

Проблема терапевтического сотрудничества при шизофрении (некоторые итоги и перспективы) и опыт его оптимизации при лечении сульпиридом

Д.С.Данилов, В.Д.Морозова

Клиника психиатрии им. С.С.Корсакова, кафедра психиатрии и медицинской психологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Резюме. Статья посвящена проблеме качества терапевтического сотрудничества (комплаенса) больных шизофренией и врача. Приведены данные о распространённости нонкомплаенса и его влиянии на эффективность лечения. Рассматриваются причины отсутствия терапевтического сотрудничества. Проведена оценка эффективности современных методов психофармакотерапии, направленных на повышение качества комплаенса. Обсуждается возможность оптимизации терапевтического сотрудничества при лечении атипичным нейролептиком сульпиридом.

Ключевые слова: шизофрения, терапевтическое сотрудничество, нонкомплаенс, распространённость, механизмы формирования, методы коррекции, сульпирид.

A problem of therapeutic cooperation in schizophrenia (some results and perspectives) and experience of its optimization in treating by sulpiride

D.S.Danilov, V.D.Morosov

The S.S.Korsakov clinic of psychiatry, faculty of psychiatry and medical psychology;
The first I.M.Sechenov MSMU of the Ministry of health and social development, R.F.

Summary. An article is dedicated to a quality problem of therapeutic cooperation (compliance) of patients suffered from schizophrenia and a doctor. Data of non-compliance spread and its influence on efficacy of treating are given. Reasons of inferior quality or lack of therapeutic cooperation are considered. The efficacy of modern methods of psychopharmacotherapy, referred to compliance quality is assessed. The possibility of optimization of therapeutic cooperation in treating by an atypical neuroleptic sulpiride is discussed.

Key words: schizophrenia, therapeutic cooperation, non-compliance, spread, forming mechanisms, methods of correction, sulpiride.

Возможности современной психофармакотерапии позволяют добиться высоких результатов лечения шизофрении. Эффективность антипсихотических средств развенчивает представление об обязательной хронификации психопатологической симптоматики, резком снижении социальной адаптации и непременной инвалидизации больных. При относительно благоприятных формах шизофрении (рекуррентная, приступообразно-прогредиентная, вялотекущая) своевременно начатая адекватная непрерывная антипсихотическая терапия часто позволяет достичь полных лекарственных ремиссий и остановки прогрессирования болезни. При более выраженной прогредиентности заболевания (особенно при среднепрогредиентной непрерывной параноидной шизофрении) лечение приводит к значительному стойкому улучшению состояния больных (неполные лекарственные ремиссии), и даже к смене стереотипа течения болезни из непрерывного в условно «приступообразное» (полные лекарственные ремиссии) [1, 2]. Однако описанный лекарственный патоморфоз наблюдается далеко не у всех больных. Несмотря на проводимую терапию до сих пор нередки случаи типично го течения и исхода шизофрении (быстрое прогрессирова-

ние, частые обострения, формирование выраженного шизофренического дефекта).

В настоящее время приходится признать, что главной причиной классического неблагоприятного течения шизофрении является нарушение больными режима антипсихотической терапии (нонкомплаенс, отсутствие терапевтического сотрудничества)^{1,2}, приводящее к резкому снижению эффективности лечения или к полному отсутствию терапевтического эффекта. Распространённость нонкомплаенса у больных шизофренией очень высока. По различным оценкам режим терапии нарушают от 10 до 90% больных³, а в среднем – около 50% [3–7]. Высокая частота отсутствия терапевтического сотрудничества при шизофрении (по сравнению с соматическими и другими психическими расстройствами) связана с особенностями клинической картины заболевания (отсутствие критики или сознания болезни, негативизм, нарушение ассоциативного процесса, бредовое толкование событий, эмоционально-волевые изменения и т.д.). Одновременно большое значение имеет плохая переносимость антипсихотической терапии, поскольку она гораздо чаще вызывает развитие субъективно го тягостных побочных эффектов, чем прием препаратов, по-

¹За рубежом правильность соблюдения больным рекомендаций врача обозначается термином «комплаенс» (compliance). Также используются другие понятия: «приверженность терапии» (adherence to medication), «согласие с медицинскими рекомендациями» (concordance). В отечественной литературе в настоящее время применяются перечисленные англизмы. Стремление автора найти в русском языке их аналог привело к появлению термина «терапевтическое сотрудничество» [2].

²К другим причинам неблагоприятного течения шизофрении относятся изначальная резистентность к антипсихотической терапии (обычно при формах заболевания с выраженной прогредиентностью), ее выраженная индивидуальная непереносимость (невозможность назначения врачом эффективного лечения или необходимость его отмены) и низкое качество оказания психиатрической помощи (терапия, неадекватная состоянию больного).

³К основным причинам различия представленных оценок относятся: 1) сложность выявления нонкомплаенса; 2) различная методика оценки качества терапевтического сотрудничества (проспективный и ретроспективный методы, различная длительность наблюдений, различные методы оценки терапевтического поведения больных); 3) неоднородность выборок больных в различных исследованиях.

