

# **ДИНАМИКА РЕМИССИИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И ШИЗОАФФЕКТИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ ПОСЛЕ ПЕРВЫХ ПСИХОТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ: ДЛИТЕЛЬНАЯ ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ОЛАНЗАПИНОМ**

**И. Я. Гурович, А. Б. Шмуклер, М. В. Магомедова, Е. М. Кирьянова,  
А. С. Дороднова, Е. А. Белокурова, Л. Г. Мовина**

*Отделение внебольничной психиатрии и организации  
психиатрической помощи Московского НИИ психиатрии*

Разработка наиболее эффективной помощи больным с первыми психотическими эпизодами шизофрении является объектом многих исследований. При этом особое внимание уделяется не только наиболее раннему выявлению начавшегося заболевания и своевременному началу лечения, но и дальнейшей комплексной фармако- и психосоциальной терапии.

По данным J.Lieberman (8) к концу года после первого эпизода состояние ремиссии отмечается у 87% пациентов; по данным A.K.Malla и соавт. (9) – у 70% (общие баллы от 1 и менее по всем пунктам SAPS), в этом последнем исследовании процент ремиссий колебался в зависимости от того, когда начато лечение – до полугода после начала психоза или после полугода (83% или 60% ремиссий). С большей продолжительностью катмнеза все более важным становится возможно более полное восстановление социального функционирования и качества жизни больных (7, 10).

В связи с этим при фармакотерапии предпочтение отдается современным атипичным антипсихотикам с отсутствием или минимальной выраженностью ухудшающих функционирование пациентов побочных эффектов, не вызывающим гиперседации и психофизической индифферентности, способствующим нормализации когнитивных нарушений, социальному восстановлению и улучшению качества жизни больных.

Ранее нами (3) были продемонстрированы преимущества оланзапина при его использовании на этапе купирующей терапии больных с первыми приступами шизофрении и шизоаффективного расстройства. В данной статье приводятся результаты второго этапа исследования – длительной поддерживающей терапии оланзапином больных, ранее завершивших первый этап исследования.

Всего было обследовано 30 чел. (социально-демографические и клинические характеристики больных

приводились в предыдущей статье), получавших лечение в клинике первого эпизода (дневном стационаре) Московского НИИ психиатрии. Сопоставление эффективности препарата с купирующей терапией традиционными нейролептиками (16 чел. получали оланзапин, 14 чел. – традиционные нейролептики; группы считались сопоставимыми, они не обнаруживали существенных различий по клинико-социальным показателям) выявило при преимуществе в отношении сохранения субъективного благополучия (subjective well-being) его более гармоничное действие на сложные психопатологические образования, редукция которых происходила достаточно равномерно: не только за счет уменьшения выраженности собственно галлюцинаторно-бредовой симптоматики, но и купирования нарушений, отражающих остроту психоза, а также депрессивных расстройств.

На 2 этапе исследования изучалась динамика ремиссии после выписки больных из дневного стационара. Общий период наблюдения составил 12 месяцев. Пациенты обследовались через 1 месяц после выписки, а затем в конце 6, 9, и 12 месяцев лечения. Оценка состояния и его динамики производилась клинико-психопатологически, а также с помощью шкалы PANSS и оригинального «Опросника для оценки социального функционирования и качества жизни психически больных» (1, 6).

Состояние познавательных функций пациентов и его динамика оценивались с применением «Шкалы оценки когнитивных процессов» (5), основанной на методологических подходах, разработанных А.Р.Лурия. Комплекс методик данной шкалы позволяет оценить основные когнитивные функции: слухоречевую и зрительную память, праксис (произвольные движения), гнозис (зрительный, оптико-пространственный), мышление, нейродинамику и произвольную регуляцию деятельности. Каждая методика оцени-

валась по 4-х балльной шкале (от 0 до 3), где 0 – это отсутствие нарушений, 1 – легкая степень нарушений, поддающаяся самокоррекции, 2 – средневыраженные нарушения, коррекция возможна с помощью экспериментатора, 3 – выраженные нарушения, коррекция невозможна. Результаты определялись путем вычисления среднего балла по отдельным когнитивным функциям для комплексной оценки возможных различий и изменений.

