

# ПСИХОФАРМАКО- ТЕРАПИЯ

УДК 616.89-008.441.33-058.56  
ББК Р64-52

## КУПИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ОБОСТРЕНИЙ НЕПРЕРЫВНОЙ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ (ЭФФЕКТИВНОСТЬ КЛОЗАПИ- НА, РИСПЕРИДОНА, ОЛАНЗА- ПИНА, КВЕТИАПИНА И ТИПИЧ- НЫХ НЕЙРОЛЕПТИКОВ И ЕЕ ЗАВИСИМОСТЬ ОТ КЛИНИЧЕ- СКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ)

Данилов Д. С.\*

Клиника психиатрии им. С. С. Корсакова Москов-  
ской медицинской академии им. И. М. Сеченова  
119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 9

Приведены результаты сравнительного исследования эффективности клозапина, рисперидона, оланзапина, кветиапина и высокопотентных типичных нейролептиков при купирующей терапии обострений непрерывной параноидной шизофрении. Установлены наибольшая эффективность клозапина и наименьшая эффективность кветиапина. Выделены клинические предикторы эффективности терапии всеми изученными нейролептиками. Уточнены принципы дифференцированного подхода к применению атипичных нейролептиков при лечении обострений непрерывной параноидной шизофрении. **Ключевые слова:** параноидная шизофрения, лечение, атипичные нейролептики, клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин, традиционные нейролептики, эффективность, выбор терапии.

**THERAPY OF EXACERBATIONS OF CHRONIC PARANOID SCHIZOPHRENIA (EFFICIENCY OF CLOZAPINE, RISPERIDONE, OLANZAPINE, QUETIAPINE AND TYPICAL NEUROLEPTICS AND ITS DEPENDENCY ON CLINICAL PECULIARITIES OF THE DISEASE).** Danilov D. S. Korsakov Clinic of Psychiatry of I. M. Sechenov Moscow Medical Academy. 119021, Moscow, Rossolimo st., 11, b. 9. Results of comparative research of efficiency of clozapine, risperidone, olanzapine, quetiapine and high-potential typical neuroleptics under stopping therapy of exacerbations of chronic paranoid schizophrenia are given. The highest efficiency of clozapine and the least efficiency of quetiapine are established. Clinical predictors of therapeutical efficiency by all famous neuroleptics are marked out. Principles of differential approach to usage of atypical neuroleptics for treatment of acute continuous paranoid schizophrenia are specified. **Key words:** paranoid schizophrenia, treatment, atypical neuroleptics, clozapine, risperidone, olanzapine, quetiapine, typical neuroleptics, choice of therapy.

**Введение.** Современные авторы, подводя ито-

ги последним достижениям в лечении шизофрении, все чаще высказывают мнение о завершении этапа внедрения в практику атипичных нейролептиков [1—3]. Перспектива для дальнейших исследований видится ими в определении новых «биохимических» мишеней воздействия на патологический процесс, создании новых групп лекарственных средств и разработке новых методов терапии. Однако анализ данных литературы свидетельствует о преждевременности этой позиции, поскольку многие вопросы, касающиеся применения атипичных нейролептиков при лечении шизофрении, остаются неизученными.

В последние годы широкое распространение получает точка зрения о необходимости повторной оценки эффективности атипичных нейролептиков. Предполагается, что она не столь высока, как это считалась ранее [4—12]. Распространенное за рубежом представление о равной эффективности всех антипсихотических средств привело к тому, что она обычно изучается лишь при помощи оценки динамики психопатологических расстройств по рейтинговым шкалам. При этом не проводится анализ связи эффективности лечения с важными клиническими особенностями заболевания и психического состояния больных, например: длительностью, темпом прогрессирования, формой течения, стадией болезни, особенностями симптомокомплекса [13, 14]. Отсутствуют данные о влиянии лечения на естественное течение шизофрении. Как следствие, нет представления о силе инцизивного действия атипичных нейролептиков, спектрах и «специфичности» их психотропной активности. Не проведено сопоставление этих показателей для различных нейролептиков. Немногие данные крайне противоречивы.

Традиции отечественной психиатрической школы предполагают, что выбор психофармакотерапии шизофрении должен проводиться на основании тщательного соотнесения особенностей психического состояния больного и спектров психотропной активности нейролептиков. Отсутствие данных о зависимости эффективности атипичных нейролептиков от клинических особенностей заболевания делает невозможным формулирование дифференцированного подхода к их применению. Это значительно затрудняет выбор лечения на практике.

Настоящее исследование является одним из этапов проводимой нами работы, направленной на изучение и сравнение клинических предикторов эффективности атипичных средств при лечении шизофрении и предложение дифференцированного подхода к их применению. Его цель состояла в сравнительном изучении эффективности клозапина, рисперидона, оланзапина, кветиапина и высокопотентных типичных нейролептиков при лечении обострений непрерывной параноидной шизофрении.

