП были отобраны пациенты с развернутыми приступами (острые параноиды и парапрении, синдромы ложных узнаваний, депрессивно-параноидный синдром, атипичная мания, онейроид), с начальными этапами развития острых психозов (тревога, деперсонализация, дереализация) и со «стертыми» обострениями при длительном течении шизофрении (91, 22 и 32 наблюдения соответственно). В выборке больных неврозоподобной ВШ (96 случаев) было 84 случая обсессивно-фобического синдрома. В 12 случаях преобладал симптом деперсонализации. У 36 пациентов заболевание протекало по типу психопатоподобной шизофрении, в том числе в 32 случаях с преобладанием истероформных расстройств и в 4 – гебоидной симптоматики. Во всей выборке было 91 наблюдение манифестации шизофрении, 280 пациентов с ее активным течением и 63 случая дефекта с признаками «текущего» патологического процесса.

Больные каждой формой шизофрении были разделены на подгруппы (всего 13), сопоставимые по численности, демографическим и клиническим характеристикам (тяжелость продуктивной симптоматики, соотношение основ-

ных симптомокомплексов и этапов течения «манифестация – активное течение – дефект»). В каждой из подгрупп проводили терапию одним из атипичных нейролептиков (клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин), а при НПШ – также высокопotentными традиционными средствами (**табл. 1**).

На **II этапе** изучили эффективность длительного амбулаторного лечения и факторов, влияющих на нее. Были обследованы 267 пациентов в период ремиссии (из числа первоначально включенных в исследование). Из них 97 (36,3%) больных страдали НПШ, 85 (31,85%) – ШПП, 85 (31,85%) – ВШ. Их состояние соответствовало лекарственным ремиссиям разных качества и структуры, которые определялись особенностями заболевания (форма, этап течения) и индивидуальной эффективностью предшествующей купирующей терапии. Наблюдались случаи практически полного отсутствия продуктивной симптоматики и ее большой выраженности. Среди обследованных больных было 63 (23,6%) случаев манифестации эндогенного процесса.

На этапе амбулаторной терапии все больные были разделены на подгруппы (всего 5), в каждой из которых проводилось лечение клозапином, рисперидоном, оланзапином, кветиапином или традиционным нейролептиком (**см. табл. 1**)¹. Три группы были сопоставимы по численности, распределению форм шизофрении и соотношению «манифестация – активное течение – дефект». В 4-ю группу вошли только пациенты с ВШ, 5-ю группу составили больные НПШ.

Длительность наблюдения при купирующей терапии ШПП и ВШ составляла 10 нед, НПШ – 12 нед. При поддерживающей терапии длительность наблюдения составила 36 мес и более.

Результаты исследования

Эффективность атипичных нейролептиков при купирующей терапии обострений и острых приступов и ее зависимость от клинических особенностей заболевания

Результаты проведенного исследования выявили значительные различия эффективности купирующей терапии атипичными и традиционными нейролептиками обост-

Таблица 1. Характеристика терапии, проводимой в обследованных группах больных (число больных, нейролептики и их средние дозы)

Форма	Группа				
	1 (клозапин)	2 (рисперидон)	3 (оланзапин)	4 (кветиапин)	5 (высокопотентные типичные)
Купирующая терапия					
Параноидная непрерывная	(33)*	(32)	(31)	(30)	(31) Галоперидол 20,5 мг/сут; трифлуоперазин 21,7 мг/сут; флуфеназиндеканоат 50 мг 2 нед; зуклопентиксол 50 мг/сут
	280,6**	5,7	23,3	480,3	
Шубообразная и рекуррентная	(38) 349,3	(37) 6,1	(35) 25,6	(35) 490	–
Вялотекущая	(35) 101,4	(35) 2,5	(31) 9,9	(31) 234,7	–
Поддерживающая терапия					
1, 2 и 3-я группы: разные формы шизофрении	(80) 199,3	(69) 3,5	(67) 15,3	(21) 229,8	(30)
4-я – ВШ					Галоперидол 20 мг/сут; трифлуоперазин 20,8 мг/сут;
5-я – параноидная		29,5***			галоперидол деканоат 150 мг, 2–4 нед; флуфеназин деканоат 50 мг, 2 нед; зуклопентиксол деканоат 200 мг, 2 нед

*В скобках – число больных. **Доза нейролептика (в мг/сут); ***Доза микросфер рисперидона (мг в 2 нед).

¹ На всех этапах применялись следующие препараты: Азалептин, Рисполепт, Рисполепт конста (при поддерживающей терапии), Сперидан, Торендо, Зипрекса, Сероквель, Галоперидол, Галоперидол деканоат (при поддерживающей терапии), Трифтазин, Модитен депо, Клониксол, Клониксол депо (при поддерживающей терапии).

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

рений разных форм шизофрении. При *параноидной шизофрении* наибольшее ослабление психотической симптоматики наблюдалось при терапии клозапином (**рис. 1; PANSS positive**). Состояние большинства больных, принимавших кветиапин, не менялось или ухудшалось, и через 4 нед эта группа была исключена из сравнительного анализа. Значимых различий тяжести психотических симптомов в группах больных, принимавших рисперидон, оланzapин и высокопотентные типичные нейролептики, не выявлено. Однако применение традиционных средств приводило к их несколько большему ослаблению, что отчетливо проявлялось при клиническом наблюдении. При оценке динамики симптоматики невротического регистра и таких психотических расстройств, как бред воздействия и величия, ипохондрический бред и кататония (PANSS global), эффективность клозапина и традиционных нейролептиков, традиционных нейролептиков, рисперидона и оланzapина была примерно сопоставимой (**см. рис. 1; PANSS global**). Различия выявлялись только между группами клозапин – рисперидон и клозапин – оланzapин. Это наблюдение свидетельствует о том, что по эффективности традиционные средства уступают клозапину, но пре-восходят рисперидон и оланzapин.

За весь период тяжесть продуктивных расстройств при приеме клозапина, типичных нейролептиков, рисперидона и оланzapина снизилась на 29,1, 17,3, 9,4 и 12,4% соответственно (PANSS positive + PANSS global). Разница средних баллов этих подшкал по сравнению с исходным уровнем в группе больных, принимавших клозапин и типичные нейролептики, была статистически значимой. Это доказывает эффективность терапии в обследованных группах. При лечении рисперидоном тяжесть психопатологических расстройств исходно и через 12 нед различалась незначительно. При приеме оланzapина разница по шкале PANSS positive также не была статистически значимой, однако по шкале PANSS global эти различия были значительными. Отсутствие статистически значимых различий при оценке динамики продуктивных расстройств при лечении рисперидоном и оланzapином не означает, что терапия была неэффективной у всех больных. У большинства пациентов эффективность действительно была невысокой, однако наблюдались случаи значительного улучшения состояния.

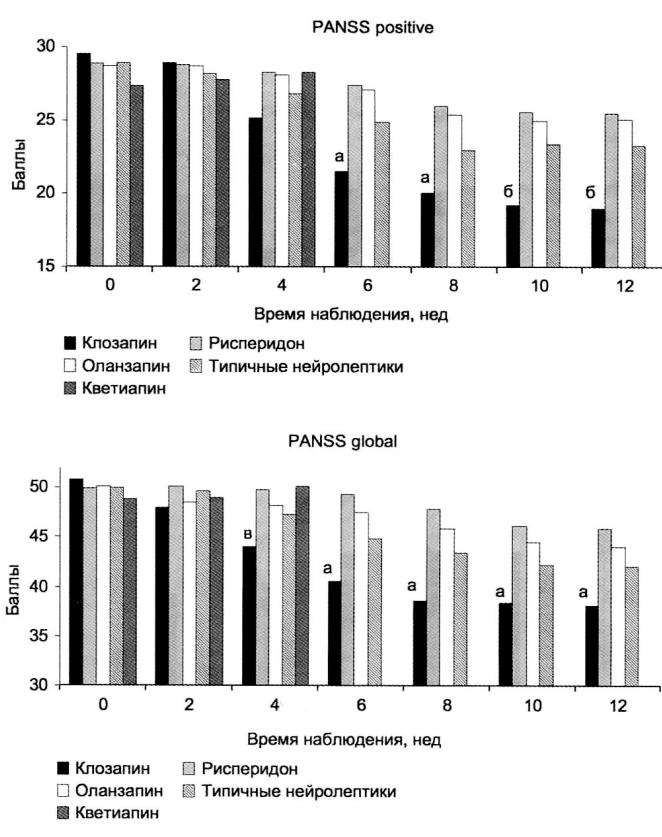
Для определения различия индивидуальных предикторов эффективности терапии разными нейролептиками проведено сравнение количества респондеров с разными клиническими характеристиками. При приеме клозапина, рисперидона, оланzapина и типичных нейролептиков доля респондеров составила 72,7, 31,3, 32,3 и 58,1% (24, 10, 10 и 18 больных соответственно). При лечении клозапином их было значительно больше, чем при приеме рисперидона, оланzapина ($p=0,002$; $p=0,003$). При терапии типичными нейролептиками выраженное улучшение состояния наблюдалось значительно чаще, чем при применении рисперидона ($p=0,04$). При сравнении групп по количеству респондеров, состояние которых определялось паранояльным бредом, статистически значимых различий не выявлено. Различие заключалось лишь в том, что при приеме рисперидона и оланzapина бредовая симптоматика начинала редуцироваться позже, чем в других группах, а сформированные ремиссии были менее качественными. При синдроме психического автоматизма и параноидном лечении клозапином чаще приводило к значительному улучшению состояния больных, чем терапия рисперидоном и оланzapином. Такие же различия выявлены при сравнении пациентов, принимавших типичные нейролептики и рисперидон. Необходимо отметить, что клиническое наблюдение показало большую эффективность оланzapина по сравнению с рисперидоном при сочета-

нии галлюцинаторно-бредовой симптоматики с выраженным нарушением стройности мышления. При манифестации шизофрении применение всех нейролептиков улучшало состояние примерно равного числа больных. В случае ее активного течения (длительность 1–10 лет, преобладание продуктивных расстройств) состояние больных, принимавших клозапин, улучшалось чаще, чем при терапии рисперидоном и оланzapином. Терапия типичными нейролептиками в этом случае была более эффективной, чем применение рисперидона. При сформированном шизофреническом дефекте статистически значимых различий между группами не выявлено, хотя при лечении клозапином состояние больных улучшалось несколько чаще.

