

Адекватность выбора антипсихотической терапии по результатам пятилетнего катамнеза

(реферат)

S. Levander, J. Eberhard, E. Lindstrom

Acta Psychiatrica Scandinavica 2007; 116:
Suppl 435: 17–26

Цель: изучение выбора клиницистами терапевтической тактики, основанной на симптомах болезни, побочных эффектах лечения и особенностях каждого индивидуального случая, участии пациентов в процессе терапии, а также при анализе взаимосвязи вышеперечисленных показателей и отношением к терапии.

Метод: Клинически изучаемую группу из 116 пациентов, которых изначально лечили рisperидоном, ежегодно обследовали в течение 5 лет. В конце исследования был изучен 101 больной, в т. ч. 58 из них все ещё продолжали получать терапию.

Результаты: в группе преобладали женщины. Основной причиной отказа от лечения рisperидоном была недостаточная эффективность терапии. Мнение врачей и пациентов относительно оценки эффективности терапии и побочных эффектов было схожим. Достоверной зависимости между решением клиницистов о прекращении дальнейшей терапии рisperидоном и типом различных клинических показателей, включая симптомы заболевания и побочные эффекты, обнаружено не было. Неэффективность терапии была быстрее обнаружена клиницистами, а не пациентами. Негативное отношение к лечению было обусловлено выраженной позитивной симптоматикой и отсутствием критики к болезни.

Заключение: в процессе принятия врачебного решения о смене препарата обнаруживается много неизвестных компонентов и очевидна польза от включения пациентов в терапевтический процесс с использованием психометрических шкал для наблюдения за результатами лечения. Такое дифференцированное принятие решения помогает улучшить комплаенс.

ВВЕДЕНИЕ

Рациональные клинические решения в отношении выбора лечения обычно включают мнения как клиницистов, так и пациентов, что не противоречит современным концепциям лечения. В различных медицинских дисциплинах процесс вовлечения пациентов в принятие решения по выбору стратегии лечения широко изучен. Напротив, такого рода исследования в психиатрии крайне редки [1], из-за особенностей симптоматики заболеваний, а именно: недостаточность критики к заболеванию, когнитивные расстройства, снижение

активности. Процесс принятия клинического решения по выбору терапии обычно следующий: 1) назначение антипсихотической терапии в соответствии с предпочтениями национальных школ и профессиональной подготовкой; 2) анализ параметров заболевания, влияющих на выбор лечения; 3) рассмотрение наилучших возможностей в выборе терапии. Поиск по ключевым словам в литературных источниках обнаружил незначительное количество работ в этой области, что позволило авторам сделать вывод о редком использовании совместного принятия решения клиницистами и пациентами при выборе терапии в психиатрии [1].

Ключевой, наиболее часто описываемой проблемой, оказалось нежелание следовать национальным, профессиональным и международным рекомендациям в антипсихотической терапии, например, при одновременном назначении нескольких лекарственных средств [2].

Исследования, проведенные в Швеции, представили примеры всех назначений, произведенных в течение одной недели, и было обнаружено, что 0,2 % из более чем 250 тыс. назначений касались антипсихотической терапии больных шизофренией [3]. Из них в одной пятой части, приблизительно в 500 назначениях, была комбинация двух или более антипсихотиков, часто схожих по действию. Таким образом, антипсихотики были прописаны по индивидуальному усмотрению клинициста, нарушая во многих случаях рекомендации, основанные на базе доказательной медицины. Имеются также национальные различия в системе назначений антипсихотиков, которые сложно оценить, учитывая такие факторы, как работоспособность, финансовые проблемы и особенности системы здравоохранения [4].

В одной работе выводы по поводу возможного воздействия личностных характеристик пациента на выбор терапии был сделан на основании опроса 100 психиатров, выбравших в качестве терапии антипсихотики для 200 пациентов, страдающих шизофренией [5]. Клинические симптомы заболевания существенно не влияли на принятие решения. В схожем исследовании были опрошены 50 психиатров, которые лечили 150 пациентов [6]. Выявленные правила принятия клинических решений по выбору терапии были весьма различными, в среднем коррелировали с восемью категориями логических обоснований. Большинство логических обоснований представлялись рациональными и в основном совпадающими с алгоритмами выбора медикаментозной терапии той или иной клиники. Тем не менее, они также обращались к дополнительной информации, которая, по мнению клиницистов, могла бы предсказать прогноз реакции на лечение. Авторы не смогли сделать вывод об обоснованности этой информации, так как она в основном опиралась на личный опыт клиницистов.

