

Сравнительное клиническое исследование лечения rispипептом конста и традиционной нейрорептической терапией у больных параноидной шизофренией в процессе длительного амбулаторного лечения (часть 1)

Ю.В. Ушаков

доктор медицинских наук, ПНД № 21, Москва

РЕЗЮМЕ

В работе представлены результаты трёхлетнего проспективного наблюдения 40 больных параноидной шизофренией на лечении Риполептом Конста в амбулаторных условиях в сравнении с предшествующей терапией традиционными нейрорептиками, проведённого на базе психоневрологического диспансера № 21 (главный врач – Л.А. Бурыгина). Сравнение эффективности лечения проводилось при сопоставлении клинических показателей ретроспективного периода терапии традиционными нейрорептиками (1 год) и проспективного лечения Риполептом Конста в течение 3 лет у одного и того же больного. В период проспективного лечения инъекционным rispиперидоном отмечалось клиническое улучшение состояния и отчётливое уменьшение тяжести симптомов шизофрении. Изменение средних баллов психометрических шкал отражало непрерывное постепенное клиническое улучшение в исследуемой группе больных в проспективный период.

Сложившаяся в последние годы ситуация с выбором антипсихотика для проведения длительной противорецидивной терапии, когда, с одной стороны, имеются явные свидетельства о клинических преимуществах атипичных препаратов, а с другой – несомненные положительные свойства дурантных форм нейрорептиков первого поколения, делает особенно актуальным появление пролонгированной формы атипичного антипсихотика Риполепта Консты, сочетающего в себе как те, так и другие достоинства [3]. Среди всех, используемых в мире в настоящее время атипичных антипсихотиков, rispиперидон имеет наиболее часто применяемую форму пролонгированного действия, имея, таким образом, неоспоримое преимущество при выборе препарата для длительного лечения. Рандомизированные контролируемые исследования с высокой степенью доказательности показывают, что Риполепт Конста при длительном применении у больных шизофренией статистически достоверно редуцирует не только продуктивную симптоматику, но и воздействует на когнитивную сферу, в т. ч. на специфические нарушения мышления. Препарат обладает также отчётливым противорецидивным эффектом, нарастающим по мере увеличения сроков терапии, а в случае развития обострений сокращает их продолжительность и выраженность. При этом интенсивность экстрапирамидных расстройств в процессе длительной терапии имеет тенденцию к снижению и при применении в дозе 25 мг статистически достоверно не отличается от плацебо [3].

Лечение дурантной формой rispиперидона в итоге приводит к повышению качества жизни и уменьшению частоты повторных госпитализаций и, таким образом, к экономии ресурсов здравоохранения и снижению общего финансового бремени заболевания [5, 8, 12].

Ј. Kane и соавт. [16], R. Jones и соавт. [15], M. Turner и соавт. [21] пришли к выводам, что пролонгированный инъекционный rispиперидон был эффективен и безопасен, что позволило рассматривать его как новый способ лечения, способный улучшить результаты поддерживающей терапии.

Исследование M. Gastpar и соавт. [11] продемонстрировало дальнейшее непрерывное улучшение клинических результатов у пациентов с психозами, переведённых с оланзапина на пролонгированный rispиперидон и считавшихся стабильными на терапии оланзапином. Пролонгированный rispиперидон хорошо переносился: уменьшалась степень тяжести двигательных расстройств, не было выявлено какого-либо увеличения массы тела. Самочувствие больных и их удовлетворенность терапией значительно улучшились после перевода на пролонгированный rispиперидон. Авторы сделали выводы, что эти результаты говорят в пользу широкого применения пролонгированного rispиперидона у больных шизофренией, нуждающихся в длительной терапии.

Результаты долгосрочного исследования W.W. Fleischacker и соавт. [10] продемонстрировали, что стабильные больные шизофренией могли быть безопасно переведены как с пероральных антипсихотических препаратов, так и с депо традиционных нейрорептиков на лечение пролонгированным rispиперидоном. При этом тяжесть симптомов шизофрении уменьшалась на протяжении 12-месячного исследования. Авторы особо подчёркивают, что хотя уменьшение средних баллов психометрических шкал у их пациентов было умеренным, оно клинически значимо, так как отражает континуальное клиническое улучшение в исследуемой популяции, представители которой имели стойкие психотические нарушения в начале исследования. Результаты проведённого ими долгосрочного исследования продемонстрировали, что больные шизофренией со стабильной симптоматикой могут достигнуть дополнительного улучшения как в эффективности, так и в переносимости терапии в результате перевода на лечение пролонгированным rispиперидоном. Новая форма rispиперидона указывает на значительный прогресс в длительном лечении больных шизофренией, так как позволяет добиться лучшего уровня функционирования пациентов без снижения эффективности и переносимости.

В работе «Определение ремиссии при шизофрении» [6] отмечается, что многие пациенты, больные шизофренией, не принимают препараты так, как это предписано врачом, схему лечения время от времени нарушают минимум 50 % пациентов, больных шизофренией. Атипичные антипсихотические средства для приёма внутрь дополнили методы лечения, они оказались эффективнее обычных антипсихотических средств, применяемых для облегчения симптомов и снижения частоты рецидивов. Нарушение схемы лечения всё ещё остаётся одной из важнейших проблем. Разработка атипичных препаратов пролонгированного действия для инъекций, в которых комбинируются эффективность атипичного средства с удобством и надежностью применения 1 раз в 2 недели, способствует повышению комплаентности.

Ж. Кане и соавт. [16], М.В. Иванов [1], Н.Г. Незнанов, В.Д. Вид [4] считают, что повышение уровня лекарственного комплаенса может быть достигнуто путём назначения пролонгированных инъекционных антипсихотиков, идеально подходящих для такого длительного заболевания как шизофрения и в связи с этим необходимо изменить парадигму лечения шизофрении и оценить удобство пролонгированных инъекционных антипсихотиков для каждого пациента, страдающего этим заболеванием.

Многочисленные положительные отзывы о Рисполепте Конста и явились причиной проведения сравнительного клинического исследования эффективности этого препарата и традиционных нейролептиков у больных параноидной шизофренией в процессе длительного амбулаторного лечения.