Хорошо известно, что острые психозы при *шубообразной* и *рекуррентной шизофрении* часто сопровождаются возбуждением и негативизмом. Быстрое успокоение больных определяет дальнейший успех лечения. При сравнении динамики тяжести этих расстройств наибольшее их ослабление наблюдалось при лечении клозапином (**рис. 2, возбуждение**). Успокоение достигалось уже после первых приемов препарата. При наиболее острых развернутых психозах терапия клозапином приводила к заметному ослаблению возбуждения в течение нескольких суток. Терапия оланzapином была более эффективной, чем применение рисперидона. Оланzapин и кветиапин были эффективны у пациентов с психотической тревогой или слабым,rudimentарным возбуждением без агрессии и негативизма. Терапия рисперидоном почти не влияла на симптомы возбуждения. Невозможность его устранения стало причиной исключения из исследования в течение 1-й недели части больных с развернутыми психозами с ярким чувственным бредом, сильным возбуждением, негативизмом и агрессией. При приеме рисперидона, оланzapина и

Рис. 1. Динамика продуктивной симптоматики у больных НПШ (средние баллы PANSS).

а – клозапин < рисперидон и оланzapин; б – клозапин < рисперидон, оланzapин и типичные нейролептики; в – клозапин < рисперидон и кветиапин ($p<0,05$).



ТОЧКА ЗРЕНИЯ

кветиапина таких случаев было 7 (18,9%), 5 (14,3%) и 9 (25,7%) соответственно. Различия по сравнению с группой больных, лечившихся клозапином (случаев выбывания из исследования не зарегистрировано), были статистически значимы (клозапин < рисперидон, $p=0,005$; клозапин < оланзапин, $p=0,02$; клозапин < кветиапин, $p=0,0007$).

Сравнительная оценка динамики психотической симптоматики показала, что терапия клозапином приводила к более быстрому ослаблению ее тяжести (**см. рис. 2; PANSS positive**). Наблюдалась быстрая редукция продуктивных расстройств, составляющих «синдромальное ядро» (чувственный бред, псевдогаллюцинации, иллюзорные узнавания, психотическая дереализация, острые и хронические нарушения стройности мышления). При приеме рисперидона и оланзапина состояние больных улучшалось гораздо медленнее. Однако через 8 и 10 нед тяжесть продуктивной симптоматики при приеме клозапина, рисперидона и оланзапина становилась примерно сопоставимой. Статистически значимых различий между группами больных, принимавших рисперидон и оланзапин, не выявлено, что свидетельствует об их одинаковой эффективности. Состояние больных, принимавших кветиапин, в течение 6 нед наблюдения менялось незначительно. Поэтому пациенты этой группы были исключены из дальнейшего сравнения из-за необходимости «пересмотра» схемы лечения.

Степень ослабления продуктивной симптоматики при терапии клозапином, рисперидоном и оланзапином была примерно одинаковой и соответственно составила 52,3, 48 и 47,7% от исходного уровня. В каждой группе различия тяжести продуктивных расстройств в начале и в конце наблюдения были статистически значимыми. Таким обра-

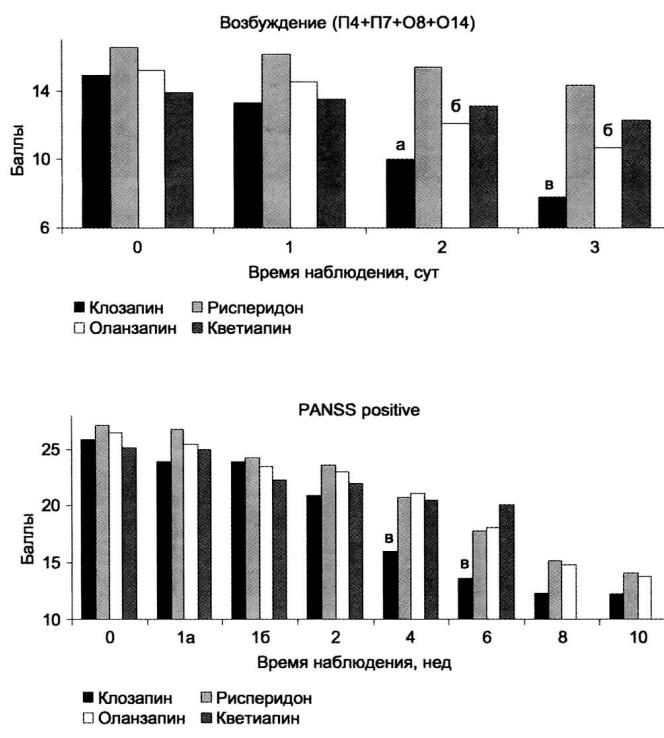
зом, терапия была эффективна в каждой группе, за исключением случаев развернутых психозов с возбуждением и негативизмом, при которых эффективность рисперидона и оланзапина была невысокой.

Для определения различия клинических предикторов эффективности клозапина, рисперидона, оланзапина и кветиапина проведено динамическое сравнение респондеров по особенностям их состояния. Через 2 нед терапия приводила к формированию ремиссий у больных с инициальными проявлениями психотических состояний (бредовое настроение и восприятие) в виде психотической тревоги, деперсонализации, дереализации, отрывочных обманов восприятия. При приеме клозапина таких респондеров в это время было намного больше, чем в других группах. Через 4 нед терапии клозапином ремиссии начинали формироваться у больных со стертыми обострениями, развившимися при длительном течении шизофрении. В других группах таких наблюдений в это время не было. Между группами выявлены статистически значимые различия. Прием клозапина также приводил к значительному улучшению состояния небольшой части пациентов с острыми развернутыми психозами, в структуре которых преобладали растерянность, аффект недоумения, а не психомоторное возбуждение. Прием рисперидона, оланзапина и кветиапина в этот период был эффективен только при начальных проявлениях приступов болезни. Через 6 нед терапия клозапином приводила к формированию ремиссий при острых психозах с растерянностью или неярким возбуждением. Ремиссии также начинали формироваться у больных с развернутыми психозами, при которых галлюцинаторно-бредовая симптоматика сочеталась с тяжелым возбуждением и негативизмом (острый параноид и острые парофрения). В других группах таких случаев не наблюдалось. Между группами больных, принимавших клозапин и другие нейролептики, были выявлены статистически значимые различия. Ремиссии при приеме клозапина также формировались при подострых приступах у больных с длительным течением болезни. Их отличительной особенностью была большая выраженность нарушений стройности мышления, связанных скорее не с острой фазой заболевания, а с его хроническим течением. Терапия рисперидоном, оланзапином и кветиапином улучшала состояние больных с подострыми психозами на фоне длительно текущей шизофрении. Однако в их структуре хронические нарушения ассоциативного процесса, как правило, отсутствовали. Через 8–10 нед приема клозапина ремиссии продолжали формироваться у больных с наиболее остро протекающими психотическими состояниями. Прием рисперидона и оланзапина также улучшал состояние больных с острыми психозами, но в их структуре преобладало не яркое возбуждение и негативизм, а аффект недоумения. Необходимо напомнить, что у больных с острым параноидом и острой парофренией, протекающими с выраженным деструктивным поведением и агрессией, терапия рисперидоном, оланзапином и кветиапином была прекращена ранее из-за ее неэффективности. Сравнение общего количества респондеров с различными проявлениями заболевания показало, что в течение 10 нед терапия всеми нейролептиками одинаково часто улучшала состояние больных с инициальными проявлениями психозов и с подострыми психозами при длительном течении шизофрении. При развернутых психотических состояниях лечение клозапином было более эффективным, чем рисперидоном и оланзапином.

Сравнительная оценка динамики продуктивной симптоматики невротического уровня у больных *BII* показала большую эффективность терапии клозапином (**рис. 3; PANSS global**). Применение кветиапина и оланзапина было менее эффективно, но приводило к большему ослабле-

Рис. 2. Динамика продуктивной симптоматики у больных ШПП (средние баллы PANSS).

а – клозапин < рисперидон и кветиапин; б – оланзапин < рисперидон; в – клозапин < рисперидон, оланзапин, кветиапин ($p<0,05$).
1а – тяжесть продуктивной симптоматики через 1 нед в группах, сформированных первоначально.
1б – тяжесть продуктивной симптоматики через 1 нед после исключения больных с выраженным психомоторным возбуждением, принимавших рисперидон, оланзапин и кветиапин.



ТОЧКА ЗРЕНИЯ

нию продуктивных расстройств, чем лечение рисперидоном. При сравнении групп больных, принимавших оланzapин и кветиапин, статистически значимой разницы не отмечалось. Их эффективность была примерно сопоставимой. Однако при приеме кветиапина состояние больных улучшалось быстрее и в большей степени. При применении рисперидона продуктивная симптоматика ослаблялась в наименьшей степени.

Отдельно было проведено сравнение тяжести субдепрессии. Его целесообразность связана с тем, что у больных ВШ в структуре разных симптомокомплексов часто наблюдаются неглубокие аффективные колебания. Кроме того, ранее некоторые авторы указывали на возможную нормотимическую активность атипичных нейролептиков. Стандартизированная оценка показала, что наибольшее улучшение настроения наблюдалось при лечении клозапином и кветиапином. Положительная динамика начинала отчетливо прослеживаться с 3-й недели лечения. При приеме оланzapина антидепрессивное действие было менее выраженным и развивалось позже. Тяжесть аффективной симптоматики при лечении рисперидоном практически не менялась. Улучшение настроения у больных, принимавших клозапин, кветиапин и оланzapин, происходило одновременно с ослаблением других продуктивных расстройств. Это свидетельствует о том, что их антидепрессивное действие нельзя расценивать в качестве отдельного самостоятельного эффекта. Вероятно, оно является лишь одним из компонентов их антипсихотической активности.