В вышеупомянутых крупномасштабных исследованиях, проводимых в 6 странах Восточной Азии, были проанализированы клинические решения, касающиеся выбора терапии. Атипичные антипсихотики назначались только в 28 % случаев, и почти половина предписаний включала в себя сочетание нескольких лекарственных средств, это было связано с традициями страны, в которой проводилось лечение. Агрессивность пациентов более отчетливо связывалась с выбором типичных антипсихотиков, тогда как другие симптомы заболевания и побочные эффекты в основном способствовали выбору атипичных антипсихотиков. В исследованиях SOHO [7] получены схожие данные. Течение заболевания у пациентов, которые лечились клозапином или несколькими препаратами одновременно,

было более тяжёлым, пациенты характеризовались отсутствием критики к заболеванию и нежеланием лечиться; пациентам с ранней манифестацией заболевания наиболее часто назначались атипичные антипсихотики. В Великобритании произошли значительные изменения в сторону увеличения числа назначений антипсихотиков второго поколения и уменьшения назначений, включающих несколько лекарственных средств [8].

Для принятия решения по переводу с типичных антипсихотиков на атипичные было проведено многоцентровое исследование 847 пациентов с использованием логистической регрессии для определения основных параметров заболевания [9]. Данное исследование выявило, что эффективность терапии при переводе на приём антипсихотиков второго поколения повышалась, что было доказано меньшим числом и продолжительностью психиатрических госпитализаций. Тем не менее, наибольшее значение имела не эффективность терапии, а местные традиции при рекомендации медикаментозной терапии.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИНЯТИЕ РЕШЕНИЯ

В США афроамериканцам мужского пола чаще прописывают традиционные нейролептики и в более высоких дозах, чем другим этническим группам [10, 11]. Опубликованные результаты и различия в лечении мужчин и женщин, а также возможно связанная с этим дискриминация широко обсуждаются на политическом уровне. Если существует такого рода гендерная дифференциация в терапии, значит есть различия по половому признаку и в проявлениях, и в исходе большинства психических заболеваний, но они не подтверждаются в клинической практике. Литературных источников о разном течении психических заболеваний в зависимости от пола пока немного и они очень противоречивы. Аналитическое исследование с использованием шкалы PANSS, проведённое шведами, не обнаружило различий по половому признаку ни по одному из пяти факторов [12]. В исследованиях, проводимых в США, не было обнаружено гендерных различий в нейролептических реакциях у пациентов шизофренией [13]. В других исследованиях в Швеции, сфокусированных на гормональных факторах, связанных с дозой антипсихотических препаратов, было показано, что средняя дневная доза антипсихотика для равноценного контроля над симптомами была в два раза выше у мужчин, чем у женщин [14]. В ретроспективном анализе международного мультицентрового исследования оланзапина и галоперидола женщины, получавшие оланзапин, обнаруживали более значительную редукцию симптоматики к 4-ой неделе, нежели женщины из других групп, и степень различия в уровне редукции симптомов оставалась более низкой на протяжении всех 6 недель [15]. Недавняя четвёртая фаза исследований применения рисперидона в Канаде не смогла убедительно подтвердить какие-либо гендерные различия при лечении, в реакциях на дозу или в побочных неврологических эффектах [16].

Недостаточная критика к заболеванию, непонимание своего заболевания и низкий комплаенс – основные проблемы лечения больных, страдающих психическими заболеваниями. Одним из путей решения данных проблем, предложенных J. Hamann и соавт. [1], могло бы стать более широкое вовлечение пациентов в процесс выбора медикаментозного лечения. Анализ данных по комплаенсу: 53 % больных были полностью согласны с лечением, 40 % – частично и 8 % – не согласны. Полученные данные подтвердили важность того,

что необходимо принимать всерьёз субъективные оценки и заинтересованное отношение пациентов к своей болезни и её лечению, а также важность вовлечения пациентов в процесс принятия решения по применению лекарственных препаратов.

Не было обнаружено ни одного исследования, которое в качестве примера приводило бы достоверные причины решения по отказу от одного препарата в пользу другого, основываясь на клинических данных, которые могли бы послужить базой для принятия решения. Например, клиницист мотивирует переход на другой препарат недостаточно эффективным воздействием на симптоматику. Разве симптомы или глобальные рейтинги подтверждают необходимость перехода на другой препарат? Согласен ли пациент с клиницистом и с показаниями рейтингов, могло бы это способствовать включению пациента в процесс принятия решения по выбору терапии?

Суммируя вышесказанное, при выборе терапии, нам необходимо иметь представление о клинической картине в целом, стандартный образец принятия решения по выбору терапии, учитывающий различные факторы, такие как пол, этническая принадлежность, симптомы заболевания и побочные эффекты, а также учитывать мельчайшие детали процесса принятия решения, особенно касающиеся привлечения пациентов.

