

Т.Р. ГАЗИЗУЛЛИН, К.К. ЯХИН

Казанский государственный медицинский университет

УДК 616.895.8

Предикторы эффективности при лечении больных шизофренией атипичными нейролептиками

Яхин Каусар Камилович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой психиатрии

420012, г. Казань, ул. Волкова, д. 80, тел.: (843) 238-13-88, 264-32-73, e-mail: yakhin@bk.ru

У 100 больных шизофренией проведено изучение клинико-психопатологической динамики при лечении арипипразолом и сертиндолом. Установлена различная эффективность препаратов при разных вариантах заболевания, что предполагает их дифференцированное применение.

Ключевые слова: шизофрения, лечение, арипипразол, сертиндол.

T.R. GAZIZULLIN, K.K. YAKHIN

Predictors of efficiency at treatment patients with schizophrenia by atypical neuroleptics

At 100 patients with schizophrenia lead studying clinical - psychopathological changes at treatment aripiprasolom and sertindolom. Various efficiency of preparations is established at different variants of disease that assumes their differentiated application.

Keywords: schizophrenia, treatment, aripiprasolom, sertindolom.

Одной из ведущих проблем современной психофармакологии является поиск наиболее оптимальных методов лечения шизофрении [1]. Качественный результат терапевтической ремиссии при данном заболевании характеризуется не столько редукцией позитивных психопатологических синдромов (галлюцинаторно-параноидный синдром, аффективные расстройства, психомоторное возбуждение), сколько снижением уровня эмоционально-волевого дефекта и когнитивных нарушений, что положительно влияет на функциональную активность больных, их работоспособность и общую социальную адаптацию [3, 4]. Достижение подобных результатов стало реальным после внедрения в клиническую практику атипичных нейролептиков [2, 4]. Одними из самых современных препаратов данного класса, появившихся недавно на российском фармацевтическом рынке, являются арипипразол («Абилифай», БМС, США) и сертиндол («Сердолект», Лундбек, Дания), на примере которых было проведено данное исследование.

Однако четких доказательных принципов их применения, в зависимости от психопатологической картины заболевания, анамнестических, общемедицинских факторов, в настоящее время имеется недостаточно.

Задачей настоящего исследования являлось изучение клинико-психопатологической динамики при лечении параноидной шизофрении арипипразолом и сертиндолом. Исследование проводилось на базе 6 и 8 мужских отделений РКПБ МЗ РТ им. акад. В.М. Бехтерева. В исследование включались пациенты с диагнозом параноидной шизофрении по МКБ-10 (F20.0) с непрерывным и шубообразным типом течения, находящиеся на момент начала исследования в состоянии обострения заболевания, имеющие по анамнезу резистентность к предыдущим схемам лечения. Критериями исключения являлись: тяжелые соматоневрологические заболевания, основные противопоказания к назначению данных препаратов, указанные производителями.



Таблица 1.
Общая социально-гигиеническая характеристика пациентов

Показатели	Пациенты, получавшие сертиндол		Пациенты, получавшие арипипразол	
	абс.	%	абс.	%
Число больных	54	100	46	100
Возраст	39,06		37,75	
Возраст начала заболевания	22,68		21,33	
Длительность заболевания (лет)	16,80		13,43	
Наследственная отягощенность по эндогенным психическим расстройствам	25	46,3	6	13,4
Наличие психопатических черт в преморбиде	32	59,2	25	54,3
Количество госпитализаций до исследования	15,65		10,65	
Продолжительность госпитализаций (дней)	73,79		66,45	
Продолжительность ремиссии (мес)	6,83		9,45	
Соматоневрологическая и наркологическая отягощенность	25	46,3	12	26,1
Социальная опека	42	77,7	34	74,0
Социальный статус: учится, работает	11	20,4	3	6,5
не учится, не работает	44	81,4	43	93,5
Инвалидность	39	72,2	35	76
Образование: среднее	16	29,6	27	58,7
среднее-специальное	25	46,4	11	24,0
высшее	13	24,0	8	17,3

Таблица 2.
Клиническая характеристика обследуемых больных

Психопатологические синдромы	Пациенты, получавшие сертиндол		Пациенты, получавшие арипипразол	
	абс.	%	абс.	%
Острый бредовый	3	5,5	2	4,3
Аффективно-параноидный	11	20,4	11	24,0
Кататоно-параноидный	3	5,5	5	10,8
Галлюцинаторно-параноидный	11	20,4	16	34,8
Развернутый парафренный	2	3,7	0	0
Дефицитарный	24	44,5	12	26,1
Всего	54	100	46	100

Все пациенты перед назначением исследовательской терапии прошли терапевтическое обследование: общие анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, консультация терапевта и невропатолога.