ДИЗАЙН, МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

В настоящей работе представлены результаты проведённого на базе психоневрологического диспансера № 21 г. Москвы (главный врач – Л.А. Бурьгина) трёхлетнего исследования 40 больных параноидной шизофренией.

Критериями отбора больных являлись наличие у них верифицированного диагноза параноидной шизофрении в соответствии с МКБ-10 и частых развёрнутых, психотического уровня обострений (аффективно-параноидной, параноидной, галлюцинаторно-параноидной, кататоно-параноидной структуры). В исследование не включались больные с тяжёлыми органическими заболеваниями ЦНС; острыми и хроническими соматическими заболеваниями в стадии обострения; больные пенсионного возраста, больные с выраженным дефектом и грубым интеллектуальным снижением.

В начале и в конце исследования состояние больных изучалось с помощью клинко-психопатологического и клинко-катамнестического методов, клинко-ретроспективного анализа, регистрировались сравнительная частота посещений диспансера, частота и продолжительность госпитализаций на протяжении контрольного и проспективного периодов. Использовались психометрические шкалы: Шкала Общего Клинического Впечатления (CGI) и валидированная отечественная версия Шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS). Одним из важных критериев оценки эффективности терапии от её начала (исходное состояние) к концу изучаемого трёхлетнего периода являлись изменения показателей общих суммарных баллов по шкале PANSS, а также по различным подшкалам (позитивных симптомов, негативных симптомов, общих психопатологических симптомов). Клиническое улучшение регистрировалось в соответствии с общепринятыми критериями положительной клинической динамики [2], при более чем 20 % редукции

симптоматики общего суммарного балла по шкале PANSS к концу исследования по сравнению с исходным состоянием.

Четыре основных области социального функционирования в ходе исследования оценивались по шкале GAF (общая оценка функционирования): «социально полезная деятельность», «отношения с близкими и прочие социальные отношения», «самообслуживание», а также «нарушающее спокойствие окружающих и агрессивное поведение».

Побочные неврологические эффекты и нежелательные явления терапии анализировались в процессе лечения и оценивались по шкале Симпсона-Ангуса [20] в начале и в конце исследования.

Критериями эффективности психофармакотерапии служили также клинические показатели, позволяющие наглядно оценить результаты лечения и помогающие дифференцировать показания для назначения препаратов, и уточнять особенности их действия.

Сравнение эффективности лечения проводилось при сопоставлении клинических показателей ретроспективного периода терапии традиционными нейролептиками и проспективного лечения Рисполептом Конста в течении 3 лет у одного и того же больного. Часть больных (15 больных – 37,5 %) выбыли из исследования. Прекращение участия больного в исследовании было обусловлено следующими причинами: 1) отказом пациента от участия в исследовании; 2) из-за серьёзного нежелательного явления; 3) при ухудшении или изменении психического состояния, требовавшего госпитализации и существенного изменения терапии. В группе, получающих традиционные нейролептики, допускалась комбинация нескольких препаратов, например модитен-депо и галоперидола. Не исключались сочетания традиционных нейролептиков между собой, комбинации антипсихотиков второго поколения и традиционных антипсихотиков. В некоторых случаях использовались бензодиазепины (диазепам, лоразепам, нитразепам) – для купирования тревоги и бессонницы, антидепрессанты – в случае клинической необходимости и корректуры нейролептической терапии (тригексифенил) – при развитии экстрапирамидных побочных эффектов. Первичное назначение того или иного традиционного нейролептика или их комбинации осуществлялось врачами стационара, дневного стационара или психоневрологического диспансера в соответствии с их личным опытом и клиническими показаниями. Использование той или иной дозы, её повышение или понижение осуществлялось теми же врачами и связывалось с клиническими факторами. На протяжении проспективного периода все пациенты получали внутримышечные инъекции пролонгированного рисперидона 25 мг, 37,5 мг или 50 мг каждые 2 недели и продолжали получать его на протяжении 3 лет. Первичное назначение пролонгированного рисперидона также осуществлялось врачами стационара, дневного стационара или психоневрологического диспансера в соответствии с их личным опытом и клинической необходимостью. Применение той или иной дозы, её временное изменение (например, повышение) связывалось с клинической целесообразностью. В тех случаях, когда больные в проспективный период госпитализировались в психиатрические клиники, но терапия при этом существенно не изменялась (кроме некоторого увеличения доз), эти пациенты не выбывали из исследования.

Из 40 больных закончило исследование 25 пациентов. В исследовании применялся многофакторный параметрический дисперсионный анализ и статистический анализ с использованием пакета

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики 40 больных (среднее значение + С0)

Показатели	Количество
Общее число пациентов в группе	40
Пол: мужчины/женщины	18/22 (45 %/55 %)
Средний возраст (лет)	39,95 ± 12,3
Манифестация первого психотического эпизода* в возрасте	27,09 ± 8,6
Длительность болезни, лет**	11,97 ± 5,8***
Форма течения заболевания:	
непрерывнотекущая	12 (30 %)
ближе к непрерывнотекущей	7 (17,5 %)
приступообразно-прогредиентная	21 (52,5 %)
Характеристика приступов и экзacerbации:	
синдром острого чувственного бреда	1 (2,5 %)
аффективно-бредовой	10 (25 %)
галлюцинаторно-параноидный	21 (52,5 %)
параноидный	5 (12,5 %)
галлюцинаторно-бредовой с парефренизацией	1 (2,5 %)
кататоно-параноидный	1 (2,5 %)
синдром Кандинско–Клерамбо	1 (2,5 %)
Оценка по шкале CGI в начале ретроспективного исследования:	
здоров	0
пограничное состояние	0
слабые психические нарушения	0
умеренные психические нарушения	10 (25 %)
выраженные психические нарушения	22 (55 %)
тяжёлые психические нарушения	8 (20 %)
крайне тяжёлые психические нарушения	0
Средняя сумма баллов по шкале PANSS вначале ретроспективного периода	129,4 ± 19,6
Средняя сумма баллов по шкале позитивной симптоматики (пп. 1–7)	32,3 ± 10,2
Средняя сумма баллов по шкале негативной симптоматики (пп. 8–14)	31,1 ± 9,9
Средняя сумма баллов по под шкале общей психопатологической симптоматики (пп. 15–30)	60,6 ± 12,3
Средний балл по шкале GAF	64,4 ± 16,1
Средняя сумма баллов по шкале Симпсона–Ангуса	3,2 (2,8)
Примечание. * – 18–29 лет – 30 больной (75 %); 30–40 лет – 7 больных (17,5 %); 41–50 лет – 3 больных (7,5 %). ** до 5 лет – 8 больных (20 %); 6–10 лет – 13 больных (32,5 %); 11–20 лет – 13 больных (32,5 %); > 20 лет – 6 больных (15,0 %). *** – Число больных с продолжительностью болезни > 10 лет составило 45,7 %.	