У некоторых больных ВШ в структуре обострений присутствовала симптоматика психотического регистра. Она носила «отрывочный»,rudиментарный характер и не определяла их состояние. Однако сравнительная оценка динамики этих расстройств представляется весьма важной (**см. рис. 3; PANSS positive**). Она показала, что различия между группами были не столь значительными, как при оценке расстройств невротического уровня. Они выявлялись лишь через 4 и 6 нед терапии. В этот период терапия клозапином приводила к большему ослаблению субпсихотических расстройств, чем лечение другими атипичными нейролептиками. В дальнейшем эффективность всех антипсихотических средств становилась примерно сопоставимой. Это свидетельствует об одинаковой эффективности всех нейролептиков в отношении «отрывочной», «субпсихотической» симптоматики, хотя можно говорить о «раннем», более быстром наступлении терапевтического эффекта при лечении клозапином.

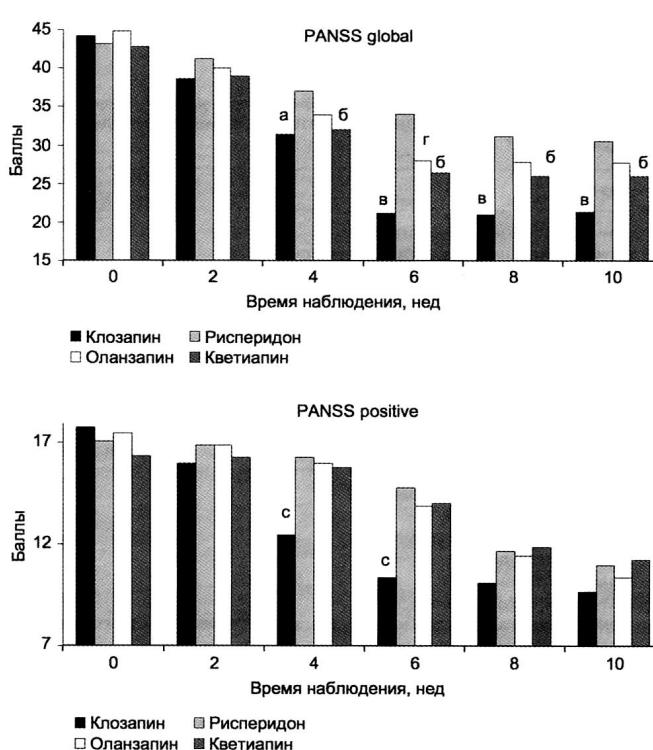
К моменту завершения наблюдения у больных ВШ тяжесть продуктивной симптоматики при оценке по подшкалам «продуктивных» и «общих симптомов» PANSS снизилась по сравнению с исходным уровнем: при приеме клозапина – в среднем на 45,5 и 51,8%, рисперидона – на 35,7 и 29,2%, оланzapина – на 40,6 и 37,9%, кветиапина – на 31,7 и 39,2% соответственно. Во всех группах эта разница была статистически значимой, что свидетельствовало о безусловной эффективности клозапина, рисперидона, оланzapина и кветиапина у обследованных больных.

Для определения индивидуальных предикторов эффективности терапии клозапином, рисперидоном, оланzapином и кветиапином проведено сравнение количества респондеров по разным клиническим характеристикам. При приеме клозапина, рисперидона, оланzapина и кветиапина доля респондеров составила 94,3, 45,7, 61,3 и 71% (33, 16, 19 и 22 больных) соответственно. Причем при приеме клозапина таких больных было значительно больше, чем при лечении рисперидоном, оланzapином и кветиапином ($p=0,000$, $p=0,002$, $p=0,02$ соответственно). Между другими группами статистически значимых различий не выявлено. При сравнении групп больных неврозоподобной шизо-

френией были выявлены следующие различия. При лечении клозапином число респондеров было большим, чем при терапии рисперидоном и оланzapином. При сравнении этой группы больных с группой пациентов, принимавших кветиапин, их число было сопоставимым. Применение кветиапина было более эффективно, чем лечение рисперидоном. Других статистически значимых различий не отмечено. Это наблюдение в целом подтверждает результаты сравнения эффективности разных нейролептиков при оценке по стандартизованным шкалам. Сравнение числа респондеров среди больных неврозоподобной шизофренией по особенностям ведущего симптомокомплекса (обсессивно-фобический синдром, сенесто-ипохондрический синдром, деперсонализация) не позволило определить различие предикторов эффективности атипичных нейролептиков. Исключение составили пациенты с сенесто-ипохондрической симптоматикой, при которой терапия клозапином была более эффективной, чем лечение рисперидоном. Отсутствие статистически значимых различий при разных симптомокомплексах в рамках неврозоподобной шизофрении не означает безусловную сопоставимость эффективности атипичных нейролептиков, а скорее связано с малой численностью выборок. Можно ожидать, что в дальнейших исследованиях с большим числом больных клинические предикторы будут определены. При психопатоподобной шизофрении терапия клозапином приводила к значительному улучшению состояния у большей части больных, чем лечение другими атипичными нейролептиками. Различий между остальными группами не выявлено. Сходные результаты получены при сравнении больных, состояние которых определялось истероформной симптоматикой, поскольку именно они составляли основную часть изученной выборки пациентов с психопатоподобной шизофренией. Из-за малого числа обследованных больных различий между группами по количеству респондеров, состояние которых опреде-

Рис. 3. Динамика продуктивной симптоматики у больных ВШ (средние баллы PANSS).

а – клозапин < рисперидон; б – кветиапин < рисперидон; в – клозапин < рисперидон, оланzapин и кветиапин; г – оланzapин < рисперидон; д – клозапин < рисперидон и оланzapин ($p<0,05$).



ТОЧКА ЗРЕНИЯ

лялось гебоидной симптоматикой, не выявлено. У больных с манифестацией ВШ эффективность атипичных нейролептиков была примерно сопоставимой. Их применение приводило к значительному улучшению состояния почти во всех случаях. Статистически значимые различия между группами не выявлены. В случае активного течения заболевания (длительность 1–15 лет, преобладание продуктивных расстройств) применение клозапина чаще улучшало состояние больных, чем терапия рисперидоном, оланzapином или кветиапином. В свою очередь назначение кветиапина позволяло сформировать ремиссии высокого качества у большего числа больных, чем терапия рисперидоном. Других различий между группами не выявлено. Эти наблюдения подтверждают данные сравнения эффективности терапии при оценке состояния по стандартизованным шкалам.

Эффективность атипичных нейролептиков при длительной амбулаторной терапии в период ремиссии и ее зависимость от клинических особенностей заболевания

Результаты этой части исследования были опубликованы нами ранее [см. журнал «Психиатрия и психофармакотерапия». 2009; 11 (6): 4–13].

Обсуждение результатов

Полученные данные указывают на значительное различие выраженности общего антипсихотического эффекта (инцизивного действия) и спектров психотропной активности клозапина, рисперидона, оланzapина и кветиапина, а также высокопotentных типичных нейролептиков (при НПШ). Это подтверждается данными сравнения эффективности этих средств у больных со сходными клиническими картинами заболевания (НПШ, ШПП, ВШ) и сравнения эффективности каждого из нейролептиков при его разных формах.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что при НПШ и ШПП эффективность купирующей терапии (ослабление симптомов, скорость наступления терапевтического эффекта, число больных со значительным улучшением состояния) уменьшается в ряду клозапин – типичные нейролептики – рисперидон и оланzapин – кветиапин; при ВШ в ряду: клозапин – кветиапин – оланzapин – рисперидон. Таким образом, эффективность атипичных

нейролептиков у больных со сходными клиническими картинами заболевания значительно отличается.

Одновременно различия выявляются при сравнении эффективности каждого из атипичных нейролептиков при купирующей терапии разных форм шизофрении. Эффективность клозапина довольно высока при всех ее формах и ограничивается лишь случаями хронизации, длительного течения с формированием устойчивых к терапии продуктивных и негативных симптомокомплексов. Эффективность рисперидона, оланzapина и особенно кветиапина наиболее высокая при ВШ, при которой состояние больных определяется симптоматикой невротического регистра. При более тяжелых формах шизофрении, проявляющихся психотическим уровнем расстройств (НПШ, ШПП), эффективность этих нейролептиков резко снижается. Случаи значительного улучшения состояния наблюдаются лишь на начальных этапах острых психозов (бредовое настроение и восприятие) и при стертых приступах на этапе «выгорания» эндогенного процесса. Обращает внимание, что при ВШ атипичные нейролептиki нового поколения, особенно кветиапин, эффективны в значительно меньших дозах, чем те, эффективность которых невысока при более тяжелых формах заболевания.

Эффективность разных антипсихотических средств зависит от особенностей структуры синдромов, определяющих состояние больных (**табл. 2**). Терапия клозапином (и высокопотентными типичными нейролептиками) эффективна при разных симптомокомплексах психотического и невротического регистров. Спектр действия рисперидона, оланzapина и кветиапина более узок и ограничивается главным образом психопатологической симптоматикой невротического уровня. Полученные данные свидетельствуют о различии «специфичности» действия этих нейролептиков и правомерности постановки вопроса о наличии психопатологических симптомов-мишеней.

Проведенное исследование показало, что после обострений разных форм шизофрении длительная амбулаторная терапия приводит к дальнейшему улучшению состояния больных. Оно проявляется ослаблением «остаточной» продуктивной, вторичной негативной и «эндореактивной» симптоматики. Окончательное формирование структуры ремиссии (структуре дефекта), максимальное восстановление социальной адаптации происходит через 1–1,5 года.