В исследование были включены 100 пациентов в возрасте от 17 до 62 лет, средний возраст составил $37,08 \pm 12,48$ лет, возраст начала заболевания — $22,06 \pm 6,84$ года, продолжительность заболевания в исследуемой группе пациентов — $15,23 \pm 10,41$ лет.

Выбор антипсихотика был случайным и не зависел от доминирующего синдрома. Дозы препаратов подбирались на усмотрение лечащих врачей, исходя из тяжести психического состояния. Средняя терапевтическая доза сертиндола составила $14,74 \pm 3,5$ мг, арипипразола — $25,22 \pm 6,91$ мг. Исходя из принципов натуралистического исследования, указанные препараты использовались в монотерапии как осевые препараты, на фоне которых при необходимости дополнительно назначались другие психотропные средства — транквилизаторы, антидепрессанты, нормотимики, небольшие дозы корректоров, но не нейролептики. Продолжительность курсовой терапии достигала 70 дней. Оценка велась на 1, 7, 14, 28, 42, 56, 70 дни исследования.

Общая социально-гигиеническая характеристика групп пациентов, получавших сертиндол и арипипразол, представлена в таблице 1.

Распределение пациентов, получавших сертиндол и арипипразол, в зависимости от ведущего психопатологического синдрома и в соответствии с общепринятой синдромальной шкалой, представлено в таблице 2.

Из представленных таблиц следует, что группы пациентов, получавших оба исследовательских препарата, были относительно сопоставимы по своим социально-гигиеническим и клиническим характеристикам.

В ходе последующей терапии исследуемыми препаратами, унифицированная количественная оценка динамики психопатологической симптоматики проводилась при помощи общей психопатологической шкалы, где выраженность синдрома оценивалась по 7-балльной оценке, где 1 — отсутствие синдрома, 2 — минимально выраженный синдром с сохранением способности к эффективной деятельности, 3 — слабо выраженный синдром с незначительным нарушением или сохранением функций, 4 — синдром выражен, умеренное нарушение функций, 5 — явный синдром, очень значительное функциональное нарушение, 6 — очень заметный синдром, неспособность

Таблица 3.
Социально-гигиенические факторы в разделении пациентов на респондеров и нонреспондеров

Факторы	Респондеры		Нонреспондеры		P
	абс.	%	абс.	%	
Число больных	46	100	54	100	
Возраст	34,96		38,88		≤0,05
Возраст начала заболевания	22,74		21,48		
Длительность заболевания	12,36		17,73		≤0,05
Наследственность по эндогенным заболеваниям	9	19,57	22	40,74	≤0,05
Наличие психопатических черт в анамнезе	25	54,35	32	59,26	
Количество госпитализаций до исследования	11,80		14,67		
Продолжительность госпитализаций (дней)	70,67		70,06		
Продолжительность ремиссии (мес.)	8,40		7,73		
Соматическая отягощенность	19	41,30	18	33,33	
Социальная опека	39	84,78	37	68,52	≤0,05
Социальный статус: учится, работает	8	17,39	6	11,11	
не учится, не работает	38	82,61	49	90,74	
Инвалидность	30	65,22	44	81,48	≤0,05
Образование: неполное среднее	16	34,78	27	50,00	≤0,05
среднее специальное	21	45,65	15	27,78	≤0,05
высшее	9	19,57	12	22,22	

выполнять функции в большинстве сфер деятельности, 7 — крайне выраженный синдром с полной нетрудоспособностью, необходимостью в постоянном уходе или надзоре.

Редукция основных психопатологических синдромов представлена на рисунках 1 и 2.