\* Данилов Дмитрий Сергеевич, кандидат медицинских наук, тел. (499)-255-3-081, e-mail: clinica2001@inbox.ru



**Материалы и методы.** Было обследовано 157 больных непрерывной параноидной шизофренией (F20.00 и F22.0 по критериям диагностики МКБ-10). Все они включались в исследование при развитии обострений болезни. У 139 пациентов (88,5 %) наблюдалось среднепрогредиентное течение (типичная форма параноидной шизофрении). У 18 больных (11,5 %) эндогенный процесс манифестировал в юношеском возрасте и протекал злокачественно (юношеская злокачественная параноидная шизофрения).

Состояние больных определялось различными хроническими бредовыми (галлюцинаторно-бредовыми) синдромами. В 37 случаях (23,6 %) наблюдался параноидальный синдром в виде монотематического бреда преследования, отравления или ипохондрического бреда, а в ряде случаев их сочетания, без отчетливых проявлений симптоматики более высоких регистров. Состояние 94 больных (59,9 %) определялось синдромом психического автоматизма (синдром Кандинского–Клерамбо) или хронического параноидного бреда. В этой группе в 2 наблюдениях симптомы психического автоматизма сочетались с кататоническим субступором (вторичная кататония). Состояние 26 больных (16,5 %) характеризовалось парафренным синдромом.

Были обследованы пациенты на различных этапах течения заболевания. У 31 (19,7 %) больного наблюдалась манифестация шизофрении (длительность менее 1 года). В 90 случаях (57,3 %) отмечалось ее активное течение (длительность более 1 года) с отчетливым нарастанием выраженности психопатологических расстройств и преобладанием продуктивной симптоматики. Состояние 36 больных (23 %) определялось признаками шизофренического дефекта (дефект с нарушениями мышления), в структуре которого сохранялись продуктивные расстройства. Их выраженность усиливалась при развитии «стертых» обострений болезни.

Обследованные больные были разделены на 5 групп, сопоставимых по основным демографическим и клиническим характеристикам (численность, возраст, длительность заболевания, тяжесть психического состояния, соотношение ведущих симптомокомплексов и стадий течения болезни) (табл. 1).

Больным 1-й группы назначалась антипсихотическая терапия клозапином, 2-й – рисперидоном, 3-й – оланзапином, 4-й – кветиапином. Пациенты 5-й группы получали лечение высокопотентными традиционными нейролептиками с мощной антибредовой и антигаллюцинаторной активностью: трифлуоперазином, флуфеназином, галоперидолом, зуклопентиксолом<sup>1</sup>.

Таблица 1  
**Клинико-демографическая характеристика обследованных больных**

Показатель	Группы				
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
Число больных	33	32	31	30	31
Возраст (лет)	38,5 ±3,1 <sup>1</sup>	38,4 ±2,9	39,0 ±3,8	37,0 ±3,0	37,2 ±3,3
Длительность болезни (лет)	8,4 ±2,8	8,0 ±3,3	8,9 ±3,0	8,0 ±2,9	8,2 ±2,8
<i>Тяжесть состояния баллы<sup>2</sup>:</i>					
PANSS positive	29,6 ±2,1	29,0 ±2,2	28,7 ±2,1	27,4 ±2,0	29,0 ±2,1
PANSS global	50,9 ±2,6	49,9 ±2,7	50,2 ±2,5	48,9 ±2,7	50,0 ±2,6
<i>Синдромологическая квалификация состояния</i>					
Параноидальный синдром (абс., %)	7 21,2	7 21,9	8 25,8	7 23,3	8 25,8
Синдром психического автоматизма или хронического бреда <sup>3</sup> (абс., %)	21 63,6	19 59,3	18 58,1	18 60	18 58,1
Парафренный синдром (абс., %)	5 15,2	6 18,8	5 16,1	5 16,7	5 16,1
<i>Степень активности эндогенного процесса</i>					
Манифестация длительностью менее 1 года (абс., %)	6 18,2	7 21,9	7 22,6	5 16,7	6 19,3
Активное течение длительностью 1—10 лет, преобладание продуктивных расстройств (абс., %)	19 57,6	18 56,2	17 54,8	18 60,0	18 58,1
Шизофренический дефект длительностью более 10 лет, выраженные негативные расстройства (абс., %)	8 24,2	7 21,9	7 22,6	7 23,3	7 22,6

*Примечание.* 1 – Доверительный интервал при  $p=0,05$ ; 2 – стандартизованная оценка негативной симптоматики (подшкала негативных расстройств PANSS) не приводится, поскольку все больные были обследованы в период обострения шизофрении; 3 – под хроническим бредом мы подразумевали симптомокомплексы, при которых состояние больных определялось не бредом воздействия и автоматизмами, а бредом иного содержания (например, ипохондрическим или преследования с признаками распада его системы); 4 – в том числе 1 случай вторичной кататонии, сочетающейся с симптомами психического автоматизма.