прикладных программ (ППП) Statistica версия 6,0 с учётом статистической достоверности различия признаков, которые определялись по критерию Стьюдента. Статистически достоверными считались различия между признаками при P < 0,05.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Клинические, демографические и социальные характеристики включённых в исследование больных приведены в таблицах 1 и 2.

Как видно из таблицы 1 отмечалось незначительное преобладание женщин, хотя по эпидемиологическим данным, среди больных параноидной шизофренией преобладают лица мужского пола. Это преобладание образовалось за счёт большей доли женщин в группе, завершивших лечение, не нарушавших приёма препаратов и, возможно, обусловлена гендерными психологическими особенностями (большая подчиняемость и внушаемость лиц женского пола).

Большинство больных к моменту исследования находились в активном молодом возрасте (от 18 до 29 лет – 75 %). Первый психотический эпизод в среднем развивался в 27,09 лет. Длительность болезни у большинства (80,0 %) варьировала от 6 до 20 лет. Доля больных с продолжительностью болезни более 10 лет составляла 45,7 %. Значительное

Таблица 2. Социальные характеристики 40 больных (среднее значение + С0)

Показатели	Количество, абс. (%)
Образование:	
высшее	13 (32,5)
среднее специальное	13 (32,5)
среднее	14 (35,0)
Семейное положение:	
брак	8 (20,0)
брак расторгнут	8 (20,0)
проживает с родителями (брака не было)	24 (60,0)
Источник средств существования:	
работа	11 (27,5)
инвалидность	29 (72,5)
Социальная адаптация:	
высокая	9 (22,5)
средняя	11 (27,5)
средне сниженная	13 (32,5)
сниженная	7 (17,5)
дезадаптация	0

число больных страдало непрерывными и ближе к непрерывным формам течения шизофрении (47,5 %), преобладали тяжёлые приступы и экзacerbаций галлюцинаторно-параноидной, параноидной и кататоно-параноидной структуры (67,5 %).

Социальные характеристики больных представлены в таблице 2. Как видно из данных таблицы 2 больные редко проживали в браке – 20,0 %. Чаще брака не было или он был расторгнут. Очень незначительная часть пациентов работала. 72,5 % больных получали пенсию по инвалидности либо находились на иждивении родственников. Социальная адаптация у половины больных была снижена, а у 17,5 % больных отмечалась полная дезадаптация.

АНАЛИЗ ПРИЧИН ВЫБЫВАНИЯ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время проведено множество сравнительных исследований антипсихотиков второй генерации и традиционных нейролептиков с использованием различных параметров эффективности и переносимости. В некоторых из них помимо сходств были выявлены существенные различия в профилях эффективности и безопасности представителей этих групп. Так, в недавно проведённом исследовании SATIE [17] было выявлено, что оланзапин превосходит другие препараты по длительности времени до прекращения терапии, что является одним из важнейших интегративных показателей эффективности при длительной терапии шизофрении. В качестве основной (первичной)

Рисунок. Анализ выбывания больных, получавших рисперидон пролонгированного действия

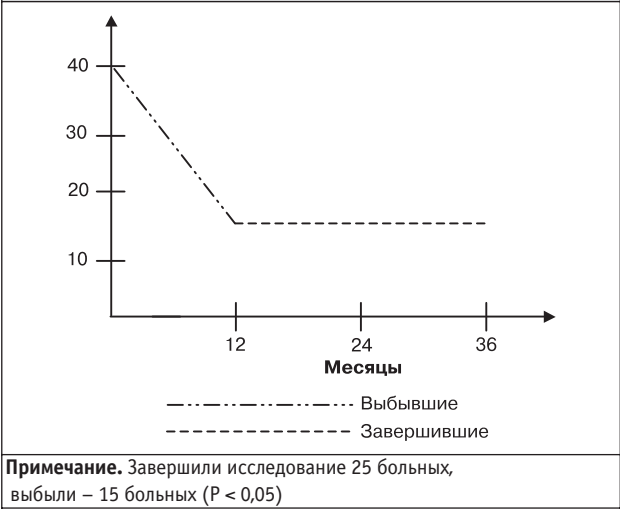


Таблица 3. Анализ причин смены терапии по группам*	
Причины прерывания терапии	Число больных, n (%)
Больные, прервавшие приём терапии из-за её недостаточной эффективности, вследствие обострений и последующих госпитализаций	11 (73,4)
Больные, прервавшие приём из-за лекарственной непереносимости	2 (13,3)
Больные, прервавшие приём терапии по другим причинам (в т. ч. по собственному желанию)	2 (13,3)
Примечание. * P < 0,05	

меры эффективности авторы выбрали динамику выбывания больных из исследования (анализ выживаемости по Каплану-Мейеру) в течение 18 месяцев по различным причинам.

Как уже отмечалось в нашей работе, было обследовано 40 больных, из которых исследование завершили 25 (62,5 %) пациентов. 15 (37,5 %) пациентов по тем или иным причинным не закончили исследование. Наблюдение показало, что выбывание пациентов из исследования происходило относительно равномерно, в основном в первой половине проспективного периода (рисунок).

Анализ причин прекращения терапии по группам приведён в таблице 3.

В основном больные прерывали лечение из-за его недостаточной эффективности. Из 40 пациентов исследование завершили только 25 больных (62,5 %).