вседневно использующихся во внутренней медицине. Важную роль в высокой частоте нонкомплаенса при шизофрении играет отсутствие поддержки позиции врача родственниками больных или даже их противодействие лечению вследствие культуральных особенностей, влияния средств массовой информации, наличия текущей психической патологии или ее диатеза (особенно субклинические нарушения мышления) и других причин. Хотя проблема нонкомплаенса очень актуальна в период стационарного лечения, наиболее остро она проявляется при оказании амбулаторной помощи, во время которой контроль над приемом лекарств ослабевает, поскольку переходит от врачей и медицинского персонала к больным и их родственникам.

Проблема нонкомплаенса остры в течение всего периода течения шизофрении (манифестация – активное развитие – дефект). При этом она неразрывно связана с вопросом эффективности лечения. Правомерным является описание этих взаимоотношений в виде закона порочного круга. При манифестации и в первые годы активного течения шизофрении существует возможность значительного улучшения состояния больных вследствие «податливости» проявлений болезни к антипсихотическому действию нейролептиков. Однако после достижения значительного внутристационарного улучшения состояние многих больных вновь ухудшается вследствие нарушения режима терапии в амбулаторных условиях. Повторные обострения сопровождаются развитием хронической психопатологической симптоматики и формированием лекарственной резистентности. Хронический бред, нарушения стройности мышления, эмоционально-волевые изменения (а значит, отсутствие критики или хотя бы сознания болезни, негативизм, безынициативность) в еще большей степени способствуют нарушению терапевтического сотрудничества и

снижению эффективности лечения, и болезнь продолжает прогрессировать. При формировании выраженного шизофренического дефекта и конечного состояния терапевтическое сотрудничество обычно полностью разрушается, а психопатологическая симптоматика практически не поддается лечебному воздействию. Одновременно при стойком несоблюдении больными режима терапии и формировании хронических резистентных к лечению психопатологических расстройств прогноз ухудшается из-за восприятия врачами таких больных как «бесперспективных» и снижения качества оказания медицинской помощи.

Несмотря на то что в последнее время проблеме качества терапевтического сотрудничества при шизофрении уделяется очень пристальное внимание, она требует дальнейшего изучения. Например, несмотря на очевидность большой роли влияния на терапевтическое сотрудничество особенностей психического состояния больных, переносимости лечения и семейного фактора, механизмы такой взаимосвязи до конца не установлены [2]. Сходным образом не определена роль демографических, социальных, культуральных и иных факторов [2]. Единогласно признается, что безусловными предикторами отсутствия терапевтического сотрудничества являются нонкомплаенс в анамнезе и сопутствующее злоупотребление психоактивными веществами [8, 9]. Однако такую корреляцию следует рассматривать как сугубо статистическую, не раскрывающую причины и механизмы формирования различных моделей терапевтического поведения. До сих пор не проведено ранжирование различных факторов, участвующих в формировании терапевтического сотрудничества, по степени их значимости. Показательным примером является противоречивость результатов исследований о связи качества терапевтического сотрудничества с особенностями проводимой терапии.

и на душе спокойно!

Уникальный нейролептик, сочетающий антипсихотический, стимулирующий и антидепрессивный эффекты с благоприятным соматотропным действием.

В высоких дозах **сульпирид** обладает выраженным антипсихотическим действием, а в низких – активирующим и антидепрессивным эффектами.

Минимальный риск экстрапирамидных расстройств. Не обладает холинолитической и адренолитической активностью.

СУЛЬПИРИД

атипичный нейролептик

Показания к применению:

- шизофрения, острые и хронические психотические расстройства различной этиологии;
- эндогенные и реактивные депрессии;
- острые делириозные состояния;
- неврозы;
- психосоматические расстройства (болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и др.);
- головокружения;
- болезни зависимости.

Препарат первого ряда при широком круге заболеваний:

- ✓ **пограничные психические расстройства**
- ✓ **психосоматическая патология**



В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

Введение в практику нейролептиков II и III поколений⁴ сопровождалось многочисленными сообщениями о более редком нарушении больными режима их приема. Неожиданными стали результаты масштабного исследования CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) [11], которые показали отсутствие прямой зависимости «традиционный нейролептик – низкое качество терапевтического сотрудничества / атипичный нейролептик – высокое качество терапевтического сотрудничества».

Выделяется несколько причин противоречивости данных о связи качества терапевтического сотрудничества с различными факторами [2, 12]. Они обусловлены методическими трудностями, возникающими при изучении этой проблемы. К ним относятся:

- отсутствие общепринятых стандартизованных критериев понятий «комплаенс» и «нонкомплаенс»;
- сложность выявления нонкомплаенса и отсутствие «золотого стандарта» оценки терапевтического поведения;
- клиническая, демографическая, социальная и иная неоднородность выборок больных в различных исследованиях;
- преобладание исследований с ретроспективной оценкой связи нонкомплаенса с предполагаемыми факторами риска;
- немногочисленность проспективных исследований (обычно исследования с коротким катамнезом) при динамичности терапевтического поведения и изменчивости факторов риска нонкомплаенса.