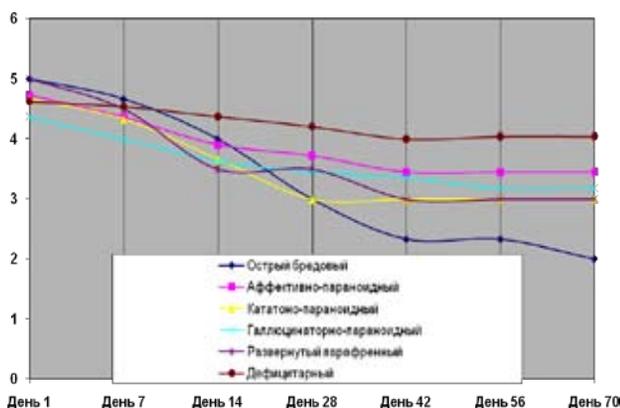


Рисунок 1
Редукция основных психопатологических синдромов пациентов, получавших сертиндол

Представленная динамика показывает, что в обеих группах пациентов на фоне исследовательской терапии сертиндолом и арипипразолом наблюдалось преобладание тенденции к регрессивной динамике основных психопатологических синдромов. Максимальная редукция отмечалась по отношению к острому брезовому синдрому, менее выраженная — при галлюцинаторно-параноидной, аффективно-параноидной, парафренической и кататоно-параноидной симптоматике, достигая достоверных и высоко достоверных значений на 2-4 неделях лечения. В группе пациентов, принимавших арипипразол, развернутой парафренической симптоматики не наблюдалось,

а кататоно-параноидная клиника (4 пациента) изменялась в сторону ухудшения. На 28 дне исследования в обеих группах пациентов ведущими становились симптомы умеренного эмоционально-волевого снижения, стабильно сохраняющегося у большинства пациентов до конца исследования.

Конечная оценка эффективности терапии сертиндолом и арипипразолом велась в зависимости от динамики баллов общей синдромальной шкалы. Все пациенты были разделены на группы респондеров и нонреспондеров.

У пациентов-респондеров наблюдалась полная редукция психопатологических явлений с восстановлением адекватного или формально адекватного отношения к перенесенным болезненным переживаниям, с восстановлением удовлетворительного уровня функциональной активности. Отрицательная динамика по общей синдромальной шкале составляла у таких пациентов 2 балла и более.

У пациентов-нонреспондеров наблюдался либо неполный выход из психоза с сохранением резидуальной психотической симптоматики, умеренных или грубых эмоционально-волевых нарушений, когда назначение исследовательских препаратов являлось нецелесообразным и нерациональным, либо, наоборот, обострение и утяжеление клиники психоза. Отрицательная динамика по общей синдромальной шкале у нонреспондеров была менее 2 баллов или же была положительной.

Распределение пациентов по категориям, в зависимости от качества терапевтического ответа, в обеих группах представлено на рисунках 3 и 4.

Исходя из установленных критериев определения терапевтического ответа, в группе пациентов, принимавших сертиндол, респондеров — 37%, нонреспондеров — 63%, в группе арипипразола — респондеров — 57%, нонреспондеров — 43%.

Первично был произведен социально-гигиенический анализ объединенных подгрупп респондеров и нонреспондеров среди пациентов, получавших сертиндол и арипипразол. Результаты данного анализа представлены в таблице 3.

Сравнительный анализ обеих терапевтических категорий показал, что средний возраст пациентов-нонреспондеров достоверно старше, чем у пациентов-респондеров (38,8 лет



Таблица 4.
Синдромальная характеристика респондеров и нонреспондеров

Психопатологические синдромы	Пациенты, получавшие сертиндол				P	Пациенты, получавшие арипипразол				P
	Респондеры		Нонреспондеры			Респондеры		Нонреспондеры		
	Абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
Острый бредовый	3	16,7	0	0		2	7,7	0	0	
Аффективно-параноидный	5	27,7	6	16,6		9	34,6	2	10	≤0,05
Кататоно-параноидный	1	5,6	2	5,4		0	0	5	25	
Галлюцинаторно-араноидный	5	27,7	6	16,6	≤0,05	10	38,5	6	30	≤0,05
Развернутый парафренный	1	5,6	1	2,7		0	0	0	0	
Дефицитарный полиморфный	3	16,7	21	58,7	≤0,05	5	19,2	7	35	≤0,05
Всего	18	100	36	100		26	100	20	100	

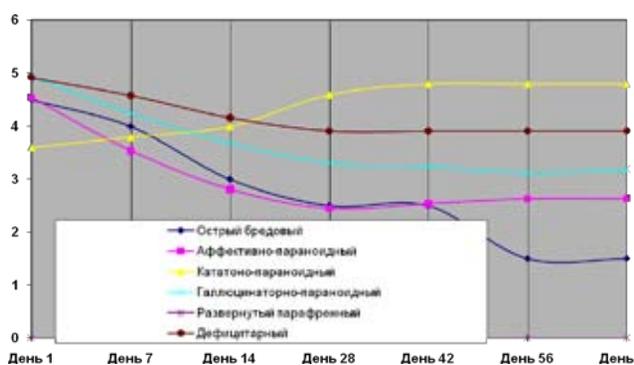


Рисунок 2.
Редукция основных психопатологических синдромов пациентов, получавших арипипразол