ЦЕЛИ ДАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной целью данного исследования был анализ выбора клиницистами медикаментозной терапии с учётом симптомов заболевания, побочных эффектов терапии и личностных особенностей пациентов. Параллельно с этим проводился анализ совпадения оценок клиницистов и пациентов по этому вопросу. Кроме того, изучалось влияние гендерных различий на процессы принятия решений при выборе терапии. И, наконец, были проанализированы данные в отношении возможностей клинической эффективности терапии способствовать повышению комплаенса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациенты (изначально 225 человек) были выбраны для натуралистического мультицентрового исследования эффектов лечения рисперидоном больных шизофренией или ассоциированного с шизофренией психотического расстройства, согласно критериям DSM-IV [18]. В начале изучения было перекрёстно-секционным, но затем большинство исследователей решили перейти к лонгитудинальной фазе исследования. 59 пациентов участвовали только в первой фазе исследования. Другие пациенты повторно тестировались раз в год в течение пяти лет. Не было никакой значительной разницы между первыми 59 пациентами и оставшимися 166 в распределении по полу, диагнозу, фактическому возрасту и возрасту манифестации заболевания.

Большинство пациентов были больны уже много лет (в среднем 12 лет) и подавляющее большинство из них предположительно уже лечилось антипсихотическими препаратами первого поколения большую часть этого времени. К началу исследования все пациенты принимали рисперидон. Они были переведены на рисперидон недавно, т. к. это был тогда новый препарат. Разумно предположить, что этот переход во многих случаях выявил, что их предыдущее лечение не было достаточно эффективным в плане редукции симптоматики заболевания и/или побочных эффектов. Некоторым пациентам было дополнительно назначено лечение другими антипсихотиками, бензодиазепина-

Показатель		Значение
Пол, м/ж		97/69
Возраст, годы		37,8 ± 11,1 (от 18–76)
Возраст к началу манифестации, годы		26,3 ± 7,7 (от 6–50)
Диагноз при включении		
Шизофрения		119
Бредовые расстройства		7
Шизоаффективные/биполярные расстройства		20
Психотический синдром		9
Другие расстройства с психотическими симптомами		11
Симптоматология по PANSS к началу исследования		
Позитивные симптомы		13,2 ± 5,7 (от 7–33)
Негативные симптомы		17,0 ± 6,8 (от 7–40)
Общепсихопатологические симптомы		31,8 ± 9,7 (от 16–66)

ми, солями лития, антихолинергическими препаратами или антидепрессантами.
Ко дню включения (нулевой год) и ко дню последующих исследований (с первого года по пятый) информация собиралась согласно общему протоколу исследования. Клиницисты-участники были обучены использованию специальных методов оценки.

ШКАЛЫ И ИНСТРУМЕНТЫ

PANSS. Анализ всего набора данных шкалы PANSS позволил предположить, что симптомы могут быть классифицированы как принадлежащие к таким четырём факторам, как дезорганизация, негативные, позитивные/когнитивные и аффективные симптомы [20].
UKU-SERS-Clin. Это всеобъемлющая шкала побочных эффектов, состоящая из 48 пунктов и разработанная для использования лекарств в клинических испытаниях, а также в обычной клинической практике [21].
UKU-SERS-Pat. Эта шкала включает в себя те же 48 вопросов по побочным эффектам, сформулированных для самостоятельной оценки [21].
Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). Поздняя дискинезия оценивалась по шкале AIMS [22].
Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS). Шкала использовалась для оценки неврологических побочных эффектов [23]. Шкала включает в себя субъективную и объективную информацию и подразделяется на 4 субшкалы.

Clinical Global Impression and Improvement Scales (CGI). Шкала тяжести заболевания [22] относится к глобальному впечатлению клиницистов. Система оценки, состоящая из семи пунктов в нашей версии, начинается с: 2 (намного хуже); 1 (умеренно хуже), 0 (без изменений) и до 4 (значительное улучшение).
Global Assessment of Functioning (GAF). DSM-IV даёт определение Axis 5 для оценки общего впечатления о симптомах и функциональных возможностях пациента. Таким образом, шкала GAF отражает существующую в настоящее время необходимость для лечения и ухода за пациентом. Мы также использовали версию самооценки оригинальной шкалы GAF (18) чтобы сравнить оценки клиницистов и пациентов.
The Symptom Self-rating Scale for Schizophrenia (4S) – это шкала, разработанная в середине 90 годов нашей группой (E. Jedenius, E. Lindstrom (1999). Симптомы PANNS отобраны и модифицированы так, чтобы их самостоятельно могли использовать пациенты. Инструмент содержит шесть подшкал симптомов и две подшкалы побочных эффектов: экстрапирамидные (9 пунктов) и автономные (4 пункта).
Drug Attitude Inventory (DAI). Этот список из 10 пунктов [24] – это самостоятельно заполненная пациентами анкета, выявляющая их субъективную оценку своей медикаментозной терапии. Каждый пункт состоит из короткого заявления и необходимо быстро ответить, так это или нет. Рейтинги DAI появились только на пятый год исследования и были использованы для обследования 96 пациентов.
РЕЗУЛЬТАТЫ
В таблице 1 представлены исходные данные по распределению больных по полу, возрасту, возрасту манифестации, диагнозам к началу исследования. Пациенты были поделены на пять диагностических групп, согласно критериям DSM-IV: шизофрения (кроме шизофреноформных психозов и шизоаффективных расстройств), биполярное расстройство, бредовой синдром, другие психозы (включая и шизофреноформные психозы). К началу исследования все пациенты принимали рисперидон. В течение последующих лет примерно у 32 % пациентов рисперидон был заменён на другие препараты, и приблизительно 11 % пациентов перестали принимать лекарства совсем (табл. 2).