Таблица 2. Сравнение специфичности действия атипичных нейролептиков при лечении шизофрении (психопатологические предикторы эффективности)*

Показатель	Клозапин	Рисперидон	Оланzapин	Кветиапин
Невротический уровень расстройств				
Аффективно окрашенные обсессии и фобии	++	+	++	++
Навязчивости, лишенные эмоциональной окраски	++ / +	+ / –	+	+
Двигательные ритуалы, близкие к кататоническим стереотипиям	?	?	+	?
Тревога	+++	+	+++	+++
Деперсонализация	++	+	++	++
Субдепрессия	++	+ / –	+	++
Психопатоподобное поведение	++ / +	+ / –	+	+
Психопатоподобное возбуждение	+++	–	++ / +	++ / +
Психотический уровень расстройств				
Деперсонализация, дереализация, тревога при бредовом настроении и восприятии	+++	++	++	+
Подострые психозы (приступы) при длительном течении болезни	+++	++	++	+ / –
Острые параноиды и парафрении	+++	++ / +	++ / +	–
Паранояльный синдром	++	+	+	–
Синдром психического автоматизма	++	+ / –	+ / –	–
Парафренический синдром	+	+ / –	+ / –	–
Вторичная кататония	+	–	?	–
Психотическое возбуждение	++	–	+	+ / –
Симптомы, характерные для невротического и психотического регистров				
Нарушение стройности мышления	++ / +	–	+ / –	–

*Представлено на основании сопоставления эффективности атипичных нейролептиков при разных формах шизофрении, статистического сравнения респондеров и нонреспондеров с разными симптомокомплексами и данных клинического наблюдения.

«–» – эффективность отсутствует; «+ / –» – слабая активность; «+» – средняя эффективность; «++» – высокая эффективность; «+++» – очень высокая эффективность; «?» – данные отсутствуют.

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

При ШПП эффективность поддерживающей (непрерывной активной терапии) терапии уменьшается в ряду клозапин – оланzapин – рисперидон. При ВШ длительное применение атипичных нейролептиков приводит к сопоставимому ослаблению остаточных продуктивных расстройств; при лечении негативной симптоматики эффективность терапии снижается в ряду клозапин – оланzapин и кветиапин – рисперидон. При манифестации разных форм шизофрении длительная терапия клозапином приводит к значительному ослаблению психопатологических расстройств вплоть до доболезненного уровня, а при НПШ способствует переходу ее течения из непрерывного в условно приступообразное.

Длительная терапия атипичными нейролептиками привносит значительные особенности в структуру лекарственных ремиссий. Применение клозапина в наибольшей степени способствует «отщеплению» продуктивной симптоматики (апатический тип ремиссии). Наиболее благоприятный вариант ремиссий при терапии рисперидоном характеризуется сочетанием симптомов простого дефицита и повышенной истощаемости с аффективными и ипохондрическими включениями (астенический вариант).

Противорецидивная эффективность нейролептической терапии наиболее высока при применении клозапина и значительно ниже при лечении рисперидоном и оланzapином (особенно на ранних сроках ремиссии).

Полученные данные не совпадают с распространенной в настоящее время точкой зрения о равной эффективности всех нейролептиков (в эквивалентных дозах) и отрицании специфичности их действия, т.е. равенстве общего и специфического антипсихотического эффектов различных средств [11, 15, 16, 18, 19, 21]. Однако они соответствуют традиционным представлениям о различии профиля психотропной активности нейролептиков [1, 2, 8–10, 13, 17]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что для атипичных нейролептиков характерны те же особенности действия, которые были описаны в отечественной и французской психиатрии для традиционных антипсихотических средств. Придерживаясь этой позиции, наиболее правильным представляется отнесение клозапина к группе высокопotentных нейролептиков (мощный антипсихотический эффект клозапина сочетается с выраженным седативным действием, что не характерно для типичных высокопotentных нейролептиков), рисперидона и оланzapина – к средствам средней мощности, а кветиапина – к нейролептикам малой мощности. В соответствии с классификацией нейролептиков, предложенной А.Б.Смулевичем (1987 г.), клозапин можно отнести к нейролептикам широкого спектра действия, эффективным при широком круге психопатологических расстройств [12]. Рисперидон, оланzapин и особенно кветиапин можно считать нейролептиками узкого спектра, эффективность которых ограничена симптоматикой невротического регистра.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что высокая эффективность клозапина проявляется быстрым наступлением терапевтического эффекта. Например, при ШПП доля больных со сформированной критикой при приеме клозапина, рисперидона и оланzapина через 6 нед составляла 73,7, 32,4 и 34,3% соответственно, через 8 нед – 94,7, 54,1 и 62,9%, через 10 нед – 100, 75,7, 82,9% соответственно. Таким образом, примерно у

3/4 больных, принимающих клозапин, психоз длится 6 нед (42 дня), а у остальных – 10 нед (70 дней). Это означает, что терапия клозапином значительно сокращает длительность стационарного лечения обострений шизофрении, которое в настоящее время у больных шизофренией в среднем составляет 114,2 койкодня [3].

Полученные нами данные не соответствуют результатам ряда исследований, свидетельствующих о высокой эффективности рисперидона, оланzapина и кветиапина при лечении всех форм шизофрении. Это еще раз доказывает правомерность мнения о необходимости переоценки результатов исследований, проведенных ранее [4, 5]. Тем не менее нельзя недооценивать высокую эффективность этих нейролептиков у широкого круга больных с симптоматикой невротического и субпсихотического регистров.

Литература

1. Авруцкий ГЯ, Гурович ИЯ, Громова ВВ. Фармакотерапия психических заболеваний. М: Медицина, 1974.
2. Авруцкий ГЯ, Недува АА. Лечение психически больных. М: Медицина, 1988.
3. Гурович ИЯ, Голланд ВБ, Сон ИМ. и др. Психиатрические учреждения России: показатели деятельности (1999–2006 гг.). М: Медиапринтка, 2007.
4. Данилов ДС. Дифференцированное применение современных антипсихотических средств при лечении шизофрении. Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2009; 109 (4): 89–94.
5. Данилов ДС, Тольгин ЮГ. Лечение шизофрении. М: Медицинское информационное агентство, 2010.
6. Жислин СГ. Очерки клинической психиатрии. Клинико-патогенетические зависимости. М: Медицина, 1965.
7. Масловский СЮ. Некоторые аспекты дифференцированного подхода к лечению нейролептиками больных шизофренией. Рос. психиатр. журн. 2008; 2: 75–80.
8. Мосолов СН. Основы психофарапакотерапии. М: Восток, 1996.
9. Мосолов СН. Полевые антипсихотической фармакотерапии: основные итоги и новые рубежи. В кн.: Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей (ред. русскяз. издания С.Н.Мосолов). London – New York: Taylor & Francis, 2004; р. 14–49.
10. Пантелеева ГП. Терапия основных форм шизофрении. В кн.: Руководство по психиатрии (ред. А.С. Тиганов) Т. 1. М: Медицина, 1999; с. 528–37.
11. Попов ЮВ, Вид ВД. Современная клиническая психиатрия. М: Экспертное бюро, 1997.
12. Смулевич АБ. Малопрогредиентная шизофрения и пограничные состояния. М: Медицина, 1987.
13. Снежневский АВ. О психофарапакологии и психиатрии. Вестн. АМН СССР. 1961; 10: 82–6.
14. Штернерберг ЭЯ. Некоторые общие вопросы современного медикаментозного лечения психозов (психофарапакология). В сб.: Вопросы психофарапакологии. Труды ГНИИПМ МЗ РСФСР. Т. 35. М: Государственный научно-исследовательский институт психиатрии МЗ РСФСР, 1962; с. 25–35.
15. Baldessarri RJ, Tarazi FI. Медикаментозное лечение психозов и маний. В кн.: Клиническая фармакология по Гудману и Гигману. М: Практика, 2006; с. 382–411.
16. Carpenter WT, Conley RR, Buchanan RW. Шизофрения. В кн.: Фармакотерапия в неврологии и психиатрии (ред. С.Д.Энн, Дж.Т.Коул). М: Медицинское информационное агентство, 2007; с. 49–85.
17. Delay J, Deniker P. Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie. Paris: Masson, 1961.
18. Gelder M, Gath D, Mayou R. Оксфордское руководство по психиатрии. Т. 1 (пер. с англ.) Киев: Сфера, 1997.
19. Janicak PG, Davis JM, Presckorn SH et al. Принципы и практика психофарапакотерапии. Киев: Ника-Центр, 1999.
20. Kane J, Malhotra A. The future of pharmacotherapy for schizophrenia. World Psychiatry 2003; 2 (2): 81–6.
21. Shader R. Шизофрения. В кн.: Психиатрия (пер. с англ.). М: Практика, 1998; с. 395–425.
22. Stabl SM. Основные направления и невостребованные аспекты в изучении шизофрении. В кн.: Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей (ред. русскяз. издания С.Н.Мосолов). London – New York: Taylor & Francis, 2004; с. 147–53.

С полной версией статьи можно ознакомиться на нашем сайте в Интернете: www.consilium-medicum.com

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Эффективность лечебного процесса у больных шизофренией, принимающих атипичные нейролептики: значение клинических особенностей заболевания, безопасности и переносимости терапии, терапевтического сотрудничества и микросоциальных факторов. Часть 2*

Д.С.Данилов

Клиника психиатрии им. С.С.Корсакова Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Результаты исследования (продолжение)

Факторы, влияющие на эффективность применения атипичных нейролептиков

При исследовании безопасности и переносимости антипсихотической терапии мы подробно не останавливались на определении частоты и анализе динамики нежелательных явлений (НЯ), развивающихся при ее проведении, поскольку эти данные подробно представлены в литературе. Отметим лишь, что их частота соответствовала результатам, полученным ранее. Ни у одного больного при оценке по шкале UKU не наблюдали побочных эффектов «тяжелой степени» (3 балла) длительностью более 10 дней. Это было связано со своевременной коррекцией терапии (изменение дозы нейролептика, назначение корректоров).