Дозы нейролептиков подбирались индивидуально с учетом тяжести состояния, а в дальнейшем – его динамики. Дозы клозапина составляли от 100 до 500 мг/сут (средняя доза – 280,6 мг/сут), рисперидона – от 4 до 8 мг/сут (5,7 мг/сут), оланзапина – от 15 до 30 мг/сут (23,3 мг/сут), кветиапина – от 300 до 600 мг/сут (480,3 мг/сут), галоперидола – от 15 до 30 мг/сут (20,5 мг/сут), трифлуоперазина – от 15 до 25 мг/сут (21,7 мг/сут), флуфеназин-деканоата – от 25 до 75 мг/2 недели (50 мг/2 недели), зуклопентиксола – от 25 до 75 мг/сут (50 мг/сут). При необходимости больным назначались корректоры (тригексифенидил, бипериден, диазепам, лоразепам)<sup>2</sup>.

*рендо, зипрекса, сероквель, галоперидол, трифтазин, модитен-депо, клопиксол.*

<sup>2</sup> Применялись циклодол, акинетон, реланиум, релиум и лорафен.

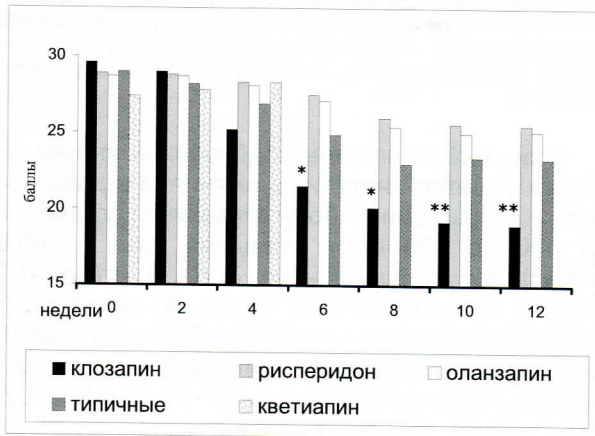
<sup>1</sup> Применялись азалептин, рисполепт, сперидан, то-



Проводилось динамическое наблюдение. Для стандартизированной оценки психопатологической симптоматики использовались подшкалы «продуктивных» и «общих симптомов» PANSS. Выраженность негативной симптоматики не оценивалась, поскольку все больные наблюдались в период обострения заболевания. Большое внимание уделялось клинической оценке психического состояния больных (динамическое изменение структуры симптомокомплекса). Наблюдение продолжалось 12 недель. Состояние больных оценивалось каждые 2 недели.

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи расчета 95 % доверительного интервала (сравнение количественных величин) и вычисления величины «р» по методу « $\chi^2$ » или двустороннему точному критерию Фишера (сравнение качественных признаков).

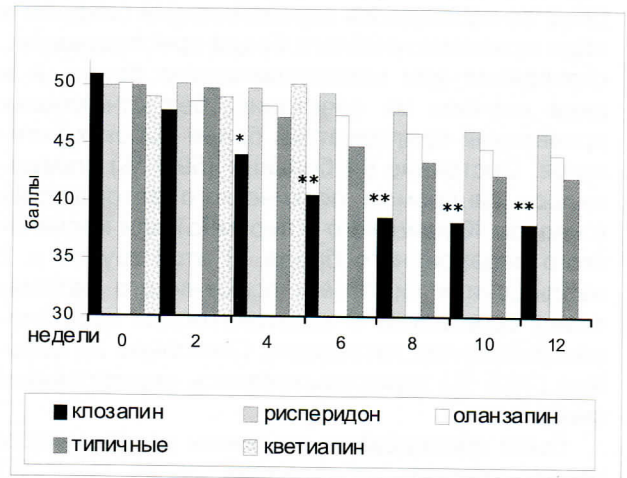
**Результаты.** Сравнительное изучение динамики продуктивной психотической симптоматики показало различие эффективности терапии клозапином, рисперидоном, оланзапином, кветиапином и типичными нейролептиками. Прежде всего необходимо отметить, что стандартизированная оценка и клиническое наблюдение указывали на отсутствие положительной динамики в состоянии большинства больных, принимавших кветиапин. Тяжесть психопатологических расстройств в этой группе не менялась или усиливалась. Поэтому через 4 недели наблюдения она была исключена из сравнительного анализа из-за необходимости «пересмотра» терапии вследствие ее неэффективности (рис. 1 и рис. 2). Остальные больные завершили 12-недельный период обследования.