Таблица 2. Антипсихотическая терапия в течение 5 лет для 98 мужчин и 68 женщин, которые лечились рисперидоном к началу исследования							
Пол	Число мужчин и женщин, оставшихся в исследовании	Лечение					Без терапии
		рисперидоном	антипсихотиками второго поколения	клозапином	традиционными нейролептиками с низкими дозами	традиционными нейролептиками с большими дозами	
Год 1							
М	88 (90)	62 (70)	5 (6)	7 (8)	5 (6)	3 (3)	6 (7)
Ж	63 (93)	44(70)	4 (6)	4 (6)	3 (5)	0 (0)	8 (13)
Год 2							
М	69 (70)	41 (59)	11 (16)	5 (7)	8 (12)	1 (1)	3 (4)
Ж	49 (72)	35(71)	3 (6)	3 (6)	4 (8)	1 (2)	3 (6)
Год3							
М	61 (62)	32 (52)	10 (16)	6 (10)	7 (11)	1 (2)	5 (8)
Ж	44 (65)	30(68)	5 (11)	2 (5)	3 (7)	1 (2)	3 (7)
Год 4							
М	56 (57)	29 (52)	7 (13)	7 (13)	6 (11)	0 (0)	7 (13)
Ж	36 (53)	22(61)	5 (14)	1 (3)	4 (11)	0 (0)	4 (11)
Год 5							
М	46 (47)	23 (50)	7 (15)	7 (15)	4 (9)	0 (0)	5 (11)
Ж	43 (63)	28 (65)	4 (9)	1 (2)	5 (12)	0 (0)	5 (12)
Примечание. Традиционные нейролептики низкие дозы, такие как галоперидол; традиционные нейролептики высокие дозы, такие как хлорпромазин. В скобках представлена оценка в процентах.							

Таблица 3. Оценки клиницистами и пациентами эффектов прекращения принятия рисперидона, разделённые в соответствии с причиной прекращения терапии, t-test различий между этими оценками и корреляции между оценками клиницистов и пациентов

Категория	Количество больных	Оценки мнения клиницистов	Оценки мнения пациентов	t-test различий	Корреляции мнений клиницистов и пациентов
Недостаточная эффективность	62	2,65	2,60	0,46NS	0,58**
Побочные эффекты	22	3,27	2,73	2,98*	0,74**
Другие причины	46	3,50	2,91	3,66**	0,63**

Примечание. * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$.

В конце исследования более половины пациентов продолжали лечение рисперидоном приблизительно в той же дозировке, что и в начале исследования. Безотносительно действующего препарата значение эквивалентной дозы хлорпромазина на кг массы тела в день за все шесть визитов составило приблизительно 3,5 мг и значительно не изменилась за это время.

Как видно из таблицы 2, в конце исследования при лечении рисперидоном преобладали женщины, они чаще, чем мужчины, продолжали эту терапию, независимо от возраста и диагноза. Потенциально это могло бы означать, что у женщин эффективность терапии выше, заметнее редукция симптоматики или у них отмечается меньше побочных эффектов, нежели у мужчин, находящихся на лечении рисперидоном, либо мужчины чаще выражают недовольство терапией, либо клиницисты более активны выстраивая стратегию медикаментозного лечения женщин. Оказалось, что клинические эффекты управляемого переключения с одного препарата на другой слишком малы, чтобы достоверно выявить их, используя стандартные измерения с помощью различных шкал.

