

Сравнительная эффективность медикаментозного и комплексного медикаментозно-психообразовательного подходов при оказании амбулаторной помощи больным параноидной шизофренией с частыми обострениями

Л.А. Бурыгина, Ю.В. Ушаков, С.Н. Мосолов

Психоневрологический диспансер № 21 Центрального административного округа г. Москвы

РЕЗЮМЕ

В настоящей работе представлены результаты сравнительной эффективности медикаментозного и комплексного медикаментозно-психообразовательного подходов при оказании амбулаторной помощи больным параноидной шизофренией с частыми обострениями. Всего было обследовано 109 больных. В первую группу вошли 33 пациента, принимавшие традиционные антипсихотики (галоперидол, трифлуоперазин и т. д.). Во второй группе 43 больных получали атипичные антипсихотики (рисперидон, оланзапин, кветиапин, амосульприд), и, наконец, в третьей группе 33 больных лечились антипсихотиком пролонгированного действия – рисперидоном конста. С момента начала исследования все 109 больных продолжали получать ту же антипсихотическую терапию наряду с идентичной психообразовательной программой. Более трети больных параноидной шизофренией с частыми обострениями нарушали предписанный им режим терапии, что приводило к снижению комплаенса, госпитализациям, смене терапии и выбыванию из исследования. Эти больные составили как бы ядерную группу больных с крайне тяжёлым течением болезни (41,2 %), терапия которых с помощью современного арсенала средств оказалась недостаточно эффективной, а применение психообразовательной методики не приводило к её существенному повышению. Лечение большей части больных параноидной шизофренией с частыми обострениями (58,8 %) современными антипсихотическими препаратами в сочетании с психообразовательными методами позволяло повысить эффективность амбулаторной терапии в большей или меньшей степени: снижением числа и продолжительности госпитализаций, снижением выраженности позитивной и негативной симптоматики. Регулярность приёма препаратов, более сознательное отношение к лечению возрастало при подключении психообразовательных методов, направленных, прежде всего, именно на улучшение комплаенса.

ВВЕДЕНИЕ

Основным методом терапии больных шизофренией остается длительная антипсихотическая фармакотерапия [1, 8, 9, 11, 12, 14, 25]. Хотя выбор препарата определяется множеством факторов, в качестве базовых до настоящего времени используются две группы антипсихотических средств: традиционные нейролептики и атипичные антипсихотики [17, 18].

Большинством авторов длительная терапия антипсихотиками признается важной для предупреждения рецидива и улучшения результатов лечения при шизофрении [4, 7]. Постоянный приём препаратов повышает устойчивость ремиссий и стабильность состояния пациентов, снижает частоту повторных госпитализаций, улучшает показатели социального функционирования и качества жизни пациентов, приводит к снижению общего экономического бремени заболевания [19, 24, 27].

Вместе с тем, плохая переносимость нейролептиков и непонимание пациентами, а зачастую и их ближайшим окружением, необходимости длительной поддерживающей терапии приводит к нарушению режима лечения, к отказу от приёма лекарств, следствием чего являются частые рецидивы заболевания [2, 3, 6, 9, 10, 20, 21].

Рецидив возникает примерно у 70 % больных, перенесших дебют шизофрении. С каждым новым рецидивом растёт риск перехода к непрерывному течению, снижается эффективность лечения, падает уровень социального функционирования и адаптации больных. Основным фактором, влияющим на прогноз рецидива и число регоспитализаций, недостаточная комплаентность больных, то есть согласие сотрудничать с врачом и соблюдать режим приёма препаратов. После прекращения лечения риск рецидива у больных возрастает примерно в 5 раз [15, 16].

В связи с этим, медикаментозная терапия может рассматриваться как необходимый, но не исчерпывающий, редко достаточный элемент адекватного терапевтического воздействия. Рациональное комбинирование фармакотерапии с психосоциальными вмешательствами, с активным вовлечением больного и его родственников в лечебный процесс может способствовать увеличению эффективности долгосрочной фармакотерапии, главным образом, за счёт улучшения показателей комплаентности и, таким образом, снижению частоты рецидивов [9, 21, 22]. Из различных вариантов психосоциальных стратегий для улучшения соблюдения режима терапии эксперты в качестве одной из ведущих методик называют психообразовательные программы [20].

Сочетание медикаментозной терапии с психообразовательной работой может активизировать участие пациента в партнерстве с врачом, повысить вероятность получения ответственного согласия больного на длительное лечение и соблюдение режима терапии, стать одним из адекватных вариантов, преодолевающих противорецидивный эффект [21, 23].

Таким образом, основной парадигмой лечения шизофрении в настоящее время является долгосрочная антипсихотическая терапия. Несоблюдение режима лечения в значительной степени компрометирует стратегию долгосрочной терапии, отрицательно влияя на результаты лечения. Поэтому психосоциальные мероприятия, повышающие комплаенс, становятся не менее важными, чем собственно фармакотерапия.

Вместе с тем, число больных с частыми госпитализациями (1 раз в год и более в течение трёх лет) достигает 208 человек на 100 000 человек населения. Составляя относительно небольшую часть больных шизофренией, находящихся под диспансерным наблюдением, они ежегодно обуславливают до 90 % от всех госпитализаций с каждого врачебного участка, отвлекая на себя непропорционально большую часть ресурсов психиатрической службы [5].