**Рис. 1. Динамика продуктивной симптоматики по подшкале PANSS positive (в средних баллах)**  
Примечание. \* – Клозапин < рисперидон и оланзапин (при  $p < 0,05$ ); \*\* – клозапин < рисперидон, оланзапин и типичные нейролептики (при  $p < 0,05$ ).

Сравнительная оценка тяжести психопатологических расстройств по подшкале «продуктивных симптомов» PANSS показала, что уже с

первых недель терапия клозапином была более эффективной, чем лечение другими нейролептиками (рис. 1). Через 4 недели наблюдения она приводила к большему ослаблению продуктивных расстройств, чем лечение рисперидоном, оланзапином и типичными нейролептиками. Через 6 недель эти различия усиливались и достигали статистической значимости по сравнению с больными, принимавшими рисперидон и оланзапин. Такая же разница сохранялась через 8 недель наблюдения. Через 10 и 12 недель терапия клозапином была более эффективна, чем лечение не только рисперидоном и оланзапином, но и типичными нейролептиками.



**Рис. 2. Динамика продуктивной симптоматики по подшкале PANSS global (в средних баллах)**  
Примечание. \* – Клозапин < рисперидон и кветиапин (при  $p < 0,05$ ). \*\* – клозапин < рисперидон и оланзапин (при  $p < 0,05$ ).

При сравнении выраженности продуктивных расстройств по подшкале PANSS positive между группами больных, принимавших рисперидон, оланзапин и типичные нейролептики, статистически значимых различий выявлено не было. Тяжесть психотической симптоматики в этих группах в течение всего периода наблюдения была примерно сопоставимой. Однако в группе больных, принимавших традиционные нейролептики, наблюдалась «тенденция» ее большего ослабления, что отчетливо прослеживалось при клиническом наблюдении.

Сходные различия были выявлены при сравнительной оценке динамики продуктивной симптоматики по подшкале «общих симптомов» PANSS (рис. 2). Необходимо отметить, что оценка по этой подшкале была очень важна, поскольку кроме расстройств невротического регистра она включает в себя симптомы бреда воздействия и величия, ипохондрического бреда и кататонии, которые определяли состояние части обследованных больных. Проведенное сравнение показало, что применение клозапина приво-



дило к более выраженному ослаблению этих расстройств, чем терапия другими антипсихотическими средствами. Уже через 4 недели их тяжесть была значительно ниже, чем при лечении рисперидоном и кветиапином. Через 6 недель лечения и вплоть до окончания наблюдения терапия клозапином была более эффективна, чем лечение рисперидоном и оланзапином. Интересно, что статистически значимых различий тяжести продуктивной симптоматики у больных, принимавших клозапин, по сравнению с пациентами, получавшими типичные нейролептики, выявлено не было.

При сравнении других групп больных статистически значимых различий в выраженности продуктивной симптоматики, оцениваемой по PANSS global, не отмечалось. Однако при приеме традиционных средств наблюдалась «тенденция» их большего ослабления, чем при лечении рисперидоном и оланзапином.

К концу наблюдения тяжесть продуктивной симптоматики при приеме клозапина в среднем снизилась на 10,6 (35,8 %) и 12,8 (25,1 %) балла от исходного уровня при ее суммарной оценке по подшкалам «продуктивных» и «общих» симптомов PANSS. При приеме типичных нейролептиков этот показатель составил 5,7 балла (19,7 %) и 8 баллов (16 %). В других группах ослабление тяжести продуктивных расстройств было наименьшим: при приеме рисперидона – на 3,5 (12,1 %) и 4 (8 %) балла, оланзапина – на 3,6 (12,5 %) и 6,2 (12,4 %) балла. Снижение суммарного балла по обеим подшкалам при лечении клозапином, типичными нейролептиками, рисперидоном и оланзапином составило 29,1, 17,3, 9,4 и 12,4 %.

В группе больных, принимавших клозапин, разница средних баллов PANSS positive и PANSS global (исходно и через 12 недель) была статистически значимой ( $29,6 \pm 2,1$  vs  $19,0 \pm 2,0$ ,  $p < 0,05$  и  $50,9 \pm 2,6$  vs  $38,1 \pm 2,6$ ,  $p < 0,05$ ), что доказывало эффективность терапии в обследованной группе. Значимые различия были выявлены и при оценке эффективности типичных средств ( $29,0 \pm 2,1$  vs  $23,3 \pm 2,0$ ,  $p < 0,05$  и  $50,0 \pm 2,6$  vs  $42,0 \pm 2,5$ ,  $p < 0,05$ ). При лечении рисперидоном тяжесть психопатологических расстройств исходно и через 12 недель различалась незначительно ( $29,0 \pm 2,2$  vs  $25,5 \pm 3,0$  и  $49,9 \pm 2,7$  vs  $45,9 \pm 3,0$ ). При приеме оланзапина разница по подшкале «продуктивных симптомов» также не была статистически значимой ( $28,7 \pm 2,1$  vs  $25,1 \pm 3,0$ ), однако по подшкале «общих расстройств» различия были значительными ( $50,2 \pm 2,5$  vs  $44,0 \pm 2,9$ ,  $p < 0,05$ ). Необходимо подчеркнуть, что отсутствие статистически значимых различий при оценке динамики продуктивных расстройств при лечении рисперидоном и оланзапином не означает, что терапия была неэффективной у всех больных. У большей