ПРИЧИНЫ ПРЕКРАЩЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ

В 149 случаях лечение рисперидоном было прекращено иногда в течение года между двумя визитами, иногда происходила замена другим антипсихотическим препаратом ($n = 21$). Для 133 из этих 149 случаев совпали (у клинициста и у пациента) рейтинги эффекта от прекращения лечения рисперидоном. Эти рейтинги были выстроены по подобному рейтингов эффективности терапии, оцениваемых по шкале CGI, от 1 (без улучшения) до 7 (весьма ощутимое улучшение), и соответственно отражалось повышение степени положительных эффектов [19].

Результаты разделения причин отказа от лечения рисперидоном на три основные категории – недостаточная эффективность, побочные эффекты и все остальные причины приведены в таблице 3.

В случаях, когда причиной отказа от рисперидона была недостаточная эффективность, клиницисты и пациенты согласились в целом с недостаточной эффективностью терапии, но не в отношении степени эффективности. Клиницисты отметили более низкую эффективность, чем пациенты.

Несмотря на то, что рейтинги клиницистов и пациентов по оценке эффективности терапии не совпали, корреляция рейтингов клиницистов и пациентов была удивительно высока.

Среди причин прекращения терапии, связанных с побочными эффектами, были: 15 больных с психотическими расстройствами, 5 – с неврологической патологией, 6 – с вегетативными расстройствами, 18 – с эндокринными нарушениями. Среди прочих причин в 24 случаях они были «неизвестными», у 6 связаны с отсутствием комплаенса, у 5 – с негативным отношением к лечению и у 4 пациентов – с соматическими расстройствами. В двух случаях пациенты были не в состоянии позволить себе покупать этот препарат.

Латентные причины прекращения лечения рисперидоном анализировались только в течение пер-

вых двух лет, чтобы исключить все возможные, не относящиеся к терапии варианты. Эти данные были доступны в отношении только 151 пациента (в связи с утерей некоторых данных), из которых 70 % продолжали лечение рисперидоном в течение первого года (см. табл. 1). 13 пациентов прекратили медикаментозную терапию, 11 перешли на клозапин, 9 – на другие атипичные антипсихотики и 11 пациентов перешли на традиционные нейролептики.

Продолжали принимать рисперидон 103 пациента. Анализ основывался либо на пяти группах (без лекарств, всё ещё на рисперидоне, переведённые на клозапин, на другие атипичные антипсихотики, на традиционные нейролептики), либо на трёх (без лекарств, всё ещё на рисперидоне и переведённые на другие атипичные антипсихотики). Различия по возрасту, полу, диагнозу и возрасту начала заболевания в этих группах не учитывались, и таким образом, анализ может быть неточным.

СИМПТОМЫ

Существенных различий в оценках по шкале PANSS в начале исследования среди групп (по выделенным трём или пяти категориям) не было, но у группы, не принимавшей лекарств по сравнению с группой больных, переведённых на другие препараты, было меньше негативных симптомов. У принимавших клозапин было меньше негативных симптомов, чем у больных, принимавших атипичные антипсихотики. Эффект после прекращения лечения рисперидоном был проанализирован путём вычисления разницы баллов по шкале PANSS в первый год. Были обнаружены тенденции к уменьшению редукции позитивных симптомов у тех, кто перешёл на традиционные нейролептики, и к ослаблению негативных расстройств у больных, получавших атипичные антипсихотики. Была выявлена тенденция к улучшению показателей по фактору дезорганизации и негативным симптомам при приёме «других атипичных антипсихотиков», а также улучшение показателей по позитивным симптомам при приёме клозапина. Показатели у группы, принимавшей рисперидон, оставались без изменений.

Группы, сформированные на основе изменения медикаментозного лечения в первый год исследования, не имели значительных различий в глобальных рейтингах по шкале ESRS ни у клиницистов, ни у пациентов.

Поздняя дискинезия – одна из причин перехода на антипсихотика на клозапин. Поэтому мы специально изучили значения баллов по шкале AIMS. По причине того, что анализ показал статистическую недостоверность полученных результатов, были проанализированы индивидуальные данные. Эти данные отображены в таблице 4.

Большинство пациентов не имели симптомов поздней дискинезии (оценка по шкале AIMS производилась дважды). Среди тех, у кого были симптомы поздней дискинезии, чаще были ухудшения психического состояния, даже в группе принимающих клозапин. Наличие симптомов поздней дискинезии не было связано с изменениями в лечении в течение первого года исследования, и за этими

Таблица 4. Шкала оценки поздней дискинезии (выявлена у 45 больных на первом году лечения и переведённых на другие виды терапии) для 151 пациента, которые лечились рисперидоном к началу исследования					
Группа	Количество больных	Без симптомов	С резидуальной продуктивной симптоматикой	Улучшение	Ухудшение
Без терапии	13	9	0	2	3
До сих пор на рисперидоне	106	50	7	19	30
Клозапин	12	6	0	0	6
Другие атипичные антипсихотики	9	5	0	1	3
Традиционные нейролептики	11	7	0	1	3
Примечание. Графа «Без симптомов» относится к обеим оценкам; графа «С резидуальной продуктивной симптоматикой» относится к определённому уровню симптомов, которые были постоянными при этих двух оценках					

изменениями не следовали ни улучшение, ни ухудшение психического состояния больных.