До настоящего времени в нашей стране расширенных сравнительных исследований, касающихся сочетания психофармакотерапии и психосоциальных вмешательств у больных шизофренией с частыми обострениями с целью повышения эффективности длительной поддерживающей терапии, не проводилось. Это связано с трудностями сравнения эффективности различных подходов из-за больших различий в методологии исследований, с одной стороны, и с другой – слишком обширными задачами психосоциальных методов, направленными на улучшение функционирования и качества жизни больных, повышение коммуникативности, достижение функциональной и социальной автономии, реинтеграцию в общество и реабилитацию больных в самом широком смысле. Согласно современным данным [23, 29], применение специализированных методик, фокусированных на соблюдении режима терапии, более успешно, чем применение других стратегий, имеющих более широкие цели. Вместе с тем, имеется недостаток работ, посвящённых прицельному изучению эффективности антипсихотиков как традиционных, так и нового поколения при их сочетании с психообразовательными программами в сравнении с результатами лечения, применяемого в рутинной амбулаторной психиатрической практике. Актуальность исследования диктуется и решением широкого круга задач, связанных с профилактической направленностью терапии больных шизофренией.

Целью данного исследования является сравнение различий клинической эффективности медикаментозного и комплексного медикаментозно-психообразовательного подходов у больных параноидной шизофренией с частыми обострениями в процессе длительного амбулаторного наблюдения и лечения.

ДИЗАЙН И МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе представлены результаты проведённого на базе психоневрологического диспансера № 21 г. Москвы обследования больных параноидной шизофренией с 2006 по 2009 годы.

Основным критерием отбора больных являлось наличие у них верифицированного диагноза параноидной шизофрении в соответствии с МКБ-10 с частыми развёрнутыми, психотического уровня обострениями (аффективно-параноидными, параноидными, галлюцинаторно-параноидного, кататоно-параноидными и другими), с количеством эпизодов не менее двух за год, предшествующих началу исследования. В исследование не включались больные с органическими заболеваниями ЦНС; острыми и хроническими соматическими заболеваниями

ми в стадии обострения; больные старше 60 лет, для исключения возможных возрастных и патофизиологических сосудистых влияний на терапию и клиническую картину заболевания, а также больные в остром психотическом состоянии, депрессиями психотического уровня, больные с выраженным деффектом и грубым интеллектуальным снижением.

Полученные в начале и в конце исследования статистические клинические и социальные показатели заносились в специально разработанную «карту обследования».

В начале и в конце исследования состояние больных изучалось с помощью клинко-психопатологического и клинко-катамнестического методов, а также регистрировались сравнительная частота посещений диспансера, частота и продолжительность госпитализаций на протяжении контрольного и проспективного периодов, отражающих количество рецидивов. Для оценки динамики психического состояния использовались следующие психометрические шкалы: Шкала Глобального Клинического Впечатления (CGI) и валидизированная отечественная версия Шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS). Оценка состояния по шкале PANSS являлась одним из важных показателей оценки эффективности комплексной терапии от её начала (исходное состояние) к концу изучаемого периода: изменение общего балла PANSS, а также изменения баллов по различным подшкалам (позитивных симптомов, негативных симптомов, общих психопатологических симптомов). Клиническое улучшение регистрировалось при более чем 20 % редукции общего суммарного балла PANSS к концу исследования по сравнению с исходным состоянием. Также оценивалось соответствие критериям ремиссии в начале проспективного периода и в конце его по современным международным критериям [13]. Для оценки влияния терапии на социальное функционирование больных использовалась «Шкала социального функционирования» (GAF) с последующей интегративной оценкой показателей в баллах. Безопасность препаратов и побочные неврологические эффекты анализировались в процессе регистрации всех неблагоприятных явлений, возникших в ходе исследования, а также по шкале оценки экстрапирамидных симптомов (Симпсона-Ангуса) в начале и в конце исследования [28].

Прекращение участия больного в исследовании было обусловлено следующими причинами: 1) при отказе пациента от участия в исследовании, 2) из-за серьёзного побочного нежелательного явления, 3) при ухудшении или изменении психического состояния, требовавшего госпитализации и существенного изменения терапии, 4) по любой другой причине. Все антипсихотические средства назначались в основном в виде монотерапии, за исключением группы традиционных нейролептиков, где допускалась комбинация нескольких препаратов, например традиционного нейролептика и антидепрессанта. Исключались как сочетания традиционных нейролептиков между собой, так и комбинации антипсихотиков второго поколения и традиционных антипсихотиков. Допускалось использование бензодиазепинов (диазепам, лоразепам, нитразепам), назначаемых симптоматически для купирования выраженного психомоторного возбуждения и бессонницы, антидепрессантов в случае клинической необходимости и корректоров нейролептической терапии (тригексифенидил) – при развитии экстрапирамидных побочных эффектов.

Для выполнения поставленных задач все больные в настоящем исследовании были распределены в три терапевтические группы в зависимости от характера получаемой ими антипсихотической те-

рапии. 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 клинической необходимостью. Использование той или иной дозы, её повышение или понижение осуществлялось теми же врачами и связывалось с клиническими факторами, но во всех случаях дозы были признаны адекватными. Монотерапия антипсихотических средств не изменялась на протяжении двух лет: первый год до начала исследования, оцениваемый ретроспективно, и второй год – с момента присоединения психообразовательной программы – проспективно. В тех случаях, когда больные в проспективный период госпитализировались в психиатрические клиники, но терапия при этом не изменялась (кроме некоторого увеличения доз), после выписки из стационара эти пациенты не исключались из исследования.