Основное внимание было сосредоточено на изучении влияния НЯ, развивающихся во время лечебного процесса, на его эффективность. НЯ могли значительно снижать ее из-за необходимости пересмотра схемы лечения врачом или из-за отказа от него больных. Во-первых, некоторые НЯ представляли определенного рода угрозу для somатического состояния больных. В этих случаях пересма-

тривать схему лечения приходилось по жизненным показаниям. Во-вторых, при развитии побочных эффектов больные могли испытывать той или иной степени дискомфорт, ухудшающий их общее состояние. Эти НЯ не представляли опасности для здоровья. Однако их появление иногда требовало пересмотра схемы лечения врачом по этическим соображениям или для поддержания терапевтического сотрудничества. В этих случаях эффективность лечебного процесса также снижалась из-за резкого ухудшения качества терапевтического сотрудничества (нарушение режима терапии больными, снижение доверия к врачу). В-третьих, побочные эффекты могли вызывать негативное отношение к лечению родственников больных, их вмешательству в процесс терапии, что становилось причиной отказа от нее.

Отмеченные в проведенном исследовании опасные для здоровья (жизни) осложнения развивались только на этапе купирующей терапии. Они были расценены как последствия типичных побочных эффектов нейролептиков, которые сами по себе угрозы не представляли. В обследованной выборке к ним относились пневмонии и колап-

* Часть 1 статьи см. в №1, 2010 г.

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

сы. Других осложнений, в том числе возникающих вследствие повышенной индивидуальной чувствительности (злокачественный нейролептический синдром, поражение крови, печени, сердца и др.), отмечено не было, возможно, из-за относительно небольшой численности обследованных больных.

Развитие пневмоний отмечено у 3,8% больных, принимавших клозапин. Им были назначены высокие дозы (более 400 мг/сут). Эти пациенты входили в группу больных шизофренией, протекающей в форме приступов, а их состояние характеризовалось развернутыми психозами с выраженным возбуждением и отказом от принятия медицинской помощи. Пневмонии развивались по аспирационно-гипостатическому механизму из-за аспирации слюны при выраженной гиперсаливации (2–3 балла по шкале UKU) и ограничения подвижности больных вследствие длительного медикаментозного сна. При приеме рисперидона, оланzapина, кветиапина или типичных нейролептиков развития пневмоний не отмечено. Статистически значимых различий между группами не выявлено, что могло быть связано с редкостью данного осложнения при относительной малочисленности изученной выборки.

Ортостатические коллапсы наблюдали у 6,7, 0,96, 2,1, 2,1 и 3,2% больных, принимавших клозапин, рисперидон, оланzapин, кветиапин и типичные нейролептики (зуклон-пентиксол) соответственно. Статистически значимых различий между группами не выявлено. Ортостатические обмороки наблюдали как при острых психозах, так и при обострениях вялотекущей или параноидной шизофрении, но во всех случаях при небольшой длительности заболевания и истории его лечения!

При развитии пневмоний и коллапсов терапию не отменяли, «смену» нейролептика не проводили. Осуществляя-

лось лишь временное (от нескольких дней до 2 нед) снижение его суточной дозы по жизненным показаниям, что было достаточно для ослабления гиперсаливации, седативного и гипотензивного действия. В дальнейшем дозы вновь повышали, но более медленно. Повторных осложнений не отмечено. Важно, что их развитие во многом было связано с недостаточным вниманием к состоянию больных медицинских работников, поскольку предвидеть их риск можно было заранее по жалобам пациентов или объективному наблюдению. Все случаи перечисленных осложнений завершились благоприятно, поскольку большинство пациентов были молоды и соматически здоровы. Можно предположить, что при сопутствующей соматической патологии или у пожилых больных описанные нежелательные явления протекали бы не столь безболезненно, на что ранее указывали ряд авторов [1–3]. По некоторым данным, примерно у половины пожилых больных, получающих клозапин в дозе 300 мг/сут, лечение приходится отменять [4]. Однако необходимо учитывать, что в пожилом возрасте потребность использования высоких доз нейролептиков и их быстрого повышения, при котором развитие осложнений наиболее вероятно, возникает редко. Это связано с тем, что у пожилых больных «активность» шизофрении обычно «затухает», сформировывается дефект, развивающиеся психозы отличаются «стертостью», бедностью аффективного компонента. Одновременно многие больные адаптируются к соматотропному действию нейролептиков при его длительном приеме.

Другим фактором, ограничивающим эффективность купирующей терапии, было появление у больных субъективного дискомфорта, вызванного плохой переносимостью нейролептиков. Он определялся типичными побочными эффектами. При лечении клозапином к нему отно-

атипичный нейролептик **АЗАЛЕПТИН®** Clozapine***

Различные формы шизофрении

- Острые психозы
- Хроническое течение
- Ремиссии различной структуры
- Манифестация шизофрении
- Лекарственная резистентность
- Психомоторное возбуждение
- Негативные расстройства и когнитивные нарушения
- Поздние нейролептические дискинезии
- Риск суицида

Маниакальные состояния различной структуры при биполярном расстройстве

Ажитированная и тревожная **депрессия**, депрессия с бредом, риск суицида при биполярном расстройстве (в комбинации с антидепрессантами)

Нарушения поведения при психопатиях и олигофрениях

Психозы при болезни Паркинсона и хорее Гентингтона

Высокопotentный нейролептик с наиболее широким спектром действия

Высокая эффективность при лечении различных вариантов острой и хронической продуктивной симптоматики. Ослабляет негативные расстройства

Препарат выбора при манифестации шизофрении, терапевтической резистентности и поздней дискинезии

Показан детям старше 5 лет

Минимальный риск неврологических нарушений

Не вызывает гиперпролактинемии

Идеальное соотношение
эффективность/переносимость
цена/качество



ТОЧКА ЗРЕНИЯ

сились повышенное слюноотделение, запоры, головокружение и сонливость; при приеме рисперидона – непроизвольные движения, заложенность носа и головокружение (обычно у пожилых больных или молодых женщин при вялом течении шизофрении); при лечении оланzapином – сонливость, головокружение, сухость во рту и запоры; при терапии кветиапином – сонливость и головокружения; при приеме традиционных нейролептиков – неконтролируемые движения, запоры, иногда головокружения. Негативное восприятие побочных эффектов свойственно всем больным, но его последствия были различны. При небольшой выраженности продуктивных расстройств (обычно у больных с сохранной критикой или хотя бы сознанием болезни) проведение рациональной психотерапии методами убеждения и косвенного внушения обычно позволяло в полном объеме сохранить терапевтическое сотрудничество. В случаях выраженной продуктивной симптоматики и отсутствия критики оно обычно нарушалось. Больные пытались активно противодействовать медицинской помощи, хотя в условиях стационара это было не столь значимо.

Особого внимания заслуживают случаи выраженного субъективного дискомфорта из-за индивидуальной непереносимости одного из нейролептиков. При этом варианте назначение даже небольших доз приводило к развитию выраженных побочных эффектов, причиняющих больным сильный дискомфорт. Таких больных было 1,2%. У 2 пациентов (рисперидон) наблюдали тяжелые формы острой дистонии (3 балла по шкале UKU). Ее развитие потребовало снижения дозы нейролептика по этическим соображениям, поскольку высокие дозы корректоров были малоэффективны. Психическое состояние этих больных характеризовалось «стертыми» обострениями, развившимися на фоне длительного течения шубообразной шизофрении с признаками перехода в непрерывный тип. У 2 больных (оланzapин) развилась выраженная акатизия (3 балла по шкале UKU). Эти случаи относились к вялотекущей шизофрении. У 1 больного параноидной шизофрении (кветиапин) наблюдали появление 2 твердых болезненных образований в области соска. В этом случае терапия была отменена, но не только из-за этого НЯ, а из-за низкой эффективности. Случай коллагсов, которые можно расценивать как повышенную индивидуальную чувствительность больных к гипотензивному эффекту, были рассмотрены ранее.

К более тяжелому варианту индивидуальной непереносимости относили случаи развития выраженных побочных эффектов при применении различных нейролептиков, т.е. психофармакотерапии в целом. У этих больных ее проведение было значительно затруднено, поскольку они испытывают сильнейший дискомфорт при приеме любых антипсихотических средств. В настоящем исследовании таких наблюдений не было. Однако индивидуальная непереносимость психофармакотерапии была установлена, по данным анамнеза, на этапе включения в исследование у 5 (1,2%) пациентов. В прошлом применение у них различных нейролептиков, даже в небольших дозах, вызывало развитие выраженных побочных эффектов, плохо поддающихся коррекции. Это приводило к формированию негативного отношения больных к приему лекарств и его прекращению в амбулаторных условиях. В рамках настоящего исследования всем больным был назначен кветиапин (исходя из данных литературы о благоприятном профиле его побочных эффектов). Терапия переносилась хорошо. При вялотекущей шизофрении она была успешной. У больного с параноидной формой эффективность лечения была невысокой, но оно было продолжено исходя из соображения: невысокая эффективность лечения более полезна, чем его полная неэффективность при отказе больного от приема лекарств (соотношение «польза/риск»).

В отдельную группу целесообразно выделить больных, у которых индивидуальная «непереносимость» проявлялась ухудшением психического состояния из-за необычной трактовки побочных эффектов. В данном случае необходимо отметить некоторую условность термина «непереносимость», поскольку она возникала вследствие индивидуальной «психопатологической переработки» субъективного дискомфорта. Таких больных было 2,3%. У 2 пациентов, страдающих параноидной шизофренией с ее длительным течением ближе к безремиссионному (клозапин), было восприятие терапии как «отравление организма». Эти высказывания в прямом смысле не свидетельствовали о бреде отравления, а скорее о бредоподобных фантазиях. Таким способом они выражали свое отношение к терапии как к «тяжелой», дискомфортной. Еще 4 больных (2 – клозапин, 2 – оланzapин) встраивали «нейролептический дискомфорт» в бредовую систему (сенсорный психический автоматизм, бред воздействия). У 4 больных (1 – рисперидон, 1 – оланzapин и 2 – галоперидол) с бредовой ипохондрией неприятные телесные ощущения, вызванные нейролептиками, встраивались в систему бреда. Во всех случаях усиление тяжести побочных эффектов приводило к ухудшению психического состояния больных, несмотря на проведение эффективной терапии.

