

ПСИХОФАРМАКО- ТЕРАПИЯ

УДК 616.89-008.441-058.56

ББК Р645.090-52

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ПРИ- МЕНЕНИЕ АТИПИЧНЫХ НЕЙРО- ЛЕПТИКОВ У БОЛЬНЫХ ШИ- ЗОФРЕНИЕЙ В ПЕРИОД РЕМИС- СИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИ- ТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

Данилов Д. С.¹

Клиника психиатрии им. С. С. Корсакова
ГУО ВПО Первый Московский государственный
университет им. И. М. Сеченова
119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 9

Приведены результаты сравнительного исследования эффективности атипичных нейролептиков при длительной поддерживающей терапии в период ремиссии у больных основными формами шизофрении (шубообразная и рекуррентная, непрерывная параноидная, вялотекущая). Установлены различия противорецидивной эффективности клозапина, рисперидона, оланzapина и кветиапина. Проведено сравнение динамики состояния больных и качества ремиссий при приеме этих нейролептиков. Предложены основные принципы дифференцированного подхода к их применению в зависимости от клинических особенностей заболевания. **Ключевые слова:** шизофрения, ремиссия, поддерживающая терапия, атипичные нейролептики, клозапин, рисперидон, оланzapин, кветиапин, традиционные нейролептики, выбор терапии.

A DIFFERENTIATED USAGE OF ATYPICAL NEUROLEPTICS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA IN A PERIOD OF REMISSION (RESULTS OF COMPARATIVE RESEARCH). Daniilov D. S. S. S. Korsakov Psychiatric Clinic, Department of Psychiatry and Medical Psychology of I. M. Sechenov 1st Moscow State Medical University. 119021, Moscow Rossolimo ap. 11 b. 9. There given a comparative research of efficiency of atypical neuroleptics upon long supporting therapy in the period of remission in patients with various forms of schizophrenia (intermittent, recurrent, continuous paranoid, sluggish schizophrenia). The differences of anti relapse efficiency of clozapine, risperidone, olanzapine and quetiapine have been established. The comparison of dynamics of patients' state and remission quality when taking these neuroleptics has been specified. Basic principles of a differential approach to its usage depending on clinical peculiarities of disease have been offered. **Key words:** schizophrenia, remission, supporting therapy, atypical neuroleptics, clozapine, risperidone, olanzapine, quetiapine, traditional neuroleptics, choice of therapy. Daniilov D. S., candidate of medical sciences, tel (499)-255-30-81, e-mail: clinica2001@inbox.ru

Введение. Современные стандарты лечения шизофрении предполагают необходимость

дифференцированного применения антипсихотических средств. Однако многие из них основываются на упрощенном подходе, который вытекает из представления о равной эффективности всех нейролептиков и их различии лишь по безопасности и переносимости [1—5]. На этом основании выделяются нейролептики выбора (атипичные антипсихотические средства), нейролептики второго ряда (традиционные антипсихотические средства) и нейролептики резерва (клозапин) [6—10]. Основная идея представленной схемы, по мнению ее авторов, заключается в том, что для нейролептиков выбора характерно идеальное соотношение «эффективность/переносимость», тогда как у нейролептиков второго ряда и резерва этот показатель менее оптимален. Несмотря на всю привлекательность этой концепции, она имеет ряд серьезных недостатков. Они связаны со «спорностью» некоторых теоретических данных, которые стали основой для ее разработки, и с определенными трудностями ее применения в клинической практике. Например, все чаще высказывается мнение о «предварительности» результатов исследований, свидетельствующих о высокой эффективности атипичных нейролептиков [11—15]. При их приеме часто развиваются побочные эффекты, которые могут представлять серьезную угрозу для здоровья пациентов, значительно ухудшают качество жизни, приводят к стигматизации и несоблюдению медицинских рекомендаций [16—20].

До сих пор не определены профили избирательного антипсихотического эффекта атипичных нейролептиков. Не проведено их сопоставление для различных атипичных и типичных антипсихотических средств. Все это значительно затрудняет возможность дифференцированного выбора терапии. Настоящее исследование является одним из этапов проводимой нами работы, направленной на изучение эффективности атипичных нейролептиков при лечении шизофрении и предложении новой дифференцированной схемы терапии. Его цель состояла в сравнении противорецидивной эффективности, качества и структуры ремиссий при проведении длительной поддерживающей терапии шизофрении клозапином, рисперидоном, оланзапином, кветиапином и высокопotentными типичными нейролептиками.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 267 пациентов. Все они включались в исследование непосредственно после завершения купирующей терапии. Выборку составили 228 мужчин (85,4 %) и 39 женщин (14,6 %). Из них 97 больных (36,3 %) страдали непрерывной параноидной шизофренией (НПШ) — F20.00, F22.0; 85 пациентов (31,85 %) — шизофренией, протекающей приступообразно (ШПП) — F20.01, F20.02, F20.03, F20.22, F20.23, F25, F23;

¹ Данилов Дмитрий Сергеевич, к.м.н., руководитель отд. клиники психиатрии им. С. С. Корсакова 1-го МГМУ. Тел. (499)-255-30-81, e-mail: clinica2001@inbox.ru

85 больных (31,85 %) – вялотекущей шизофренией (ВШ) – F21.3, F21.4. Их состояние соответствовало лекарственным ремиссиям различного 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 случая (23,6 %) манифестации эндогенного процесса. Все больные были разделены на 5 групп (табл. 1).

**Таблица 1
Характеристика длительной поддерживающей терапии, проводимой в обследованных группах больных (число больных, нейролептику и их средние дозы)**

Группы				
1-я (80 больных)	2-я (69 больных)	3-я (67 больных)	4-я (21 больной)	5-я (30 больных)
Наименование препарата, мг/сут				
Клозапин 3,5 199,3	Рисперидон 15,3	Оланзапин 229,8	Кветиапин	Галоперидол 20,0 Трифлуоперазин 20,8 Галоперидол деканоат 150 мг/2–4нед Флуфеназин деканоат 50 мг/2нед Зуклонентиксол деканоат 200 мг/2нед

Примечание. Применялись препараты: азапептин, рисполепт, рисполепт-конста, сперидан, торендо, зипрекса, сероквель, галоперидол, галоперидол-деканоат, трифтазин, модитен-депо, клопиксол, клопиксол-депо.