ОТНОШЕНИЕ К ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТАМ

Заполнили в DAI-10 отчёт об отношении к лекарствам на пятом году исследования 96 пациентов. У этих пациентов все пять лет отмечалась редукция симптоматики. Пункты DAI были суммированы, и относительно этого у пунктов 2, 5, 6 и 8 был реверсивный подсчёт баллов, что показало, что сумма множеств DAI теоретически может колебаться от 0 до 10 [24]. Рациональное подразделение пациентов было достигнуто классифицированием пациентов с количеством баллов 9 и 10 как 0 (n = 45), 6–8 как 1 (n = 36) и 9–10 как 2 (n = 15), отображая по возрастающей негативное отношение к лекарствам.

Также не было выявлено значительных различий между категориями DAI и полом, возрастом, диагнозом, возрастом начала заболевания и подшкалами PANSS в начале исследования. По теоретическим соображениям мы проводили сравнительный анализ категорий DAI и пункта G12 PANSS (критическое отношение к болезни) в течение пяти лет (шесть оценок). Для всех оценок негативное отношение к лекарствам коррелировало с отсутствием критического отношения к болезни. Эта корреляция была самой сильной (P = 0,003) на пятый год (год, когда были получены оценки DAI) и предельно значимой для двух других лет. Таким образом, отмечена прямая зависимость между негативным отношением к терапии и отсутствием критики к болезни.

ОБСУЖДЕНИЕ

Достижением настоящего анализа можно считать согласование рейтингов глобальных и побочных эффектов медикаментозной терапии клиницистами и пациентами [19]. Однако некоторым оценкам, отражающим улучшение после перехода на другие лекарства, клиницисты придавали большее значение, чем пациенты (в частности побочные эффекты и некоторые другие причины), но не показателям «недостаточной эффективности терапии». Клиницисты были в большей степени удовлетворены эффективностью терапии и своих решений, чем пациенты. Это вариант эффекта Hawthorne (или плацебо) – но возможны и другие интерпретации [25].

Не смогли выявить каких-либо благотворных эффектов перехода с одного препарата на другой, оценённых существующими шкалами измерения клинических переменных (измеряющих редукцию симптоматики, побочные эффекты и др.) [26, 27]. Эти рейтинги достоверно не могли свидетельствовать о необходимости перехода с одной медикаментозной терапии на другую. Возможно, что эти шкалы не столь тонки или не содержат в себе достаточной для этих целей информации. Другая интерпретация, что рейтинги отражают интуитивное принятие решения врачом и опираются более на «собственный опыт» клиницистов [6].

В этом случае, структурированные методы оценки должны быть более широко использованы и иметь большее воздействие на принятие решения. Дополнительный аргумент – это согласие в большинстве случаев между рейтингами клиницистов и пациентов [19, 28].

В исследовании наблюдалось небольшое преобладание в процентном соотношении количества женщин над количеством мужчин при приёме рисперидона, и женщин реже переводили на другие препараты. Другими словами, с женщинами обращались иначе, нежели чем с мужчинами относительно вопроса клинического принятия решения. Мы не смогли выявить никакого логического обоснования для данного факта, так как не было различий ни в симптоматике, ни в побочных эффектах. Возможно, это связано с небольшим числом участников и субъективизмом в оценках, что ограничивало статистические возможности наших анализов. Сведения предыдущих анализов данного материала свидетельствуют, что есть различия в терапевтических эффектах, касающихся пола для некоторых переменных [29–32], но это не помогает понять, почему женщины чаще остаются на рисперидоне.

Мы не обнаружили различий эффектов пола в поздней дискинезии [31, 32]. Женщины больше прибавляли в изменении массы тела, чем мужчины [30], и у них обнаруживался высокий уровень пролактина во время лечения рисперидоном [29]. Что касается увеличения массы тела, то эффект при лечении клозапином и оланзапином мог бы быть ещё хуже – таким образом, с этой точки зрения, лучше женщинам продолжать лечение рисперидоном. Рисперидон приводит к более выраженному увеличению уровня пролактина, чем почти любой другой атипичный антипсихотик, используемый в настоящее время. Это должно навести клиницистов на мысль, что рисперидон более проблематичен для женщин, чем другие препараты. Однако мы не можем связать высокий уровень пролактина ни с одним побочным эффектом ни у мужчин, ни у женщин – таким образом, с клинической точки зрения, это не имеет значения [33]. Значительной взаимосвязи между побочными явлениями и уровнем пролактина не наблюдалось.