Это несколько ниже, чем в схожем исследовании W.W. Fleischhacker и соавт. [10], где годовое исследование полностью завершили 65 % из 615 пациен-

тов шизофренией, получавших различные дозы пролонгированного рисперидона, а в исследовании M. Gastpar и соавт. [11] у больных, переведённых с оланзапина на пролонгированный рисперидон и наблюдавшихся в течение года, исследование завершили 70 % пациентов. Согласно результатам сравнительного исследования P.M. Llorca и соавт. [19], при терапии Рисполептом Конста больных шизофренией на протяжении двух лет число пациентов, оставшихся в исследовании, было наибольшим при использовании Рисполепта Конста – 82,7 %. Для оланзапина эта цифра составила 76,3 %, а для галоперидола-деканоата – 57,3 %. Более низкие цифры количества больных, завершивших наше исследование, по-видимому, были связаны с более тяжёлым течением заболевания у больных, куда по критериям включения входили больные параноидной шизофренией в достаточно активный период заболевания с частыми приступами и большей продолжительностью катамнеза.

Причины прекращения терапии у большинства больных, получавших пролонгированный рисперидон, были обусловлены когнитивным снижением, недостаточной критикой к заболеванию и осознанию необходимости постоянной поддерживающей терапии, отказом от терапии по болезненным (бредовым, галлюцинаторным) мотивам (10 больных – 73,4 %) с госпитализацией пациентов из-за рецидива и перемены терапии после стационарного лечения; развитием побочных эффектов (2 больных – 13,3 % – увеличение массы тела более чем на 15 кг, что составляло более 7 % от первоначальной массы). В вышеупомянутом исследовании W.W. Fleis-

Таблица .4. Клинико-демографические характеристики 40 больных завершивших исследование и прервавших терапию (среднее значение + СО)		
Показатели	Больные, прервавшие лечение, абс. (%)	Больные завершившие исследование, абс. (%)
Общее число пациентов группе	15 (40,0)	25 (60,0)
Пол: мужчины/женщины	6/9 (40/60)	11/14 (44,0/56,0)
Средний возраст, лет	43,2 + 12,3	36,7 + 13,4
Манифестация первого психотического эпизода* в возрасте	26,1 + 3,2	28,08 + 3,4
Средняя длительность болезни, лет**	10,74 + 4,5	13,2 + 6,8***
Форма течения заболевания:		
непрерывнотекущая	7 (46,6)	4 (16)
ближе к непрерывнотекущей	5 (33,3)	5 (20,0)
приступообразно-прогредиентная	3 (20,1)	16 (64,0)
Характеристика приступов и экзacerbации:		
аффективно-бредовой	2 (13,3)	11 (44,0)
галлюцинаторно-параноидный	6 (40,0)	11 (44,0)
параноидный	5 (33,3)	0
галлюцинаторно-параноидный с парефренизацией	0	0
кататоно-параноидный	2 (13,4)	2 (12,0)
Среднее количество госпитализаций в ретроспективный период	2,5	2,5
Среднее количество госпитализаций в проспективный период	1,6	0,55
Продолжительность госпитализаций в ретроспективный период, дни	149,8	119,1
Продолжительность госпитализаций в проспективный период, дни	126,0	20,6
Оценка по шкале CGI вначале проспективного исследования		
Здоров	0	0
Пограничное состояние	0	0
Слабые психические нарушения	1 (6,6)	0
Умеренные психические нарушения	2 (13,3)	9 (36,0)
Выраженные психические нарушения	8 (53,4)	15 (60,0)
Тяжёлые психические нарушения	4(26,7)	1 (4,0)
Крайне тяжёлые психические нарушения	0	0
Средняя сумма баллов по шкале PANSS вначале проспективного периода	135,4	118,3
Средняя сумма баллов по шкале PANSS в конце проспективного периода	133,5	95,5
Средний балл по шкале GAF в начале проспективного периода	76,3	50,6
Средняя сумма баллов по шкале Симпсона–Ангуса в начале проспективного периода	3,9	2,5
Примечание. * – 15 больных, прервавших лечение: 18–29 лет – 9 (60,0 %), 30–40 лет – 3 (20 %), 41–50 лет – 2 (13,3 %), > 50 лет – 1 (6,7 %); 25 больных, завершивших исследование: 18–29 лет – 21 (84,0 %), 30–40 лет – 3 (12,0 %); 41–50 лет – 1 (4,0 %). ** у – 15 больных, прервавших лечение: до 5 лет – 2 (13,4 %), 6–10 лет – 5 (33,3 %), 11–20 лет – 5 (33,3 %), > 20 лет – 3 больных (20,0 %); у 25 больных, завершивших исследование: до 5 лет – 5 (26,4 %), 6–10 лет – 9 (36,2 %), 11–20 лет – 9 (36,2 %), > 20 лет – 2 (8 %). *** – Число больных, с продолжительностью болезни более 10 лет, прервавших лечение, составило 53,3 %; число больных, с продолжительностью болезни более 10 лет, закончивших исследование, составило 44,2 %.		

Таблица 5. Социальные характеристики 40 больных, завершивших исследование и прервавших терапию (среднее значение + СО)

Показатели	Больные, прервавшие лечение, n = 15, абс. (%)	Больные, завершившие исследование, n = 25, абс. (%)
Образование:		
высшее	4 (26,6)	9 (36,0)
среднее специальное	5 (33,4)	8 (32,0)
среднее	6 (37,9)	8 (32,0)
Семейное положение:		
брак	4 (26,6)	10 (39,1)
брак расторгнут	4 (26,6)	6 (23,4)
проживает с родителями (брака не было)	7 (46,8)	9 (37,5)
Источник средств существования:		
работа	1 (6,6)	10 (40,0)
инвалидность	14 (93,4)	15 (60,0)
Социальная адаптация:		
высокая	0	0
средняя	1 (6,6)	8 (32,0)
средне сниженная	0	11 (44,0)
сниженная	7 (46,7%)	6 (24,0)
дезадаптация	7 (46,7%)	0

chhacker и соавт. [10] лечение в связи с нежелательными явлениями было прервано всего у 5 % больных, получавших пролонгированный рисперидон, а в исследовании М. Gastpar и соавт. [11] – у 6 %.

Сравнение клинико-демографических характеристик и социальных показателей в группе больных, закончивших исследование и прервавших лечение, позволили выявить глубокие различия между этими группами пациентов. Сравнительные клинико-демографические характеристики больных завершивших и не завершивших исследование приведены в таблице 4.

