Сравнительная эффективность и переносимость длительного применения рисперидона, кветиапина и оланзапина в сравнении с галоперидолом у больных с впервые выявленной шизофренией

(открытое рандомизированное исследование)

С.Н. Мосолов, И.И. Четвертных, В.В. Калинин, Г.Ю. Сулимов

Московский НИИ психиатрии МЗ РФ, Научно-методический центр терапии психических заболеваний МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

В статье приведены результаты открытого, проспективного, рандомизированного, сравнительного исследования эффективности и переносимости длительной терапии рисперидоном, кветиапином и оланзапином в сравнении с галоперидолом у больных (всего 134 больных) с впервые выявленной шизофренией. Все сравниваемые препараты надёжно контролировали продуктивную психопатологическую симптоматику при длительном применении. По действию на негативные симптомы рисперидон, кветиапин и оланзапин незначительно превосходят галоперидол, гораздо реже вызывая при этом экстрапирамидные нарушения. При использовании сравниваемых атипичных антипсихотиков в качестве длительной амбулаторной терапии гораздо быстрее, чем при применении галоперидола, восстанавливаются показатели качества жизни и социального функционирования, что облегчает возвращение больного в привычную социально-профессиональную среду и особенно важно у впервые заболевших шизофренией.

Введение в широкую клиническую практику классических нейролептиков кардинальным образом изменило представление о терапевтических возможностях в отношении острых психозов. Способность нейролептиков надёжно контролировать продуктивные симптомы – пожалуй, самые яркие и зачастую самые опасные проявления психических расстройств – позволила изменить само отношение к психически больным. Отпала необходимость строгого надзора и длительной изоляции, стало возможным нахождение этих больных в обществе и даже продолжение ими трудовой деятельности. Вместе с тем многолетний опыт применения нейролептиков принёс определённое разочарование. Как оказалось, классические нейролептики имеют ряд существенных недостатков, и прежде всего это серьёзные побочные эффекты: экстрапирамидные нарушения, поведенческая токсичность, вегетативная нестабильность, эндокринные сдвиги, гемато- и гепатотоксическое действие [1]. Очевидно, что при таких обстоятельствах на первое место выходит проблема соблюдения режима терапии, поскольку даже больные с достаточной критикой и пониманием необходимости лечения вынуждены отказываться от приёма лекарств. Другой существенной проблемой является развитие адаптации и резистентности, когда у части больных при адекватной терапии не удаётся достичь желаемого эффекта. Нельзя не отметить и отсутствие у классических нейролептиков способности влиять на негативные симптомы шизофрении. Необходимость в препаратах, лишённых указанных недостатков, предопределила появление нового поколения антипсихотической терапии. Так называемые атипичные антипсихотики практически не вызывают экстрапирамидных побочных эффектов, при этом они эффективны в отношении продуктивной и негативной симптоматики, благодаря чему в литературе активно пропагандируется придание им статуса препаратов выбора при первом эпизоде шизофрении [5, 8, 10, 12]. Считается, что за счёт лучшей переносимости, благоприятного действия на негативную симптоматику и нейрокогнитивный дефицит можно вернуть впервые перенёсшего психоз человека в привычную для него социально-профессиональную среду с наименьшими потерями, поддерживать в дальнейшем на довольно высоком уровне качество жизни, сократить число обострений и дорогостоящих повторных госпитализаций. Однако подавляющее большинство публикаций, посвящённых собственно фармакотерапии первого психотического эпизода новыми препаратами, основано на результатах кратковременных исследований. Таким образом, положения о лучшем соблюдении режима терапии, снижении числа обострений и госпитализаций, повышении качества жизни и уровня социального функционирования при применении атипичных нейролептиков следует считать с большой долей вероятности ожидаемыми, но недоказанными.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной целью настоящего открытого проспективного рандомизированного сравнительного исследования была оценка эффективности и переносимости длительной терапии рисперидоном, кветиапином и оланзапином в сравнении с галоперидолом у больных с впервые выявленной шизофренией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие больные с диагнозами шизофрения параноидная и шизофреноформное расстройство (МКБ-10), в возрасте от 17 до 45 лет, с выраженностью психотической симптоматики не менее 60 баллов по Шкале оценки позитивных и негативных синдромов – PANSS [3, 11], числом госпитализаций не более двух, давностью установления диагноза не более 12 месяцев, длительностью приёма нейролептиков до включения в исследование не более 12 недель. Также учитывались дополнительные характеристики, позволяющие сформировать терапевтические группы максимально сопоставимыми: возраст манифеста, длительность нелечёного психоза, вид курации (стационарный или амбулаторный).