В процессе анализа данных DAI были получены интересные сведения. Этот анализ был затруднён тем, что данные DAI были получены только на последнем году исследования. Тем не менее, можно сделать два достоверных вывода: пациенты с негативным отношением к лечению характеризовались более выраженными продуктивными симптомами и симптомами дезорганизации, отсутствием критического отношения к болезни, что по шкале PANSS можно отнести к когнитивно/исполнительным нарушениям, то есть к негативным расстройствам [34]. Связь между негативным отношением к терапии и отсутствием критического отношения к болезни была линейна. Негативное отношение к медикаментозной терапии – это главная проблема при установлении хорошего терапевтического альянса с пациентом с психотиче-

ским расстройством. Если мы хотим улучшить общее отношение к медикаментозной терапии, оно может находиться под влиянием улучшения когнитивных способностей пациентов. Для этого есть много направлений ещё не опробованных из-за того, что когнитивные нарушения были определены как главная цель терапии всего несколько лет назад. В противоположность этому, проблема отказа системы контроля симптомов сопровождала нас с момента введения первых препаратов антипсихотиков – около 50 лет назад – и у нас до сих пор нет определённых решений данной проблемы, даже несмотря на то, что введение клозапина немного продвинуло нас вперёд в этом вопросе. Соответственно попробовать «когнитивное» направление нам представляется более перспективным решением [35].

В целом, результаты данного исследования показали, что процесс принятия решения содержит много неизвестных компонентов, и может быть улучшен более активным участием в нём пациента и путём использования структурированных шкал для наблюдения за результатами лечения. Такого рода совместное принятие решения может улучшить комплаенс. Данные выводы при оказании помощи больным шизофренией точно следуют мнению W. Fenton [36] – что крайне необходима новая модель отношений врач–пациент.