Первые 3 группы были сопоставимы по численности, распределению форм шизофрении, по соотношению «манифестация/активное течение/дефект». В 4-ю группу вошли только пациенты с ВШ. 5-ю группу составили больные НПШ. Всем больным назначалась поддерживающая терапия клозапином, рисперидоном, оланzapином, кветиапином или традиционными нейролептиками. Пациенты продолжали принимать те нейролептики, которыми проводилась предшествующая купирующая терапия.

Обследование больных проводилось комплексно с использованием традиционных способов оценки состояния (клинический метод) и методов, основанных на принципах доказательной медицины (стандартизированные шкалы – PANSS). Длительность наблюдения составила 3 года. Развитие при приеме поддерживающей терапии обострения болезни рассматривалось в качестве критерия исключения из дальнейшего наблюдения. Статистический анализ полученных данных проводился при помощи методов параметрической (расчет 95 % доверительного интервала) и непараметрической (χ^2 , метод Фишера) статистики.

Результаты. При оценке частоты обострений между группами были выявлены значи-

тельные различия, что наиболее ярко прослеживалось при динамическом сравнении противорецидивной эффективности терапии при отдельных формах шизофрении. При НПШ наибольшая длительность ремиссий достигалась при приеме клозапина, особенно на ранних сроках амбулаторного лечения (табл. 2).

**Таблица 2
Количество обострений у больных различными формами шизофрении по группам в динамике**

Период наблюдения	Клозапин	Рисперидон	Оланзапин	Кветиапин	Типичные
<i>Непрерывная параноидная шизофрения:</i>					
6 месяцев	2 (7,4%) ^{1,2}	8 (40%)	10 (50%)	—	9 (30%)
	клозапин < рисперидон ($p=0,01$, метод Фишера)	клозапин < оланзапин ($p=0,002$, метод Фишера)	клозапин < типичные ($p=0,04$, метод Фишера)		
12 месяцев	2 (8%)	11 (91,7%)	7 (70%)	—	10 (47,6%)
	клозапин < рисперидон ($p=0,0000$, метод Фишера)	клозапин < оланзапин ($p=0,0005$, метод Фишера)	клозапин < типичные ($p=0,006$, метод Фишера)	типичные < рисперидон ($p=0,02$, метод Фишера)	
18 месяцев	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	—	5 (45,5%)
	клозапин < рисперидон ($p=0,04$, метод Фишера)	клозапин < типичные ($p=0,002$, метод Фишера)			
24 месяца	3 (13%)	—	1 (33,3%)	—	1 (16,7%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено				
30 месяцев	7 (35%)	—	1 (50%)	—	1 (20%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено				
36 месяцев	4 (30,8%)	—	0 (0%)	—	0 (0%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено				
Обострения	18 (66,7%) ³	20 (100%)	19 (95%)	—	26 (86,7%)
	клозапин < рисперидон ($p=0,006$, метод Фишера)	клозапин < оланзапин ($p=0,03$, метод Фишера)			
Без обострений	9 (33,3%) ³	0 (0%)	1 (5%)	—	4 (13,3%)
	статистическая значимость различий соответствует предыдущей строке				
<i>Шубообразная и реккурентная шизофрения:</i>					
6 месяцев	0 (0%) ²	5 (17,2%)	7 (28%)	—	—
	клозапин < рисперидон ($p=0,02$, метод Фишера)	клозапин < оланзапин ($p=0,002$, метод Фишера)			
12 месяцев	1 (3,2%)	7 (29,2%)	10 (55,6%)	—	—
	клозапин < рисперидон ($p=0,02$, метод Фишера)	клозапин < оланзапин ($p=0,0000$, метод Фишера)			
18 месяцев	1 (3,3%)	1 (5,9%)	1 (12,5%)	—	—
	статистически значимых различий между группами не выявлено				
24 месяца	2 (6,9%)	1 (6,3%)	1 (14,3%)	—	—
	статистически значимых различий между группами не выявлено				
30 месяцев	4 (14,8%)	8 (53,3%)	3 (50%)	—	—
	клозапин < рисперидон ($p=0,01$, метод Фишера)				
36 месяцев	6 (26,1%)	7 (100%)	3 (100%)	—	—
	клозапин < рисперидон ($p=0,0008$, метод Фишера)	клозапин < оланзапин ($p=0,03$, метод Фишера)			
Обострения	14 (45,2%) ³	29 (100%)	25 (100%)	—	—
	клозапин < рисперидон ($p=0,0000$, метод Фишера)	клозапин < оланзапин ($p=0,0000$, метод Фишера)			
Без обострений	17 (54,8%) ³	0 (0%)	0 (0%)	—	—
	статистическая значимость различий соответствует предыдущей строке				
<i>Вялотекущая шизофрения:</i>					
6 месяцев	6 (27,3%) ²	5 (25%)	3 (13,6%)	3 (14,3%)	—
	статистически значимых различий между группами не выявлено				
12 месяцев	6 (37,5%)	1 (6,7%)	3 (15,8%)	5 (27,8%)	—
	статистически значимых различий между группами не выявлено				

