Влияние галоперидола и атипичных антипсихотиков на негативную симптоматику параноидной шизофрении у больных, ранее не принимавших нейролептиков

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

Московский НИИ психиатрии Росздрава

РЕЗЮМЕ

В настоящем исследовании изучалось влияние антипсихотических препаратов на первичный негативный синдром. Больные параноидной шизофренией (n = 55), не принимавшие ранее никакой антипсихотической терапии, получали галоперидол или атипичные антипсихотики на протяжении 12 месяцев. Динамика негативной симптоматики оценивалась при помощи негативной подшкалы PANSS. Значимые межгрупповые различия в динамике негативной симптоматики были зафиксированы через 4 и 6 недель терапии (p = 0,04 и p = 0,006 соответственно). Через 4 и 6 недель терапии группы различались и по выраженности экстрапирамидной симптоматики по ESRS (p < 0,001). Также была установлена корреляционная связь между негативной (PANSS) и экстрапирамидной (ESRS) симптоматикой (r = 0,52; p < 0,001). Атипичные антипсихотики превосходили галоперидол по редукции негативной симптоматики, однако во многом это связано с их лучшей неврологической переносимостью.

Способность атипичных антипсихотиков снижать выраженность негативных симптомов шизофрении считается одним из основных их преимуществ по сравнению с классическими нейролептиками. Некоторые авторы, однако, подвергают сомнению существование прямого антинегативного эффекта в спектре психотропной активности новых препаратов [6, 11]. По их мнению, редукция негативной симптоматики, наблюдающаяся при переводе больных с классических нейролептиков на атипичные, на самом деле связана с уменьшением побочных экстрапирамидных эффектов, а именно явлений нейролептического псевдопаркинсонизма.

Отсутствие единого мнения по этому вопросу во многом связано с трудностями разграничения в клинических условиях основной (первичной) негативной симптоматики и феноменологически сходных состояний, имеющих иную патофизиологическую основу: лекарственной акинезии, депрессии, некоторых психотических симптомов, явлений госпитализма (вторичная негативная симптоматика) [1, 4, 7, 9, 10]. Одним из методологических приёмов, позволяющих отсечь искажающее влияние предшествующей психотропной терапии, является привлечение для участия в исследованиях по оценке динамики негативной симптоматики больных, «наивных» к нейролептической терапии, т. е. не принимавших ранее нейролептиков [9].

В опубликованном нами ранее длительном сравнительном исследовании атипичных антипсихотиков и галоперидола у больных с впервые выявленной шизофренией было установлено, что статистически значимая редукция негативной симптоматики по PANSS, зафиксированная во всех терапевтических группах, связана с уменьшением выраженности прежде всего вторичных негативных симптомов [2]. Очевидно, что этот результат во многом объясняется эффектами предшествующей нейролептической терапии. Перевод больных на атипичные антипсихотики и даже простое снижение неоправданно высокой дозы галоперидола при включении в исследование существенно изменяло психомоторный статус больных. Для исключения указанных влияний мы отобрали и проанализировали отдельно выборку больных, не принимавших антипсихотические препараты до включения в исследование.

Основной целью настоящего открытого рандомизированного сравнительного исследования было изучение влияния терапии галоперидолом и атипичными антипсихотиками на негативную симптоматику у больных с впервые выявленной параноидной шизофренией, не получавших ранее специфической фармакотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включались больные с впервые установленными диагнозами шизофрении параноидной и шизофреноформного расстройства (МКБ-10) в возрасте от 17 до 45 лет с выраженностью психотической симптоматики не менее 60 баллов по Шкале оценки позитивных и негативных синдромов PANSS [1, 5], не принимавшие ранее антипсихотических препаратов. Также учитывались дополнительные характеристики, позволяющие сформировать терапевтические группы максимально сопоставимыми: выраженность продуктивных симптомов, композитный индекс, возраст манифестации заболевания, длительность нелечёного психоза (ДНП) – период от первого появления психотической симптоматики до включения в исследование, вид курации (стационарный или амбулаторный). Больным в случайном порядке назначался один из следующих препаратов: галоперидол, рисперидон, кветиапин или оланзапин. В случае если к концу 6-недельной «острой» фазы исследования больной считался респондёром (редукция общего балла PANSS не менее 30 %), он включался в продолженную фазу длительностью 46 недель. Общий срок наблюдения составлял 12 месяцев. Статистическому анализу подвергались результаты, касающиеся только тех больных, которые соблюдали режим приёма назначенного препарата и полностью завершили все оценочные процедуры, предусмотренные в той или иной фазе исследования. Учитывая различное число участников, результаты обеих терапевтических фаз оценивались отдельно.