Нами было проведено собственное исследование зависимости качества терапевтического сотрудничества от различных клинико-психопатологических, терапевтических и микросоциальных факторов при поддерживающей терапии шизофрении [2]. При его планировании были учтены приведенные выше замечания, а именно:

- качество терапевтического сотрудничества оценивалось одновременно несколькими методами, что повышало надежность выявления его отсутствия;
- использовался проспективный метод исследования с длительным катамнезом, что исключало возможность «ретроспективной ошибки» и позволяло учесть динамичность факторов риска;
- сформированная выборка больных была обширной и разнородной, что позволило провести оценку значения многих факторов.

Результаты исследования показали, что наибольший риск нонкомплаенса наблюдается в течение первых 9 мес после выписки больных из стационара и в течение 3-го года амбулаторной терапии («раннее» и «позднее» отсутствие терапевтического сотрудничества)⁵. Причем в эти периоды механизмы, лежащие в основе низкого качества терапевтического сотрудничества, значительно различаются.

На раннем этапе амбулаторного лечения (1–9-й месяцы) отсутствие терапевтического сотрудничества чаще наблюдалось в случаях, когда купирующая терапия не приводила к значительному улучшению состояния и достижению критики или сознания болезни (терапевтические ремиссии низкого качества, безремиссионное течение болезни – непрерывная параноидная шизофрения и вялотекущая психопатоподобная шизофрения). Напротив, качество терапевтического сотрудничества при благоприятном течении болезни было высоким из-за осознания пациентами болезненности отзывающего психоза (ремиссии высокого каче-

ства с полным отсутствием психопатологической симптоматики или с симптоматикой невротического уровня – шизофрения, протекающая приступообразно, вялотекущая неврозоподобная шизофрения). На отдаленных этапах ремиссии (3-й год) терапевтическое сотрудничество «разрушалось» у больных с незначительной выраженностью психопатологической симптоматики (высокое качество ремиссий, особенно при шизофрении, протекающей приступообразно). В этих случаях «давность» перенесенного психоза, отсутствие субъективно тягостных переживаний, хорошая социальная адаптация формировали у больных представление о выздоровлении и возможности прекращения лечения. У пациентов с более выраженными психопатологическими расстройствами при наличии в структуре синдрома симптоматики невротического уровня (особенно при вялотекущей шизофрении и астенических ремиссиях) нонкомплаенс наблюдался реже из-за осознания пациентами болезненности своего состояния и стремления к его облегчению.

К «терапевтическим» факторам риска нонкомплаенса на раннем этапе ремиссии (1–9-й месяцы) относилась индивидуальная непереносимость поддерживающей (но не предшествующей купирующей) терапии. В этом случае субъективная тягость побочных эффектов часто приводила к нарушению режима терапии. Различий качества комплаенса при лечении атипичными и типичными нейролептиками выявлено не было⁶. Формированию терапевтического сотрудничества способствовало назначение пролонгированных форм нейролептиков из-за лучшего контроля над их приемом. На отдаленных этапах ремиссии (3-й год) значение терапевтических факторов ослабевало, поскольку часть больных с плохой переносимостью лечения отказывались от него в более ранний период, а у другой их части терапия корректировалась, т.е. ее переносимость улучшалась. Многие больные с «поздним» отсутствием терапевтического сотрудничества отказывались от лечения относительно осознанно (ремиссии высокого качества) из-за убежденности в выздоровлении и одновременно обрывали контакт с врачом, поэтому назначение пролонгированных нейролептиков было менее эффективным, чем на ранних сроках ремиссии.

Микросоциальные факторы (семейный фактор) влияли на формирование терапевтического сотрудничества в течение всего периода лечения. На его ранних этапах (1–9-й месяцы) отсутствие терапевтического сотрудничества чаще наблюдалось у одиноких больных и у пациентов, чьи родственники негативно относились к лечению и противодействовали ему или отстранялись от участия в лечебном процессе. На отдаленных этапах ремиссии (3-й год) низкое качество терапевтического сотрудничества чаще наблюдалось у больных, чьи родные устранились от участия в лечении. При их активной вовлеченности в лечение удавалось достичь более высокого качества комплаенса на всех этапах терапии. Однако с течением времени контроль родных над соблюдением лечения ослабевал (феномен эмоционального «выгорания» родных).

На всех этапах ремиссии значение клинических, терапевтических и микросоциальных факторов было взаимосвязанным. Значение одних факторов могло нивелироваться или усиливаться за счет роли других. Например, у больных с преобладанием негативной симптоматики по типу «простого дефицита» слабость волевых и эмоциональных по-

⁴Некоторые авторы разделяют антипсихотические средства на 3 поколения: I (традиционные нейролептики), II (атипичные нейролептики с дофамин-серотониновым механизмом действия), III (атипичные нейролептики – частичные агонисты дофаминовых рецепторов) [10].

⁵Для более подробного знакомства с результатами этого исследования, в том числе со статистическими данными, заинтересованный читатель может воспользоваться первоисточником [2].

⁶Оценка качества терапевтического сотрудничества проводилась при помощи общего сравнения групп больных, принимавших типичные (галоперидол, трифлуоперазин, флуеназин, зулепентиксол) или атипичные (клозапин, рисперидон, оланзапин и кветиапин) нейролептики. Можно предположить, что при сравнении качества терапевтического сотрудничества при приеме отдельных нейролептиков результаты были бы более дифференцированными.

Схема зависимости качества сотрудничества больного и врача от клинических, терапевтических и микросоциальных факторов с учетом их взаимосвязи.