18 месяцев	1 (10%)	1 (7,1%)	1 (6,3%)	0 (0%)	—
статистически значимых различий между группами не выявлено					
24 месяца	1 (11,1%)	1 (7,7%)	1 (6,7%)	1 (7,7%)	—
статистически значимых различий между группами не выявлено					
30 месяцев	0 (0%)	1 (8,3%)	2 (14,3%)	0 (0%)	—
статистически значимых различий между группами не выявлено					
36 месяцев	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)	—
статистически значимых различий между группами не выявлено					
Обострения	14 (63,6%) ³	9 (45%)	10 (45,5%)	10 (47,6%)	—
статистически значимых различий между группами не выявлено					
Без обострений	8 (36,4%) ³	11 (55%)	12 (54,5%)	11 (52,4%)	—
статистическая значимость различий соответствует предыдущей строке					
Манифестация шизофрении					
Параноидная	1 (16,7%)⁴	6 (100%)	5 (100%)	—	3 (60%)
клозапин < рисперидон ($p=0,02$, метод Фишера) клозапин < оланzapин ($p=0,02$, метод Фишера)					
В виде приступов	2 (28,6%)	6 (100%)	5 (100%)	—	—
клозапин < рисперидон ($p=0,02$, метод Фишера) клозапин < оланzapин ($p=0,03$, метод Фишера)					
Вялотекущая	3 (42,9%)	2 (33,3%)	2 (40%)	1 (20%)	—
статистически значимых различий между группами не выявлено					
Обострения	6 (30%)⁵	14 (77,8%)	12 (80%)	1 (20%)	3 (60%)
клозапин < рисперидон ($p=0,004$, метод Фишера) клозапин < оланzapин ($p=0,006$, метод Фишера)					
Без обострений	14 (70%)	4 (22,2%)	3 (20%)	4 (80%)	2 (40%)
статистическая значимость различий соответствует предыдущей строке					

Примечание. 1 – Полужирным шрифтом выделены показатели наименьшего числа обострений, для которых выявлены статистически значимые различия. 2 – Представлен % от числа больных, продолжающих принимать участие в исследовании (на момент предыдущего осмотра). В статье при описании противорецидивной эффективности терапии шизофрении, протекающей приступообразно, и вялотекущей шизофрении приведено количество обострений (%) от первоначального числа больных каждой группы. 3 – Представлен % от исходного числа больных. 4 – Представлен % от исходного числа больных с манифестацией каждой формы шизофрении (параноидная, в виде приступов, вялотекущая). 5 – Представлен % от исходного числа больных с манифестацией шизофрении в каждой группе (клозапин, рисперидон, оланzapин, квептиапин, типичные).

Эффективность рисперидона и оланzapина была примерно сопоставимой. Применение высокопотентных типичных нейролептиков чаще приводило к формированию длительных ремиссий, чем назначение рисперидона. Статистически значимые различия между группами были выявлены в течение первых 18 месяцев наблюдения. Группа больных, принимавших рисперидон, через 18 месяцев наблюдения была полностью исключена из сравнения из-за ухудшения состояния во всех случаях. Примечательно, что наибольшее число обострений при приеме клозапина приходилось на отдаленные этапы ремиссии (3-й год наблюдения), тогда как при лечении другими нейролептиками состояние больных обычно ухудшалось в течение 1 года. Это означает, что длительность ремиссий при приеме клозапина была значитель-

но выше, чем при лечении рисперидоном, оланzapином и типичными средствами, что было связано с более высоким качеством ремиссий и лучшим соблюдением больными режима терапии. За весь период наблюдения частота обострений составила 66,7, 100,0, 95,0 и 86,7 % соответственно обследованным группам. Интересно, что общее число обострений при сравнении групп больных, принимавших клозапин и типичные нейролептики, а также типичные нейролептики и рисперидон, было сопоставимым. Однако это не означает равную эффективность этих средств, поскольку статистически значимые различия между группами были выявлены в процессе наблюдения.

Клиническое наблюдение и статистическая обработка полученных данных свидетельствуют, что при ШПП (шубообразная и рекуррентная) наиболее длительные ремиссии также формировались при приеме клозапина (табл. 2). При терапии рисперидоном и оланзапином ремиссии были менее устойчивыми. За 3-летний период состояние ухудшилось у всех пациентов, принимавших рисперидон и оланзапин, что значительно превышало количество обострений при приеме клозапина (45,2 %). Примечательно, что при лечении клозапином наибольшее количество рецидивов наблюдалось на поздних сроках ремиссии (в течение 3 лет) обычно из-за появления у больных убежденности в выздоровлении. При приеме других нейролептиков максимальное число обострений отмечалось в течение 1 года после выписки больных из стационара. Это было связано с более низким качеством сформированных ремиссий в этих группах, а значит, с более слабым осознанием пациентами болезненности своего состояния и несоблюдением режима приема лекарств.

При ВШ, в отличие от ее других форм, частота обострений в течение всего периода наблюдения во всех группах была сопоставимой (табл. 2). Их частота была максимальной в течение 1 года, а затем снижалась. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между группами, обращает внимание меньшая длительность ремиссий у больных, которые принимали клозапин, и высокая частота обострений в этой группе в течение 1 года амбулаторной терапии. Необходимо подчеркнуть, что эта закономерность не отражала силу «истинной» противорецидивной эффективности клозапина, а было связано с субъективным отношением пациентов к такой терапии. Больные вялотекущей шизофренией, особенно при преобладании ипохондрической и психопатоподобной симптоматики, субъективно тяжело воспринимали даже легкие побочные эффекты, часто развивающиеся при приеме клозапина, нарушили режим терапии, что приводило

к ухудшению их состояния. При приеме других нейролептиков субъективно тягостные побочные эффекты были менее выражены, как следствие – пациенты лучше выполняли назначения врача. Это наблюдение свидетельствует о необходимости противопоставления понятий «эффективность лечебного процесса» («эффективность лечения»), которая зависит от целого комплекса факторов, и «эффективность нейролептика», которая отражает мощность антипсихотического эффекта и его спектр.

Сравнение длительности ремиссий у больных с манифестацией шизофрении свидетельствует о наибольшей эффективности клозапина. Рецидивы при лечении другими нейролептиками развивались значительно чаще (табл. 2). За весь период наблюдения обострения болезни наблюдались лишь у каждого третьего больного, принимавшего клозапин, тогда как при лечении рисперидоном и оланзапином они развивались в 77,8 и 80,0 % случаев. Сравнение общего числа обострений у пациентов, которым была рекомендована терапия кветиапином и типичными нейролептиками, не проводилось, поскольку эти данные были бы нерепрезентативны, так как эти группы состояли только из больных ВШ и НПШ. Однако подобное сравнение было проведено между больными с манифестацией различных форм шизофрении.