части пациентов эффективность такого лечения действительно была невысокой, однако наблюдались случаи значительного улучшения состояния. Подробнее этот вопрос будет обсужден при оценке клинических предикторов эффективности терапии.

Таким образом, статистическое сравнение показало, что у обследованных больных терапия клозапином приводила к наибольшему ослаблению тяжести продуктивных расстройств. Применение типичных нейролептиков было менее эффективным. Лечение рисперидоном и оланзапином сопровождалось незначительным улучшением состояния большинства больных. Терапия кветиапином в обследованной группе была неэффективной.

Различия эффективности терапии клозапином, рисперидоном, оланзапином, кветиапином и типичными нейролептиками, выявленные при стандартизированной оценке, соответствовали результатам клинического наблюдения. Оно показало, что прием клозапина приводил к значительному ослаблению выраженности продуктивной симптоматики у больных с различными бредовыми симптомокомплексами. Такая терапия улучшала состояние больных с паранойяльным бредом, синдромом психического автоматизма и хронической парафренией. Во всех наблюдениях отмечалось ослабление тяжести большинства расстройств, входящих в структуру этих симптомокомплексов – бреда, псевдогаллюцинаций, психических автоматизмов, возбуждения, негативизма. Наблюдалось отчетливое уменьшение выраженности нарушений стройности мышления – резонерства, символизма, соскальзываний, что свидетельствовало об определенной связи этих симптомов с обострением болезни. У больного с вторичной кататонией отмечалось значительное ослабление проявлений кататонического субступора. Двигательная активизация в этом случае сопровождалась появлением бредовых высказываний, ранее скрытых картиной мутизма. У большинства больных улучшение состояния не сопровождалось формированием критики. Однако критика к перенесенному психозу была сформирована у пациентов с паранойяльным бредом и синдромом психического автоматизма при длительности заболевания менее 1 года (манифестация эндогенного процесса).

Применение типичных нейролептиков также приводило к значительному ослаблению выраженности продуктивной симптоматики. Однако в отличие от терапии клозапином оно было менее эффективным в отношении бреда и нарушений стройности мышления, особенно при синдроме психического автоматизма. Также в первые недели лечения не отмечалось значительного ослабления возбуждения и негативизма. В отношении псевдогаллюцинаций и



других психических автоматизмов эффективность типичных нейролептиков была сопоставимой с клозапином. Во всех случаях манифестации шизофрении были сформированы лекарственные ремиссии довольно высокого качества со значительным ослаблением продуктивных расстройств, однако критика была сформирована лишь у половины таких больных.

Клиническое наблюдение отчетливо показало невысокую эффективность при лечении параноидной шизофрении рисперидона и оланзапина. Их применение было наиболее полезным у больных с паранойяльным ипохондрическим бредом, особенно у ранее нелеченных пациентов и при длительности заболевания менее 1 года (манифестация шизофрении). Однако качество сформированных ремиссий в этих случаях было не столь высоким, как при лечении другими нейролептиками. Несмотря на значительное ослабление выраженности бредовой симптоматики, критика к перенесенным расстройствам обычно не формировалась, сохранялась бредовая настроенность. При синдроме Кандинского–Клерамбо применение атипичных нейролептиков приводило к незначительному ослаблению яркости продуктивных расстройств. В основном уменьшалась тяжесть обманов восприятия, а не бредовой симптоматики. Рисперидон был наименее эффективен у больных с выраженными нарушениями стройности мышления при большой длительности заболевания. В таких случаях более полезным было применение оланзапина. Прием оланзапина также был более эффективен при картинах неяркого возбуждения. Терапия атипичными нейролептиками нового поколения позволяла купировать обострения парафренного синдрома, но при условии преобладания в его структуре обманов восприятия. При его бредовом варианте терапия была малоэффективной. Прием рисперидона не изменил состояние больного с вторичной кататонией.