Всего было обследовано 109 больных. В первую группу вошли 33 пациента, принимавшие традиционные антипсихотики (галоперидол, трифлуоперазин и т. д.). Во второй группе 43 больных получали атипичные антипсихотики (рисперидон, оланзапин, кветиапин, амисульприд), и, наконец, в третьей группе 33 больных лечились антипсихотиком пролонгированного действия – рисперидоном конста. С момента начала исследования все 109 больных продолжали получать ту же антипсихотическую терапию, наряду с идентичной психообразовательной программой.

Комплексная медикаментозная и психообразовательная терапия, адаптированная для существующей системы амбулаторной психиатрической помощи, проводилась на протяжении года от начала исследования с пациентами всех трёх групп. Занятия проводились индивидуально (при желании больного на занятиях присутствовали родственники) с каждым больным по 45 минут, 1–2 раза в неделю, 4 занятия за один цикл. Циклы в последующем повторялись через каждые 3 месяца на протяжении года (в 3, 6, 9, 12 месяцев).

При проведении психообразовательных занятий главным являлось комплексное использование информационного воздействия для укрепления терапевтического альянса и повышения комплаенса.

Проведение занятий осуществлял психиатр. В содержательную часть программы включались пять, фокусированных на повышении комплаентности информационных модулей. На протяжении одного занятия модули могли повторяться или акцент делался на одном из них, наиболее важном в данном конкретном случае. Информационные модули включали в себя:

- 1) информацию о болезнях, её причинах, течении, прогнозе, индивидуальных особенностях, с акцентом на хроническом характере заболевания (по критериям отбора у каждого из больных уже было не менее двух острых эпизодов за год, предшествующий началу исследования), требующего длительной терапии. Рассматривая эти проблемы, врач ставил перед больным следующие вопросы: изучение причин возникновения психических расстройств, особенностей течения заболевания, прогноза, способов лечения, условий и течения процесса выздоровления, формирование способности понимания болезни, обучение способам распознавания симптомов начинающихся рецидивов и выработка способности контроля (самоконтроля) над ними;
- 2) информацию о роли и характере медикаментозной терапии, побочного действия препаратов с акцентом на обсуждении эффективности дол-

госрочной терапии, позволяющей достигать глубоких и длительных ремиссий;

- 3) информацию о видах психотропных препаратов, применяемых в настоящее время, преимуществах тех или иных видов лекарственной терапии, особенностях назначения;
- 4) информацию о побочных эффектах лекарственных средств и возможности их предотвращения доводилась до больных особенно осторожно, учитывая ипохондрическую настроенность многих пациентов и долгосрочный характер терапии. В этом модуле описывались существующие средства купирования побочных явлений, предоставлялась информация о корректорах для каждого класса терапевтических препаратов, способы возможного клинического и инструментального слежения за возникающими побочными явлениями и вселялась оптимистическая уверенность в возможности предотвращения побочных эффектов препаратов;
- 5) освещение основного алгоритма лечения эндогенных заболеваний в настоящее время в виде долгосрочной антипсихотической терапии, купирующей позитивные симптомы, углубляющей качество ремиссии, оказывающей противорецидивное действие, снижающей регоспитализации. Акцент в этом, возможно наиболее важном модуле, делался на важности терапевтического альянса, контакте с врачом, выработке наибольшего доверия к врачу по соблюдению предписанного режима лечения.

Специфичность психообразовательной программы, применяемой у больных параноидной шизофренией с частыми обострениями, её отличие от других методик, заключалось в концентрации информации на лечебных мероприятиях, адаптированных индивидуально для каждого больного. Модули были составлены таким образом, чтобы быть вполне доступными каждому психиатру без дополнительного психотерапевтического образования и могли бы проводиться с больным непосредственно в амбулаторных условиях в структуре существующей психиатрической диспансерной помощи.

Основными методами исследования являлись сравнительный клинический и ретроспективно-проспективный с психометрическим шкалированием. Сочетание этих двух методов представлялось оптимальным для проведения сравнительного изучения различий клинической эффективности долгосрочной терапии в амбулаторных условиях у больных параноидной шизофренией с частыми обострениями. Такой подход позволил получить данные о месте и характере влияния конкретной психообразовательной программы у больных параноидной шизофренией на тот или иной вид антипсихотической долгосрочной терапии, проводимой в амбулаторных условиях, оценить эффективность комплексной медикаментозной и психообразовательной терапии в связи с повышением комплаентности, оценить степень воздействия влияния психообразовательной программы на устранение причин несоблюдения режима терапии у больных параноидной шизофренией при проведении долгосрочной терапии.

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ (ППП) Statistica версия 6,0. Статистический анализ основных клинических, социальных и психометрических показателей эффективности терапии проводился с учётом статистической достоверности различия признаков, которые определялись по критерию Стьюдента. Статистически достоверными считались различия между признаками при $P < 0,05$.

МАТЕРИАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были обследованы 109 больных, клинико-демографические и социальные характеристики которых приводятся в таблицах 1 и 2.

Большинство больных находилось в возрасте от 18 до 29 лет (73,8 % пациентов). Манифестация первого психотического эпизода в среднем приходилась на 27 лет. Длительность болезни у большинства (80,7 %) составляла от 6 до 20 лет. Доля боль-

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики (среднее ± СО)	
Показатели	Количество (%)
Общее число пациентов в группе	109
Пол: мужчины/женщины	48/61 (44/56)
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	32 (29,3)
ближе к непрерывнотекущей	18 (16,5)
приступообразно-прогредиентная	59 (54,2)
Характеристика приступов и экзacerbаций:	
синдром острого чувственного бреда	5 (4,5)
аффективно-бредовой	26 (23,8)
галлюцинаторно-параноидный	56 (51,7)
параноидный	14 (12,8)
галлюцинаторно-параноидный с парафренизацией	1 (0,9)
кататоно-параноидный	5 (4,5)
синдром Кандинского-Клерамбо	2 (1,8)
Оценка по шкале CGI вначале проспективного исследования:	
здоров	0
пограничное состояние	0
слабые психические нарушения	0
умеренные психические нарушения	26 (23,8)
выраженные психические нарушения	61 (56)
тяжёлые психические нарушения	22 (20,2)
крайне тяжёлые психические нарушения	0
Средняя сумма баллов по шкале PANSS вначале проспективного 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 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. * – Число больных с продолжительностью болезни более 10 лет составило 47,7 %.	