буждений сполна компенсировалась активным вовлечением в терапевтическую программу родных, что позволяло добиться правильного выполнения медицинских рекомендаций. Напротив, самое активное участие родных в лечебном процессе больных с выраженным продуктивными расстройствами и нарушениями мышления в гораздо меньшей степени определяло правильность соблюдения режима терапии. При высоком качестве ремиссий плохая переносимость нейролептиков часто нивелировалась критичным отношением больных к своему состоянию или сознанием его болезненности, пониманием необходимости продолжения лечения. При ремиссиях низкого качества даже незначительные побочные эффекты усиливали нежелание больных принимать нейролептики. Побочные эффекты, не доставляющие субъективного дискомфорта, но меняющие внешность (например, увеличение массы тела), безразлично воспринимались пациентами с выраженным изменением личности, но часто вызывали страдание и протест против лечения у относительно сохранных больных. Плохая переносимость терапии могла вызвать негативное отношение к ней родных больного и их противодействие продолжению медицинского вмешательства при первонаучальной поддержке ими лечебного процесса.

Результаты проведенного исследования стали основой для разработки схемы зависимости качества терапевтического сотрудничества от различных факторов с учетом их взаимосвязи, которую можно использовать для индивидуального прогнозирования модели терапевтического поведения больного (см. рисунок). Определение индивидуальных предикторов отсутствия терапевтического сотрудничества имеет большое практическое значение еще и потому, что позволяет проводить его своевременную коррекцию. В настоящее время для оптимизации терапевтического сотрудничества предложены различные подходы, основанные на методах психофармакотерапии, психотерапии, социального воздействия и улучшения качества организации медицинской помощи (табл. 1). Эти методики широко используются в клинической практике, но эффективность

большинства из них остается спорной [2, 13]. В настоящей статье подробно рассматриваются психофармакотерапевтические методы. Другие подходы были подробно освещены ранее [2, 12].

Одним из первых шагов к улучшению качества терапевтического сотрудничества при шизофрении стало создание парентеральных пролонгированных форм антипсихотических средств⁷. Первоначально результаты многих исследований свидетельствовали, что их применение улучшает соблюдение режима терапии и сокращает количество обострений. Однако метаанализы, проведенные с учетом принципов доказательной медицины, не выявили этих различий [14]. Высказывается мнение, что частые отказы больных от лечения средствами пролонгированного действия связаны с их худшей переносимостью (периоды резкого усиления тяжести побочных эффектов из-за неравномерного высвобождения препарата из мышечного депо). Длительные динамические наблюдения свидетельствуют о большей эффективности пролонгированных нейролептиков лишь в первые месяцы амбулаторной терапии. Их назначение обычно не повышает желание больных принимать лечение, а лишь облегчает контроль над ним. Терапия пролонгированными нейролептиками наиболее эффективна при уже сформированном терапевтическом сотрудничестве из-за удобства ее приема [15]. В остальных случаях правильность соблюдения режима лечения зависит от активности патронирования больного медицинскими работниками и активности участия в лечебном процессе его родных.

Для достижения комплаенса предложено использовать специальные пероральные формы – растворы атипичных и типичных нейролептиков или быстрорастворимые таблетки⁸. Они удобны для использования при отказе больных от лечения вследствие упрощения контроля над приемом лекарств. Клинические исследования демонстрируют, что при их применении удается достичь более правильного выполнения режима терапии [16–19]. Однако эти данные нуждаются в дальнейшем подтверждении.

⁷В настоящее время в России используются пролонгированные формы галоперидола, флуфеназина, зуклонентиксола, флупентиксола, рисперидона. За рубежом для применения доступны пролонгированные формы перфеназина, пипотиазина, бромперидола, оксипротептина, флушиприлена и пенфлюридола.

⁸В России для применения доступны пероральные растворы галоперидола, перициазина, рисперидона и специальные таблетированные формы рисперидона и оланzapина. За рубежом для перорального приема используются растворы хлорпромазина, левомепромазина, флуфеназина, перфеназина, трифлуоперазина, тиоридазина, зуклонентиксола, флупентиксола, клозапина, амисульприда, сульприда.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

Таблица 1. Классификация способов формирования и оптимизации терапевтического сотрудничества больных шизофренией и врача

Задача	Способ решения
Формирование у больных установки к приему лекарств при ее отсутствии	<p>Психофармакотерапевтические методы:</p> <ul style="list-style-type: none"> – улучшение переносимости лечения <p>Психотерапевтические методы:</p> <ul style="list-style-type: none"> – формирование доверия больного к врачу, в том числе методы рациональной психотерапии (убеждение, косвенное внушение) – комплаенс-терапия <p>Специальные программы:</p> <ul style="list-style-type: none"> – психообразование больных
Усиление контроля за соблюдением больными режима терапии при невозможности формирования установки на лечение	<p>Психофармакотерапевтические методы:</p> <ul style="list-style-type: none"> – применение парентеральных и пероральных пролонгированных форм нейролептиков – применение пероральных растворов и быстрорастворимых таблеток <p>Специальные программы:</p> <ul style="list-style-type: none"> – психообразование для родственников больных – активное патронирование больного
Поддержание устойчивости сформированной установки больных на лечение	<p>Психофармакотерапевтические методы:</p> <ul style="list-style-type: none"> – уменьшение кратности приема пероральных нейролептиков, в том числе применение различных форм пролонгированных нейролептиков – улучшение переносимости лечения <p>Психотерапевтические методы:</p> <ul style="list-style-type: none"> – формирование доверия больного к врачу, в том числе методы рациональной психотерапии (убеждение, косвенное внушение) – комплаенс-терапия <p>Специальные программы:</p> <ul style="list-style-type: none"> – активное патронирование больного – поведенческая терапия