Прием клозапина при манифестации НПШ обеспечивал формирование ремиссий длительностью более 3 лет у 83,3 % больных. Напротив, за этот период обострения развивались во всех случаях приема рисперидона и оланзапина. Между группами были выявлены статистически значимые различия. При приеме типичных нейролептиков состояние больных ухудшалось чаще (60,0 %), чем при лечении клозапином (16,7 %), и реже, чем при терапии рисперидоном (100,0 %) и оланзапином (100,0 %), но без статистически значимой разницы. При манифестации ШПГ длительность ремиссий у всех больных, принимавших рисперидон и оланзапин, не превышала 3 лет. При лечении клозапином таких больных было значительно меньше – 28,6 %. Между группами выявлены статистически значимые различия. При манифестации ВШ количество обострений в течение 3 лет было сопоставимым во всех группах.

Эффективность поддерживающей терапии зависела не только от особенностей лечения, но и от особенностей патологического процесса. Это доказывалось тем, что на ранних сроках ремиссии обострения НПШ и ВШ развивались чаще, чем при ее приступообразном течении (табл. 3).

Это было связано с более тяжелым протеканием непрерывных форм по сравнению с приступообразными (худшее качество ремиссий, меньшее осознание пациентами болезненности

состояния, большая распространенность отсутствия терапевтического сотрудничества). При шубообразной и рекуррентной формах шизофрении большинство обострений развивалось на отдаленных этапах ремиссии (3 года наблюдения).

Таблица 3
Общее количество обострений у больных
с различными формами шизофрении

Периоды наблюдения	Параноидная	В виде приступов	Вялотекущая
12 месяцев	59 (71,1 %)^{1,2}	30 (44,1 %)	32 (74,4 %)
	параноидная > приступообразная ($\chi^2=11,23$, $p=0,0008$)		
	вялотекущая > приступообразная ($\chi^2=9,81$, $p=0,002$)		
24 месяца	11 (13,2 %)	7 (10,3 %)	7 (16,3 %)
	статистически значимых различий между группами не выявлено		
36 месяцев	13 (15,7 %)	31 (45,6 %)	4 (9,3 %)
	приступообразная > параноидная ($\chi^2=16,21$, $p=0,0001$)		
	приступообразная > вялотекущая ($p=0,0000$, метод Фишера)		
Общее число обострений	83	68	43

Примечание. 1 – Полужирным шрифтом выделены значения, для которых выявлены статистически значимые различия. 2 – Представлен % от общего количества обострений при каждой форме шизофрении.

Как отмечено выше, в течение 1 года наблюдения при приеме клозапина, рисперидона, оланзапина и типичных нейролептиков обострения НПШ развивались в 14,8, 95,0, 85,0 и 63,3 % случаев. Это привело к утрате сопоставимости групп больных. Поэтому при этой форме заболевания сравнивать качество ремиссий и динамику состояния в различных группах не удалось. Длительная оценка динамики состояния была проведена только у больных, получавших клозапин. Качество ремиссий изучалось у 20 таких пациентов, у которых в течение 2 лет не отмечалось развития повторных обострений.

Клиническое наблюдение показало, что после обострения в период последующей ремиссии состояние больных НПШ, принимавших клозапин, продолжало улучшаться. Это проявлялось в очень медленном ослаблении продуктивной симптоматики. Наблюдалась дальнейшая дезактуализация бредовых идей и психических автоматизмов. Во многих случаях обращало внимание ослабление нарушений стройности мышления. Примечательно, что у некоторых длительно болеющих появлялось сознание болезни, ощущение чуждости или субъективной тягостности переживаний, хотя полноценная критика у них не формировалась. В наиболее тяжелых случаях можно было говорить об «эмоциональной инкапсуляции» продуктивных расстройств, при которой сохранявшиеся переживания все в меньшей степени определяли поведение больных. Пациенты становились

безучастными к ним, условно «сторонними наблюдателями». Стандартизированная оценка доказывала результаты приведенного клинического наблюдения (табл. 4).

Таблица 4
Динамика психопатологической симптоматики при приеме клозапина в период ремиссии у больных параноидной шизофренией

Симптоматика	Исходно	6 месяца	12 месяца	18 месяцев	24 месяца
У всех больных параноидной шизофренией					
PANSS positive + global	56,8±3,1 ^γ	53,7±3,8	50,8±4,2	49,2±4,3*	48,9±4,3*
PANSS negative	27,3±1,1	26,8±1,2	25,9±1,0	25,3±1,1	25,5±2,5
У больных с манифестацией параноидной шизофрении					
PANSS positive + global	49,8±4,6	43,3±3,7	38,8±2,9*	36,5±2,9*	36,0±3,1*
PANSS negative	26,5±1,9	24,0±2,1	18,8±2,1*	17,7±1,8*	16,8±1,6*

Примечание. Полужирный шрифт – значения, для которых выявлены статистически значимые различия; γ – доверительный интервал при $p=0,05$; * – статистически значимые различия по сравнению с исходными значениями (при $p<0,05$).

Клиническое наблюдение показало, что сформированные у больных НПШ ремиссии относились к параноидному, психопатоподобному типам и типу фершробен. Таких наблюдений было 12 (60,0 %), 2 (10,0 %) и 6 (30,0 %). Параноидные ремиссии формировались при активном течении шизофрении длительностью более 1–2 лет и на этапе затухания активности патологического процесса (формирование дефекта). Психопатоподобный (псевдопсихопатический) тип ремиссий наблюдался у больных с длительным течением патологического процесса на этапе его выгорания. При этом симптоматика более высоких регистров (бред, нарушения стройности мышления) могла входить в структуру описываемого симптомокомплекса, но не была определяющей. Ремиссии типа Verschrobene будут описаны ниже.

Довольно интересны данные о динамике состояния больных с манифестацией НПШ. Полученные результаты важны для понимания закономерностей развития патологического процесса и его чувствительности к лечению. Характеризуя эту группу, необходимо отметить, что ее составили случаи болезни, начавшейся в зрелом возрасте, длительностью течения не более 1 года (на момент начала предшествующей купирующей терапии), с признаками, позволяющими прогнозировать среднюю прогредиентность течения. Длительная терапия клозапином приводила к значительному улучшению состояния таких больных. Это проявлялось в существенном ослаблении психопатологических расстройств (табл. 4). Степень их ослабления значительно превышали средние показатели во всей группе больных НПШ. Ремиссии, сформи-

рованные спустя 1–2 года после начала терапии у больных с манифестацией НПШ характеризовались довольно высоким качеством с практически полной редукцией психотической симптоматики. В целом состояние больных можно было расценить как Verschrobene с полной остановкой прогрессирования болезни на время лечения. Имеющиеся расстройства грубо не нарушали социальную адаптацию больных. Все это свидетельствует, что интенсивная терапия клозапином начального этапа НПШ приводит к переходу ее течения из непрерывного в условно приступообразное (лекарственный патоморфоз).