Таблица 2. Социальные характеристики изученной выборки больных	
Социальные показатели	Количество (%)
Образование:	
высшее	35 (32,1)
среднее специальное	36 (33,02)
среднее	38 (34,88)
Семейное положение:	
брак	22 (20,18)
брак расторгнут	22 (20,18)
проживает с родителями (брака не было)	65 (59,64)
Источник средств существования:	
работа	14 (12,84)
иждивение	11 (10,09)
инвалидность	84 (77,07)
Социальная адаптация:	
высокая	2 (1,8)
средняя	14 (12,8)
средне сниженная	25 (22,9)
сниженная	43 (39,6)
дезадаптация	25 (22,9)

ных с продолжительностью болезни более 10 лет составляла 47,7 %. Обращает на себя внимание значительное число больных с непрерывными и ближе к непрерывным формами течения заболевания (45,8 %), а также тяжесть приступов и экзacerbаций. Галлюцинаторно-параноидные, параноидные и кататоно-параноидные приступы составили 69 % от всех приступов.

Как видно из данных таблицы, больные редко проживали в браке – 20,18 %. Чаще брака не было или он был расторгнут. Очень незначительная часть пациентов работала. Большинство больных (87,16 %) получали пенсию по инвалидности, либо находились на иждивении родственников. Более чем у половины пациентов социальная адаптация была снижена, либо они были полностью дезадаптированы (62,5 %).

Ниже приведено описание терапии всех 3 терапевтических групп (табл. 3, 4).

Таким образом, как это видно из таблиц 3 и 4, по клиническим, демографическим и социальным показателям больные трёх терапевтических групп статистически достоверно не отличались, за исключением несколько более выраженной социальной дезадаптации в 1-й группе больных.

Все пациенты 1-й группы (33 человека) к началу исследования уже получали традиционные антипсихотики какой-то период времени (от полугода до 2–3 лет) и продолжали получать их на протяжении 2 лет исследования без смены препарата в контрольный и проспективных периоды наблюдения, что являлось критерием включения в эту группу. Применение той или иной дозы, её повышение или понижение было связано с состоянием больных.

Из 33 больных этой группы модитен-депо получали 12 больных (36,36 %) по 1,0 мл внутримышечно один раз в месяц в сочетании с таблетированным галоперидолом в средней дозе 9,75 ± 2,3 мг/сутки и тригексифенидилом (циклодолом). Галоперидол в виде монотерапии в средней суточной дозе 12,2 ± 3,5 мг получали 17 больных (51,52 %). Ещё 4 больных (12,12 %) принимали монотерапию трифлуоперазином в средней дозе 15 мг/сутки. Для уменьшения выраженности экстрапирамидных расстройств все больные первой группы на протяжении всего исследования принимали тригексифенидил (циклодол) в течение всего исследования. Средняя доза его составила 6,0 ± 1,0 мг/сутки. Некоторым больным в случаях ухудшения состояния (усиление агрессивности, расстройство сна, повышение напряжённости) добавляли клозапин (азалептин), в основном на ночь – 18 больных (54,55 %) в средней дозе 50,0 ± 25,0 мг/сутки.

В связи с тем, что наряду с занимавшими ведущее место галлюцинаторными, бредовыми, галлюцинаторно-параноидными расстройствами в клинической картине эпизодически выявлялись аффективно-тревожные и неврозоподобные проявления, дополнительно с антипсихотическими препаратами назначались антидепрессанты и транквилизаторы в адекватных дозах. Антидепрессанты периодически принимали практически все больные первой группы (29 человек – 87,87 %). 11 пациентов принимали кломипрамин (анафранил) в средней дозе 75,0 ± 25,0 мг/сутки, амитриптилин – 18 человек, в средней дозе 75,0 ± 25 мг/сутки. Ещё 3 больных принимали феназепам на ночь.

Во второй терапевтической группе из 43 больных, монотерапию рисперидоном получали 24 пациента (55,14 %), кветиапином – 12 пациентов (27,91 %), оланзапином – 4 больных (9,3 %), амисульпридом – 2 больных (4,65 %). Средняя доза рисперидона составляла 3,9 ± 2,1 мг/сутки, кветиапина –

Таблица 3. Сравнительные клиничко-демографические характеристики* больных 3-х групп (среднее ± СО)			
Показатели	Группа больных, получавших традиционные нейролептики	Группа больных, получавших атипичные антипсихотики	Группа больных, получавших рисперидон консту
Пол – мужчины/женщины, количество (%)	14/19 (43/57) (33 больных)	19/24 (44/56) (43 больных)	15/18 (45/55) (33 больных)
Возраст, лет	40,2 ± 12,9	38,13 ± 11,3	37,8 ± 11,7
Манифестация первого психотического эпизода в возрасте	24,85 ± 8,4	25,83 ± 8,7	26,7 ± 9,2
Длительность болезни, лет**	12,1 ± 6,2	11,1 ± 6,1	10,2 ± 6,5
Примечание. * – P > 0,05. ** – Число больных, с продолжительностью болезни более 10 лет, составило 45,6 % в 1-й группе, 44,4 % – во 2-й группе, и 44,9 % – в 3-й группе больных.			