Улучшению качества терапевтического сотрудничества способствует использование пероральных средств длительного действия (пимозид, пенфлюридол, палиперидон, пролонгированная форма кветиапина). Показано, что при небольшой кратности приема терапии больные лучше соблюдают ее режим [20, 21]. Однако с этим мнением соглашаются не все авторы. Есть сообщения, что у некоторых пациентов слишком простая схема лечения может приводить к разрушению терапевтического сотрудничества [22]. Упрощение лекарственного режима обычно полезно лишь у больных, настроенных на лечение благодаря снижению частоты случайных пропусков приема препарата, например из-за «забывчивости». Понятно, что такая группа пациентов сравнительно немногочисленна и представлена случаями сохранной критики или сознания болезни. Простая схема лечения вряд ли может способствовать улучшению терапевтического сотрудничества у больных с выраженной психопатологической симптоматикой, хотя в этом случае она позволяет упростить контроль над соблюдением режима лечения. В ряде случаев назначение терапии с небольшой кратностью приема неприемлемо из-за ее недостаточной эффективности.

Для формирования терапевтического сотрудничества важно достичь хорошей переносимости лечения. Показано, что при отсутствии побочных эффектов настроенность больных на продолжение терапии выше, чем в случае ее плохой переносимости. Причем важную роль играет не столько «объективная» непереносимость терапии, сколько субъективное страдание пациента от побочных эффектов [23–26]. Многие нежелательные явления тяжело воспринимаются больными, ухудшают качество жизни, приводят к стигматизации и, как следствие, к отказу от лечения. Предотвращение нонкомплаенса, связанного с плохой переносимостью нейролептиков, должно быть основано на предупреждении, раннем выявлении и своевременном ослаблении побочных эффектов при помощи назначения корректоров, выбора оптимальной дозы антипсихотического средства, его отмены и назначения другого препарата.

Отдельного обсуждения заслуживает вопрос возможности улучшения качества терапевтического сотрудничества при помощи применения атипичных нейролептиков. Как отмечалось выше, многие исследования свидетельствуют о лучшем соблюдении больными режима их приема. Однако такая взаимосвязь признается не всеми психиатрами. Обычно более правильное соблюдение режима приема атипичных нейролептиков связывается с их лучшей (по сравнению с традиционными антипсихотическими средствами) переносимостью. Однако не следует забывать, что при приеме некоторых атипичных нейролептиков чаще развиваются выраженные метаболические, эндокринные и сердечно-сосудистые нарушения. Также необходимо учитывать, что качество терапевтического сотрудничества зависит от целого комплекса факторов, а не только от переносимости лечения (см. рисунок). В одном из исследований было показано, что эффективность некоторых атипичных нейролептиков недостаточно высока при активном течении шизофрении (острые психозы, непрерывное прогредиентное течение болезни) [2]. В этих случаях низкое качество ремиссии с отсутствием критики или сознания болезни приводит к быстрому отказу больных от лечения в амбулаторных условиях даже при его хорошей переносимости. Качество терапевтического сотрудничества при приеме атипичных нейролептиков зависит от социального положения больного и его семьи и может нарушаться в связи с невозможностью регулярного приобретения дорогостоящих препаратов. Все это свидетельствует об отсутствии прямой взаимосвязи между высоким качеством терапевтического сотрудничества и лечением атипичными нейролептиками.

Таким образом, данные об эффективности различных психофармакотерапевтических методов оптимизации терапевтического сотрудничества больных шизофренией и врача довольно противоречивы. Одной из причин подобного противоречия является то, что один и тот же метод коррекции комплаенса может быть эффективен у одних больных и бесполезен у других. Например, упрощение схе-

Таблица 2. Схема дифференцированного подхода применения методов оптимизации терапевтического сотрудничества

Фактор риска	Метод коррекции
<i>Отсутствие терапевтического сотрудничества на раннем этапе ремиссии (1-й год):</i>	
Ремиссии низкого качества при «текущем» эндогенном процессе	Применение депо-нейролептиков Активное патронирование больного Комплаенс-терапия
Шизофренический дефект	Привлечение к процессу лечения родственников Применение депо-нейролептиков
Плохая переносимость лечения	Индивидуальная коррекция терапии для улучшения ее переносимости
Одинокие больные	Применение депо-нейролептиков Активное патронирование больного
Негативное отношение родных к лечению, их отстраненность от процесса терапии	Псиообразовательные программы для родственников Семейная психотерапия
<i>Отсутствие терапевтического сотрудничества на отдаленном этапе ремиссии (3-й год):</i>	
Ремиссии высокого качества (убежденность в выздоровлении)	Псиообразовательные программы для больных Рациональная психотерапия (убеждение, косвенное внушение) Комплаенс-терапия
Отстраненность родных от процесса лечения	Псиообразовательные программы для родственников