Большинство случаев НЯ, вызывающих дискомфорт (за исключением гиперсаливации и гипотензии), не представляло опасности. Возможно, это объяснялось преобладанием в обследованной группе молодых соматически здоровых пациентов, тщательным контролем над их состоянием и рациональным подбором доз нейролептиков. Однако выраженный дискомфорт иногда требовал пересмотра схемы купирующей терапии по этическим соображениям с потерей ее эффективности. Кроме того, он мог влиять на отношение к ней больных. Это проявлялось снижением их доверия к врачу, появлением или усилением негативного отношения к лекарствам, попытками нарушения режима приема терапии. Последний фактор, впрочем, при стационарном лечении не играл важной роли, но имел большое значение, если терапию проводили амбулаторно. У некоторых больных дискомфорт, вызванный купирующей терапией, отражался на терапевтическом сотрудничестве в период последующего поддерживающего лечения. К этой категории относились больные с невысоким качеством сформированных ремиссий, особенно при их параноидном варианте в рамках различных форм заболевания, при преобладании в структуре состояния невротической ипохондрии или психопатоподобной симптоматики. У пациентов с высоким качеством ремиссий субъективный дискомфорт обычно в меньшей степени отражался на терапевтическом сотрудничестве при дальнейшем поддерживающем лечении. В этом отношении наиболее показательны случаи острых (вернее «острейших») психозов, при которых дискомфорт от приема нейролептиков в начале купирующей терапии резко усиливал негативизм, протест против лечения, нарушил доверие больных к врачу вплоть до полного отказа от общечения. Однако по мере ослабления психопатологической симптоматики, появления сознания болезни, а затем и критики наблюдали формирование полноценного терапевтического сотрудничества с высоким уровнем доверия и правильным соблюдением схемы приема лекарств.

В проведенном исследовании изменение схемы купирующей терапии при стойком субъективном дискомфорте ограничивалось снижением доз нейролептиков в течение первых 2–4 нед лечения. В дальнейшем тяжесть большинства субъективно неприятных явлений ослабевала самоизвестно. «Смены» нейролептиков не проводили. Число наблюдений снижения их доз было невелико и составило 6 (5,7%), 3 (2,9%), 5 (5,2%), 0 (0%) и 3 (9,7%) больных,

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

принимавших клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин и типичные средства (за исключением случаев снижения доз при пневмонии и коллапсах). Несмотря на то что при лечении клозапином и типичными нейролептиками число таких больных было несколько большим, чем при приеме других средств, эта разница достигала статистической значимости только по сравнению с группой больных, принимавших кветиапин ($p=0,03$ и $p=0,01$).

Общее число больных, у которых на этапе купирующей терапии по перечисленным причинам (осложнения, субъективный дискомфорт) было проведено снижение дозы нейролептика, было большим при лечении клозапином (19,8%) и типичными средствами (16,1%), меньшим – при приеме кветиапина (4,2%), рисперидона и оланзапина – 6,7 и 12,4%. Статистический анализ показал, что значение побочных эффектов в ограничении возможности проведения эффективного лечения убывает в следующем порядке: типичные нейролептики и клозапин – оланзапин – рисперидон и кветиапин.

При длительной поддерживающей терапии значение субъективного дискомфорта для успешности лечебного процесса значительно возрастало, поскольку контроль над приемом лекарств становился менее строгим. Содержание жалоб больных определялось спектрами основных побочных эффектов нейролептиков. Хотя при длительном лечении их тяжесть значительно уменьшалась из-за адаптации к ним или снижения дозы нейролептика, часть больных жаловалась на неприятные ощущения активнее, чем прежде. Это вызвано более «острым» восприятием ими тягостных явлений в условиях обычной жизни и ослаблением психотерапевтической поддержки медицинскими работниками из-за более редкого общения. У части больных при длительном лечении развивались «новые» НЯ, не наблюдавшиеся в период купирующей терапии или рассматривавшиеся при ее проведении как лечебный эффект. Это было связано либо с изменением психического состояния (например, лекарственная седация), либо с медленным, постепенным нарастанием побочных эффектов (например, увеличение массы тела), либо с возможностью их выявления только в условиях обычной жизни (например, нарушение сексуальной функции).

При поддерживающей терапии (как и при купирующей) степень страдания больных от побочных эффектов определялась не только их тяжестью, но и особенностями психического состояния. Чаще других на дискомфорт жаловались пациенты с невысоким качеством ремиссий, в структуре которых была выражена продуктивная симптоматика (особенно параноидный и психопатоподобный типы ремиссий, ипохондрическая симптоматика в структуре различных симптомокомплексов). Причем у таких больных интенсивность жалоб не всегда коррелировала с тяжестью НЯ. Даже незначительные проявления субъективного дискомфорта могли стать причиной нарушения терапевтического сотрудничества вплоть до полного отказа от приема лекарств. Например, «минимальные» побочные эффекты приводили к обрыву терапии больными с психопатоподобной симптоматикой. В этом случае субъективный дискомфорт часто выступал лишь предлогом, используемым пациентами для обоснования прекращения приема лекарств, тогда как причина этого заключалась в отсутствии у них критики к своему психическому состоянию или хотя бы ощущения его болезненности (сознание болезни). При ипохондрии незначительные побочные эффекты перерастали в интенсивное страдание, иногда с их «вплетением» в канву психопатологических переживаний. При качественных ремиссиях с восстановлением критики или при наличии сознания болезни субъективный дискомфорт влиял на терапевтическое сотрудничество в меньшей степени. Пациенты значительно ре-

же нарушили режим лечения. При этом необходимо учитывать, что при терапии клозапином гораздо чаще, чем при лечении другими нейролептиками, формировалась ремиссия высокого качества, в том числе при манифестиации шизофрении.

В ряде случаев дискомфорт от приема нейролептиков был связан с психологическим фактором в виде внешней или самостигматизации. Больные испытывали не физический, а психологический дискомфорт от изменений во внешнем виде, например от угревой сыпи, непроизвольных движений или пастозности лица. Стигматизация в связи с побочными эффектами была характерна для пациентов с высоким качеством ремиссий при незначительной выраженности продуктивных и негативных расстройств. Больные с выраженным изменениями личности обычно безразлично воспринимали перемену внешности.

При поддерживающей терапии побочные эффекты чаще развивались при приеме клозапина и оланзапина, реже – при лечении рисперидоном и кветиапином. Субъективный дискомфорт сильно влиял на терапевтическое сотрудничество, однако оно было связано с другими факторами, например с эффективностью лечения или отношением к нему родных. Поэтому нарушение режима приема лекарств обычно наблюдали при сочетании у одного больного нескольких «неблагоприятных» факторов. Например, высокая эффективность клозапина часто «нивелировала» субъективный дискомфорт от терапии. Напротив, дискомфорт при приеме оланзапина у многих больных «дополнялся» его низкой эффективностью, что приводило к более частому нарушению терапевтического сотрудничества. Показателен пример седативного действия, одинаково часто развивавшегося при длительном лечении клозапином и оланзапином. Больные, принимавшие клозапин, реже нарушили режим терапии, чем пациенты, лечившиеся оланзапином. В целом же на субъективный дискомфорт жаловалось 56 (70%), 24 (34,8%), 41 (61,2%) и 13 (61,9%) больных, принимавших клозапин, рисперидон, оланзапин и кветиапин. При лечении рисперидоном их число было меньше, чем при приеме клозапина ($\chi^2=18,48$, $p=0,0000$) и оланзапина ($\chi^2=9,5$, $p=0,002$). Прямой корреляции между переносимостью терапии и качеством соблюдения режима поддерживающей терапии не выявлено. Непереносимость терапии часто нивелировалась другими факторами.

Проведение эффективной психофармакотерапии в ряде случаев ограничивалось тем, что побочные эффекты, развивающиеся у больных, вызывали или усиливали негативное отношение к лечению их родственников. При купирующей терапии таких наблюдений было 4,4%. К побочным эффектам, чаще всего вызывающим протест родственников против лечения, относились непроизвольные движения, сильная сонливость и заторможенность, слюнотечение. Однако поскольку негативное отношение к лечению возникало у родственников определенного психологического типа, такую их реакцию могли вызвать даже незначительные жалобы. Обычно при изначальной претензионности членов семьи беседа, а также обсуждение значения и последствий НЯ успокаивали их. Иногда, несмотря на эти меры, родные активно вмешивались в процесс терапии или отказывались от ее проведения. В этих случаях приходилось активно пользоваться методами психообразования и рациональной психотерапии родных, в том числе с привлечением других врачей, что позволяло продолжить купирующую терапию во всех случаях. Однако в период дальнейшей поддерживающей терапии, когда контроль врача над ее проведением значительно ослабевал, негативное отношение к ней родных приводило к быстрому ее прекращению.

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Обобщение полученных данных позволяет предложить классификацию НЯ (побочных эффектов и осложнений), снижающих эффективность лечебного процесса у больных шизофренией (**см. таблицу**).

Одним из важнейших факторов, снижающих эффективность лечебного процесса у больных всеми формами шизофрении, было отсутствие терапевтического сотрудничества (комплаенса). Результаты этой части исследования были опубликованы нами ранее (Психиатрия и психофармакотерапия. 2008; 10 (3): 16–22).