Таблица 4. Сравнительные социальные характеристики* больных 3-х групп			
Показатели	Группа больных, получавших традиционные нейролептики	Группа больных, получавших атипичные антипсихотики	Группа больных, получавших рисперидон консту
Уровень образования			
высшее	9 (27,3 %)	15 (34,9 %)	11 (33,3 %)
ср. спец	11 (33,3 %)	15 (34,9 %)	10 (30,3 %)
среднее	13 (39,4 %)	13 (30,2 %)	12 (36,4 %)
Семейное положение			
брак	10 (30,3 %)	12 (27,9 %)	13 (32,3 %)
брак расторгнут	23 (69,7 %)	31 (72,1 %)	20 (67,7 %)
проживают с родителями			
Источники средств существования			
работа	2 (6,1 %)	6 (13,8 %)	6 (18,8 %)
иждивение	5 (15,2 %)	3 (6,9 %)	3 (9,4 %)
инвалидность	26 (78,7 %)	34 (79,3 %)	24 (71,3 %)
Социальная адаптация			
высокая	1 (3 %)	–	–
средняя	5 (15,1 %)	6 (13,9 %)	9 (27,3 %)
сниженная	2 (6,1 %)	37 (86,1 %)	24 (72,7 %)
дезадаптация	25 (75,8 %)	–	–
Примечание. * – P>0,05.			

328,5 ± 20,5 мг/сутки, оланзапина – 13,3 ± 1,3 мг/сутки, амисульприда – 300 мг/сутки. Хотя атипичные антипсихотики, как известно, не приводят к выраженным неврологическим побочным эффектам, более половины больных получали маленькие дозы тригексифенидила (в среднем 2–4 мг) из-за отмечавшихся у них акатизии и незначительных проявлений мышечной гипертонии. В подгруппе больных, принимавших рисперидон, 15 пациентов (34,8 %) принимали тригексифенидил в течение всего исследования в средней дозе 3,8 ± 0,4 мг/сутки. В подгруппе больных, принимавших кветиапин, назначение тригексифенидила потребовалось 5 пациентам (11,6 %). Средняя доза составила 2,85 ± 0,3 мг/сутки. Один из больных, принимавший в качестве поддерживающей терапии амисульприд, принимал тригексифенидил в дозе 4,0 мг в сутки. В связи с тем, что наряду с занимавшими ведущее место галлюцинаторными, бредовыми, галлюцинаторно-параноидными расстройствами в клинической картине выявлялись аффективно-тревожные и невротоподобные проявления, дополнительно с антипсихотическими препаратами назначались антидепрессанты (кломипрамин, амитриптилин, пароксетин) и транквилизаторы (феназепам, диазепам, клоназепам). Антидепрессанты принимали 8 больных (18,6 %), транквилизаторы (в основном феназепам) – 7 пациентов (16,3 %).

Все 33 пациента 3-й группы получали только внутримышечные инъекции пролонгированного рисперидона 25 мг, 37,5 мг или 50 мг каждые 2 недели и продолжали получать его на протяжении 2 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

45 пациентов (41,2 %) досрочно, до 1 года наблюдения, выбыли из исследования. Число лиц, выбывших из исследования, в каждой терапевтической группе статистически достоверно не отличалось, и в основном больные всех трёх терапевтических групп прерывали лечение из-за его недостаточной эффективности. Присоединение психообразовательной программы не приводило в этих случаях к существенному усилению эффективности терапии. Анализ сроков (по методике Каплана–Мейера) и различных причин выбывания пациентов из исследования не объяснил недостаточной эффективности комплексной терапии (антипсихотической терапии в сочетании с психообразовательной программой) у этой части обследуемых больных. Однако сравнение клиничко-демографических характеристик больных и социальных показателей в группе больных, закончивших исследование и прервавших лечение, позволили выявить значительные различия между этими группами пациентов и объяснить эффективность терапии в одних случаях и исключение пациентов из исследования со сменой терапии – в других. Группа пациентов, у которых терапия была прервана по клиничко-демографическим, психометрическим и социальным показателям и их динамике отличалась более тяжёлым течением заболевания. Эта ядерная группа больных, которую можно было выделить по ряду показателей уже до начала исследования, страдала крайне тяжёлой формой течения шизофрении, где повышение комплаентности с помощью психообразования не могло повысить эффективность терапии, так как была неэффективна и сама психофармакотерапия.

У другой части пациентов (64 больных – 58,8 %) при оценке показателей эффективности комплексного лечения на протяжении проспективного периода по сравнению с контрольным отмечалась существенная положительная динамика по клиническим, психометрическим и социальным параметрам, которая обнаруживалась во всех 3 группах больных: 1) клиническое улучшение состояния; 2) отчётливое уменьшение выраженности психопатологических расстройств на протяжении проспективного годового исследования; 3) выраженное и достоверное сокращение частоты и продолжительности повторных госпитализаций. Изменение показателей психометрических шкал – достоверная редукция баллов по шкале PANSS, улучшение по шкалам CGI и GAF (в целом иногда умеренное, но статистически достоверное), также отчётливо отражало явную тенденцию к постепенному клиническому улучшению в исследуемой группе больных.

Основными показателями эффективности терапии больных шизофренией являлись показатели частоты и продолжительности рецидивов и повторных госпитализаций (табл. 5).