Таблица 1. Клинико-демографические показатели больных в продолженной фазе

Показатели	Галоперидол	Рисперидон	Кветиапин	Оланзапин
Количество больных	19	20	19	20
Мужчины, n/%	12/63	13/65	11/58	12/60
Возраст, лет	26,7 ± 1,8	24,8 ± 1,0	26,6 ± 2,2	25,1 ± 1,4
Д-з: F 20, n/%	15/79	15/75	16/84	15/75
Д-з: F 23.2, n/%	4/21	5/25	3/16	5/25
Возраст манифеста	26,2 ± 1,8	24,1 ± 1,0	26,0 ± 2,2	24,6 ± 1,3
ДНП[1], мес.	3,5 ± 1,2	5,8 ± 1,6	5,7 ± 3,1	3,8 ± 0,7
Ранее не принимавшие НТ[2], n/%	8/42	10/50	9/47	10/50
Стационарных больных, n/%	15/79	16/80	15/79	14/70
PANSS, общий балл	91,1 ± 1,7	94,8 ± 3,6	90,6 ± 2,6	90,5 ± 2,4
PANSS, позитивная	22,7 ± 0,9	22,6 ± 0,8	21,0 ± 1,0	22,5 ± 0,9
PANSS, негативная	19,9 ± 1,0	23,5 ± 1,8	22,0 ± 1,1	21,1 ± 1,0
Композитный индекс	2,8 ± 1,6	-0,9 ± 1,8	-1,1 ± 1,3	1,4 ± 1,5
ESRS	15,9 ± 0,7	16,1 ± 1,3	18,5 ± 1,6	15,7 ± 0,8
MADRS	15,8 ± 1,7	13,7 ± 1,8	16,4 ± 1,2	15,8 ± 1,5
QoL	75,3 ± 1,1	77,1 ± 3,6	73,0 ± 1,3	73,2 ± 2,6
SOFAS	48,5 ± 1,5	47,6 ± 2,2	47,5 ± 1,6	50,4 ± 1,9

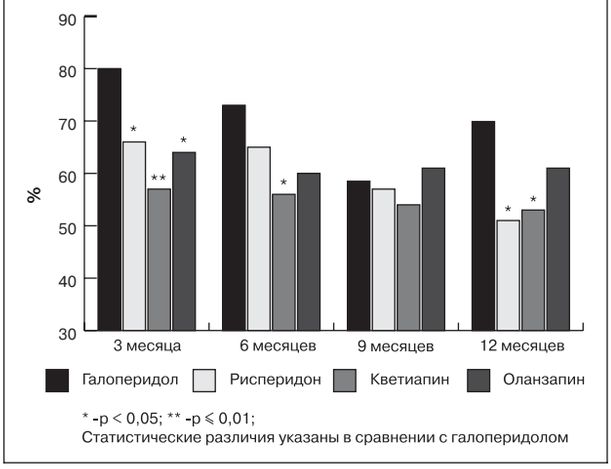
Примечание: [1]ДНП — длительность нелечёного психоза.
[2]НТ — нейролептическая терапия.