Оценка выраженности негативной симптоматики проводилась при помощи негативной подшкалы PANSS: в «острой» фазе – еженедельно в

Таблица 1. Клинико-демографические показатели больных в «острой» фазе, n = 50

Показатели	Галоперидол, n = 16	Атипичные антипсихотики, n = 34
Мужчины	6 (37,5 %)	21 (61,7 %)
Возраст, лет	28,9 ± 2,2	24,6 ± ,9
Диагноз: F 20.0	11 (68,8 %)	21 (61,7 %)
Возраст манифеста, лет	28,4 ± 2,1	24,6 ± 3,9
ДНП, месяцы	4,0 ± 2,4	4,3 ± 3,1
Стационарные больные	13 (81,3 %)	21 (61,7 %)
PANSS общий балл	93,1 ± 2,1	90,4 ± 2,0
PANSS позитивная	24,0 ± 1,1	23,1 ± 0,5
PANSS негативная	21,1 ± 1,2	20,0 ± 0,9
Композитный индекс	2.9 ± 1,1	3,1 ± 1,6
MADRS	14,4 ± 1,2	15,6 ± 1,0
ESRS	13,9 ± 0,4	13,8 ± 0,3

течение 4 недель и через 6 недель терапии, в продолженной – через 3, 6, 9 и 12 месяцев терапии. Если в какой-либо из визитов выявлялись статистически значимые межгрупповые различия по негативному показателю PANSS, то в этот же визит дополнительно оценивались различия групп по выраженности позитивных (продуктивных), депрессивных и экстрапирамидных симптомов. Использовались позитивная подшкала PANSS, Шкала оценки депрессивных симптомов Монтгомери–Асберга MADRS [8] и Шкала оценки экстрапирамидной симптоматики ESRS [3] соответственно. Также оценивалась корреляционная связь между показателями этих шкал и суммой баллов негативной подшкалы PANSS. Статистическая обработка результатов проводилась в программе Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пятьдесят из 55 участвовавших в «острой» фазе исследования больных полностью её завершили. Из них 16 получали галоперидол (средняя доза – 10,9 ± 4,3 мг/сут), 14 – рисперидон (средняя доза – 4,0 ± 0,9 мг/сут), 11 – оланзапин (средняя доза – 16,9 ± 3,1 мг/сут) и 9 – кветиапин (средняя доза – 359,2 ± 107,3 мг/сут). Корректирующую терапию тригексифенидилом получали все больные из группы галоперидола (средняя доза – 8,6 ± 3,2 мг/сут), трое больных (21,4 %) из группы рисперидона (средняя доза – 2,3 ± 0,9 мг/сут), трое больных (27,3 %) из группы оланзапина (средняя доза – 1,6 ± 0,5 мг/сут). В группе кветиапина корректоры не использовались.

С целью укрупнения выборки больные, принимавшие атипичные антипсихотики, были объединены в одну терапевтическую группу. До начала терапии сравниваемые группы не различались по основным клинико-демографическим показателям (см. табл. 1).