Клиническое наблюдение и статистический анализ показали, что состояние больных, принимавших клозапин, начинало улучшаться уже в первые недели лечения. В это время наблюдалось ослабление тревоги, напряженности, негативизма и возбуждения. Положительная динамика была наиболее выражена с 3-й по 6-ю неделю наблюдения (рис. 1, 2) преимущественно за счет уменьшения тяжести галлюцинаторно-бредовых расстройств. При синдроме психического автоматизма и хронической парафрении состояние больных улучшалось раньше, чем при паранойяльном бреде. У больных, состояние которых определялось синдромом Кандинского–Клерамбо, в первую очередь наблюдалось ослабление выраженности психических автоматизмов (в том числе псевдогаллюцинаций). Редукция бреда и нарушений стройности

мышления наблюдалась позже. С 7-й недели состояние больных продолжало улучшаться, но положительная динамика становилась менее заметной. В этот период наблюдалось ослабление выраженности хронических нарушений стройности мышления.

Состояние больных, принимавших типичные нейролептики, в первые недели терапии практически не менялось (рис. 1 и рис. 2). Однако уже с 3-й недели лечения наблюдалось заметное ослабление галлюцинаторно-бредовых расстройств, возбуждения, тревоги и напряженности. Как и при лечении клозапином, терапия типичными средствами приводила к максимальному улучшению состояния с 3-й по 6-ю неделю. В первую очередь улучшалось состояние больных с синдромом психического автоматизма и парафренией. При паранойяльном синдроме бредовая симптоматика редуцировалась позже.

При лечении рисперидоном и оланзапином динамика была иной. Продуктивные расстройства начинали редуцироваться позже, чем в других группах. Наибольшее улучшение наблюдалось через 6—10 недель (рис. 1, 2). До этого периода состояние больных менялось незначительно. Исключение составляли пациенты с тревогой и неярким возбуждением, принимавшие оланзапин, состояние которых улучшалось в первые недели наблюдения. Состояние больных с паранойяльным бредом, хроническим параноидом и парафренией улучшалось примерно одновременно. С 1-й недели эффективность терапии заметно снижалась.

Для определения различия индивидуальных предикторов эффективности терапии клозапином, рисперидоном, оланзапином и типичными нейролептиками было проведено сравнение количества респондеров с разными клиническими характеристиками (табл. 2). В качестве критерия, на основании которого больные относились к респондерам, было выбрано 17,3 % снижение суммарного балла по подшкалам «продуктивных» и «негативных» симптомов PANSS к концу наблюдения по сравнению с исходным уровнем. Это означает, что к респондерам относились больные с индивидуальным изменением этого показателя на 17,3 % и более. Выбор указанного критерия эффективности терапии был связан с тем, что 17,3 % редукция продуктивной симптоматики (в среднем) наблюдалась при приеме типичных нейролептиков, эффективность которых при лечении непрерывной параноидной шизофрении была доказана многочисленными исследованиями, проведенными ранее.

При приеме клозапина, рисперидона, оланзапина и типичных нейролептиков доля респондеров составила 72,7 % (24 больных), 31,3 % (10), 32,3 % (10) и 58,1 % (18). Причем



при приеме клозапина их количество было значительно выше, чем при лечении рисперидоном и оланзапином ( $\chi^2$  с поправкой Йетса 9,6,  $p=0,002$ ;  $\chi^2$  с поправкой Йетса 8,95,  $p=0,003$ ). При терапии типичными нейролептиками выраженное улучшение состояния наблюдалось значительно чаще, чем при применении рисперидона ( $p=0,04$ , метод Фишера).

Т а б л и ц а 2

**Сравнение количества респондеров по клиническим особенностям заболевания**

Показатель	Клозапин	Типичные	Рисперидон	Оланзапин
Общее к-во респондеров	<b>24 (72,7%)<sup>1,2</sup></b>	<b>18 (58,1%)</b>	10 (31,3%)	10 (32,3%)
	клозапин > рисперидон ( $p=0,002$ , $\chi^2=9,6$ ), клозапин > оланзапин ( $p=0,003$ , $\chi^2=8,95$ ), типичные > рисперидон ( $p=0,04$ , метод Фишера)			
Паранойяльный с-м	6 (85,7%) <sup>3</sup>	6 (75%)	5 (71,4%)	5 (62,5%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено			
С-м психического автоматизма	<b>13 (61,9%)</b>	<b>9 (50%)</b>	3 (15,8%)	4 (22,2%)
	клозапин > рисперидон ( $p=0,004$ , метод Фишера) клозапин > оланзапин ( $p=0,02$ , метод Фишера) типичные > рисперидон ( $p=0,04$ , метод Фишера)			
Паранойяльный с-м	<b>5 (100%)</b>	3 (60%)	2 (33,3%)	1 (20%)
	клозапин > рисперидон ( $p=0,046$ , метод Фишера) клозапин > оланзапин ( $p=0,02$ , метод Фишера)			
Манифест. шизофрени <1 года	6 (100%)	6 (100%)	5 (71,4%)	5 (71,4%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено			
Активное течение шизофрени <sup>1</sup>	<b>14 (73,7%)</b>	<b>10 (55,6%)</b>	3 (16,7%)	4 (23,5%)
	клозапин > рисперидон ( $p=0,0008$ , метод Фишера) клозапин > оланзапин ( $p=0,007$ , метод Фишера) типичные > рисперидон ( $p=0,04$ , метод Фишера)			
Шизофренический дефект <sup>2</sup>	4 (50%)	2 (28,6%)	2 (28,6%)	1 (14,3%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено			
	<sup>2</sup> >10 лет, преобладание негативных расстройств			