Качество ремиссий при ШПП сравнивалось у 27, 15 и 6 больных, принимавших клозапин, рисперидон и оланzapин. У этих пациентов было возможно оценить эффективность длительной непрерывной терапии, поскольку в течение 2 лет наблюдения у них не отмечалось развития повторных приступов заболевания. Необходимо отметить, что в период ремиссии состояние больных всех групп претерпевало определенную динамику в виде ослабления негативных, остаточных продуктивных расстройств и «консолидации» критики (табл. 5).

Сравнение эффективности терапии в различных группах показало более быстрое наступление терапевтического эффекта при приеме клозапина, что проявлялось статистически значимой разницей тяжести продуктивных расстройств на ранних сроках ремиссии по сравнению с другими группами (табл. 5). Терапия клозапином также была более эффективна в отношении негативных расстройств. Различия между группами выявлялись уже исходно вследствие большей эффективности клозапина при лечении острых психозов, что приводило к меньшей выраженности вторичных негативных расстройств на момент завершения купирующей терапии. Это наблюдение отражает взаимосвязь между эффективностью купирующей нейролептической терапии и качеством ремиссии. В течение всего 2-летнего периода различия между группами сохранялись.

Прежде чем перейти к описанию типологии ремиссий при ШПП, важно отметить, что их варианты определялись нами спустя длительный срок (годы) после начала их формирования. К этому времени происходили окончательная психопатологическая консолидация ремиссионного состояния и нивелировка нейролептического синдрома, который на более ранних этапах мог затруднять правильную верификацию психического статуса. Например, в период купирующей и на начальных этапах поддерживающей терапии прием нейролептиков вызывал развитие астении, заторможенности, аспонтанности. Эти расстройства были формально схожи с астеническим или апатическим симптомо-

комплексом в структуре соответствующих типов ремиссий, но, по сути (патогенетически), ничего общего с ними не имели.

Таблица 5
Динамика психопатологической симптоматики в период ремиссии у больных шизофренией, протекающей в форме приступов, и вялотекущей шизофренией

	Клозапин	Рисперидон	Оланзапин	Кветиапин	
Шубообразная и рекуррентная шизофрения					
PANSS positive + PANSS global	Исходно	43,3±2,1 ¹	45,1±2,0	44,5±1,7	—
	6 месяцев	36,0±1,8¹	40,6±1,5	39,8±0,9	—
	12 месяцев	35,4±1,7²	40,0±1,4	39,0±1,9	—
	18 месяцев	35,3±1,6	38,7±1,9	38,8±1,9	—
	24 месяца	35,5±1,6	38,5±1,7	38,5±1,7	—
	Исходно	21,6±1,5¹	25,4±1,9	26,3±2,1	—
PANSS negative	6 месяцев	18,1±1,3¹	22,4±1,4	22,7±1,7	—
	12 месяцев	15,7±1,2¹	19,6±1,2	19,8±1,4	—
	18 месяцев	15,0±0,9¹	18,1±0,6	19,0±1,4	—
	24 месяца	15,2±0,9¹	18,0±0,7	18,2±1,2	—
Вялотекущая шизофрения					
PANSS global	Исходно	21,0±1,6	25,1±3,4	25,6±3,6	24,5±4,0
	6 месяцев	20,6±1,7	24,0±2,7	24,3±3,0	22,6±2,9
	12 месяцев	21,1±1,6	22,0±2,0	23,2±2,5	21,8±2,1
	18 месяцев	20,1±1,5	21,8±1,9	22,8±2,5	21,5±1,9
	24 месяца	20,1±1,8	21,8±2,0	22,8±1,9	21,4±1,1
	30 месяцев	20,0±1,7	21,9±1,9	22,8±1,7	21,4±1,0
PANSS negative	36 месяцев	20,0±1,3	21,7±1,7	22,3±1,1	21,5±1,1
	Исходно	17,5±1,6¹	21,3±2,2	21,9±2,8	20,2±1,6
	6 месяцев	16,1±1,5³	19,9±1,7	21,0±2,3	19,0±1,3
	12 месяцев	15,0±0,5³	18,7±1,1	18,5±2,1	16,9±0,6⁴
	18 месяцев	14,6±0,6⁵	18,1±0,9	16,2±1,5	16,3±0,5⁴
	24 месяца	14,4±0,6⁵	18,1±0,7	15,9±1,4⁶	16,0±0,5⁴
	30 месяцев	14,3±0,5⁵	17,8±0,8	15,8±0,8⁶	16,2±0,6⁴
	36 месяцев	14,4±0,5⁵	18,0±0,9	15,5±0,9⁶	16,1±0,5⁴

Примечание. Полужирный шрифт – значения, для которых выявлены статистически значимые различия. ¹ – доверительный интервал при $p=0,05$; 1 – клозапин < рисперидон и оланзапин ($p<0,05$); 2 – клозапин < рисперидон ($p<0,05$); 3 – клозапин < рисперидон, оланзапин и кветиапин ($p<0,05$); 4 – кветиапин < рисперидон ($p<0,05$); 5 – клозапин < рисперидон и кветиапин ($p<0,05$); 6 – оланзапин < рисперидон ($p<0,05$).

В группе больных ШПП формировалось 3 типа ремиссий. При лечении клозапином преобладали ремиссии простой структуры, соответствующие их апатическому (аутистическому) варианту (21 наблюдение – 77,8 %). Это наблюдение доказывало высокую эффективность клозапина и свидетельствовало о хорошем «отщеплении» продуктивной симптоматики, приближении состояния больных к «чистому» дефекту. В 4 случаях (14,8 %) наблюдалось становление астенических ремиссий. Состояние 2 больных (7,4 %) было расценено как ремиссии, приближающиеся к параноидным. Эти случаи относились к длительному течению шизофрении с большим количеством приступов в анамнезе. В структуре таких ремиссий преобладал не бред, а нарушения ассоциативного процесса.