Как можно видеть из данных таблицы 5, наиболее значимое снижение средних показателей госпитализаций имело место у пациентов 3-й и 2-й

Таблица 5. Сравнительные данные о средней частоте и продолжительности госпитализаций у больных, завершивших исследование (среднее ± СО)			
Госпитализация	Группа больных, получавших традиционные нейролептики	Группа больных, получавших атипичные антипсихотики	Группа больных, получавших рисперидон консту
Среднее количество госпитализаций (контрольный период)	2,8 ± 1,2	2,4 ± 1,0	2,5 ± 1,1
Среднее количество госпитализаций (проспективный период)	1,2 ± 0,9	0,44 ± 0,3	0,55 ± 0,4
Продолжительность госпитализаций (контрольный период, дни)	140,2 ± 15,6	141,2 ± 15,8	119,1 ± 13,5
Продолжительность госпитализаций (проспективный период, дни)	66,63 ± 7,1	41,12 ± 4,2	20,6 ± 2,3

Таблица 6. Сравнительные показатели глобальной оценки динамики психического состояния в проспективный период по шкале CGI			
Показатели	Группа больных, получавших традиционные нейролептики	Группа больных, получавших атипичные антипсихотики	Группа больных, получавших рисперидон консту
Выраженное улучшение	–	1 (4 %)	3 (15 %)
Существенное улучшение	9 (47,5 %)	10 (40 %)	12 (60 %)
Незначительное улучшение	8 (42,1 %)	13 (52 %)	5 (25 %)
Состояние без перемен	1 (5,2 %)	1 (4 %)	–
Незначительное ухудшение	1 (5,2 %)	–	–

групп (соответственно на 78 и 81,6 %), несколько меньшее, но вполне убедительное и статистически достоверное ($P < 0,05$) отмечалось у больных 1-й группы – 57,4 %. Наиболее выраженным и максимальным среди больных всех трёх групп было снижение средней продолжительности повторных госпитализаций у больных 3-й и 2-й группы – соответственно 82,7 и 70,8 %. Меньшим, но достаточно отчётливым по сравнению с контрольным периодом и статически достоверным ($P < 0,05$) было понижение средних показателей продолжительности госпитализаций у пациентов 1-й группы – 52,5 %. Статистические различия снижения и по количеству и по продолжительности госпитализаций между терапевтическими группами были достоверными ($P < 0,05$).

К концу исследования у больных всех трёх групп по сравнению с исходным состоянием по шкале CGI произошло достоверное улучшение ($P < 0,01$) (за исключением двух пациентов из 1-й группы, состояние одного из которых ухудшилось, а состояние второго оставалось без перемен, и одного больного из 2-й группы, состояние которого оставалось без перемен). По показателям шкалы CGI больные 3-й группы демонстрировали более заметную положительную динамику, нежели пациенты 2-й и 1-й группы.

Сравнительная глобальная оценка динамики психического состояния по шкале CGI, отражающая эффективность комплексной терапии у больных трёх групп, завершивших исследование, приведена в таблице 6.

Таблица 7. Сравнительная редукция симптоматики по шкале PANSS в терапевтических группах (% больных с более чем 20 % редукцией)				
Показатели	Группа больных, получавших традиционные нейролептики	Группа больных, получавших атипичные антипсихотики	Группа больных, получавших рисперидон консту	P
Позитивные симптомы	4 (21 %)	6 (24 %)	4 (20 %)	$< 0,05$
Негативные симптомы	6 (31,9 %)	9 (36 %)	8 (40 %)	$< 0,05$
Общие психопатологические симптомы	8 (42,1 %)	12 (48 %)	10 (50 %)	$< 0,05$
Общий суммарный балл	6 (31,9 %)	9 (36 %)	8 (40 %)	$< 0,05$

Таблица 8. Изменение среднего суммарного балла PANSS в ходе лечения больных, завершивших исследование			
Терапевтические группы	Баллы (снижение в %)		
	Начало проспективного периода	6 месяцев после начала проспективного периода	Окончание проспективного периода
1-я группа	131 ± 3,5 (5,3 %)	124 ± 2,9 (6,7 %)	126 ± 3,0 (6,9 %)
2-я группа	114,8 ± 2,8 (12,4 %)	103 ± 2,2 (16,9 %)	94 ± 1,8 (25,4 %)
3-я группа	105,9 ± 2,5 (19,2 %)	97,34 ± 1,9 (21,5 %)	87 ± 0,9 (30,9 %)

Одним из важных показателей оценки эффективности комплексной терапии от её начала (исходное состояние) к концу изучаемого периода были изменения общего суммарного балла PANSS, а также динамика суммарных баллов по различным шкалам (позитивных симптомов, негативных симптомов, общих психопатологических симптомов). Число больных с более чем 20 % редукцией общего суммарного балла по шкале PANSS (респондеры), а также по различным подшкалам было больше у больных 3-й группы, чем у больных 2- и 1-й групп (табл. 7).

Во всех трёх группах в конце исследования отмечена достоверная редукция как среднего общего балла по шкале PANSS, так и по каждой из субшкал PANSS. Редукция симптоматики более 50 % не отмечалась ни у одного больного.

Максимальное снижение баллов по шкале PANSS как суммарных, так и по шкалам позитивных, негативных и общих психопатологических симптомов наблюдалась у больных 3-й группы, у пациентов 2- и 1-й групп редукция баллов по шкале PANSS была менее выраженной (табл. 8).