Больным в случайном порядке назначался один из исследуемых препаратов: галоперидол, рисперидон, кветиапин или оланзапин. Если к 6-й неделе терапии общий балл PANSS снижался на 30 %, больной признавался респондером и включался в продолженную фазу исследования. Оценка психического состояния пациента проводилась в течение года в первый (фон) и каждый последующий визит (с интервалом в три месяца) при помощи шкалы PANSS. Оценка выраженности экстрапирамидных побочных явлений проводилась при помощи Шкалы оценки экстрапирамидной симптоматики – ESRS (Extrapyramidal Symptom Rating Scale) [6]. Наличие депрессивной симптоматики оценивалось при помощи Шкалы оценки депрессивных симптомов Монтгомери-Асберга – MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) [17]. Дополнительной задачей исследования являлась оценка динамики социального функционирования и качества жизни. Для оценки социального функционирования использовалась Шкала оценки социального и профессионального функционирования – SOFAS (Social Occupational Functioning Assessment Scale, DSM-IV), для оценки качества жизни – Краткий опросник качества жизни ВОЗ [2]. Оценка проводилась через неделю терапии, через 6 и 12 месяцев терапии. Статистическая обработка результатов проводилась в программе Statistica 99. Анализу подвергались только результаты, касающиеся больных, полностью завершивших исследование.

Всего в исследование вошло 134 больных. В продолженную фазу были включены только респондеры «острой фазы» – 111 пациентов; из них галоперидол принимали 31, рисперидон 28, кветиапин 22 и оланзапин 30 больных. В табл. 1 представлены клинико-демографические характеристики 78 больных, завершивших исследование.

Статистически значимых различий между группами по основным клинико-демографическим показателям, представленным в таблице, не выявлено.

Рис. 1. Динамика выраженности негативной симптоматики (PANSS)



* -p < 0,05; ** -p ⩽ 0,01;
Статистические различия указаны в сравнении с галоперидолом

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя суточная доза галоперидола на этапе продолженной терапии составила 5,6 ± 0,5 мг, рисперидона – 2,9 ± 0,2 мг, кветиапина – 225,1 ± 21,38 мг, оланзапина – 12,2 ± 0,5 мг.

Статистически значимых различий между терапевтическими группами по показателям редукции общего балла PANSS и суммы баллов позитивной подшкалы PANSS ни по абсолютным значениям, ни в процентном выражении зафиксировано не было.

Все атипичные антипсихотики опережали галоперидол по темпам редукции негативной симптоматики. На рис. 1 представлена сравнительная динамика выраженности негативной симптоматики в процентах относительно фоновых показателей.

Статистически значимые различия по абсолютным значениям общего балла шкалы ESRS были установлены между галоперидолом и кветиапином через 3, 6 и 9 месяцев терапии. Между галоперидолом и оланзапином – через 3 месяца терапии, между рисперидоном и кветиапином – через 3 и 6 месяцев (см. табл. 2).

В группе галоперидола все больные принимали тригексифенидил (циклодол) в течение всей продолженной фазы. Средняя суточная доза составила 4,4 ± 0,4 мг. В группе рисперидона назначение циклодола потребовалось 5 пациентам (25 %) в среднем в течение 138,0 ± 37,5 дней. Средняя суточная доза составила 2,3 ± 0,3 мг. В группе кветиапина больные не принимали «корректоров» в продолженной фазе исследования. В группе оланзапина 4 больных (20 %) получали циклодол в среднем в течение 30,2 ± 9,3 дней. Средняя суточная доза составила 1,1 ± 0,04 мг.

Выраженность депрессивной симптоматики на всём протяжении продолженной фазы исследования была минимальной. Статистически значимых различий между группами галоперидола, рисперидона, кветиапина и оланзапина ни по общему баллу шкалы MADRS в абсолютных значениях, ни по проценту редукции относительно фоновых показателей зафиксировано не было.