В группе больных, принимавших рисперидон, преобладали астенические ремиссии. Таких наблюдений было 11 (73,3 %). Их структура отличалась от аналогичных ремиссий, сформиро-

ванных при лечении клозапином, большей выраженностью психической истощаемости и эмоционально-волевого снижения, наличием депрессивно-ипохондрического компонента. У 2 больных (13,3 %) наблюдалось формирование ремиссий с преобладанием нарушений мышления (параноидный тип). Апатическая и психопатоподобная ремиссии были сформированы у 2 больных (по 6,7 %).

Длительный прием оланzapина приводил к формированию ремиссий, по структуре приближающихся к апатическим (100,0 %). Возможно, такая однородность их структуры в этой группе больных была связана с малочисленностью изученной выборки.

Статистическое сравнение количества больных с различными типами ремиссий в разных группах показало, что при лечении клозапином чаще формировался их апатический тип ($p=0,0000$, метод Фишера), а при терапии рисперидоном – астенический вариант ($p=0,0004$, метод Фишера). Остальные различия между группами, выявляемые при статистическом анализе, оказались недостоверными из-за небольшого количества наблюдений.

Относительно невысокая частота развития обострений ВШ (по сравнению с НПШ и ШПП) позволила изучить эффективность длительной поддерживающей терапии этой формы заболевания в течение 3 лет. Количество наблюдений составило 8, 11, 12 и 11 при приеме клозапина, рисперидона, оланzapина и кветиапина.

В течение всего периода наблюдения значительных различий между группами по выраженному продуктивных расстройств невротического регистра (PANSS global) выявлено не было (табл. 5). Во всех группах в течение 1 года терапии наблюдалась слабо положительная динамика без статистически значимых различий по сравнению с исходным уровнем. Различия между группами были выявлены при стандартизированной оценке негативной симптоматики по шкале PANSS negative (табл. 5). В течение всего периода наблюдения терапия клозапином была более эффективна, чем применение рисперидона и кветиапина, а через 6, 12 и 30 месяцев его прием приводил к большему ослаблению негативных расстройств, чем лечение оланzapином. Через 12 месяцев поддерживавшей терапии и вплоть до окончания наблюдения терапия кветиапином была более эффективна, чем применение рисперидона. Прием оланzapина приводил к большему улучшению состояния больных, чем лечение рисперидоном, через 24, 30 и 36 месяцев наблюдения. Во всех группах состояние больных улучшалось настолько, что эта разница достигала статистической значимости по сравнению с исходным уровнем. Такое наблюдение свидетельствовало о высокой эффективности всех

атипичных нейролептиков при лечении вялотекущей шизофрении.

Результаты клинического наблюдения несколько отличались от данных приведенной стандартизированной оценки. Оно показало различие эффективности атипичных нейролептиков в период ремиссии ВШ в отношении продуктивных расстройств. Такое несоответствие было связано с «мягкостью» этих различий, не улавливаемых стандартизованными шкалами, но определяемых при регулярном тщательном клиническом обследовании. Различия эффективности атипичных нейролептиков прежде всего касались симптомов эндогенного круга. При лечении клозапином, оланzapином и кветиапином реже возникали аутохтонные аффективные колебания по типу кратковременных неглубоких субдепрессий или реакций сниженного настроения и экзальтации. У больных, принимавших клозапин, реже наблюдались транзиторные обострения психопатоподобной симптоматики, астеноипохондрические и деперсонализационные расстройства. Напротив, при лечении рисперидоном больные были склонны к их развитию. При применении клозапина, оланzapина и кветиапина реже наблюдалось усиление тревожной симптоматики. Клиническое наблюдение также свидетельствовало о различии эффективности терапии в отношении негативных расстройств. Терапия оланzapином, и особенно клозапином, была эффективной в отношении нарушений мышления по эндогенному типу, впрочем, выраженных у наших больных слабо. Применение рисперидона и кветиапина, напротив, практически не влияло на эти расстройства. При лечении клозапином и кветиапином наблюдались большая активизация больных и оживление эмоциональных реакций, чем при лечении оланzapином, и особенно рисперидоном.

Клиническое обследование больных позволило определить типы сформированных ремиссий при ВШ. При лечении клозапином наблюдались апатические (7 наблюдений – 87,5 %) и астенические (1 наблюдение – 12,5 %) ремиссии. При лечении рисперидоном в 6 случаях (54,5 %) ремиссии характеризовались преобладанием истощаемости (астенический тип). У 4 больных (36,4 %) наблюдался их тимопатический вариант. В 1 случае (9,1 %) преобладало эмоционально-волевое снижение (апатический тип). При лечении оланzapином у равного количества больных (по 6 наблюдений – 50 %) отмечалось формирование апатических и астенических ремиссий. Становление ремиссий при приеме кветиапина чаще соответствовало апатическому типу (8 больных – 72,7 %) и реже – астеническому (3 больных – 27,3 %).