Как видно из данных таблицы 4, конечный результат терапии мало зависел от возраста больных, возраста манифестации первого психотического эпизода. Независимость результатов терапии от этих показателей отмечалось и другими авторами [7]. Средняя продолжительность болезни статистически достоверно отличалась в группах ($P < 0,05$), а количество больных с продолжительностью болезни свыше 10 лет в группе, прервавших лечение, значительно превышало этот показатель в группе пациентов, завершивших исследование. По всем остальным показателям эти группы также статистически достоверно отличались одна от другой. Больные, прервавшие лечение, в большинстве случаев (79,9 %) страдали непрерывной или ближе к непрерывной формами течения шизофрении. В то время как среди больных, закончивших лечение, доля случаев с непрерывным течением болезни составила лишь 36,0 %. В группе пациентов, прервавших лечение, преобладали тяжёлые приступы и обострения с галлюцинаторно-параноидной, параноидной, кататоно-параноидной картиной – 86,7 %, в то время как у пациентов, завершивших исследование, приступы с доминированием расстройств тяжёлого регистра выявились реже – в 66,0 % случаев. Значительно различались показатели количества и продолжительности госпитализаций. В группе, прервавших лечение, эти показатели в ретроспективном и проспективном периодах практически не изменялись, оставаясь очень высокими. В группе, закончивших исследование, среднее количество госпитализаций уменьшилось более чем в 4 раза, а продолжительность госпитализаций уменьшилась почти в 2 раза. Отмечены и заметные различия между группами по шкальным оценкам. В группе больных, прервавших терапию, выраженные и тяжёлые психические нарушения по CGI отмечались

Таблица 6. Клинико-демографические данные 25 больных, завершивших исследование (среднее значение + СО)

Показатель	Клинико-демографические данные
Пол – мужчины/женщины, абс. (%)	11/14 (44 %/56 %)
Возраст, лет	35,6 + 12,6
Возраст манифестации первого психотического эпизода*	26,1 + 9,3
Длительность болезни, лет**	11 + 5,5***
Примечание. * – 18–29 лет – 21 больной (84,0 %), 30–40 лет – 3 больных (12,0 %); 41–50 лет – 1 больной (4,0 %). ** – До 5 лет – 5 больных (26,4 %), 6–10 лет – 9 больных (36,2 %), 11–20 лет – 9 больных (36,2 %), > 20 лет – 2 больных (8 %). *** – Число больных, с продолжительностью болезни более 10 лет, составило 44,2 %.	

в 80,1 % случаев, тогда как среди завершивших исследование, этот показатель составлял 64,0 %. Средняя сумма баллов по шкале PANSS практически не изменилась на протяжении ретроспективного периода и в проспективном периоде оставалась очень высокой – до 135 баллов в группе пациентов, выбывших из исследования. В группе больных, завершивших трёхлетнюю терапию, средняя сумма баллов по шкале PANSS в проспективном периоде уменьшилась на 22,8 балла по сравнению с ретроспективным, что составило 19,2 %, что практически соответствует общепринятым критериям положительной клинической динамики. Социальные показатели, измеряемые по критериям Шкалы GAF более существенно и позитивно изменялись в группе больных, завершивших исследование. Сравнительный анализ переносимости выявил более тяжёлые побочные эффекты в группе, прервавших лечение. Наиболее частыми и выраженными экстрапирамидными побочными эффектами у них были явления акатизии и акинето-ригидного синдрома.

По социальным показателям эти группы также значительно отличались.

Сравнительные социальные характеристики больных, завершивших исследование и прервавших терапию, приведены в таблице 5.

Как видно из данных таблицы 5, в группе больных, прервавших лечение, число пациентов, у которых брака не было или он был расторгнут составляло 73,4 %, тогда как в группе больных, закончивших исследование, этот показатель был меньше – 60,0 %, а 40,0 % больных сохранили семью. Пенсию по инвалидности получали доминирующее число больных (93,4 %), прервавших лечение, этот же показатель для противоположной группы составлял 62,5 %, а 37,5 % пациентов продолжали работать. Сниженная адаптация и полная дезадаптация наблюдались у 93,4 % больных, прервавших лечение, тогда как этот показатель у больных, закончивших исследование, составлял лишь 24,0 %.

Таким образом, в группе больных, прервавших лечение, по клиническим, демографическим, психометрическим и социальным показателям и их динамике регистрировались более тяжёлые и выраженные расстройства психического и социального функционирования, в отличие от пациентов, у которых исследование было доведено до конца. Эта ядерная группа больных, которую можно было выделить по ряду показателей уже до начала исследования, страдала крайне тяжёлой формой течения шизофрении, не происходило повышения комплаентности с помощью Рисполепта Конста. Психотерапия традиционными нейролептиками была также малоэффективна.

Клинико-демографическая характеристика больных, завершивших исследование, приведена в таблице 6.

По течению заболевания у 16 больных (64 %) отмечалось приступообразно-прогредиентное течение, у 5 больных (20 %) – приступообразное – прогредиентное ближе к непрерывному и у 4 больных (16 %) – непрерывное течение заболевания. У 11 больных (44 %) отмечались аффективно-бредовые приступы и экзacerbации, у 11 больных (44 %) – галлюцинаторно-параноидные, у 4 (12 %) – кататоно-параноидные приступы. У 8 больных (32 %) характер ремиссии можно было охарактеризовать как астеническую аутизацию, у 1 (4 %) – стеническую аутизацию, у 16 пациентов (64 %) клиника ремиссионных состояний определялась остаточной позитивной симптоматикой (галлюцинаторной, бредовой, неврозоподобной и аффективной), выраженными эмоционально-волевыми изменениями (45 % пациентов) и редукцией энергетического потенциала (20 % пациентов).

Уровень социальной адаптации больных определялся степенью выраженности негативных изменений и наличием позитивной симптоматики. В целом и эта группа пациентов характеризовалась не очень благоприятными социально-трудовыми и семейными показателями, что отражало тяжесть течения заболевания у этих пациентов. 15 больных (60 %) получали пособие по инвалидности, 10 пациентов (37,5 %) продолжали работать. 20 пациентов (80 %) проживали с родителями и никогда не состояли в браке и лишь 5 больных (20 %) состояли в браке и жили в собственной семье.