мы перворальной терапии будет полезно в случае сложного жизненного стиля больного (работающие социально адаптированные пациенты) или при необходимости усиления контроля ее приема со стороны близкого окружения больного (медицинского персонала). Эта же методика принесет меньшую пользу, если больной отказывается от приема терапии из-за ее плохой переносимости или из-за отсутствия критики к своему состоянию. На практике методы оптимизации терапевтического сотрудничества должны применяться дифференцированно с учетом индивидуальных предикторов его низкого качества [2] (табл. 2). Представленные рекомендации облегчают задачу выбора того или иного метода оптимизации терапевтического сотрудничества, однако необходимо признать их определенную схематичность. Например, для улучшения переносимости лечения могут быть использованы различные методы: применение корректоров, выбор оптимальной дозы антипсихотического средства, отмена нейролептика и назначение другого антипсихотического средства. Задача ослабления тяжести побочных эффектов наиболее сложна при выраженной непереносимости антипсихотических средств различных фармакологических групп. Единственным способом повышения качества терапевтического сотрудничества у таких больных (при сохранении оптимального соотношения «эффективность/переносимость» лечения) является длительный последовательный «перебор» различных нейролептиков (клинический пример).

Клинический пример

Больной С., 1986 г. рождения, студент.

Диагноз: шизофрения вялотекущая неврозоподобная. Обсессивно-фобический синдром с нарушениями стройности мышления.

Из анамнеза: болен с 16 лет. Заболевание протекает вяло и проявляется обсессивно-фобической симптоматикой. Неоднократно лечился у психиатров. Принимал различные типичные и атипичные нейролептики (трифлуоперазин, перфеназин, флуентинексол, клозапин, рисперидон, оланzapин, палиперидон, кветиапин), антидепрессанты (флуоксетин, пароксетин). Лечение переносило плохо. Тяжело воспринимал даже побочные эффекты незначительной выраженности. Жаловался на «сильную сонливость», «слабость», «спазмы тела». Стационарно лечился дважды в течение короткого времени (несколько недель). С согласия родных настаивал на выписке до наступления терапевтического эффекта. В амбулаторных условиях быстро прекращал терапию. Родители не противодействовали желанию больного ее отмены, расценивая лечение как «тя-

желое», «тормозящее». Они неоднократно консультировали его у психотерапевтов, стараясь избегать назначения лекарств. Сами лечили сына отварами успокоительных трав. Вследствие болезни дважды оформлялся академический отпуск по месту учебы. Настоящее ухудшение около полугода. Усилились навязчивые сомнения, опасения, тревога. Госпитализирован для стационарного лечения.

Настоящее состояние: во время всей беседы потирает руки, часто меняет положения ног, «трясет» коленями. Заикается. Долго подробно описывает свои переживания. Если пытаться остановить его рассказ, начинает говорить быстрее. В это время заикается сильнее. Поясняет, что хочет «обрисовать всю картину, ничего не упустить», чтобы врач «все понял». Жалуется на «тревогу», «трудность сосредоточиться мысленно». Используя медицинскую терминологию, говорит, что беспокоит «навязчивости». Описывает их как сомнения в правильности уже сделанного и размышления «справлюсь ли с тем, что предстоит». Рассказывает, что испытывает «натяжение в теле и в мыслях», которое появляется при необходимости сосредоточиться (занятия в институте, экзамены, беседа с врачом). Вспоминает, что ранние «был страх смерти матери» и собственной смерти. Добавляет, что многие проявления болезни «уже в прошлом». Например, 2 года назад было желание коснуться потолка, которое заставляло много раз подпрыгивать, «думал, что если это не сделаю, что-то произойдет нехорошее». Своим состоянием тяготится. Долго не может закончить беседу, хочет продолжить рассказ о своей болезни. Просит о помощи. Однако с недоверием относится к лекарствам. Говорит: «назначьте слабые лекарства», «маленькие дозы», «боюсь побочных эффектов». Позже пытается обсудить правильность назначенной терапии. К этому же склонны родители больного. В отделении уединен. Режим соблюдает. При приеме лекарств тщательно проверяет мензурку, прежде обсудив с врачом сделанные назначения. По внутренним органам – без патологии. Данные лабораторных и инструментальных методов исследования – вариант нормы.

Лечение: Сульпирид до 400 мг/сут, флюксетин до 40 мг/сут, феназепам 1 мг/сут (отменен через 2 нед после начала терапии), психообразование больного и его родителей (разъяснение необходимости длительного лечения и соблюдения режима терапии).