Таблица 2. Динамика выраженности экстрапирамидной симптоматики (ESRS)

Период	Галоперидол	Рисперидон	Кветиапин	Оланзапин
3 месяца	15,2 ± 2,5	14,3 ± 3,1[1]	12,1 ± 0,5[2]	12,4 ± 1,5[2]
6 месяцев	14,6 ± 2,1	13,7 ± 2,5[1]	12,0 ± 0,0[2]	12,4 ± 1,1
9 месяцев	14,3 ± 2,7	13,5 ± 2,8	12,0 ± 0,0[2]	12,4 ± 1,1
12 месяцев	14,1 ± 1,5	12,8 ± 2,1	12,0 ± 0,0	12,4 ± 1,1

Примечание: [1]$p < 0,05$ в сравнении с кветиапином.
[2]$p < 0,05$ в сравнении с галоперидолом.

Таблица 3. Относительное улучшение показателей качества жизни (QoL), %

Период	Галоперидол	Рисперидон	Кветиапин	Оланзапин
6 месяцев	9	20 (p < 0,03)	21 (p < 0,02)	21 (p < 0,02)
12 месяцев	15	21 n.s.	22 n.s.	22 n.s.

Примечание: все статистические различия указаны в сравнении с галоперидолом.

Таблица 4. Относительное улучшение показателей социального функционирования (SOFAS), %

Период	Галоперидол	Рисперидон	Кветиапин	Оланзапин
6 месяцев	23	43 (p < 0,005)	45 (p < 0,002)	41 (p < 0,01)
12 месяцев	38	51 n.s.	49 n.s.	44 n.s.

Примечание: все статистические различия указаны относительно галоперидола.

Динамика показателей качества жизни и социального функционирования во всех терапевтических группах была положительной. Однако у больных, принимавших галоперидол, относительное увеличение этих показателей через 6 месяцев было статистически значимо меньшим, чем у больных, принимавших рисперидон, кветиапин и оланзапин (см. табл. 3 и 4).

В ходе анализа результатов был установлен ряд корреляционных зависимостей: депрессивная симптоматика, выраженная в сумме баллов шкалы MADRS, обратно коррелировала с общим баллом шкалы качества жизни – QoL WHO: фон (r = -0,54; p < 0,0001), 6 месяцев (r = -0,42; p = 0,0001), 12 месяцев (r = -0,51; p < 0,0001). Негативная симптоматика (PANSS) положительно коррелировала с экстрапирамидными (ESRS) и депрессивными (MADRS) симптомами и обратно с социальным функционированием (SOFAS), что отражено в табл. 5.

Обнаруженная зависимость между этими показателями свидетельствует о том, что во всех терапевтических группах редукции подвергалась прежде всего вторичная негативная симптоматика.

Всего в фазе продолженной терапии из исследования выбыли 33 пациента. Расчёт производился относительно всех больных, принимавших участие в продолженной фазе исследования, т. е. для 111 человек. В среднем время до выбытия для больных, принимавших галоперидол, составило 87,8 ± 19,7 дней, рисперидон – 77,5 ± 26,6 дней, кветиапин – 114,3 ± 86,8 дней, оланзапин – 101,1 ± 28,6 дней. Эти данные не могут быть статистически интерпретированы из-за малого числа наблюдений. В представленной ниже табл. 6 показан удельный вес различных причин выбытия в сравниваемых терапевтических группах.

В случае возникновения психотической симптоматики, после периода не менее месяца, когда таковая отсутствовала, состояние расценивалось как обострение. Если повышением дозы исследуемого препарата купировать обострение не удавалось, пациент выбывал из исследования по причине «Обострение». Решение об исключении из исследования по причине «Побочные эффекты» принимал исследователь в соответствии с их выраженностью и курабельностью. В группе рисперидона выбыл

Таблица 5. Корреляционная связь негативных симптомов с другими показателями

Период	PANSS(neg)/ ESRS	PANSS(neg)/ MADRS	PANSS(neg)/ SOFAS
Фон	r = 0,36 p = 0,001	r = 0,34 p = 0,003	r = -0,73 p < 0,0001
3 месяца	r = 0,57 p < 0,001	r = 0,55 p < 0,001	
6 месяцев	r = 0,49 p < 0,001	r = 0,59 p < 0,001	r = -0,61 p < 0,0001
9 месяцев	r = 0,45 p < 0,001	r = 0,57 p < 0,001	
12 месяцев	r = 0,50 p < 0,001	r = 0,55 p < 0,001	r = -0,67 p < 0,0001