*Примечание. Жирным шрифтом выделены значения, для которых выявлены статистически значимые различия; 1 – абсолютное и относительное число больных; 2 – % от общего числа больных в каждой группе; 3 – % от числа больных с названной клинической характеристикой в каждой группе.*

При сравнении групп по количеству респондеров, состояние которых определялось паранойяльным бредом, статистически значимых различий выявлено не было. Это означает, что у таких больных эффективность всех нейролептиков была примерно сопоставимой. Такой статистический вывод был подтвержден приведенным выше клиническим наблюдением. Различие заключалось лишь в том, что при приеме рисперидона и оланзапина бредовая симптоматика начинала редуцироваться позже, чем в других группах, а сформированные ремиссии были менее качественными.

При синдроме психического автоматизма и парафрени лечение клозапином чаще приводило к значительному улучшению состояния больных, чем терапия рисперидоном и оланзапином. Такие же различия были выявлены при

сравнении пациентов, принимавших типичные нейролептики и рисперидон. Таким образом, при синдроме Кандинского–Клерамбо применение клозапина и типичных нейролептиков позволило улучшить состояние большей части больных, чем лечение атипичными антипсихотическими средствами нового поколения. Клиническое наблюдение показало большую эффективность оланзапина по сравнению с рисперидоном при сочетании галлюцинозной бредовой симптоматики с выраженными нарушениями стройности мышления.

При длительности заболевания менее 1 года применение нейролептиков улучшало состояние примерно равного количества больных. Это указывает на высокую эффективность различных атипичных и типичных антипсихотических средств у больных с манифестацией эндогенного процесса. В случае активного течения заболевания (длительность 1—10 лет, преобладание продуктивных расстройств) состояние больных, принимавших клозапин, улучшалось чаще, чем при терапии рисперидоном и оланзапином. Терапия типичными нейролептиками в этом случае была более эффективной, чем применение рисперидона. При сформированном шизофреническом дефекте статистически значимых различий между группами не выявлено.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что эффективность атипичных нейролептиков нового поколения, клозапина и высокопотентных традиционных антипсихотических средств при лечении обострений непрерывной параноидной шизофрени значительно различается. Клиническое наблюдение и статистический анализ полученных данных показали, что у таких больных наиболее полезно применение клозапина. Его высокая эффективность проявляется максимально быстрым и наибольшим ослаблением тяжести продуктивной симптоматики. Терапия клозапином высокоэффективна при различных симптомокомплексах и различной длительности болезни. У больных с манифестацией эндогенного процесса возможно формирование критики.

Применение при обострениях параноидной шизофрени высокопотентных типичных нейролептиков менее эффективно. Однако такое лечение более полезно, чем прием атипичных нейролептиков нового поколения (особенно у больных с синдромом психического автоматизма при длительном течении заболевания). Применение типичных нейролептиков, так же как и прием клозапина, приводит к улучшению состояния больных с различными галлюцинозными бредовыми расстройствами.

Наименее полезным при обострениях параноидной шизофрени является применение атипичных нейролептиков нового поколения (рисперидон, оланзапин). Их невысокая эффек-