и 34,96 лет соответственно). Аналогично длительность заболевания среди нонреспондеров оказалась достоверно выше по сравнению с респондерами (17,73 лет и 12,36 лет соответственно). Следующими ключевыми факторами, отличающими группы респондеров и нонреспондеров, были наличие социальной опеки, инвалидности, уровень образования и культуры пациентов. В группе респондеров уровень социальной опеки и ухода со стороны родственников и близких был выше (84,78% респондеров и 68,52% нонреспондеров), однако показатель инвалидизации ниже, чем у нонреспондеров (65,22% респондеров и 81,48% нонреспондеров), что косвенно свидетельствует о более тяжелой степени утраты трудоспособности и социального функционирования среди нонреспондеров, в силу более грубых негативных симптомов шизофрении. Группа нонреспондеров характеризовалась более низким уровнем образования, и преобладали пациенты, которые вследствие раннего начала заболевания, не смогли завершить обучение в школах либо имели простые рабочие специальности, не требующие специализированной квалификации. У пациентов-респондеров досто-

Таблица 5.
Сравнительная эффективность сертиндола и арипипразола по отношению к основным психопатологическим синдромам

Психопатологические синдромы	сертиндол (%)	арипипразол (%)	P
Острый бредовый	16,7	7,7	
Аффективно-параноидный	27,7	34,6	≤0,05
Галлюцинаторно-параноидный	27,7	38,5	
Дефицитарный	16,7	19,2	≤0,05

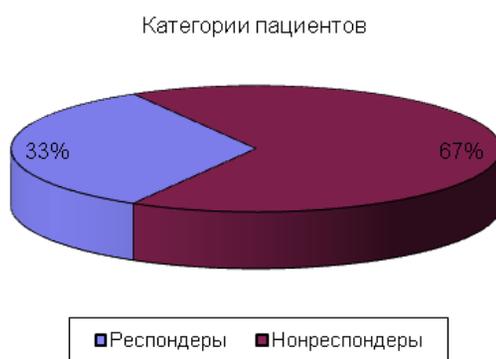


Рисунок 3.
Эффективность лечения сертиндолом

верно выше встречалось среднее специальное образование, многие пациенты сохраняли навыки к труду и продолжали работать по своей основной профессии. Уровень высшего образования оказался примерно одинаковым среди респондеров и нонреспондеров. Фактор соматической и наркологической отягощенности не оказался достоверно различным между респондерами и нонреспондерами.

Следующим было исследование клинических факторов в группах респондеров и нонреспондеров, среди пациентов, принимавших сертиндол и арипипразол. Данные представлены в таблице 4.

В обеих терапевтических группах отмечается эффективность исследуемых препаратов при острой бредовой симптоматике — все пациенты относились к респондерам. Психическое состояние этих больных характеризовалось появлением острых бредовых идей по типу «озарения», с поведенческими нарушениями и аффективными колебаниями под их влиянием. Спустя 14-28 дней проводимого лечения, у всех пациентов произошла полная дезактуализация бредо-



Рисунок 4.
Эффективность лечения сертиндолом

вых переживаний с возвращением адекватного настроения и поведения, восстановлением социально-бытового функционирования.

Эффективного применения сертиндола при аффективно-параноидных синдромах, в представленной группе пациентов, достигнуто не было; различия между респондерами и нонреспондерами недостоверны. Среди пациентов, принимавших арипипразол, наблюдалась более высокая и достоверная эффективность при данной симптоматике как с депрессивным, так и с маниакальным компонентами, с первичной редукцией расстройств настроения на 14 неделе терапии, с последующей частичной дезактуализацией параноидных идей и возвращением формальной критики к ним. Следует отметить, что при аффективно-параноидной клинике заболевания и сертиндол, и арипипразол назначались в комбинации с нормотимиками, антидепрессантами, транквилизаторами, однако редукция бредового компонента на фоне приема арипипразола оказалась выше, чем при терапии сертиндолом (34,6% и 27,7%).