Динамика состояния: на фоне терапии состояние значительно улучшилось. Это проявлялось ослаблением тревоги и навязчивостей. Во время беседы сидит спокойно. Говорит без запинок. Улыбается. Рассказывает, что испытывает «облегчение»: «сомнения, опасения исчезли». Жалоб

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

Таблица 3. Основные торговые названия и лекарственные формы сульпирида, доступные для применения в России, и их цена

Торговое название	Форма выпуска	Производитель	Цена ¹
Сульпирид	Таблетки 50 мг №30	Органика, Россия	72,23
	Таблетки 200 мг №30		135,91
	Ампулы 2,0 (50 мг/мл) №10		136,68
Сульпирид Белупо	Капсулы 50 мг №30	БЕЛУПО, Хорватия	119,63
	Капсулы 200 мг №12		153,90
Эглонил	Капсулы 50 мг №30	Санофи Винтроп Индустрис, Франция	256,73
	Таблетки 200 мг №12		369,64
	Таблетки 200 мг №60		1801,21
	Ампулы 2,0 (50 мг/мл) №6		418,70
Просульпин	Таблетки 50 мг №30	ПРО.МЕД.ЦС, Чехия	110,22
	Таблетки 200 мг №30		292,36
Бетамакс	Таблетки 50 мг №30	Гриндекс, Латвия	241,27
	Таблетки 100 мг №30		348,14
	Таблетки 200 мг №30		481,21

Примечание. ¹Представлена предельная розничная цена с НДС (руб.) в соответствии с Государственным реестром предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 15.09.2011 в Москве) [30].

на ухудшение состояния вследствие развития побочных эффектов нет. Объективно терапия переносится хорошо. Во время лечебных отпусков по наблюдению родных состояние стабильное, лекарства принимает сам.

Двухлетний катамнез: ухудшения состояния не наблюдалось. Продолжил обучение в вузе, который окончил через 1,5 года после выписки. Поддерживающую терапию сульпиридом и флуоксетином принимал правильно. Были единичные пропуски приема лекарств из-за забывчивости.

Представленный пример демонстрирует длительное отсутствие терапевтического сотрудничества у больного вялотекущей шизофренией в связи с плохой переносимостью антипсихотических средств различных клинико-фармакологических групп. Субъективная тягостность побочных эффектов даже незначительной выраженности приводила к систематическому нарушению режима антипсихотической терапии в течение нескольких лет. В результате лечение было фактически неэффективным из-за частой «смены» антипсихотических средств до наступления стойкого улучшения состояния. Терапевтическое сотрудничество сформировалось только при применении сульпирида (в сочетании с флуоксетином). Благоприятный профиль переносимости и заметный терапевтический эффект этого нейролептика привели к достижению комплаенса и значительному повышению эффективности медицинского вмешательства.

Представленное клиническое наблюдение вызывает интерес в связи с вопросом необходимости дифференцированного выбора терапии. В последние десятилетия при лечении шизофрении приоритет отдается новым антипсихотическим средствам – нейролептикам II и III поколений (рисперидон, оланзапин, кветиапин, сертингдол, арипипразол и др.). На предпочтительность их использования указывают многие авторы. Однако, как показывают клиническая практика и результаты некоторых исследований [2, 27–29], у ряда больных более рационально использовать типичные нейролептики или «старые» атипичные нейролептики (клозапин, сульпирид). В последние годы внимание к этим антипсихотическим средствам вновь возрастает.

В связи с приведенным клиническим примером рационально подробно остановиться на обсуждении возможностей более широкого применения сульпирида для лечения шизофрении. Сульпирид относится к нейролептикам с умеренной мощностью антипсихотического эффекта и преимущественной направленностью специфического анти-

психотического действия на продуктивную симптоматику невротического и субпсихотического уровней. Такой профиль антипсихотической активности позволяет успешно применять сульпирид для лечения вялотекущей шизофрении в периоды ее обострений и для поддержания устойчивости лекарственных ремиссий. Значительное ослабление психопатологических расстройств у этой категории больных позволяет добиться значительного улучшения качества терапевтического сотрудничества.

Профиль переносимости сульпирида отличает отсутствие или редкость развития неврологических расстройств, седативного и общезатормаживающего действия, неблагоприятной соматотропной активности⁹ – побочных эффектов, развитие которых часто приводит к нарушению больными режима антипсихотической терапии. Редкость их возникновения определяет предпочтительность назначения сульпирида больным с плохой переносимостью типичных или других атипичных нейролептиков. Несмотря на то что сила антипсихотического действия сульпирида не столь высока, как у высокопotentных типичных (галоперидол, трифлуоперазин, зуклопентиксол и др.) и некоторых атипичных (клозапин, рисперидон и др.) нейролептиков, этот недостаток сполна компенсируется правильным соблюдением больными режима терапии вследствие ее хорющей переносимости.

Достоинством сульпирида перед многими другими антипсихотическими средствами являются меньшие экономические затраты на лечение, что улучшает качество терапевтического сотрудничества при необходимости самостоятельного приобретения больными лекарств. В частности, обращает внимание многократная разница между стоимостью сульпирида и нового атипичного нейролептика со сходным профилем клинической активности – амисульпирида. В заключение необходимо отметить различия стоимости воспроизведенных препаратов сульпирида. Расходы на лечение наименее высоки при использовании отечественного препарата «Сульпирид» («Органика») (табл. 3) [30].

Преимущества сульпирида перед типичными и некоторыми атипичными нейролептиками (особенности профиля психотропной активности и спектра переносимости) позволяют рекомендовать этот нейролептик для применения у широкого круга больных вялотекущей шизофренией с целью оптимизации качества терапевтического сотрудничества, а значит, повышения эффективности лечения.