Литература

1. Hamann J., Leucht S., Kissling W. Shared decision making in psychiatry. // *Acta Psychiatr Scand.* 2003; 107: 403–409.
2. Tomasi R., de Girolamo G., Santone G. et al. The prescription of psychotropic drugs in psychiatric residential facilities: a national survey in Italy // *Acta Psychiatr Scand.* 2006; 113: 212–223.
3. Borgefors K., Isacson D., Lindstrom E. Dosage patterns of antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia in Swedish ambulatory clinical practice: a highly individualized therapy // *Nord J Psychiatry.* 2003; 57: 263–269.
4. Chong M.Y., Tan C.H., Fujii S. et al. Antipsychotic drug prescription for schizophrenia in East Asia: rationale for change // *Psychiatry Clin Neurosci.* 2004; 58: 61–67.
5. Hamann J., Langer B., Leucht S., Busch R., Kissling W. Medical decision making in antipsychotic drug choice for schizophrenia // *Am J Psychiatry.* 2004; 161: 1301–1304.
6. Hamann J., Kolbe G., Cohen R., Leucht S., Kissling W. How do psychiatrists choose among different antipsychotics? // *Eur J Pharmacol.* 2005; 61: 851–854.
7. Haro J.M., Edgell E.T., Frewer P., Alonso J., Jones P.B., SOHO Study Group. The European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes Study: baseline findings across country and treatment // *Acta Psychiatr Scand.* 2003; 416: 7–15.
8. Burns T., Christova L., Cooper S. et al. Maintenance antipsychotic medication patterns in outpatient schizophrenia patients: a naturalistic cohort study // *Acta Psychiatr Scand.* 2006; 113: 126–134.
9. Weinmann S., Janssen B., Gaebel W. Switching antipsychotics in inpatient schizophrenia care: predictors and outcomes // *J Clin Psychiatry.* 2004; 65: 1099–1105.
10. Arnold L.M., Strakowski S.M., Schwiers M.L. et al. Sex, ethnicity, and antipsychotic medication use in patients with psychosis // *Schizophr Res.* 2004; 66: 169–175.
11. Herbeck D.M., West J.C., Ruditis I. et al. Variations in use of second-generation antipsychotic medication by race among adult psychiatric patients // *Psychiatr Serv.* 2004; 55: 677–684.
12. Lindstrom E., von Knorring L. Symptoms in schizophrenic syndromes in relation to age, sex, duration of illness and number of previous hospitalizations // *Acta Psychiatr Scand.* 1994; 89: 274–278.
13. Pinals D.A., Malhotra A.K., Missar C.D., Pickar D., Breier A. Lack of gender differences in neuroleptic response in patients with schizophrenia // *Schizophr Res.* 1996; 22: 215–222.
14. Melkersson K.I., Hulting A.L., Rane A.J. Dose requirement and prolactin elevation of antipsychotics in male and female patients with schizophrenia or related psychoses // *Br J Clin Pharmacol.* 2004; 51: 317–324.
15. Goldstein J.M., Cohen L.S., Horton N.J. et al. Sex differences in clinical response to olanzapine compared with haloperidol // *Psychiatry Res.* 2002; 110: 27–37.
16. Labelle A., Light M., Dunbar F. Risperidone treatment of outpatients with schizophrenia: no evidence of sex differences in treatment response // *Can J Psychiatry.* 2001; 46: 534–541.
17. Rettenbacher M.A., Hofer A., Eder U. et al. Compliance in schizophrenia: psychopathology, side effects, and patients' attitudes toward the illness and medication // *J Clin Psychiatry.* 2004; 65: 1211–1218.
18. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn. DSM-IV. Washington, DC: APA. 1994.
19. Von Knorring L., Lindstrom E. The Swedish version of the positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. Construct validity and interrater reliability // *Acta Psychiatr Scand.* 1992; 86: 463–468.
20. Lindstrom E., Eberhard J., Levander S. Five year follow up during antipsychotic treatment; efficacy, safety, functional and social outcome // *Acta Psychiatr Scand.* 2007; 116: Suppl 435: 5–16.
21. Lindstrom E., Lewander T., Malm U., Malt U.F., Lublin H., Ahlfors U.G. Patient rated versus clinician rated side effects of drug treatment in schizophrenia. Clinical validation of a self-rating version of UKU Side Effect Rating Scale (UKU-SERS-Pat) // *Nord J Psychiatry.* 2001; 44: 5–69.
22. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology revised (DHEW Publ ADM 76-338). Rockville, MD: Department of health, education and welfare, public health service, alcohol, drug abuse, and mental health administration, NIMH Psychopharmacology research branch, division of extramural research programs. 1976; 534–537.
23. Chouinard G., Ross-Chouinard A., Annable L. The Extrapyramidal Symptom Rating Scale // *Can J Neurol Sci.* 1980; 7: 233.
24. Hogan T.P., Awad A.G., Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity // *Psychol Med.* 1983; 13: 177–183.
25. Tansella M., Amadeo F., Burti L., Lasalvia A., Ruggeri M. Evaluating community-based mental health service focusing on severe mental illness. The Verona experience // *Acta Psychiatr Scand.* 2006; 113: Suppl 429: 90–94.
26. Hofer W., Fleischacker W. Attitudes towards medication in patients with schizophrenia // *Acta Psychiatr Scand.* 2006; 113: 161–162.
27. Naber D., Karow A., Lambert M. Subjective well-being under neuroleptic treatment and its relevance for compliance // *Acta Psychiatr Scand.* 2005; Suppl 427: 29–34.
28. Eberhard J., Lindstrom E., Holstad M., Levander S. Prolactin level during five years of risperidone treatment in patients with psychotic disorders // *Acta Psychiatr Scand.* 2007; 115: 268–276.
29. Neovius M., Eberhard J., Lindstrom E., Levander S. Weight development in patients treated with risperidone: a five year naturalistic study // *Acta Psychiatr Scand.* 2007; 115: 277–285.
30. Eberhard J., Lindstrom E., Levander S. Tardive dyskinesia and neuroleptics a 5-year longitudinal study of frequency, correlates and course // *Int Clin Psychopharmacol.* 2006; 21: 35–42.
31. Wiersma D. Needs of people with severe mental disorders // *Acta Psychiatr Scand.* 2006; 113 Suppl 429: 115–119.
32. Levander S., Eberhard J., Lindstrom E. Nicotine use and its correlates in patients with psychosis // *Acta Psychiatr Scand.* 2007; 116: Suppl 435: 27–32.
33. Kleinberg D.L., Davis J.M., de Coster R., Van Baelen B., Brecher M. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone // *J Clin Psychopharmacol.* 2002; 22: 538–540.
34. Jensen J., Nilsson L.L., Levander S. Neurocognitive and psychopathological correlates of self-monitoring ability in schizophrenia // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2004; 254: 312–317.
35. Lysaker P.H., Carcione A., Dimaggio G. et al. Metacognition amidst narratives of self and illness in schizophrenia: associations with neurocognition, symptoms, insight and quality of life // *Acta Psychiatr Scand.* 2005; 112: 64–71.
36. Fenton W. Shared decision-making: a model for the physician-patient relationship in the 21st century is missing // *Acta Psychiatr Scand.* 2003; 107: 401–402.