Для сравнения можно отметить, что у 15 больных, выбывших из исследования, непрерывное течение заболевания и приступообразно-прогредиентное ближе к непрерывному отмечалось в 69 % случаев, а шубообразное – в 31 %. Все приступы были галлюцинаторно-параноидными или кататоно-параноидными. Выраженность дефекта у всех больных достигала глубокого эмоционально-волевого снижения (46,2 % случаев) или редукции энергетического потенциала (53,8 % случаев). Все больные были инвалидами 2 группы. Ни один из них никогда не был в браке.

Оценивая эффективность лечения пролонгированным риперидоном в группе больных, закончивших исследование, можно было видеть, что на протяжении проспективного периода наблюдения во всех случаях кроме одного, отмечалось улучшение параметров состояния, что выражалось в уменьшении тяжести симптомов шизофрении, дальнейшей редукции психопатологических расстройств в ремиссиях, улучшении клинических и социальных показателей, регистрируемых с помощью психометрических шкал, редукцией психопатологических расстройств в рецидивах, уменьшением частоты и продолжительности повторных госпитализаций.

На протяжении второго и третьего года применения Рисполепта Конста продолжала повышаться комплаентность и приверженность к терапии, что приводило к неукоснительному выполнению режима назначенной терапии, регулярным посещениям врачей и адекватному и своевременному изменению (при необходимости) дозировок применяемого препарата, что способствовало усилению противорецидивного эффекта поддерживающей терапии.

Так, повышение комплаентности нашло свое отражение в увеличении числа посещений больными участкового психиатра в среднем с 18,85 посещений в течение года до 27,75 посещений, т. е. на 47,2 %. Для сравнения можно отметить, что число посещений диспансера для выписки лекарств 15 больными, не завершившими исследование, не изменилось (в среднем составляло 16 посещений). Это хорошо согласуется с сравнительным исследованием Р.М. Ллогса и соавт. [19], касающимся проб-

Таблица 7. Изменение* баллов по шкале PANSS при комплексной терапии у 25 больных, завершивших исследование			
Симптомы	Число больных		Редукция баллов, %
	абс.	%	
Позитивные симптомы	5	20	> 20
	20	80	< 20
Негативные симптомы	10	40	> 20
	15	60	< 20
Общие психопатологические симптомы	13	52	> 20
	12	48	< 20
Общий суммарный балл	10	40	> 20
	15	60	< 20
Примечание. * P < 0,01			

лемы комплаенса больных шизофренией при терапии Рисполептом Конста на протяжении двух лет. В работе приведены данные, указывающие на существенно больший риск несоблюдения режима поддерживающей терапии при приёме оральных форм антипсихотиков, составляющий 40–60 % случаев, чем при применении депонированных форм, где этот показатель имел меньшую выраженность (от 10 до 30 % случаев).

Одними из важных показателей оценки эффективности комплексной терапии от начала приёма Рисполепта Конста (исходное состояние) к концу изучаемого периода были изменения общего балла PANSS, а также изменения суммарных баллов по различным шкалам (позитивных симптомов, негативных симптомов, общих психопатологических симптомов). Изменения средних суммарных баллов, соответствующих клиническому улучшению, приведены в таблице 7.

У всех больных в конце исследования отмечалась достоверная редукция среднего общего балла. Такая же динамика от исходного состояния к концу исследования отмечена по каждой из шкал PANSS. При этом более чем 20 % редукция общего балла PANSS отмечалась у 10 пациентов (40 %). Редукция общего балла более чем на 50 % не отмечалась ни у одного пациента, что, по-видимому, обусловлено тяжёлым течением болезни. В годовом открытом многоцентровом исследовании долгосрочной эффективности и переносимости препарата Рисполепт Конста у больных шизофренией и шизоаффективными психозами проводилась оценка динамики общего бала PANSS, баллов позитивной и негативной подшкал [10]. У пациентов, лечившихся Рисполептом Конста (25 мг и 50 мг), общий балл PANSS, баллы позитивной и негативной подшкал к концу исследования достоверно уменьшились по сравнению с исходным состоянием. Клиническое улучшение было определено как > 20 % улучшение общего балла PANSS к концу исследования по сравнению с исходным состоянием. Согласно этому определению к концу исследования более 50 % пациентов продемонстрировали клиническое улучшение (56,1 и 55,8 % для 25 мг и 50 мг соответственно). В исследовании [11] у больных шизофренией, переведённых на лечение пролонгированным риперидоном с оланзапином и наблюдавшихся в течение года, была отмечена достоверная редукция общего балла PANSS к концу исследования с 74 до 65,8. У 32 % пациентов отмечена 20 % редукция общего балла PANSS, у 9 (5 %) пациентов – 50 % улучшение. Такая же динамика от исходного состояния отмечена к концу исследования по каждой из субшкал PANSS.

Максимальная редукция баллов средних суммарных значений PANSS (в среднем на 34,85 %) отмечалась по шкале общих психопатологических симптомов (табл. 8) и наблюдалась у наибольшего количества больных (50 %), и касалась, в основном, таких симптомов, как малоконтактность, труднос-

Таблица 8. Средние суммарные значения редукции* баллов (превышающие 20 %) по шкале PANSS при комплексной терапии у 25 больных, завершивших исследование

Симптомы	Средние суммарные значения редукции баллов, %
Позитивные симптомы	23,4
Общие психопатологические симптомы	34,85
Негативные симптомы	29,96
Общий суммарный балл	30,9
Примечание. * – P < 0,05	

ти концентрации внимания, снижение рассудительности и осознания болезни, отрешенность от реальности, активной социальной отстраненности. Данные приведены в таблице 8.

К концу исследования по сравнению с исходным состоянием произошло и достоверное улучшение по шкале CGI (P < 0,01) у всех больных, исключая одного. Доля пациентов, относимых по шкале CGI к группе больных с «сильно выраженными психическими нарушениями» составила 60 % (15 больных) от всех респондентов. К концу исследования состояние этих пациентов по шкале CGI было расценено как «умеренно выраженные психические нарушения» у 9 пациентов, «слабо выраженные психические нарушения» – у 6 больных. 10 человек (40 %) в начале проспективного периода были отнесены к больным с «умеренно выраженными психическими нарушениями», а к концу исследования расценивались как пациенты со «слабо выраженными психическими нарушениями» – 5 больных и с незначительным уровнем расстройств, обозначенных в шкале CGI как «пограничное состояние» – 5 больных.