Тестирование пациентов проводилось при поступлении в дневной стационар, при выписке, через 6 месяцев и через год после поступления. Данные временные рамки позволили составить представление о сроках наступления изменений и их устойчивости, а также о характере динамики когнитивного функционирования пациентов.

Следует отметить, что выписка больных из дневного стационара зачастую производилась до полной редукции психопатологических расстройств, на этапе становления ремиссии, а купирование остаточной симптоматики осуществлялось уже в амбулаторных условиях (у 6 пациентов, получающих зипрексу, и 7 больных, получающих терапию традиционными нейролептиками). У этих пациентов сохранялись подозрительность, настороженность, они «проверяли», не вернутся ли прежние психопатологические переживания, отмечалась лишь избирательная критика к ним (больные были критичны к наиболее нелепым построениям и пытались рационально объяснить «психологически понятные»), периодически (чаще в субъективно значимой ситуации, в людных местах, на работе, при определенных обстоятельствах) появлялись сопровождающиеся нерезко выраженной тревогой, беспокойством отрывочные идеи отношения, особого значения, вербальные иллюзии, непродолжительные эпизоды отнесения чужой речи к себе, потерявшие аффективную насыщенность индифферентные кратковременные псевдогаллюцинации. Последние, как правило, были единичными, нейтральными или благожелательными по содержанию, возникали в состоянии покоя, в тишине, иногда перед засыпанием или носили функциональный характер.

Тяжесть расстройств по PANSS на момент выписки больных из дневного стационара составляла  $55,5 \pm 11,4$  балла у больных, получающих зипрексу, и  $63,5 \pm 6,6$  баллов при терапии традиционными нейролептиками (различия не достигали статистической значимости). К 12 месяцу терапии (рис. 1) выраженность психопатологической симптоматики у больных, получающих зипрексу, составляла  $37,0 \pm 7,7$  баллов, а в группе, получающей традиционные препараты –  $49,1 \pm 6,8$  баллов ( $p < 0,001$ ). При этом, различия между группами по субшкале позитивных симптомов не достигали статистической значимости, в то время как негативная симптоматика была существенно менее выражена при лечении оланзапином ( $10,1 \pm 3,3$  и  $14,5 \pm 2,1$  соответственно;  $p < 0,001$ ), так же, как и показатели по субшкале общепсихопатологических синдромов ( $18,7 \pm 2,9$  и  $25,1 \pm 3,5$  соответственно;  $p < 0,001$ ).

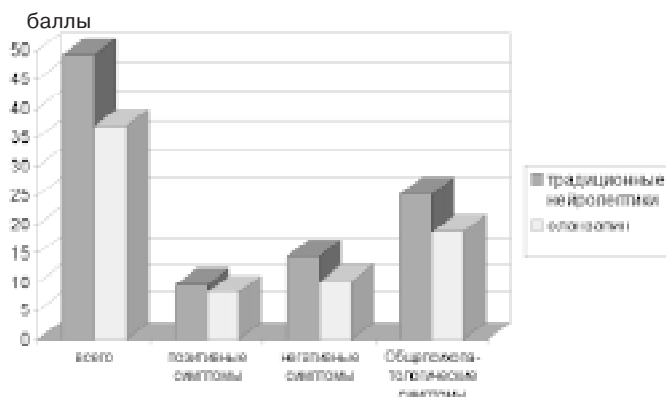


Рис. 1. Динамика тяжести расстройств по шкале PANSS на фоне поддерживающей терапии (после выписки больных из дневного стационара) оланзапином и традиционными нейролептиками

Таким образом, отмеченное на этапе купирующей терапии более равномерное влияние зипрексы на различные компоненты психопатологической симптоматики сохранялось и при проведении длительного поддерживающего лечения (пациенты в процессе терапии традиционными нейролептиками обнаруживали опережающую редукцию продуктивных расстройств по сравнению с общепсихопатологической и особенно негативной симптоматикой). В целом, можно было говорить о наблюдающейся при назначении зипрексы неуклонной и равномерной редукции психопатологических нарушений на всем протяжении 12-месячного курса лечения.