При этом редукция симптоматики регистрировалась во всех трёх группах с высокой степенью достоверности ($P < 0,01$). Таким образом, все три вида комбинированной терапии приводили к отчётливому регрессу позитивной и негативной симптоматики. Однако применение рисперидона конста в комплексе с психообразовательной методикой приводило к наиболее значительной динамике показателей в ретроспективном периоде по сравнению с изменением показателей во 2-й и особенно 1-й группах (см. табл. 8).

Аналогичные различия наблюдались и по суммарному баллу по шкале PANSS и по отдельным подшкалам (табл. 9).

Максимальная редукция (в среднем на 28,5 и 34,85 %) отмечалась по шкале общих психопатологических симптомов у больных 2- и 3-й групп (см. табл. 9), касаясь в основном таких симптомов, как малоконтактность, трудности концентрации вни-

Таблица 9. Редукция симптоматики по подшкалам PANSS больных 3-х групп в проспективный период			
Средние суммарные значения редукции баллов, %	Группа больных, получавших традиционные нейролептики	Группа больных, получавших атипичные антипсихотики	Группа больных, получавших рисперидон консту
Позитивные симптомы	16,5	20,4	23,4
Негативные симптомы	19,5	20,96	29,96
Общие психопатологические симптомы	19,8	28,5	34,85
Суммарный балл	19,1	21,5	30,9

мания, снижение критических функций и осознание болезни, отрешённость от реальности, стремление к социальной изоляции. Положительная динамика по этой рубрике шкалы указывала на более чёткое соблюдение режима лечения и наметившуюся тенденцию повышения клинической эффективности терапии. У больных 1-й группы редукции баллов более чем на 20 % не наблюдалось ни по одной из шкал, как и не отмечалось достоверного снижения значений по какой-либо из субшкал PANSS и общего суммарного значения. Следует отметить, что ни один больной во всех трёх группах не достиг уровня ремиссии, определяемой по международным критериям ремиссий [13], что, скорее всего, объяснялось активным этапом течения и тяжестью заболевания у исследуемых больных.

Отмечено достоверное улучшение социального функционирования по шкале GAF на протяжении всего проспективного периода в процессе комплексного лечения во всех трёх группах больных. Более выраженная положительная динамика имела место у больных 3-й группы: с $50,6 \pm 14,3$ баллов в исходном состоянии до $59,3 \pm 18,4$ баллов к концу исследования. Соответственно эти цифры для 2-й группы были $48,4 \pm 13,6$ и $57,3 \pm 18,4$, а для пациентов 1-й группы – $46,4 \pm 15,6$ и $56,1 \pm 19,3$.

Результатами лечения больных параноидной шизофренией с частыми обострениями в активном периоде течения заболевания, завершивших исследование с использованием комплексных методов терапии типичными и атипичными антипсихотиками и пролонгированным атипичным антипсихотиком рисперидоном конста в сочетании с психообразовательной программой во всех 3-х группах больных обнаружилась существенная положительная динамика по клиническим, социальным и психометрическим параметрам в проспективный период сравнительно с контрольным, что несомненно обуславливалось повышением комплаентности у этих больных. В то же время сравнительное изучение выраженности динамики этих показателей при комплексной терапии по этим показателям по данным только проспективного исследования показало, что их изменения были неодинаковыми. Более результативным по всем показателям было лечение в 3-й и 2-й терапевтических группах по сравнению с 1-й группой. Сочетание терапии антипсихотиками новой генерации с психообразовательной программой в ещё большей степени способствовало формированию полноценного терапевтического альянса и значительному улучшению показателей эффективности лечения в проспективном периоде. Это убедительно было выявлено при проведении сравнительного анализа различных показателей у трёх групп больных, завершивших исследование.

ВЫВОДЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Более трети больных параноидной шизофренией с частыми обострениями в нашем исследова-

нии нарушали предписанный им режим терапии, что приводило к снижению комплаенса, госпитализациям, смене терапии и выбыванию из исследования. Эти больные составили как бы ядерную группу больных с крайне тяжёлым течением болезни (41,2 %), терапия которых с помощью современного арсенала средств оказалась недостаточно эффективной, а применение психообразовательной методики не приводило к её существенному повышению.

Лечение большей части больных параноидной шизофренией с частыми обострениями (58,8 %) современными антипсихотическими препаратами в сочетании с психообразовательными методами позволяло повысить эффективность амбулаторной терапии в большей или меньшей степени: снижением числа и продолжительности госпитализаций, снижением выраженности позитивной и негативной симптоматики. Регулярность приёма препаратов, более сознательное отношение к лечению возрастало при подключении психообразовательных методов, направленных, прежде всего, на улучшение комплаенса.

Специфичность психообразовательной программы, применяемой у больных параноидной шизофренией с частыми обострениями, её отличие от других методик, заключалось в концентрации информации на лечебных мероприятиях, адаптированных индивидуально для каждого больного. Разработка специальных психообразовательных модулей обеспечивало их доступность для каждого психиатра без получения дополнительного психотерапевтического образования и возможность их применения в амбулаторных условиях в структуре существующей психиатрической помощи.

Успешность терапии у таких больных во многом зависела от типа применяемых антипсихотических средств. Из существующего арсенала средств препаратами выбора для больных параноидной шизофренией с частыми обострениями могли служить атипичные антипсихотики пролонгированного действия, а также таблетированные формы современных атипичных антипсихотиков при условии их регулярного использования. Предложенный комплексный подход к лечению больных параноидной шизофренией с частыми обострениями может быть использован для оптимизации существующей системы диспансерной помощи.