Таблица 6. Причины выбытия больных из исследования, n/%

	Галоперидол	Рисперидон	Кветиапин	Оланзапин
Обострение	1/3	1/4	2/9	2/7
Суицидальная попытка	1/3	2/7	0	1/3
Побочные эффекты	3/10	2/7	0	2/7
Отказ от терапии	6/19	3/11	1/5	5/17
Другие	1/3	0	0	0
Всего	12/39	8/29	3/14	10/33

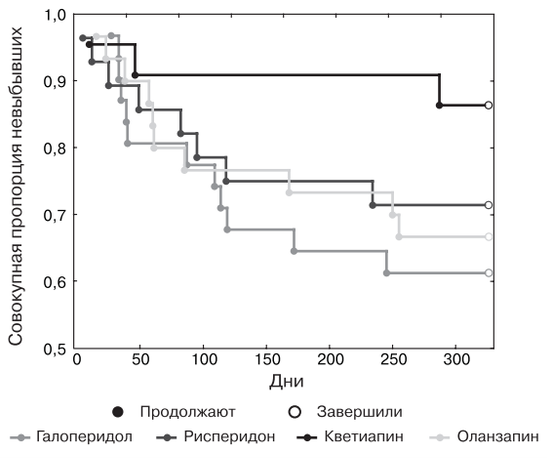
один больной в связи с выраженной, не поддающейся коррекции акатизией, и одна больная в связи с развитием депрессии. В группе галоперидола выбыло трое больных: одна женщина в связи с возникшими после выписки из стационара ночными дистониями, умеренной мышечной ригидностью и общей психомоторной заторможенностью и двое мужчин из-за выраженного акинето-ригидного синдрома. В группе оланзапина выбыло двое больных: мужчина из-за акатизии и женщина в связи с прекращением менструаций. Выбытие по причине «Отказ от терапии» происходило по инициативе самого больного и во всех случаях было связано с комплексом причин: во-первых, с отсутствием достаточной критики к перенесенному психозу, во-вторых, с негативным отношением к любой психотропной терапии и, наконец, с побочными эффектами, не достигающими, однако, клинически значимой выраженности.

Продолженную фазу исследования завершили 19 больных в группе галоперидола (61 %), 20 – в группе рисперидона (71 %), 19 – в группе кветиапина (86 %) и 20 пациентов в группе оланзапина (67 %). Расчёт производился относительно всех больных, принимавших участие в продолженной фазе исследования (111 больных). Анализ «выживаемости» (survival analysis, Kaplan–Meier) не выявил различий между сравниваемыми группами (см. рис. 2).

Различия между группами кветиапина и галоперидола не достигают статистической значимости (p = 0,053).

В продолженной фазе исследования у 4 больных, принимавших галоперидол (13 %), у 5, принимавших рисперидон (18 %), у 5, получавших кветиапин (23 %), и у 3, принимавших оланзапин (10 %), развилось обострение психопатологической симптоматики. Расчёт производился относительно всех больных, принимавших участие в продолженной фазе исследования, т. е. для 111 человек. Процент обострений статистически значимо различается в груп-

Рис. 2. Рис. 2. Динамика выбытия больных из исследования (Kaplan–Meier)



пах кветиапина и оланзапина (p = 0,02). В среднем время до развития обострения для больных, принимавших галоперидол, составило 138,5 ± 37,3 дня, принимавших рисперидон – 112,0 ± 39,2 дня, принимавших кветиапин – 160,0 ± 41,1 дня, принимавших оланзапин – 164,3 ± 65,9 дня. Шестеро больных выбыли из исследования в связи с обострением (см. табл. 6), во всех остальных случаях обострение удалось купировать повышением дозы принимавшегося ранее препарата в амбулаторном режиме.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, полученные в отношении действия сравниваемых препаратов на продуктивную психопатологическую симптоматику, были ожидаемыми и согласуются с данными других авторов. В исследовании S. Szymanski (1996) выраженность продуктивной симптоматики в группе первичных больных через 6 месяцев терапии составила 52 % от фонового уровня. По нашим данным, этот показатель составляет 48 % для галоперидола, 45 % для рисперидона, 47 % для кветиапина и 43 % для оланзапина. В работе D. Robinson (1999) через 12 месяцев терапии респондерами, при довольно жёстких критериях, были признаны 87 % больных. В исследовании J. Lieberman (1993) примерно три четверти больных полностью избавились от продуктивных симптомов заболевания.