Психопатологическая динамика при галлюцинаторно-параноидной симптоматике имеет достоверные различия между респондерами и нонреспондерами в группах пациентов, принимавших сертиндол и арипипразол. При этом наблюдалось «расслоение» структуры галлюцинаторно-параноидного синдрома, когда терялась актуальная взаимосвязь между галлюцинаторными и параноидными составляющими. На 14-28 день терапии наблюдалась неполная редукция обманов восприятия, пациенты «переставали слушать голоса», проявляя формальное критическое отношение к ним как к болезненным. После 28 дня лечения среди респондеров отмечалось редуцирование явлений психических автоматизмов и бредовых переживаний, нормализация поведения и настроения, социального функционирования, при том, что у большинства пациентов все же сохранялись эпизодические вербальные обманы восприятия.

Наиболее резистентной к терапии исследуемых атипичных нейролептиков оказалась кататоно-параноидная и развернутая парафреническая симптоматика, с вычурностями в моторике, стойкими персекуторными идеями фантастического содержания, бредом высоких возможностей, грубыми ассоциативными нарушениями мышления.

Эффективность исследовательской терапии при ведущих синдромах эмоционально-волевого дефицита была слабо положительной или отрицательной вплоть до достоверных значений. В обеих терапевтических группах подгруппы нонреспондеров характеризовались, главным образом, именно полиморфно-дефицитарной симптоматикой со снижением уровня эмоционального реагирования, ослаблением волевых установок, грубого идеаторного схизиса на фоне полиморфной непрерывной клиники психоза с резидуальными

обманами восприятия, систематизированными параноидными идеями экспансивного содержания, кататоническими явлениями, аффективными психопатоподобными нарушениями (группа сертиндола — 58,7% нонреспондеров, группа арипипразола — 35%).

Следующим было сравнительное исследование эффективности между сертиндолом и арипипразолом по отношению к основным психопатологическим синдромам в подгруппах респондеров обеих терапевтических групп. Среди респондеров в группе арипипразола, пациентов с кататоно-параноидной и парафренической симптоматикой не было, поэтому эти синдромы в сравнение не принимались. Результаты представлены в таблице 9.

Из приведенного анализа следует, что в исследуемой группе пациентов арипипразол был эффективнее сертиндола в купировании аффективно-параноидной психотической продукции и во влиянии на негативную симптоматику шизофрении. Все пациенты-респондеры (5 человек — 19,2%) с явлениями эмоционально-волевого дефицита на фоне полиморфной психотической симптоматики, принимавшие арипипразол, на 42-56 день терапии становились более деятельными, эмоционально отзывчивыми, увеличивался их круг интересов и требований к окружающим.

Выводы

В общей группе пациентов сертиндол и арипипразол максимально эффективны по отношению к острой бредовой, аффективно-параноидной и галлюцинаторно-параноидной симптоматике, достигая достоверно положительной динамики на 14 день терапии. Более резистентная к исследовательской терапии парафреническая и полиморфная симптоматика. Арипипразол неэффективен при кататоно-параноидном синдроме.

В группе пациентов, принимавших сертиндол, пациентов-респондеров — 37%, нонреспондеров — 63%, в группе арипипразола — респондеров — 57%, нонреспондеров — 43%.

Группа пациентов-респондеров отличалась от группы пациентов-нонреспондеров достоверно более молодым возрастом, меньшей длительностью заболевания, наличием социальной опеки и более высоким уровнем образования. Пациенты-нонреспондеры характеризовались достоверно большим числом случаев наследственной отягощенности по эндогенным психическим расстройствам, уровнем показателя инвалидизации и более низким образовательным уровнем по сравнению с группой пациентов-респондеров.

Клинически на начало терапии исследования психическое состояние респондеров характеризовалось острой бредовой, аффективно-бредовой и галлюцинаторно-параноидной психопатологической симптоматикой, регрессирующей на 28-42 день терапии. В группе пациентов-нонреспондеров преобладали синдромы эмоционально-волевого дефекта. Положительная клиническая динамика при парафреническом и кататоно-параноидном синдроме не была достигнута

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С. Новые проблемы психофармакотерапии, М. 2005; 195 с.71-95.
2. Морозова М.А. Атипичные антипсихотики в терапии приступообразно-прогредиентной шизофрении: структурно-динамический анализ: автореф. дисс. ... д.м.н., 2000.
3. Смулевич А.Б., Козырев В.Н., Дубницкая Э.Б., Дробижев М.Ю. Критерии эффективности терапии шизофрении. М, 2006, с. 43-45.
4. Stephen M. Stahl, Peter F. Buckley Negative symptoms of schizophrenia, Cambridge university press 2007; 43: 31-35.