Учитывая немногочисленность наблюдений больных с различными вариантами ремиссий

при ВШ, нельзя с уверенностью говорить о различии групп по тому или иному варианту, но все же необходимо отметить некоторые особенности. При лечении клозапином преобладал апатический вариант ремиссии, тогда как при терапии рисперидоном – астенический тип, хотя эта разница не была статистически значимой. У больных, принимавших рисперидон, отмечены случаи тимопатических ремиссий, не выявленные в других группах, что свидетельствует о недостаточной эффективности этой терапии в отношении аффективных расстройств. В проведенном исследовании не было выявлено ни одного случая психопатоподобного или обсессивного варианта ремиссий, часто описываемых при вялотекущей шизофрении, что может быть связано с отсутствием в выборке для длительного наблюдения больных психопатоподобной формой заболевания из-за развития у них обострений в пределах 3-летнего периода. Были выявлены легкие обсессии в структуре ремиссий, но они отнюдь не определяли состояния больных в такой степени, что можно было говорить об обсессивном типе ремиссионного состояния. Возможно, это было связано с тем, что сформированные ремиссии у обследованных больных были довольно качественными. Необходимо подчеркнуть, что при приеме клозапина явно прослеживалось его седативное действие. Однако оно не ухудшало качество ремиссионного состояния, а напротив, «страховало» больных от тревоги (анксиолитический компонент) и переутомления (снотворный компонент), что и определяло редкость возникновения тревожных расстройств и астенического варианта ремиссий. Это наблюдение было справедливо и для больных ШПП, принимавших клозапин.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о значительном различии эффективности атипичных нейролептиков при поддерживающей терапии шизофрении. При НПШ и ШПП ремиссии наибольшей длительности формируются при применении клозапина. Повторные обострения при терапии рисперидоном, оланzapином и типичными средствами развиваются значительно раньше. Наибольший риск обострений при лечении клозапином отмечается в течение 3 лет его приема, тогда как при терапии рисперидоном, оланzapином и типичными нейролептиками – в течение первых 12 месяцев. При ВШ частота обострений при лечении клозапином, рисперидоном, оланzapином и кветиапином была примерно сопоставима. Максимальный риск ухудшения состояния отмечается в течение 1 года терапии и более высок при применении клозапина. Представленные различия справедливы и для больных с манифестиацией различных форм шизофрении.

После отзвучания наиболее острых проявлений психоза в рамках обострений или острых приступов шизофрении длительный прием поддерживающей терапии приводит к дальнейшему медленному улучшению состояния больных. Такая динамика наблюдается при различных формах шизофрении. Она проявляется ослаблением «остаточных» продуктивных и вторичных негативных расстройств. Состояние больных максимально улучшается спустя полгода-год (и даже позже) после купирования обострения заболевания. После завершения этого периода происходит консолидация ремиссии, окончательно формируется ее структура (т. е. структура дефекта!), максимально восстанавливается социальная адаптация. Полученные данные свидетельствуют, что описанный период неустойчивого состояния (от полугода до 1 года) патогенетически более близок к этапу обострения шизофрении, чем к периоду ремиссии. Наиболее отчетливо это прослеживается при шизофрении, протекающей приступообразно.

Особенности изученной выборки больных позволили сравнить эффективность длительного приема различных атипичных нейролептиков ШПП и ВШ. При ШПП долгосрочная эффективность клозапина, рисперидона и оланzapина в отношении продуктивных расстройств сопоставима. Однако при терапии клозапином состояние больных улучшается гораздо быстрее, что имеет большое практическое значение. Применение клозапина более эффективно, чем применение других нейролептиков, при лечении негативной симптоматики. При ВШ эффективность клозапина, рисперидона, оланzapина и кветиапина в отношении продуктивной симптоматики примерно сопоставима. Однако различия наблюдаются при сравнении динамики негативных расстройств. В этом случае эффективность терапии убывает в ряду: клозапин – оланзапин, кветиапин – рисперидон. Эффективность клозапина при НПШ довольно высока и коррелирует с длительностью заболевания. При его манифестиации длительный прием клозапина приводит к значительному ослаблению продуктивных расстройств, иногда вплоть до доболезненного уровня, способствует переходу течения шизофрении из непрерывного в условно приступообразное (лекарственный патоморфоз).

Психопатологическая структура лекарственных ремиссий зависит, прежде всего, от особенностей патологического процесса. При неблагоприятном течении шизофрении (особенно НПШ, некоторые случаи длительного течения ШПП) в структуре ремиссий наряду с негативной симптоматикой ярко выражены продуктивные расстройства (бред, нарушения стройности мышления, психопатизация). При более «мягких» вариантах течения шизофрении структура ремиссий

определяется сочетанием негативной симптоматики и продуктивных расстройств невротического регистра (астенический синдром, нарушения поведения, обсессии, колебания настроения).

Терапия различными атипичными нейролептиками вносит значительные особенности в структуру лекарственных ремиссий. Применение клозапина чаще приводит к формированию ремиссий «бедных» продуктивными расстройствами. Его длительный прием способствует хорошему «отщеплению» продуктивных расстройств, приближению структуры ремиссии к простому апатическому дефекту. Другие типы ремиссий (астенические, параноидные, психопатоподобные и др.) при такой терапии формируются реже, чем при приеме других атипичных нейролептиков. Наиболее отчетливо это прослеживается при ШПП. Наиболее благоприятный вариант ремиссий при терапии рисперидоном характеризуется сочетанием симптомов простого дефицита и повышенной истощаемости (астенический вариант ремиссий). В их структуре часто присутствуют аффективные и ипохондрические включения. Апатические ремиссии при приеме рисперидона формируются редко. Особенности изученной выборки позволили провести анализ структуры ремиссий при приеме оланzapина и кветиапина у больных вялотекущей шизофренией. Применение этих нейролептиков приводит к формированию как апатических, так и астенических ремиссий.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дифференцированного применения атипичных нейролептиков в период ремиссии у больных шизофренией. При проведении поддерживающей терапии ее форм, проявляющихся психотической симптоматикой (непрерывная параноидная, шубообразная, рекуррентная), наиболее рационально применение клозапина. Такая терапия приводит к максимально возможному улучшению состояния больных и в наибольшей степени предотвращает развитие повторных обострений. При вялотекущей шизофрении возможно применение всего круга атипичных нейролептиков с учетом «специфиности» их действия и переносимости.

Л и т е р а т у р а

1. Полов Ю. В., Вид В. Д. Современная клиническая психиатрия. – М., «Экспертное бюро», 1997. – 491 с.
2. Janicak P. G., Davis J. M., Presckorn S. H., Ayd F. J. Принципы и практика психофармакотерапии. – Киев : Ника-Центр, 1999. – 728 с.
3. Falkai P., Wobrock T., Lieberman J., Glenthøj B., Gattaz W. F., Möller H-J. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 1: Acute treatment of schizophrenia // World Journal Biological Psychiatry. – 2005. – Vol. 6 (3). – P. 132–191.
4. Baldessarini R. J., Tarazi F. I. Медикаментозное лечение психозов и маний // Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. – М. : Практика, 2006. – С. 382–411.