Терапевтическое действие атипичных нейролептиков на негативную симптоматику, обнаруженное и в нашем исследовании, также хорошо известно [5]. Однако антинегативная активность была нами зафиксирована и у галоперидола. В уже упоминавшейся работе J. Lieberman (1993) и в исследовании T. Sanger (1999) также было отмечено снижение выраженности негативных симптомов при терапии галоперидолом. Кроме того, в нашем исследовании была обнаружена значимая корреляция между редукцией негативной симптоматики и выраженностью депрессивных переживаний и экстрапирамидных побочных эффектов. По-видимому, довольно высокий фоновый балл негативной подшкалы PANSS в значительной степени определялся «вторичной негативной симптоматикой», которая редуцировалась параллельно с продуктивными симптомами. По прошествии первого психотического приступа выраженность собственно негативных симптомов в абсолютном выражении во всех группах была незначительной.

Неврологическая переносимость – ключевое различие между типичными и атипичными нейролептиками, о чём свидетельствуют данные литературы [12, 14], и наши результаты. Если же сравнивать между собой представителей нового поколения антипсихотиков, то наибольшее число экстрапирамидных побочных эффектов было зафиксировано у рисперидона, кветиапин же был практически лишён этого действия, что хорошо согласуется с данными литературы [4].

Все препараты эффективно предотвращали рецидивы. В 17 случаях развития обострения (19 %) нельзя было полностью исключить возможность самовольной отмены терапии или снижения дозировок. Только 6 больных (7 %) пришлось вывести из исследования в связи с обострением. Расчёт производился относительно всех больных, принимавших участие в продолженной фазе исследования, т. е. для 111 человек. В аналогичных исследованиях получены следующие результаты. В работе T. Crow (1986) за 24 месяца наблюдения обострение развилось у 46 % больных. В Шотландском исследовании первого эпизода шизофрении за три года наблюдения у 63 % больных произошло обострение психоза [16]. К сожалению, сравнивать указанные данные некорректно, так как в статьях не указан процент обострений через год наблюдения.

Из-за побочных действий в продолженной фазе выбыло 7 больных (8 %), причём в группе кветиапина – ни одного. Из-за отказа продолжать приём терапии выбыло 15 больных (17 %), только один из них принимал кветиапин. Это позволяет говорить о лучшей переносимости и лучшем соблюдении режима приёма кветиапина. Анализ «выживаемости», однако, не выявил различий между сравниваемыми группами по темпам выбытия из исследования. Расчёт производился относительно всех больных, принимавших участие в продолженной фазе исследования.

К концу исследования сравниваемые группы не различались и по показателям качества жизни и уровня социального функционирования, достигнув, видимо, у каждого больного индивидуальных пределов. Однако у больных, принимавших атипичные нейролептики, восстановление указанных параметров наблюдалось уже через 6 месяцев терапии. Полученные результаты согласуются с литературными данными. J. Vazquez-Barquero (1999) на основе трёхлетнего опыта наблюдения за больными, перенёсшими первый приступ шизофрении, делает вывод о довольно благоприятном социальном и профессиональном прогнозе. По данным M. Franz (1997), у первичных больных, принимающих рисперидон, общий показатель качества жизни статистически значимо выше, чем у больных, принимающих классические нейролептики.