Глобальная оценка динамики психического состояния и эффективности комплексной терапии по шкале CGI показала, что у 4 пациентов отмечалось выраженное улучшение (16 %), у 15 больных (60 %) – существенное и у 6 пациентов (24 %) – незначительное улучшение.

В сравнении с исследованием М. Gastpar и соавт. [11], где после перевода на пролонгированный рisperидон произошло достоверное улучшение по шкале CGI, пропорция пациентов, расцененных как «не болен» или «пограничное состояние», увеличилась с 10 % – в начале исследования до 21 % – к концу исследования. По данным долгосрочного исследования применения пролонгированного рisperидона [10], по шкале CGI доля пациентов расцененных как «не болен», «очень легко болен» или «легко болен» увеличилась с 40–58 % – в начале исследования до 65–78 % (в зависимости от доз применяемого пролонгированного рisperидона) – к концу исследования. В нашем исследовании пациентов, расцениваемых по шкале CGI как «отсутствии психических нарушений» вообще не было, что объяснялось достаточно активным течением болезни у больных параноидной шизофренией и отсутствием в вышеуказанных исследованиях значительной доли больных резидуальной шизофренией.

Для оценки социального исхода использовалась также шкала социального функционирования GAF, где оценивалась способность больного справляться с ежедневными обязанностями, обслуживать себя, а также качество жизни и затраты времени семьи на обслуживание больного. Отмечено достоверное улучшение показателей GAF от среднего балла 50,6 ± 14,3 в исходном состоянии до 59,3 ± 18,4 (P < 0,01) – к концу исследования. Для сравнения аналогичные показатели в исследовании [11] составляли 55,7 ± 16,6 и 61,4 ± 20,1.

Не менее значимым показателем оценки эффективности терапии больных шизофренией, чем психометрические шкалы, является анализ часто-

Таблица 9. Число и продолжительность госпитализаций у 25 больных, завершивших исследование

Параметр	Число больных, абс. (%)	
	контрольный период	период проспективного наблюдения
Число госпитализаций		
0	–	15 (60)
1	–	9 (36)
2	17 (68)	–
3	5 (20)	1 (4)
4	3 (12)	–
Продолжительность госпитализаций, дни		
< 100	14 (56)	9 (36)
100–200	9 (36)	1 (4)
> 200	2 (8)	–

ты и продолжительности повторных госпитализаций. Данные о госпитализациях в контрольный период и на протяжении проспективного периода наблюдения приведены в таблице 9.

Как можно видеть по данным таблицы, частота и продолжительность госпитализаций достоверно снижалась у всех больных. Среднее количество госпитализаций с 2,5 в контрольный период снижалось на 78 % до 0,55 – в период проспективного наблюдения (P < 0,01) (для сравнения – у 15 больных, выбывших из исследования, эти показатели снизились на 36 % – с 2,5 до 1,6).

Средняя продолжительность госпитализаций уменьшилась на 82,7 % – со 119,1 дней до 20,6 дней (P < 0,01) (для сравнения у 15 больных, выбывших из исследования, продолжительность госпитализаций снизилась на четверть – со 149,8 дней до 112,6 дней).

Частота повторных госпитализаций во многих исследованиях оценивалась как значимый показатель эффективности терапии больных шизофренией. Так, в работе [18] при терапии пролонгированным рisperидоном в годичном исследовании частота повторных госпитализаций составила 17,6 % и была достоверно ниже, чем при назначении традиционных нейролептиков, применение которых приводило в 21–50 % случаев к повторным госпитализациям, а для атипичных антипсихотиков данный показатель составлял 17–31 %.

В другом исследовании оценивалась частота госпитализаций у пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством в течение года терапии Рисполептом Конста в дозах 25 мг и 50 мг [9]. Была собрана информация о госпитализациях этих пациентов в течение предшествующих 12 недель (перед началом исследования) и затем каждые 12 недель на фоне проводимой терапии. Общая частота повторных госпитализаций в течение года исследования составила 18 % (65 из 369). Таким образом, необходимость в стационарном лечении достоверно уменьшалась в течение одного года терапии Рисполептом Конста. Длительность госпитализации и пропорция времени, проведенного в больнице, также уменьшались в течение промежутка времени лечения рisperидоном Конста.

Частота повторных госпитализаций у наших пациентов составила 40 % от исходных в проспективном периоде, вследствие тяжести течения болезни, и этот показатель был значительно ниже по сравнению с 15 пациентами, выбывшими из исследования, у которых данный показатель был равен 92,3 %.

Тяжесть экстрапирамидных симптомов в нашей работе определялась с помощью Шкалы оценки экстрапирамидных симптомов Simpson–Angus в начале и в конце исследования, по которой отме-

чалось среднее снижение суммарных баллов на 44,5 %. С такой же периодичностью производилось взвешивание пациентов. Экстрапирамидные расстройства в качестве побочного эффекта наблюдались лишь у 10 % больных. У 5 больных (25 %) было зафиксировано небольшое, до 3–4 кг, увеличение массы тела. Но следует помнить, что среди больных, отказавшихся в дальнейшем от лечения, у 2 пациентов повышение массы тела было значительным (до 15 кг).

Таким образом, результатами лечения больных параноидной шизофренией в активном периоде течения заболевания пролонгированным инъекционным рисперидоном являлось клиническое улучшение состояния и отчетливое уменьшение тяжести симптомов шизофрении на протяжении трёхлетнего исследования. Хотя изменение показателей средних баллов психометрических шкал у изученных пациентов в целом было умеренным, оно отражало непрерывное постепенное клиническое улучшение в исследуемой группе больных на протяжении проспективного периода.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего продолжительного трёхлетнего наблюдательного клинико-экономического исследования продемонстрировали преимущество лечения параноидной шизофрении в амбулаторных условиях пролонгированным рисперидоном, в сравнении с традиционными нейролептиками по многим изучаемым показателям: клиническим, социальным, психометрическим.