Это особенно проявлялось в отношении показателей, оцениваемых по субшкале негативной симптоматики. К концу 6 месяца терапии больные становились более эмоциональными (H1,  $p < 0,05$ ), уменьшалась «отгороженность от окружающих» (H2,  $p < 0,01$ ), редуцировались трудности в общении (H3,  $p < 0,05$ ), появлялась большая социальная вовлеченность (H4,  $p < 0,05$ ); несколько позже, к 12 месяцу лечения улучшалась продуктивность вербального контакта (H6,  $p < 0,05$ ), а также регистрировалась статистически значимая положительная динамика по пункту «нарушение абстрактного мышления» (H5,  $p < 0,01$ ).

Клинически это проявлялось в постепенном восстановлении живости эмоциональных реакций, мимики и пантомимики больных, интереса к различным жизненным событиям, вовлеченности в них; появлении стремления к общению с окружающими, налаживании межличностных контактов, в том числе невербальных коммуникаций, большей инициативности, настойчивости в достижении цели, энергичности. Пациенты становились более оживленными, естественными, легче шли на контакт с окружающими, вовлекались в повседневную деятельность, возобновляли прежние занятия, хобби.

Подобная терапевтическая динамика заметно отличалась от наблюдаемой у больных, получающих лечение традиционным нейролептиками. В последнем случае у пациентов на фоне достаточно полного купирования продуктивных расстройств

отмечались явления индифферентности с повышенной зависимостью от окружающих, пассивностью, сниженным уровнем побуждений и эмоциональной вовлеченности в происходящие вокруг события; в ряде случаев можно было отметить замечаемые самими больными ухудшение когнитивных функций (памяти, внимания), рассредоточенность, которые в известной мере восстанавливались при уменьшении дозы принимаемого препарата.

Следует отметить, что, несмотря на отмеченную в процессе терапии оланзапином тенденцию к неуклонному улучшению состояния больных, на определенных этапах лечения имело место некоторое обострение симптоматики. Как правило, это был период с 6 по 9 месяцев терапии, когда у ряда больных появлялись отрывочные идеи отношения, значения, вербальные иллюзии, единичные, мало оформленные псевдогаллюцинации (отдельные слова, реплики, «навязанные» мелодии), идеаторные нарушения («хаос» в голове, путаница мыслей, трудности сосредоточения внимания), напряженность, диффузная, неоформленная подозрительность, нарушения сна. Эти явления достаточно легко устранялись повышением дозы препарата, которая в дальнейшем возвращалась к поддерживающей (средняя максимальная доза оланзапина составляла  $15,6 \pm 5,0$  мг в сутки).

Показатели социального функционирования (интеллектуальная продуктивность, физическая работоспособность, контакты с окружающими) и качества жизни больных обнаруживали статистически значимые изменения уже на начальных этапах лечения (3). Их дальнейшая динамика на протяжении всего 12-месячного курса терапии характеризовалась неуклонным улучшением (рис. 2), сохраняющимся даже в период наблюдавшихся у ряда пациентов транзиторных обострений (возможно, здесь играло роль их раннее выявление и своевременное и быстрое купирование).

Результаты нейропсихологического обследования больных, получавших оланзапин, в динамике представлены на рис. 3.

На ранних сроках лечения (при сравнении показателей при поступлении и выписке), как было описано в предыдущей работе (3), статистической значимости ( $p < 0,05$ ) достигали улучшения слухоречевой и зрительной памяти, а по остальным показателям направленность изменений была положительной. Было сделано предположение об определенной очередности значимых изменений когнитивного статуса: первыми на терапию отвечают различные модальности памяти, затем, вероятно, праксис. Дальнейшее наблюдение подтвердило это предположение: улучшение слухоречевой и зрительной памяти продолжалось на статистически значимом уровне (по сравнению с результатами при выписке), а улучшение праксиса достигло статистической значимости через полгода после начала лечения. Сходная с показателями праксиса динамика отмечалась и по гностической функции.