Шестинедельная терапия галоперидолом привела к уменьшению негативного показателя PANSS с 21,1 ± 1,2 до 17,5 ± 3,9 баллов, которое оказалось статистически незначимым (p = 0,08). В группе атипичных антипсихотиков указанный показатель изменился статистически достоверно с 20,0 ± 0,9 до 13,9 ± 2,9 баллов (p < 0,001).

В первые три недели терапии статистически значимых межгрупповых различий по степени редукции негативной симптоматики зафиксировано не было. После 4 недель терапии у больных, принимавших атипичные антипсихотики, сумма баллов негативной подшкалы PANSS оказалась статистически значимо меньшей, чем у больных, получавших галоперидол. Межгрупповые различия по этому показателю сохранялись и через 6 недель терапии (см. рис. 1).

Рис. 1. Сравнительная динамика по негативной подшкале PANSS при применении атипичных антипсихотиков и галоперидола в течение 6 недель у больных параноидной шизофренией, ранее не принимавших нейролептиков

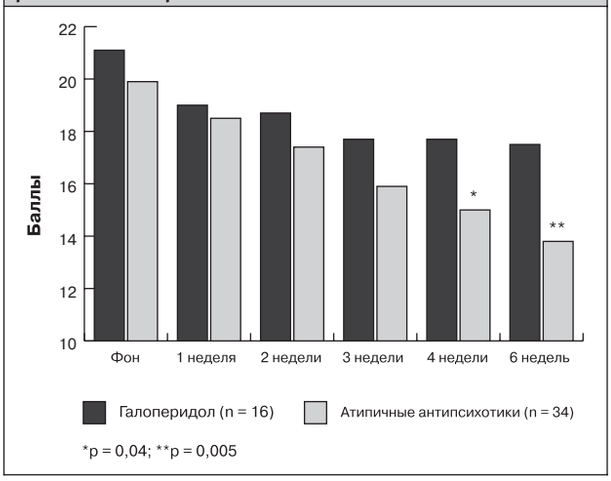
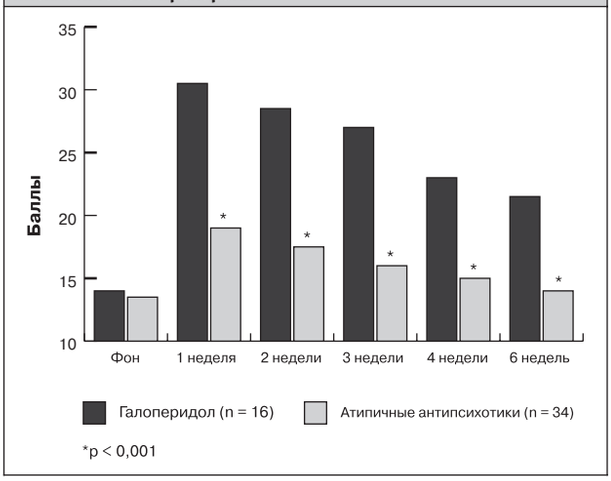


Рис. 2. Сравнительная динамика общего балла ESRS при применении атипичных антипсихотиков и галоперидола в течение 6 недель у больных параноидной шизофренией, ранее не принимавших антипсихотические препараты



Статистически значимо различаясь по выраженности негативной симптоматики в 5-й и 6-й визиты, группы различались также и по общему баллу шкалы ESRS (см. табл. 2).

Кроме того, сумма баллов негативной подшкалы PANSS и общий балл ESRS оказались взаимосвязанными величинами – коэффициенты корреляции между ними в 5-й и 6-й визиты составили r = 0,52 (p < 0,001) и r = 0,57 (p < 0,001) соответственно. Следует отметить, что по выраженности ЭПС группы значительно различались не только в 5-й и 6-й визиты, но и на всём протяжении терапии (см. рис. 2).