Таким образом, все сравниваемые препараты надёжно контролируют продуктивную психопатологическую симптоматику при длительном применении. По действию на негативные симптомы рисперидон, кветиапин и оланзапин незначительно превосходят галоперидол, гораздо реже вызывая при этом экстрапирамидные нарушения. При использовании сравниваемых атипичных антипсихотиков в качестве длительной амбулаторной терапии гораздо быстрее, чем при применении галоперидола, восстанавливаются показатели качества жизни и социального функционирования, что облегчает возвращение больного в привычную социально-профессиональную среду и особенно важно у впервые заболевших шизофренией.

Литература

1. *Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В.* Фармакотерапия психических заболеваний // М., 1974. С. 156–288.

2. *Буравский Г.В., Коцюбинский А.П., Левченко Е.В., Ломаченков А.С.* Создание современной версии инструмента Всемирной организации здравоохранения для измерения качества жизни // Проблемы оптимизации образа жизни и здоровья человека. СПб., 1995. С. 27–28.

3. *Мосолов С.Н.* Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М., 2001. С. 135–200.

4. *Arvanitis L., Rack I.* The long-term efficacy and safety of «Seroquel» (quetiapine) (abstracts) // Schizophr. Res. 1997. 24. P. 196.

5. *Aitchison K., Meehan K., Murray R.* First episode psychosis. London, 1999. 146 p.

6. *Chouinard G., Ross-Canard A., Annable L. and Jones B.* The extrapyramidal symptom rating scale // Can. J. Neurol. Sci. 1980. Vol. 7. № 3. P. 233.

7. *Crow T., McMillan J., Johnson A. et al.* Northwick park study of first-episode schizophrenia II. A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment // Br. J. Psychiatry. 1986. Vol. 148. P. 120–127.

8. Early psychosis training pack // Macclesfield, UK: Gardiner-Caldwell Communications Ltd., 1997.

9. *Franz M., Lis S., Pluddemann K. and Gallhoffer B.* Conventional versus atypical neuroleptics: subjective quality of life in schizophrenia patients // Br. J. Psychiatry. 1997. Vol. 170. P. 422–425.

10. *Hale A., Martin S., Coxon G. et al.* Consensus statement on schizophrenia standards in care for first-episode patients and those with acute exacerbations // Poster: Evidential consensus views of experts from a meeting in Desember 1997 – revision of the 1996 consensus statement on schizophrenia standards in care.

11. *Kay S., Fiszbein A., and Opler L.* The positive and negative syndrome scale

(PANSS) for schizophrenia // Schizophrenia Bull. 1987. Vol. 13. № 2. P. 261–276.
12. *Kopala L.* Clinical experience in developing treatment regimens with the novel antipsychotic risperidone // Int. J. Clin. Psychopharmac. 1997. Vol. 12. Suppl. 4.
13. *Kopala L., Good K., Fredrikson D. et al.* Risperidone in first-episode schizophrenia: improvement in symptoms and pre-existing extrapyramidal sings // Int. J. Psych. Clin. Pract. 1998. Vol. 2. Suppl. 1. P. 19–25.
14. *Leucht S., Pitchel-Walz D., Abraham D. and Kissling W.* Efficacy and extrapyramidal side-effects of new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone and sertindole compared to conventional antipsychotic and placebo. A meta-analysis of randomised controlled trials // Schizophrenia Research. 1999. Vol. 35. № 1. P. 51–68.
15. *Lieberman J., Geisler S., Alvir J. et al.* Time cource and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry. 1993. Vol. 50. № 5. P. 369–376.
16. *McCreadie R., Livingston M., Todd N. et al.* The Scottish first episode schizophrenia study. VIII. Five-year follow- up: Clinical and psychosocial findings // Br. J. Psychiatry. 1992. Vol. 161. P. 496–500.
17. *Montgomery S., Asberg M.* A new depression scale designed to be sensitive to change // Br. J. Psychiatry. 1979. Vol. 134. P. 382–389.
18. *Robinson D., Woerner M., Alvir J. et al.* Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder // Am. J. Psychiatry. 1999. Vol. 156. P. 544–549.
19. *Sanger T., Lieberman J., Tohen M. et al.* Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis // Am. J. Psychiatry. 1999. Vol. 156. P. 79–87.
20. *Szymanski S., Cannon T., Gallacher F. et al.* Course of treatment response in first-episode and chronic schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 1996. Vol. 153. P. 519–525.
21. *Vazquez-Barquero J., Cuesta M., Castanedo S. et al.* Cantabria first-episode schizophrenia study: three-year follow-up // Br. J. Psychiatry. 1999. Vol. 174. P. 141–149.