5. Carpenter W. T., Conley R. R., Buchanan R. W. Шизофрения // Фармакотерапия в неврологии и психиатрии / ред. С. Д. Энн, Дж. Т. Кайл). – М. : Медицинское информационное агентство, 2007. – С. 49–85.
6. Каледа В. Г. Терапия эндогенных приступообразных психозов юношеского возраста – основные принципы и подходы // Журн. неврологии и психиатрии. – 2006. – Вып. 9. – С. 4–11.
7. Мосолов С. Н. Спорные и малоизученные вопросы практического использования антипсихотической фармакотерапии у больных шизофренией (анализ интерактивного опроса врачей) // Терапия психических расстройств. – 2006. – № 1. – С. 41–48.
8. Смулевич А. Б., Андрющенко А. В., Бескова Д. А. Проблема ремиссий при шизофрении: клинико-эпидемиологическое исследование // Журн. неврологии и психиатрии. – 2007. – Вып. 5. – С. 4–15.
9. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia (2nd ed) // American Journal Psychiatry. – 2004. – Vol. 161 (2). – Р. 1–114.
10. Arana G. W., Rosenbaum J. F. Фармакотерапия психических расстройств. – М. : Бином, 2004. – 415 с.
11. Аведисова А. С. Общие закономерности и индивидуальные различия в действии психотропных препаратов // Рос. психиатр. журн. – 2004. – № 4. – С. 52–56.
12. Мазаева Н. А. Риски и преимущества применения атипичных антипсихотиков в психиатрии (по данным зарубежных публикаций последних лет) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – № 8 (5). – С. 4–11.
13. Снедков Е. В. Атипичные антипсихотики: поиск решения старых и новых проблем // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – № 8 (4).
14. Ahmer S., Arya P., Anderson D., Faruqui R. Conflict of interest in psychiatry // Psychiatric Bulletin. – 2005. – Vol. 29. – P. 302–304.
15. Heres S., Davis J., Maino K., Jetzinger E., Kissling W., Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics // Am. J. Psychiatry. – 2006. – Vol. 163 (2). – P. 185–194.
16. Горобец Л. Н. Нейроэндокринные дисфункции у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством в условиях современной антипсихотической терапии (клинико-биохимическое исследование) : автореф. дис. д-ра мед. наук. – М., 2007.
17. Чомский А. Н. Влияние побочных эффектов атипичных антипсихотиков на терапевтический процесс у больных шизофренией : автореф. дис. канд. мед. наук. – СПб., 2008.
18. Allison D. B., Mentore J. L., Heo M., Chandler L. P., Cappellieri J. C., Infante M. C., Weiden P. J. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis // Am. J. Psychiatry. – 1999. – Vol. 156 (11). – P. 1686–1696.
19. Haddad P. M. Antipsychotics and diabetes: review of non-prospective data // Br. J. Psychiatry (Suppl). – 2004. – Vol. 47. – P. 80–86.
20. Leon J., Susce M. T., Johnson M., Hardin M., Pointer L., Ruano G., Windemuth A., Diaz F. J. A clinical study of the association of antipsychotics with hyperlipidemia // Schizophrenia Research. – 2007. – Vol. 92 (1–3). – P. 95–102.

УДК 616.89-008.454-053.2-085.851.9
ББК Р64-9-52

ТРЕВОГА У ДЕТЕЙ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ ЗДОРОВЬЯ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ ПРЕПАРАТОМ ТЕНОТЕН

Дашиева Б. А.* Карауш И. С.,
Куприянова И. Е.

НИИ психического здоровья СО РАМН
634014, Томск, ул. Алеутская, 4

Обследовано 35 детей 8–12 лет с ограниченными возможностями здоровья. Нозологическая структура: нарушения психологического развития – F83 (80,6 %), нарушения поведения с началом в детском возрасте – F90 (6,5 %), речевые расстройства – F80 (51,6 %), расстройства адаптации – F4 (3,2 %). При комплексном обследовании выявлены признаки тревожности, для коррекции которых применен препарат тенотен. Через 3 недели отмечалась положительная динамика, выражавшаяся в улучшении успеваемости, нормализации поведения и эмоционального фона. **Ключевые слова:** дети с ограниченными возможностями здоровья, тревога, тенотен.

ANXIETY IN CHILDREN WITH DISABILITIES AND ITS CORRECTION WITH PREPARATION TENOTEN. Dashiyeva B. A., Karaush I. S., Kupriyanova I. E. Mental Health Research Institute SB RAMSci. 634014, Tomsk, Aleutskaya Street, 4. 35 children 8–12 years with disabilities have been examined. Nosological structure: psychological developmental disorder – F83 (80,6 %), behavioral disorders with onset usually occurring in childhood – F90 (6,5 %), disorders of speech and language – F80 (51,6 %), adjustment disorder – F4 (3,2 %). During complex examination, signs of anxiousness have been revealed for which correction preparation tenoten has been applied. At week, 3 positive dynamic expressed in improvement of progress, normalization of behavior and emotional background has been noticed. **Key words:** children with disabilities, anxiety, tenoten.

Современная эпоха, насыщенная социально-экономическими преобразованиями, создала условия для увеличения тревоги, которую на эмоциональном и мыслительном уровнях взрослые передают своим детям. В стране выросло число семей, неблагополучных в экономическом, психологическом, педагогическом аспектах. В семьях, где присутствует эмоциональное напряжение, создаются условия для развития тревожности у ребенка. Дети старшего дошкольного и младшего школьного возраста очень чувствительны к конфликтным отношениям родителей. Особенно актуально это положение для детей, имеющих в анамнезе влияние неблагоприятных биологических факторов (наличие соматического инвалидизирующего заболевания, сенсорные дефекты – нарушение слуха, зрения), т. е. для детей с ограниченными возможностями здоровья. При анализе учебной деятельности таких

* Дашиева Баюрма Антоновна, к. м. н., врач Межведомственного научно-практического центра НИИПЗ СО РАМН, р. т. (382-2)-55-02-19, e-mail: bairma2009@mail.ru