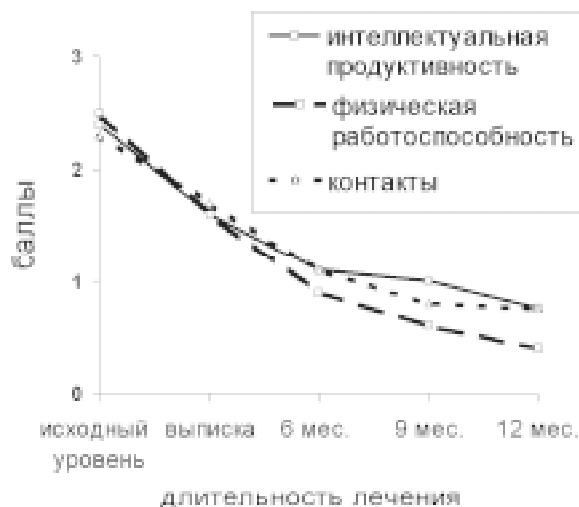


Рис. 2. Динамика показателей социального функционирования больных в процессе поддерживающей терапии оланзапином

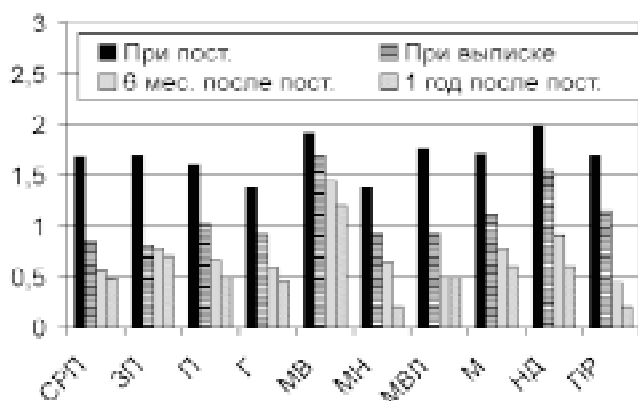


Рис. 3. Средний балл по отдельным когнитивным функциям у пациентов, получавших терапию оланзапином, в зависимости от срока лечения

Условные обозначения: СРП – слухоречевая память; ЗП – зрительная память; П – праксис; Г – гнозис; МВ – вербальное мышление; МН – невербальное мышление; МВЛ – вербально-логическое мышление; М – мышление (обобщенный показатель); НД – нейродинамика; ПР – произвольная регуляция

Следует отметить динамику улучшения показателей мышления, как комплексного индекса, так и отдельных его видов. При обследовании пациентов к моменту выписки не было выявлено статистически достоверного улучшения, хотя тенденция к этому имелась. После полугодового лечения благоприятная динамика всех показателей стала статистически достоверной. Вербальное мышление достоверно улучшилось через год терапии оланзапином. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности длительной поддерживающей терапии оланзапином для достижения прогресса по такому важному показателю как вербальное и вербально-логическое мышление, которые можно условно считать входящими в аналоги понятия «исполнительная функция» в западной литературе. Исполнительная функция считается, во-первых, наиболее часто страдающей при шизофрении, а во-вторых, важной для сохране-

ния и восстановления социальных навыков и сложных форм социального поведения.

Обращает на себя внимание выявленный характер динамики улучшений: статистически достоверные различия наблюдались в основном в промежутке от начала лечения до полугода проводимой терапии. Уровни когнитивного функционирования после 6 месяцев лечения и года терапии существенно не различались, хотя тенденция к положительной динамике присутствовала.

Поскольку у обследованных пациентов были достигнуты ремиссионные состояния, можно предполагать своего рода стабилизацию благоприятных изменений когнитивного статуса при относительно стабильном ремиссионном состоянии пациентов, что соответствует данным J.Lieberman (8), согласно которым степень когнитивных нарушений прямо коррелирует с выраженностью симптоматики после клинической стабилизации больных.

При сравнении результатов заключительного тестирования пациентов с показателями, полученными при обследовании здоровых испытуемых (4), по некоторым функциям (акустический невербальный и зрительный гнозис, стереогноз, пространственный и целевой праксис, невербальное мышление) было выявлено значительное сближение результатов. Это может свидетельствовать о пластичности некоторых звеньев когнитивного профиля, их чувствительности к воздействию специфической фармакотерапии. Полученные результаты позволяют шире взглянуть на состояние когнитивной функции

пациентов с шизофренией в ремиссионные периоды. Несмотря на то, что в целом подтвердилось отмеченное в литературе сохранение определенного уровня нейрокогнитивного дефицита в ремиссии, нормализующее влияние оланзапина дает возможность значительного улучшения отдельных звеньев когнитивных функций, что увеличивает компенсаторные возможности больного.