Статистически значимых межгрупповых различий по выраженности продуктивной и депрес-

Таблица 2. Межгрупповые различия по основным шкалам клинической оценки через 4 и 6 недель терапии

Показатели	PANSS негативная		PANSS позитивная		MADRS		ESRS	
	4 недели	6 недель	4 недели	6 недель	4 недели	6 недель	4 недели	6 недель
Галоперидол	17,7 ± 1,0	17,6 ± 1,0	12,7 ± 0,9	11,6 ± 1,1	9,1 ± 1,3	7,4 ± 1,3	22,9 ± 2,6	21,4 ± 2,6
Атипичные антипсихотики	14,9 ± 0,6	13,9 ± 0,6	13,6 ± 1,1	11,9 ± 1,2	8,1 ± 0,9	6,8 ± 1,0	15,1 ± 0,9	14,1 ± 0,6
Статистическая значимость	p = 0,04	p = 0,005	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	p < 0,001	p < 0,001

Таблица 3. Клинико-демографические показатели больных в продолженной фазе, n = 37

Показатели	Галоперидол, n = 8	Атипичные антипсихотики, n = 29
Мужчины	4 (50,0 %)	19 (65,5 %)
Возраст, лет	29,8 ± 3,6	25,2 ± 5,5
Диагноз: F 20.0	5 (62,5 %)	18(62,1 %)
Возраст манифеста, лет	29,5 ± 3,5	24,8 ± 4,9
ДНП, месяцы	1,5 ± 0,6	4,6 ± 1,1
Стационарные больные	6 (75,0 %)	19(65,5 %)
PANSS общий балл	90,6 ± 5,6	91,3 ± 6,1
PANSS позитивная	24,4 ± 1,2	22,9 ± 3,0
PANSS негативная	18,9 ± 1,5	20,6 ± 3,9
Композитный индекс	5,5 ± 1,1	2,2 ± 0,6
MADRS	12,5 ± 2,6	15,8 ± 5,8
ESRS	13,6 ± 0,5	13,8 ± 0,4

сивной симптоматики через 4 и 6 недель терапии зафиксировано не было (см. табл. 2).

Из 50 нейролептически «наивных» больных, вошедших в продолженную фазу исследования, полностью завершили её 37 человек. В табл. 3 представлены основные клинико-демографические характеристики сравниваемых групп на этом этапе исследования. Как видно из приведённой таблицы, терапевтические группы несколько отличались по длительности нелечёного психоза, однако статистической значимости эти различия не достигли (p = 0,08).

Средняя доза галоперидола в продолженной фазе составила 4,8 ± 1,5 мг/сут, рисперидона (n = 10) – 3,3 ± 1,0 мг/сут, оланзапина (n = 10) – 12,4 ± 2,9 мг/сут и кветиапина (n = 9) – 246,0 ± 96,7 мг/сут. Корректирующую терапию тригексифенидилом получали все больные из группы галоперидола (средняя доза – 4,0 ± 1,5 мг/сут), 4 больных (40 %) из группы рисперидона (средняя доза – 0,6 ± 0,1 мг/сут), 2 больных (20 %) из группы оланзапина (средняя доза – 0,5 ± 0,1 мг/сут). В группе кветиапина корректоры не использовались.

Статистический анализ не выявил значимых межгрупповых различий по выраженности негативной симптоматики ни в один из визитов продолженной фазы (см. табл. 4).

Анализ выраженности продуктивных, депрессивных, экстрапирамидных симптомов (вне связи с негативной симптоматикой) также не выявил межгрупповых различий ни в один из визитов продолженной фазы исследования (см. табл. 5).

Таблица 4. Межгрупповые различия по негативной подшкале PANSS в продолженной фазе исследования

Препарат	Сумма баллов негативной подшкалы PANSS			
	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
Галоперидол	14,5 ± 3,42	13,0 ± 3,63	12,5 ± 3,93	12,5 ± 3,96
Атипичные антипсихотики	13,2 ± 4,6 (n.s.)	12,8 ± 4,2 (n.s.)	12,1 ± 3,8 (n.s.)	11,6 ± 4,3 (n.s.)