тивность отчетливо прослеживается при клиническом наблюдении и подтверждается данными статистического анализа. Они наиболее эффективны при манифестации заболевания в виде паранойяльного синдрома. Однако в этих случаях качество сформированных ремиссий значительно ниже, чем при лечении клозапином. При активном течении болезни длительностью более 1 года эффективность рисперидона и оланзапина значительно снижается. Терапия рисперидоном малоеффективна у больных с выраженными нарушениями стройности мышления. Оланзапин более эффективен при психомоторном возбуждении и тревоге. Применение атипичных нейролептиков может быть полезным у некоторых больных с обострениями заболевания, развившимися на фоне шизофренического дефекта, но только в случае отсутствия в их структуре выраженных нарушений стройности мышления. При лечении рисперидоном и оланзапином терапевтический эффект развивается позже, чем при применении других антипсихотических средств. Применение кветиапина для лечения обострений непрерывной параноидной шизофрении у большинства больных неэффективно.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости уточнения схемы дифференцированного назначения современных нейролептиков при лечении шизофрении. Ранее многие авторы указывали на предпочтительность использования различных атипичных нейролептиков нового поколения, относя их к средствам первого ряда [3, 15—19]. Однако, на наш взгляд, у широкого круга больных более рационально применение высокоэффективных средств, например, клозапина. Такая терапия показана не только в случае длительного хронического течения шизофрении, но и у больных с ее манифестацией. Известно, что эндогенный процесс наиболее активно прогрессирует в первые годы после манифестации, в это время происходят наибольшее усиление тяжести продуктивных расстройств и формирование основных проявлений шизофренического дефекта. Поэтому назначение клозапина на «раннем этапе» заболевания (при тщательном динамическом наблюдении для предотвращения осложнений и активном использовании различных методов формирования терапевтического сотрудничества) оправдано возможностью достижения максимального улучшения состояния больного и наибольшим сдерживанием прогрессивности болезни, что в конечном итоге улучшает отдаленный прогноз. Применение атипичных нейролептиков нового поколения (рисперидон, оланзапин), несмотря на их невысокую эффективность, может быть более предпочтительно у некоторых больных в связи с отсутствием затормаживающего действия, низким

риском неврологических расстройств и остро развивающихся соматических побочных эффектов. Это относится к пациентам, у которых лечение проводится амбулаторно, к пожилым больным и пациентам с сопутствующей соматической патологией.

### Л и т е р а т у р а

1. Kane J., Malhotra A. The future of pharmacotherapy for schizophrenia // *World Psychiatry*. – 2003. – Vol. 2 (2). – P. 81—86.
2. Stahl S. M. Основные направления и неостребованные аспекты в изучении шизофрении // Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Рук-во для врачей (ред. русскояз. издания С. Н. Мосолов). – London; New York. : Taylor & Francis, 2004. – С. 147—153.
3. Baldessarini R. J., Tarazi F. I. Медикаментозное лечение психозов и маний // *Клиническая фармакология по Гудману и Гилману*. – М.: «Практика», 2006. – С. 382—411.
4. Аведисова А. С. Подходы к оценке терапии психотропными препаратами // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2004. – № 6 (1). – С. 4—6.
5. Мазеева 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.
6. Снедков Е. В. Атипичные антипсихотики: поиск решения старых и новых проблем // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2006. – № 8 (4). – С. 45—50.
7. Цукарзи Э. Э. Применение антипсихотиков первой генерации в клинической практике // *Совр. терапия психических расстройств*. – М., 2006. – Т. 2. – С. 41—45.
8. Цыганков Б. Д., Агасарян Э. Г. Анализ эффективности и безопасности современных и классических антипсихотических препаратов // *Журн. неврологии и психиатрии*. – 2006. – Вып. 9. – С. 64—70.
9. Lawrie S., McIntosh A. Schizophrenia // *BMJ Clinical Evidence*. – 2002. – Vol. 8. – P. 1019—1049.
10. Ahmer S., Arya P., Anderson D., Faruqi R. Conflict of interest in psychiatry // *Psychiatric Bulletin*. – 2005. – Vol. 29. – P. 302—304.
11. Heres S., Davis J., Moino 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 // *American Journal of Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163 (2). – P. 185—194.
12. Lewis S., Lieberman J. CATIE and CUTLASS: can we handle the truth? // *British Journal of Psychiatry*. – 2008. – Vol. 192 (3). – P. 161—163.
13. Данилов Д. С. Дифференцированное применение современных антипсихотических средств при лечении шизофрении // *Журн. неврологии и психиатрии*. – 2009. – Вып. 4. – С. 89—94.
14. Данилов Д. С., Тюльпин Ю. Г. Лечение шизофрении. – М.: Мед. информ. агентство, 2010. – 276 с.
15. Каледа В. Г. Терапия эндогенных приступообразных психозов юношеского возраста – основные принципы и подходы // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2006. – Вып. 9. – С. 4—11.
16. Мосолов С. Н. Спорные и малоизученные вопросы практического использования антипсихотической фармакотерапии у больных шизофренией (анализ интерактивного опроса врачей) // *Терапия псих. расстройств*. – 2006. – № 1. – С. 41—48.
17. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. – 2<sup>nd</sup> ed. // *Am. J. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161 (2). – P. 1—114.
18. Arana G. W., Rosenbaum J. F. Фармакотерапия психических расстройств. – М.: Бином, 2004. – 415 с.
19. Carpenter W. T., Conley R. R., Buchanan R. W. Шизофрения // Фармакотерапия в неврологии и психиатрии (ред. С. Д. Энн, Дж. Т. Койл). – М.: Мед. информ. агентство, 2007. – С. 49—85.