⁹Единственным частым и выраженным побочным эффектом сульпирида является гиперпролактинемия. Однако возможности современной фармакологии позволяют проводить ее эффективную коррекцию (каберголин, хинацолид).

Литература

1. Пантелейева ГП. Терапия основных форм шизофрении. В кн.: Руководство по психиатрии под. ред. А.С.Тиганова. Т. 1. М: Медицина, 1999; с. 528–37.
2. Данилов Д.С. Терапия шизофрении (атипичные нейролептики и индивидуальная организация лечебного процесса). М: Миклоди, 2010.
3. Авруцкий ГЯ, Недува АА. Лечение психически больных. М: Медицина, 1988.
4. Проценко И.В. Комплексное исследование больных парапонидной формой шизофрении (клинико-социальные, патохимические и терапевтические аспекты). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М, 2008.
5. Cramer JA, Rosenbeck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatric Services* 1998; 49 (2): 196–201.
6. Sait A, Bhui K, Hag S et al. Improving treatment adherence among patients with chronic psychoses. *Psychiatric Bulletin* 1998; 22: 77–81.
7. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR et al. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (10): 892–909.
8. Medication management approaches in psychiatry. Workbook-Draft, 2003.
9. Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D et al. A prospective study of risk factors for nonadherence with antipsychotic medication in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (7): 1114–23.
10. Roth BL, Sheffler DJ, Potkin SG. Atypical antipsychotic drug actions: unitary or multiple mechanisms for «atypicality»? *Clin Neuroscience Research* 2003; 3: 108–17.
11. Lieberman J, Stroup T, McEvoy J et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. *New Eng J Med* 2005; 353 (12): 1209–23.
12. Данилов Д.С., Тюльгин Ю.Г. Лечение шизофрении. М: Медицинское информационное агентство, 2010.
13. Доказательная медицина (ежегодный справочник) Ч. 2. М: Медиасфера, 2003.
14. David AS, Adams C. Depot antipsychotic medication in the treatment of patients with schizophrenia: (1) meta-review; (2) patient and nurse attitudes. *Health Technol Assessments* 2001; 34 (5): 1–61.
15. Walburn J, Gray R, Gourlay K et al. Systematic review of patient and nurse attitudes to depot antipsychotic medication. *British J Psychiatry* 2001; 179 (10): 300–7.
16. Иванов С.В. Улучшение компиленности больных шизофренией к терапии антипсихотиками. *Психиатр. и психофармаколог.* 2008; 10 (3): 27–9.
17. Kinon BJ, Hill AL, Liu H et al. Olanzapine orally disintegrating tablets in the treatment of acutely ill non-compliant patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6 (2): 97–102.
18. Markowitz JS, DeVane CL, Malcolm RJ et al. Pharmacokinetics of olanzapine after single-dose oral administration of standard tablet versus normal and sublingual administration of an orally disintegrating tablet in normal volunteers. *J Clin Pharmacol* 2006; 46 (2): 164–71.
19. Normann C, Schmauss M, Bakri N et al. Initial treatment of severe acute psychosis with fast orally disintegrating risperidone tablets. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39 (6): 209–12.
20. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23 (8): 1296–310.
21. Diaz E, Neuse E, Sullivan MC et al. Adherence to conventional and atypical antipsychotics after hospital discharge. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (3): 354–60.
22. Аведисова А.С., Бородин В.И. От нонкомплаенса к отказу от психофармакотерапии. *Психиатр. и психофармаколог.* 2005; 7 (6): 316–8.
23. Бурковский Г.В., Левченко Е.В., Беркман А.М. Об исследованиях здоровья и качества жизни. Обзорение психиатрии и мед. психологии им. В.М.Бехтерева. 2004; 1: 27–8.
24. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Проблемы клинической оценки переносимости терапии психотропными препаратами. *Психиатр. и психофармаколог.* 2005; 7 (1): 9–12.
25. Буррова В.И. Несоблюдение режима внеродильничной психофармакотерапии больными шизофренией: клинико-социальные и экономические аспекты. Дис. ... канд. мед. наук. М, 2007.
26. Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia: Empirical and clinical findings. *Schizophrenia Bulletin* 1997; 23 (4): 637–51.
27. Товина Н.А., Прохорова С.В., Максимова Т.Н. Эффективность сульпирида при лечении неспецифических расстройств в рамках шизофрении. *Психиатр. и психофармаколог.* 2011; 13 (1): 28–31.
28. Leucht S, Corves C, Arbter D et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373 (9657): 31–41.
29. Мёллер Х.-Й. Шизофрения: современные концепции и терапевтические последствия. *Психиатр. и психофармаколог.* 2011; 13 (3): 8–13.
30. Информация о предельных отпускных ценах производителей и предельных розничных ценах на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты в субъектах Российской Федерации (по состоянию на 15 сентября 2011 г.) http://www.mosgorzdrav.ru/mgz/komzdravsiteinf/va_WebPages/page_imp_medicine?OpenDocument

Сведения об авторах

Данилов Дмитрий Сергеевич – д-р мед. наук, зав. отд-нием Клиники психиатрии им. С.С.Корсакова Университетской клинической больницы №3 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ. Тел: 8 (499) 255-30-81

Морозова Вера Дмитриевна – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии и медицинской психологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