Таблица 5. Межгрупповые различия по позитивной, депрессивной и экстрапирамидной симптоматике в продолженной фазе исследования

Препарат	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
	Сумма баллов позитивной подшкалы PANSS			
Галоперидол	9,4 ± 1,4	9,5 ± 1,6	9,1 ± 1,3	9,0 ± 1,0
Атипичные антипсихотики	10,2 ± 2,6 (n.s.)	9,9 ± 1,9 (n.s.)	10,0 ± 1,8 (n.s.)	9,5 ± 1,1 (n.s.)
	Сумма баллов шкалы MADRS			
Галоперидол	2,1 ± 1,4	2,3 ± 1,6	2,5 ± 1,3	2,4 ± 1,8
Атипичные антипсихотики	4,9 ± 2,6 (n.s.)	4,0 ± 1,9 (n.s.)	4,2 ± 1,8 (n.s.)	3,1 ± 1,1 (n.s.)
	Сумма баллов шкалы ESRS			
Галоперидол	13,6 ± 1,4	13,8 ± 1,6	13,6 ± 1,3	13,5 ± 1,0
Атипичные антипсихотики	13,1 ± 1,1 (n.s.)	12,8 ± 0,9 (n.s.)	12,9 ± 0,8 (n.s.)	12,6 ± 0,6 (n.s.)

ОБСУЖДЕНИЕ

Имея в своем распоряжении результаты длительного наблюдения за первичными больными параноидной шизофренией, получавшими терапию атипичными антипсихотиками и галоперидолом, мы решили уточнить влияние этих препаратов на первичный негативный синдром, используя методологию, считающуюся на сегодняшний день наиболее адекватной для решения этой задачи, а именно включили в анализ только «наивных» к нейролептической терапии больных. Этим самым практически устранялось влияние экстрапирамидного синдрома на развитие негативной симптоматики, и, следовательно, появлялась возможность более корректной оценки действия атипичных антипсихотиков на первичные негативные нарушения.

Полученные в острой фазе настоящего исследования результаты неоднозначны. С одной стороны, они указывают на отсутствие истинного антинегативного эффекта у атипичных антипсихотиков. Обнаруженная корреляционная связь между негативным показателем PANSS и общим баллом ESRS указывает на их взаимное влияние и как следствие на «вторичную» природу негативной симптоматики, подвергшейся редукции. С другой стороны, указанная корреляция может объясняться и тем, что использовавшиеся для оценки негативных и экстрапирамидных симптомов шкалы имеют ряд сходных пунктов, касающихся моторного статуса. Кроме того, несмотря на то что в визиты, когда были зафиксированы межгрупповые различия по выраженности негативных симптомов, группы различались ещё и по тяжести экстрапирамидной симптоматики, взаимосвязь этих двух клинических параметров нельзя считать причинно-следственной. Дело в том, что динамика негативных и экстрапирамидных симптомов на протяжении 6 недель исследования была совершенно разной. В случае с ЭПС терапевтические группы значимо различались уже с первой недели терапии, различия же по выраженности негативных симптомов были зафиксированы только после 4 недель приёма препаратов. Напомним, что на большей выборке (n = 117), в которой, помимо «нейролептически наивных» больных, присутствовали больные с опытом применения различных антипсихотиков [2], также было зафиксировано превосходство новых препаратов над галоперидолом по редукции негативной симптоматики через 4 и 6 недель терапии, и тогда был сделан вывод о её «вторичности».

Результаты продолженной фазы, а именно полное отсутствие различий между галоперидолом и атипичными антипсихотиками, вряд ли можно признать надёжными, прежде всего из-за недостаточной статистической мощности исследования вследствие малого числа нейролептически «наивных» больных в группе галоперидола. Напомним, что в смешанной выборке (n = 78) различия между галоперидолом и атипичными антипсихотиками по выраженности негативных и экстрапирамидных симптомов сохранялись вплоть до 6-го месяца терапии [2].