Факторы, влияющие на редукцию психопатологической симптоматики при терапии острого приступа шизофрении

Н.Н. Петрова, С.Е. Горбачёв

Кафедра психиатрии и наркологии
Медицинского факультета
Санкт-Петербургского государственного
университета

РЕЗЮМЕ

В статье приводятся данные результатов исследования, касающиеся подвижности психопатологических нарушений в динамике психофармакотерапии типичными и атипичными антипсихотиками острого приступа шизофрении у «первичных» и «повторных» больных шизофренией, в зависимости либо от ответа на терапию, либо ещё от каких-то факторов, влияющих на редукцию психопатологической симптоматики. В динамике начального этапа терапии у больных обеих групп обнаруживается преимущественное снижение выраженности позитивной симптоматики, в то время как негативные расстройства и общие психопатологические симптомы остаются малоподвижными. У «первичных» больных выраженность положительной терапевтической динамики выше. Среди позитивных симптомов наибольшую подвижность обнаруживают расстройства восприятия, психомоторное возбуждение и враждебность. В группе «повторных» пациентов степень клинического улучшения в начальный период терапии больше у больных, у которых меньше выраженность нарушений мышления и эмоциональной отгороженности.

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ (1997), в мире насчитывается 45 млн больных шизофренией, что составляет 0,77 % населения [7]. Ежегодно диагностируется примерно один случай на 1000 населения, всего 2 млн новых случаев ежегодно. Число впервые выявленных больных возросло на 45 % за последние 5 лет. Не работают 70–80 % больных, причём в России инвалиды молодого и зрелого возраста составляют 82,2 %, пенсионного – 17,8 %.

Несмотря на появление большого количества новых препаратов и значительный прогресс в области понимания механизмов действия психотропных средств, число терапевтически резистентных больных не уменьшается и стабильно составляет около 30 % [3]. Уже среди больных, перенёсших первый эпизод шизофрении, частота случаев терапевтической резистентности составляет 11 %. У каждого пятого больного, поступившего в стационар, прослеживается реакция на препарат, противоположная ожидаемой [2]. Выраженный рост случаев резистентности к нейролептикам в последние десятилетия отчасти объясняется лекарственным патоморфозом шизофрении [1, 4].

Под терапевтической резистентностью подразумевается отсутствие ожидаемого (прогнозируемого) лечебного эффекта при применении адекватной психофармакотерапии [5]. Предложено несколько классификаций резистентности при шизофрении [Г.Я. Авруцкий и др.,1988; Н.И. Долишня,1989; 8]. Согласно систематике С.Н. Мосолова (2002), отсутствие клинического эффекта психофармакотерапии подразделяется на первичную (истинную) резистентность, вторичную резистентность, псевдорезистентность и отрицательную резистентность [6]. Первичная резистентность связана, прежде всего, с низкой курабельностью состояния или неблагоприятным течением заболевания. Вторичная резистентность представляет собой отсутствие эффекта от применяемого лечения по мере увеличения его длительности и связана с развитием так называемого феномена адаптации к психофармакотерапии, особенно при её шаблонном применении. Псевдорезистентность (50–60 % всех случаев резистентности) связана с неадекватностью терапии. Отсутствие эффекта может быть обусловлено и действием других факторов (соматогенных, фармакокинетических), например при заболевании желудка, когда нарушается процесс всасывания, для получения положительного ответа на лечение достаточно простой смены перорального приёма на парентеральный путь введения препарата. Под отрицательной резистентностью или интолерантностью к терапии подразумевается повышенная