Таким образом, результаты долгосрочного исследования продемонстрировали, что рациональная терапия больных параноидной шизофренией может привести к дополнительному повышению качества лечебного эффекта при использовании комплексного подхода – сочетания психофармакотерапии типичными и атипичными антипсихотиками с простой психообразовательной методикой. Использованная комплексная форма терапевтического вмешательства (сочетание психообразовательных программ с фармакотерапией), являясь частью реабилитационного процесса больных параноидной шизофренией, нуждающихся в длительном поддерживающем лечении, позволяла добиться лучшего уровня психического и социального функционирования пациентов и существенно повышала уровень комплаентности больных. Предложенная методика не требовала дополнительных материальных затрат и в силу несложности в использовании, могла эффективно применяться каждым врачом диспансерной службы и имела высокий ресурсосберегающий потенциал, поскольку уменьшала частоту и продолжительность госпитализаций, социальную дезадаптацию и потерю трудоспособности, а также облегчала уровень нагрузки на семью.

Литература

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. М.: Медицина. 1988.
2. Гурович И.Я. Психическое здоровье населения и психиатрическая помощь в России // Психиатрия и психофармакотерапия. 2001; 2: 1.
3. Гурович И.Я. Реформирование психиатрической помощи: организационно – методический аспект // Доклад на XIV съезде психиатров России, 15 ноября 2002; 10 с.
4. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В. и др. Помощь больным шизофренией с первыми психическими эпизодами: применение кветиапина // Социальная и клиническая психиатрия. 2006; 1: 2: 8.
5. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Шашкова Н.Г. и др. Оптимизация психиатрической помощи (фармако- и психосоциальной терапии) больным шизофренией с длительными госпитализациями // Пособие для врачей, М.: 2007; 26.
6. Иванов М.В., Мазо Г.Э. Вовин Р.Я., Костерин Д.И. «Применение атипичного антипсихотика рисполепта в стационарной и амбулаторной терапии больных шизофренией (часть I) // Журнал «Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева», 2004; 1: 10–14.
7. Коцюбинский А.П., Скорик А.И. Оценка динамики психического состояния // Обзор психиатрии и медицинской психологии. 2006; 2: 4–12.
8. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. Медицинское информационное агентство, С. П. 1995; 568.
9. Мосолов С.Н. Современный этап развития психофармакотерапии // Русский медицинский журнал. 2002; 10: 1 –13.
10. Незнанов Н.Г., Вид В.Д. Проблема комплаенса в клинической психиатрии // Психиатрия и психофармакотерапия. 2004; 6: 4: 159–167.
11. Тиганов А. С. (ред.) Руководство по психиатрии // 1999. (глава 8. Распространенность психических болезней и организация психиатрической помощи. Эпидемиология психических заболеваний).
12. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia 2nd // American Journal Psychiatry. 2004; 161: Suppl 2: 1–114.
13. Andreasen N.C., Carpenter W.T. Jr., Kane J.M. et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus // Am. J. Psychiat. 2005; 162: 441–449.
14. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), editors 1998. Praxisleitlinien in der Psychiatrie and Psychotherapie. Band 1, Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Darmstadt: Steinkopf.
15. Dursun S.M., Devarajan S. Clozapine weight gain, plus topiramate weight loss // Can J Psychiatry. 2000; 45: 2: 198–205.
16. Dursun S.M., Deakin J.F.W. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment resistant schizophrenia. A naturalistic case-series outcome study // J psychopharmacol. 2001; 15: 4: 297–301.
17. Falkai P., Wobrock T., Lieberman J. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of schizophrenia, Part 1: Acute treatment of schizophrenia // The World Journal of Biological Psychiatry, 2005. 6(3). p. 132–191.
18. Falkai P., Wobrock T., Lieberman J. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological treatment of schizophrenia, Part 2: Long-term treatment of schizophrenia // The world Journal of Biological Psychiatry. 2006; 7: 1: 5–40.
19. Hogarty G. E., Ulrich R. F. The Limitations of antipsychotic medication on schizophrenia: relapse and adjustment and the contributions of psychosocial treatment // J. Psychiatry. Res. 1998; 32: 243–250.
20. Kane J. M., Zeuch 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.
21. Leucht S., Barnes T.R. Kissling W. et al. Relapse prevention in schizophrenia with new – generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta – analysis of randomized, controlled trials // Am. J. Psychiatry. 2003; 160: 1209–1222.
22. Lieberman J., Stroup T., Mc Evoy J. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in with chronic schizophrenia // N. Engl. J. Med. 2005; 353: 1209–1223.
23. Litterer K., Jones–Vaughn J. E., Mc Fariane J. Соблюдение режима лечения в психиатрии: что должен знать каждый врач, лечащий больных шизофренией (реферат) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2005; 07: 4: 238–243.
24. Marder S. R., McQuade R.D., Stock E. Et al. Aripiprazole in the treatment in schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials // Schizophr Res. 2003; 61: 123–136.
25. National Institute for Clinical Excellence. 2002. Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of Schizophrenia. Technology Appraisal Guidance No. 43, London, www.nice.org.uk.
26. Novel Antipsychotic use in schizophrenia // J. Clin. Psychiatry. 2000; 61: 3: 223–232.
27. Robinson D.G., Woerner M.G., Alvir J.M. et al. Predictor of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder // Arch Gen Psychiatry. 1999; 56: 241–247.
28. Simpson G.M., Angus J. W.S. A rating scale for extrapyramidal side effects // Acta Psychiat. Scand. 1970; 212: 1: 11–19.
29. Zygmunt A. et al. Interventions to improve medication adherence in schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2002; 159: 10: 1653–1664.