Следует признать, что основной вопрос о выраженности «истинного» антинегативного эффекта того или иного вида антипсихотической терапии остался нерешённым. Во многом это связано с тем, что существующий на сегодняшний день психометрический инструментарий пригоден лишь для количественной оценки отдельных симптомов и не даёт представления об их «происхождении». Здесь особую ценность приобретает клинический метод, когда исследователь, наблюдая за клиническими феноменами и их динамикой, может судить о наиболее вероятном генезе тех или иных симптомов.

Кроме того, вряд ли можно считать безупречной рекомендацию «использовать» для решения этой задачи первичных больных. У большинства таких больных в «остром» состоянии преобладают продуктивные расстройства, которые существенно затрудняют выявление негативных симптомов. Здесь уместно вспомнить классическую рекомендацию оценивать выраженность негативного синдрома только после редукции галлюцинаторно-бредовых и депрессивных переживаний. Что же касается постпсихотического периода, то и здесь сравнительная оценка выраженности негативных расстройств затруднена, как правило, малой их выраженностью после первого приступа шизофрении.

Для проведения дальнейших исследований по терапевтическому воздействию на негативный синдром можно рекомендовать включать в них только больных с отрицательным композитным индексом, т. е. с явным преобладанием в психическом статусе негативных расстройств. Выполнение подобной рекомендации в когорте первичных больных затруднительно вследствие чрезвычайной узости критериев включения – накопление репрезентативной выборки из первичных больных с простой формой шизофрении может растянуться на неопределённо долгое время. В целом, настоящее исследование подтвердило прежние научные данные о лучшей неврологической переносимости атипичных антипсихотиков по сравнению с традиционными нейролептиками и отчасти связанным с этим их преимуществом в отношении коррекции негативной симптоматики. Поэтому у первичных больных шизофренией, ранее не принимавших нейролептиков, терапию, по-видимому, сразу целесообразно начинать с препаратов из группы атипичных антипсихотиков.

Литература

1. *Мосолов С.Н.* Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М., 2001. 238 с.

2. *Мосолов С.Н., Четвертных И.И., Калинин В.В., Сулимов Г.Ю.* Сравнительная эффективность и переносимость длительного применения рисперидона, кветиапина и оланзапина в сравнении с галоперидолом у больных с впервые выявленной шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. № 1 (в печати).

3. *Chouinard C., Ross-Canard A., Annable L. et al.* The extrapyramidal symptom rating scale // Can. J. Neurol. Sci., 1980, № 3, p. 233.

4. *Kelley M., van Kammen D., Allen D.* Empirical validation of primary negative symptoms; independence from effects of medication and psychosis // Am J Psychiatry, March 1999, 156:406–411.

5. *Kay S., Fiszbein A. and Opler L.* The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // Schizophr. Bull., 1987, № 2, p. 261–276.

6. *Kopelowicz A., Zarate R., Tripodis K. et al.* Differential efficacy of olanzapine for deficit and nondeficit negative symptoms in schizophrenia // Am J Psychiatry, June 2000, 157:987–993.

7. *Lewine R.* A discriminant validity study of negative symptoms with a special focus on depression and antipsychotic medication // Am J Psychiatry, 1990; 147:1463–1466.

8. *Montgomery S., Asberg M.* A new depression scale designed to be sensitive to change // Br. J. Psychiatry, 1979, 134, p. 382–389.

9. *Peralta V., Cuesta M., Martinez-Larrea A., and Serrano J.* Differentiating primary from secondary negative symptoms in schizophrenia: a study of neuroleptic-naive patients before and after treatment // Am J Psychiatry, September 2000, 157:1461–1466.

10. *Sax K., Strakowski S., Keck P. et al.* Relationships among negative, positive, and depressive symptoms in schizophrenia and psychotic depression // Br J Psychiatry, 1996, 168:68–71.

11. *Thomas S., Lewis S.* Which atypical antipsychotic? // British Journal of psychiatry, 1998, 172, 106–109.