В целом, можно отметить положительный эффект оланзапина при его использовании для длительной поддерживающей терапии больных шизофренией и шизоаффективным расстройством после первых приступов болезни. Особенностью действия препарата в этих случаях является сохраняющаяся положительная динамика (как в отношении продуктивных, так и, особенно, негативных расстройств) на всем протяжении его применения (по крайней мере, в течение первых 12 месяцев). Достижение и поддержание качественной ремиссии способствует также закреплению и углублению благоприятных изменений познавательных функций, что подтверждает комплексность воздействия оланзапина на различные стороны нарушений при шизофрении: клинико-психопатологические, социальные и нейрокогнитивные. При этом, чрезвычайно важным фактором является ресоциализирующий эффект препарата, ранее отмечаемый и для больных на отдаленных этапах течения шизофрении (2) и благоприятствующий проведению психосоциальных мероприятий, направленных на социальное восстановление пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б. Опросник для оценки социального функционирования и качества жизни психически больных // Социальная и клиническая психиатрия. – 1998. – Т. 8, № 2. – С. 35–40.
2. Гурович И.Я., Любов Е.Б., Шмуклер А.Б. Клинико-социальная и фармакоэкономическая оценка применения оланзапина у больных шизофренией с частыми стационаризациями // Социальная и клиническая психиатрия. – 2000. – Т. 10, № 4. – С. 54–63.
3. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В. и соавт. Первый психотический эпизод: особенности терапии оланзапином // Социальная и клиническая психиатрия. – 2004. – Т. 14, № 2. – С. 62–67.
4. Магомедова М.В. Соотношение социального функционирования и нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством на раннем и отдаленном этапе болезни. Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2003.
5. Филатова Т.В. Особенности познавательной деятельности при эндогенных депрессиях с «ювенильной астенической несостоятель-

- ностью» (нейропсихологическое исследование). Дисс. ... канд. психол. наук. – М., 2000.
6. Шмуклер А.Б. Социальное функционирование и качество жизни психически больных. Дисс. ... докт. мед. наук. – М., 1999. – 423 с.
7. Katschnig H. How useful is the concept of quality of life in psychiatry? // Current Opinion in Psychiatry. – 1997. – Vol. 10. – P. 337–345.
8. Lieberman J.A. Investigating the early stages of schizophrenia: The Hillside prospective study of first-episode schizophrenia // The early stages of schizophrenia / R.B.Zipursky, S.Ch.Schulz (Eds.). – Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2002. – P. 55–77.
9. Malla A.K., Norman A.M., Manchanda R., Townsend L. Symptoms, cognition, treatment and functional outcome in first episode psychosis // Psychol. Med. – 2002. – Vol. 32, N 6. – P. 1109–1119.
10. (Sartorius N.) Сарториус Н. Обращение к читателям // Общие вопросы психиатрии. – 1998. – № 1. – С. 4.

## DYNAMICS OF REMISSION IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND SCHIZOAFFECTIVE DISORDERS FOLLOWING THE FIRST PSYCHOTIC EPISODE: LONG-TERM MAINTENANCE TREATMENT WITH OLANZAPINE

I. Ya. Gurovich, A. B. Shmukler, M. V. Magomedova, E. M. Kiryanova, A. S. Dorodnova, E. A. Belokourova, L. G. Movina

The paper presents the results of long-term maintenance treatment of patients with schizophrenia and schizoaffective disorders following the first psychotic episode (16 patients treated with olanzapine and 14 patients treated with typical antipsychotics; there were no significant differences in clinical and social parameters between the groups). The patients were observed during 12 months. They were evaluated one month after discharge and then after 6, 9 and 12 months of treatment. Condition of patients was evaluated using clinical-psychopathological parameters, PANSS and the original Questionnaire for Evaluation of Social Functioning and the Quality

of Life of Mental Patients. The condition of cognitive functions and their dynamics were evaluated with the help of the Scale for Evaluation of Cognitive Processes based on Luria's methodological approach. In comparison with typical antipsychotics, olanzapine showed some advantages, in particular, the positive dynamics (of both productive and especially negative disorders as well as cognitive functions) throughout the whole period of using this agent, its resocializing effect, which contributed to implementation of psychosocial interventions aimed at patients' social rehabilitation.