Результатами эффективности длительного лечения пролонгированным инъекционным рисперидоном у закончивших исследование 25 больных (62,5 %) явились: клиническое улучшение состояния с отчетливым уменьшением тяжести симптомов шизофрении на протяжении всего проспективного периода. Положительное изменение клинических, социальных показателей, показателей средних баллов психометрических шкал у изученных пациентов в целом было умеренным по сравнению с приведёнными литературными данными, и отражало непрерывное поступательное клиническое улучшение в исследуемой группе больных. Представляется важным подчеркнуть, что длительное терапевтическое действие пролонгированного рисперидона развивалось постепенно, психопатологическая симптоматика редуцировалась не сразу, но эффект характеризовался установлением ремиссии у большинства больных. Увеличение позитивного эффекта терапии отмечалось на протяжении всего исследования, хотя максимальная выраженность действия в виде заметного улучшения психического состояния больных выявлялась уже после полугодия непрерывного лечения. Пациенты практически не пропускали инъекций и, вследствие этого, удерживались в исследовании, что во многом обеспечивало стабильность поддержания ремиссии, более высокий уровень социальной адаптации больных, усиливало терапевтический альянс между врачом и больным.

Об этом можно было судить несмотря на то, что доля пациентов преждевременно, по тем или иным причинам, не закончивших исследование, составляла 37,5 % (15 больных из 40), и выбытие их из исследования, согласно методике Каплана–Мейра, происходило относительно равномерно, в основном в первой половине проспективного периода. В преобладающем числе случаев эти больные прерывали лечение из-за его недостаточной эффективности у них, и вследствие этого – развития частых рецидивов. Недостаточная эффективность обуславливалась тяжестью процесса, приведшего уже до нача-

ла терапии Рисполептом Конста к грубому дефекту с когнитивным снижением, недостаточностью критики и отказу от терапии по бредовым мотивам.

Группа больных, у которых было прервано лечение рисперидоном Конста, по прогрессивности заболевания, клинко-демографическим, психометрическим и социальным показателям и их динамике отличалась от группы пациентов, у которых исследование было доведено до конца. Эта ядерная группа больных, которую предположительно можно было уже выделить до начала исследования.

Литература

1. Иванов М.В. Рисполепт конста: эффективность и безопасность первого пролонгированного атипичного антипсихотика при лечении шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2004; 14: 2: 110–113.
2. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М.: 2001; 238.
3. Мосолов С.Н., Кузавкова М.В. Конста (рисперидон – микросферы) – первый атипичный антипсихотик пролонгированного действия (обзор литературы) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2004; 6: 5: 228–232.
4. Незнанов Н. Г., Вид В.Д. Проблема комплаенса в клинической психиатрии // Психиатрия и психофармакотерапия. 2004; 6: 4: 159–167.
5. Незнанов Н.Г., Телия К.К. Рисполепт конста: новые возможности долгорочной терапии и комплаенса // Психиатрия. 2004; 3: 66–73.
6. Определение ремиссии при шизофрении. (По материалам 10-й зимней сессии семинара по проблемам шизофрении. Давос, 2006 г.) / ред. J.M. Kane // Психиатрия и психофармакотерапия. 2006; 8: 3: 44–46.
7. Пантелеева Г.П., Бондарь В.В., Бологов П.В., Каледа В.Г., Бебуришвили А.А. Особенности клинического действия рисполепта конста при длительном лечении шизофренических и шизоаффективных психозов // Психиатрия. 2006; 04–06 (22–24): 33–46.
8. Chouinard G., Abbricht P.S. Economic and health state utility determinations for schizophrenic patients treated with risperidone or haloperidol // L. Clin. Psychopharmacol. 1997; 17: 298–307.
9. Chue P., Eerdekens M., Augustyns J. et al. Efficacy and safety of long acting risperidone microspheres and risperidone oral tablets // Schizophr. Res. 2002; 1: Suppl. 3: 174–175.
10. Fleischhacker W.W., Eerdekens M., Karcher K. et al. Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic // J. Clinical Psych. October, 2003; 64: 10.
11. Gastpar M., Masiak M., Zatif M. et al. Непрерывное улучшение клинических результатов у психотических пациентов, переведённых с оланзапина на пролонгированный рисперидон (расширенный реферат) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2005; 7: 5: 307–310.
12. Glazer W.M., Ereshefsky Z.A. Pharmacoeconomic model of out patient antipsychotic therapy in revolving door schizophrenic patients // Clin. Psych. 1996; 57: 337–345.
13. Gureje O., Miles W., Keks N. et al. Olanzapine versus risperidone in the management of schizophrenia: A randomized double-blind trial in australia and Newzeland // Schizophr. Res. 2002; 61: 301–304.
14. Ho B., Miller D., Nopoulos P. et al. A comparative effectiveness study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia // J. Clin. Psechiatry. 1999; 60: 658–663.
15. Jones R., Lusser A., Bassie C. et al. Clinical improvement with long acting risperidone in patients previously receiving oral olanzapine / Abstracts at the 16th ECNP, 20–24 September 2003. Prague.
16. Kane J. M., Zeucht S., Carpenter D. et al. Optimizing Pharmacologic Treatment of psychotic disorders. Expert consensus Guideline series // The journal of clinical psychiatry. 2003; 64: Suppl. 12: 30.
17. Liberman J., Stroup T., Mc Evoy J. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in with chronic schizophrenia // N. Engl. J. Med. 2005; 353: 1: 209–1223.
18. Llorca P.M., Devos E., Eerdekens M. et al. Rehospitalisation rates with long-acting risperidone injection are lower than those reported for other antipsychotics. Poster Presented at the 23 Biennial Meeting of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologium, 23–27 June, 2002. Montreal, Canada.
19. Llorca P.M., Jasso – Mosqueda J.G. Long – acting risperidone injection in patients with oral olanzapine and haloperidol decanoate: results of a cost – effectiveness model. Abstracts at the 16-th ECNP, 20–24 September 2003. Prague.
20. Simpson G.M., Angus J. W.S. A rating scale for extrapyramidal side effects // Acta Psychiat. Scand. 1970; 212: 1: 11–19.
21. Turner M., Eerdekens M., Jacko M. et al. Long – acting injectable risperidone: safety and efficacy in stubble patients switched from conventional depot antipsychotics. Abstracts at the 16th ECNP, 20–24 September 2003. Prague.