Обсуждение

Данные проведенного исследования показывают, что безопасность нейролептической терапии довольно высока, это согласуется с мнением ряда авторов [5]. Хотя она сопровождается развитием осложнений (в проведенном исследовании – коллапсы, пневмонии), для молодых соматически здоровых пациентов это не представляет угрозы при своевременном принятии соответствующих мер. Важную роль в их развитии играет недостаточное внимание медицинских работников к состоянию больных. Статистически значимых различий по частоте развития осложнений при приеме клозапина, рисперидона, оланzapина, кветиапина и типичных нейролептиков в проведенном исследовании не выявлено, что, однако, можно связать с редкостью их возникновения. Ранее указывалось, что применение клозапина сопряжено с риском развития агранулоцитоза [5–7]. Однако проведенный нами анализ данных литературы и недавно опубликованные результаты собственного исследования [8] позволяют считать терапию более безопасной, чем это предполагалось ранее.

Проведенное исследование показало, что лечение клозапином переносится несколько хуже, чем другими ати-

ничными нейролептиками. Это проявляется большей частотой (и большей тяжестью, по данным литературы) побочных эффектов, не опасных для жизни, но вызывающих дискомфорт. В связи с худшей переносимостью клозапина лишь немногие психиатры предпочитают его другим средствам, о чем свидетельствует недавно проведенный опрос [9]. Худшая общая переносимость клозапина рассматривается в качестве одной из причин его отнесения к препаратам резерва [5–7, 10]. Наша позиция не соответствует этой точке зрения. Мы полагаем, что во многих случаях клозапин следует рассматривать в качестве нейролептика выбора. Это обосновывается следующими фактами:

1. По эффективности клозапин превосходит все другие нейролептики (наибольшее ослабление психопатологических расстройств, благоприятный лекарственный патоморфоз стереотипа течения болезни, формирование ремиссий наилучшего качества с максимально возможным восстановлением социальной адаптации и др.). Высокая эффективность лечения повышает успешность лечебного процесса (улучшение качества терапевтического сотрудничества), что значительно улучшает отдаленный прогноз.
2. Лечение клозапином значительно снижает риск смерти у больных шизофренией, в первую очередь за счет уменьшения вероятности суицида, которая может достигать 30%.
3. Терапия клозапином должна рассматриваться как более безопасная, чем это предполагалось ранее:
- высокая вероятность переоценки установленного риска агранулоцитоза (погрешности ранее полученных данных из-за влияния сопутствующих факторов и ретроспективной оценки причин агранулоцитоза);

Классификация НЯ, снижающих эффективность нейролептической терапии¹

Вид НЯ	Механизм ограничения эффективности терапии	Наблюдения в собственном исследовании
Опасные для здоровья осложнения Осложнения как последствие типичных побочных эффектов ²	Изменение схемы терапии по жизненным показаниям	Клозапин (пневмония, коллапс) Рисперидон (коллапс) Оланзапин (коллапс) Кветиапин (коллапс) Зуклопентиксол (коллапс)
Редкие «самостоятельные» осложнения нейролептической терапии, возникающие по типу «гиперчувствительности»		Нет собственных наблюдений. В литературе описаны случаи поражения сердца, печени, системы крови и других органов
Побочные эффекты, вызывающие дискомфорт Типичные побочные эффекты различной тяжести ³	Изменение схемы терапии по этическим соображениям или для поддержания терапевтического сотрудничества	Побочные эффекты, характерные для каждого из нейролептиков
Выраженная индивидуальная непереносимость одного или нескольких нейролептиков в виде типичных побочных эффектов ³		Клозапин (пневмония, коллапс) Рисперидон (коллапс, дистония) Оланзапин (коллапс, акатизия) Кветиапин (коллапс, гинекомастия) Зуклопентиксол (коллапс)
Индивидуальная «непереносимость» в виде ухудшения психического состояния из-за необычной трактовки больными побочных эффектов, их «вплетения» в психопатологические переживания ⁴		Клозапин Рисперидон Оланзапин Галоперидол
Побочные эффекты, вызывающие негативное отношение к терапии родственников Различные НЯ, особенно проявляющиеся во внешнем виде	Изменение терапии по настоюанию родственников или для поддержания терапевтического сотрудничества	Клозапин Рисперидон Оланзапин Галоперидол

¹ В исключительных случаях побочные эффекты способствуют повышению качества терапевтического сотрудничества.

² Риск зависит от величины дозы нейролептика, скорости ее повышения и тщательности наблюдения за состоянием больного.

³ Снижение эффективности терапии наиболее вероятно при амбулаторном лечении у больных с невысоким качеством ремиссий, особенно при их параноидном варианте, и психопатоподобной симптоматике и ипохондрии в рамках вялотекущего процесса и в структуре ремиссий при других формах шизофрении.

⁴ Наиболее вероятно при хроническом бреде, в том числе воздействия и ипохондрического содержания, сенсорных психических автоматизмах.

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

- общая сопоставимость частоты опасных осложнений при терапии клозапином и традиционными нейролептиками (риск злокачественного нейролептического синдрома и агранулоцитоза, развивающихся при применении многих типичных нейролептиков, никогда не рассматривался в качестве причины ограничения их широкого применения);
- отсутствие данных сравнения значения побочных эффектов и осложнений при терапии клозапином и другими атипичными нейролептиками (одним из неблагоприятных последствий применения атипичных нейролептиков нового поколения считается повышение риска развития хронических соматических заболеваний и смертности, связанной с ними).

Значение различных факторов, влияющих на эффективность лечебного процесса, наиболее велико при длительном амбулаторном приеме нейролептиков. Терапия, которая была эффективной при стационарном лечении, зачастую безуспешна в амбулаторных условиях. Состояние большинства больных ухудшается в течение первых 3 лет после выписки из стационара, особенно в течение 1-го года. Главной причиной этого является низкое качество терапевтического сотрудничества. Представленное наблюдение согласуется с данными, полученными ранее некоторыми авторами [11, 12]. Интересным является сравнение наших результатов с данными исследований, проведенных до широкого внедрения нейролептиков в клиническую практику, т.е. в период, когда поддерживающую терапию еще не проводили. Они также свидетельствовали о том, что риск рецидивов наиболее высок в течение первых 3 лет после начала формирования ремиссии [13–16]. Это еще раз доказывает выявленную нами взаимосвязь повторных обострений шизофрении и погрешностей приема поддерживающей терапии (низкое качество терапевтического сотрудничества).

Большое значение имеют полученные в нашем исследовании данные о различии качества терапевтического сотрудничества при применении атипичных нейролептиков и как следствие различной частоте обострений шизофрении. Хотя терапевтическое сотрудничество формируется под влиянием многих факторов, одну из ведущих ролей играет качество ремиссии. Применение при купирующей и поддерживающей терапии нейролептиков высокой мощности (клозапин) приводит к формированию ремиссий наиболее высокого качества, чаще достигается критическое отношение больных к своему состоянию или сознание его болезненности. Как следствие они лучше осознают необходимость лечения и реже нарушают режим его приема. Длительная терапия клозапином в этом случае более эффективна. Применение при обострениях шизофрении (особенно непрерывной параноидной и приступообразной) нейролептиков с низким антипсихотическим потенциалом (рисперидон, оланzapин) приводит к формированию ремиссий худшего качества. Больные быстро прекращают лечение. Риск рецидивирования у них очень высок. Интересно сопоставление этих данных с результатами исследований особенностей динамики эндогенного процесса в первые годы применения низкопотентного нейролептика хлорпромазина, когда его отмену производили сразу после отзыва острого проявления психоза, а поддерживающую терапию не проводили. При таком лечении отмечено увеличение частоты повторных обострений по сравнению с больными, лечившимися непсихофармакологическими методами [3, 15, 17], при которых психоз обрывается самостоятельно по «внутренним» механизмам его течения (терапия сном) либо из-за высокоэффективного шокового воздействия (инсулиновые шоки, электросудорожная терапия). Подобным образом применение атипичных нейролептиков невысокой мощно-

сти (рисперидон, оланzapин) при обострениях наиболее активно текущих форм шизофрении приводит лишь к «раскачиванию» состояния больного из психоза в неглубокую ремиссию и обратно. Выписка из стационара после стихания наиболее острых проявлений психоза, но при отсутствии качественной ремиссии (недолечивание) приводит к раннему отказу больных от лечения и быстрому рецидивированию, поскольку активность болезненного процесса в этот период еще высока, а сдерживающие ее факторы отсутствуют. Течение эндогенного процесса при таком лечении даже может быть более неблагоприятным, чем при нелеченой болезни.

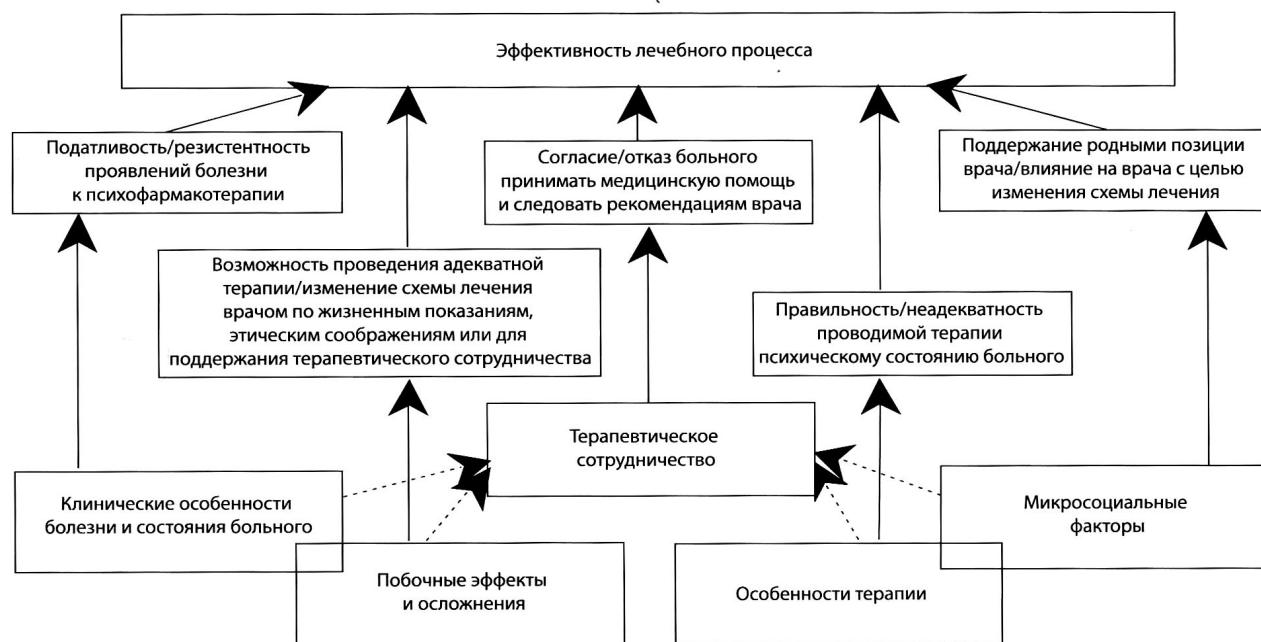
Результаты проведенного исследования свидетельствуют об отсутствии различия качества терапевтического сотрудничества при лечении традиционными и атипичными нейролептиками, что связано с их сопоставимой переносимостью. Больные, принимающие атипичные нейролептики, значительно реже страдают от заторможенности, непроизвольных движений и других побочных эффектов, характерных для традиционных средств. Однако у них часто развиваются метаболические, эндокринные и некоторые другие нарушения, доставляющие физическое или психологическое страдание, приводящие к изменениям внешности. Эти данные не соответствуют широко распространенному мнению о более высоком качестве терапевтического сотрудничества при лечении атипичными нейролептиками.

Особого обсуждения заслуживает вопрос значения микросоциальных факторов (роль семьи) в формировании терапевтического поведения больных шизофренией. Ранее ему был посвящен целый ряд исследований, однако единой точки зрения не сформировано. Наши данные свидетельствуют, что семейный фактор играет одну из решающих ролей в формировании различных моделей терапевтического поведения больных шизофренией. Установлено значение семейного положения, отношения родственников к проводимой терапии, их заинтересованности в ее успехе, активности их участия в лечебном процессе. Семья или близкое окружение может способствовать оптимизации терапевтического сотрудничества или приводить к его разрушению. Новизну имеют данные о феномене «выгорания» родственников при длительном лечении больных, снижении их заинтересованности в его успехе.

В заключение необходимо подчеркнуть, что выявленные различия эффективности атипичных нейролептиков определялись многими факторами: клиническими особенностями заболевания и психического состояния больных, безопасностью и переносимостью лечения, качеством терапевтического сотрудничества, заинтересованностью в успехе лечения и активностью участия в нем родственников больных. Эффективность купирующей терапии, проводимой обычно в стационаре, зависела главным образом от клинических особенностей патологического процесса. На эффективность лечения на этом этапе также влияла его безопасность и переносимость. Значение других факторов было незначительным, поскольку больные не могли самостоятельно контролировать режим приема лекарств, а родственники имели лишь ограниченную возможность вмешиваться в процесс лечения. При проведении длительной амбулаторной терапии роль этих факторов значительно возрастила. В связи с этим правомерно разграничение понятий «эффективность нейролептика», которая определяется его мощностью и спектром антипсихотического действия, и «эффективность терапии (лечебного процесса)», которая зависит от целого комплекса факторов. Обобщение полученных данных позволяет предложить схему зависимости эффективности лечебного процесса от различных факторов с учетом их взаимо-

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Схема зависимости эффективности лечебного процесса от различных факторов с учетом их взаимосвязи (многофакторная модель эффективности лечебного процесса)¹.



¹ В представленной схеме не учтен фактор качества организации психиатрической помощи, так как этот вопрос в настоящем исследовании не изучался.

связи (многофакторная модель эффективности лечебного процесса) (**см. рисунок**).

Выводы

1. Эффективность терапии шизофрении зависит от многих факторов. Правомерно разграничение понятий «эффективность нейролептика» (определяется соотношением его мощности, спектра антипсихотического действия и клинических особенностей заболевания) и «эффективность лечебного процесса» (зависит от клинических особенностей заболевания, переносимости и безопасности терапии, качества терапевтического сотрудничества, заинтересованности и участия в лечении близкого окружения больного).
2. Эффективность атипичных нейролептиков значительно отличается при различных формах и вариантах течения шизофрении, разных симптомокомплексах, на различных этапах эндогенного процесса (обострение–ремиссия, манифестация–активное течение–дефект).
3. При обострениях параноидной шизофрении и шизофрении, протекающей приступообразно, эффективность нейролептиков (степень ослабления продуктивных расстройств, число больных со значительным улучшением состояния, скорость наступления терапевтического эффекта) убывает в ряду: клозапин → (высокопотентные типичные) → рисперидон и оланzapин → кветиапин (практически неэффективен); при вялотекущей шизофрении – в ряду: клозапин → кветиапин → оланzapин → рисперидон.
4. Спектр действия клозапина наиболее широк (симптомокомплексы различной структуры на различных этапах течения болезни – от ее манифестации до дефекта). Рисперидон и оланzapин наиболее эффективны при параноидальном синдроме в рамках манифестации непрерывной шизофрении; при неразвернутых острых психозах (бредовое настроение и восприятие) и подострых приступах без выраженных нарушений стройности мышления на этапе «выгорания» шизофрении. К предикторам высокой эффективности кветиапина и оланзапина при вялотекущей шизофрении относятся навязчивости, деперсонализация и небредовая ипохондрия в сочетании с тревогой или субдепрессией. Оланzapин эффективен при двигательных навязчивостях, приближающихся к кататоническим стереотипиям. Специфичность действия рисперидона при вялотекущей шизофрении наиболее узка и ограничивается неврозоподобной симптоматикой при небольшой длительности болезни.
5. После отзвучания обострений различных форм шизофрении длительная терапия приводит к дальнейшему улучшению состояния больных. Оно проявляется ослаблением «остаточной» продуктивной, вторичной негативной и «эндореактивной» симптоматики. Окончательное формирование структуры ремиссии (структуре дефекта), максимальное восстановление социальной адаптации происходит спустя полгода – год.
6. При шизофрении, протекающей приступообразно, эффективность терапии убывает в ряду: клозапин → оланzapин → рисперидон. При вялотекущей шизофрении длительное применение атипичных нейролептиков приводит к сопоставимому ослаблению остаточных продуктивных расстройств; при лечении негативной симптоматики эффективность терапии убывает в ряду: клозапин → оланzapин и кветиапин → рисперидон. При манифестации различных форм шизофрении длительная терапия клозапином приводит к значительному ослаблению психопатологических расстройств вплоть до доболезненного уровня, а при непрерывной параноидной шизофрении способствует переходу ее течения из непрерывного в условно приступообразное.
7. Длительная терапия атипичными нейролептиками вносит значительные особенности в структуру лекарственных ремиссий. Применение клозапина в наибольшей степени способствует «отщеплению» продуктивной симптоматики (апатический тип ремиссий). Наиболее благоприятный вариант ремиссий при терапии рисперидоном характеризуется сочетанием симптомов простого дефицита и повышенной истощаемости с аффективными и ипохондрическими включениями (астенический вариант).

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

8. Эффективность амбулаторной терапии зависит от качества терапевтического сотрудничества. У большинства больных оно остается несформированным или нарушается в процессе лечения («ранний» и «поздний» нонкомплаенс). На его формирование влияют многие факторы (тяжелость психического состояния, особенности терапии, ее безопасность и переносимость, участие семьи в лечебном процессе). Их значение различается на ранних и отдаленных этапах ремиссии. Влияние одних факторов может нивелироваться за счет других.
9. Особенности психического состояния и нейролептической терапии вносят значительные корректиры в качество терапевтического сотрудничества, что проявляется различной частотой повторных обострений шизофрении. При непрерывной параноидной шизофрении и шизофрении, протекающей приступообразно, их частота возрастает при применении нейролептиков в ряду: клозапин → высокопotentные типичные → оланzapин → рисперидон; при вялотекущей шизофрении – в ряду: рисперидон, оланzapин и кветиапин → клозапин.
10. Эффективность лечения зависит от его переносимости и безопасности. Она снижается из-за необходимости пересмотра схемы лечения врачом (по жизненным показаниям, этическим соображениям или для поддержания терапевтического сотрудничества) или нарушения режима терапии больным без согласия врача (из-за субъективной тягостности состояния). При купирующей и поддерживающей терапии значение побочных эффектов для ограничения ее эффективности убывает в ряду: высокопotentные типичные нейролептики и клозапин → оланzapин → рисперидон → кветиапин.
11. Купирующая терапия атипичными нейролептиками относительно безопасна. Редкие осложнения (пневмонии, коллапсы) не представляют угрозы для молодых соматически здоровых пациентов при условии своевременного принятия соответствующих мер. Терапия клозапином более безопасна, чем это предполагалось ранее.
12. Значение побочных эффектов для формирования терапевтического сотрудничества определяется тяжестью психического состояния больного. Субъективный дискомфорт наиболее остро воспринимают больные с невысоким качеством ремиссий (психотическая, психопатоподобная, ипохондрическая симптоматика с отсутствием критики или сознания болезни). При ремиссиях высокого качества плохая переносимость терапии влияет на терапевтическое сотрудничество в меньшей степени.
13. Эффективность лечения и качество терапевтического сотрудничества зависят от особенностей семейного положения больного, отношения родственников к проводимой терапии, их заинтересованности в ее успехе, активности их участия в лечебном процессе. Семья или близкое окружение может способствовать формированию терапевтического сотрудничества или приводить к его разрушению.
14. Полученные данные свидетельствуют о правомерности формулирования принципа дифференциированного применения атипичных нейролептиков при лечении шизофрении.

*Список литературы можно посмотреть на нашем сайте
в Интернете: www.consilium-medicum.com*