

СТАНДАРТИЗИРОВАННЫЕ КРИТЕРИИ РЕМИССИИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ*

Дж. Ван Ос¹, Т. Бернс², Р. Кавалларо³, С. Лейхт⁴, Ж. Пьюскенс⁵, Л. Хеллдин⁶,
М. Бернардо⁷, С. Аранго⁸, В. Фляйшхакер⁹, Б. Лашо¹⁰, Дж. М. Кан¹¹

¹Нидерланды, ²Великобритания, ³Италия, ⁴Германия, ⁵Бельгия,
⁶Швеция, ⁷, ⁸Испания, ⁹Австрия, ¹⁰Франция, ¹¹США

Введение

Собранные в течение более чем за столетие исследования указывают на высокий уровень гетерогенности течения и исходов шизофрении и на достаточную распространенность ремиссий (5). Однако, даже при том, что критерии DSM для шизофрении оставались по существу неизменными на протяжении последнего десятилетия, степень терапевтического пессимизма заметно изменилась в свете неформального пересмотра определения шизофрении как перманентного «дефицитарного» мозгового нарушения. Хотя, конечно, существуют доказательства, что часть пациентов с диагнозом шизофрении имеет плохой исход, и к ним применим критерий «дефицитарности», можно утверждать, что пациентам и клиницистам необходимы также критерии ремиссии.

Две рабочие группы (одна в США и одна в Европе) недавно рассмотрели вопрос о симптоматической ремиссии при шизофрении, в результате чего появилась публикация, в которой предложено согласованное определение ремиссии при шизофрении и на основе этого определения разработаны конкретные операциональные критерии оценки ремиссии у больных с диагнозом шизофрении (1). Своевременное внедрение критериев ремиссии для шизофрении поможет клиницистам, пациентам и их родственникам переориентироваться на позитивно сформулированные, достижимые и объективные результаты лечения и будет способствовать оценке истинной гетерогенности психотических расстройств. Предложенные критерии симптоматической ремиссии состоят из двух элементов: основанные на симптомах критерии, охватывающие ключевые симптомы шизофрении (низкие баллы по восьми диагностически значимым симптомам по Шкале позитивных и негативных синдромов – PANSS: 1. Бред (P1); 2. Мысли необычного содержания

(G9); 3. Галлюцинаторное поведение (P3); 4. Концептуальная дезорганизация (P2); 5. Манерность и поза (G5); 6. Уплотнение аффекта (N1); 7. Пассивно-апатическая социальная отгороженность (N4); 8. Недостаток спонтанности и плавности беседы (N6), – в сочетании с временным критерием (длительность 6 месяцев). Основанные на симптомах критерии могут также оцениваться по Краткой психиатрической рейтинговой шкале (BPRS) и по Шкале негативных симптомов/Шкале позитивных симптомов (SANS/SAPS).

Задачи исследования. Задачами исследования было: 1) проанализировать критерии ремиссии с уделением особого внимания возможным преимуществам и полезности критериев симптоматической ремиссии при шизофрении; 2) определить стратегии клинической валидации; 3) обсудить, каким образом различать ремиссию и выздоровление.

Материал и методы

С целью выполнить задачи исследования было произведено сравнение литературных источников, посвященных концепции ремиссии при других, отличных от шизофрении, расстройствах. Был также предпринят поиск литературы для выявления ранних попыток валидации критериев ремиссии.

Результаты

Стандартизированные критерии ремиссии при психических расстройствах. В контексте анализа литературы по ремиссиям при непсихотических расстройствах разработка критериев ремиссии при шизофрении выглядит необходимой и своевременной. При большом депрессивном расстройстве концепция ремиссии была впервые предложена более 20 лет назад (6), и ремиссия в настоящее время рассматривается как реалистичная цель лечения не только для больных депрессией, но и для пациентов с тревожным расстройством, несмотря на факт, что эти заболевания при длительном наблюдении часто протекают с нарастанием и убыванием симптоматики (3–5).

* Расширенный реферат статьи, опубликованной в Acta Psychiatr. Scand. – 2006. – Vol. 113. – P. 91–95, предоставлен компанией Янссен-Силаг.

Предположение, что симптоматическая ремиссия является достижимой для значительного числа больных шизофренией, представляет собой требующую усилий, но обоснованную концепцию, особенно с учетом роста наших знаний о заболевании и его течении и продолжающегося поиска лучших средств лечения. Эта концепция заставляет пересмотреть наши ожидания в отношении пациентов, ставить более высокие требования к долгосрочным исходам и сообщать о них пациентам. При этом, оставаясь в разумных рамках, мы можем помочь пациентам и их семьям думать о заболевании в более позитивном ключе и относиться к шизофрении как к расстройству, с которым можно справиться.

Анализ согласованных критериев ремиссии. Критерии, предложенные американской рабочей группой, фокусируются на трех установленных при шизофрении группах психопатологических проявлений (негативные симптомы, дезорганизация и психотические состояния). Эти три группы соответствуют пяти отдельным категориям симптомов по диагностическим критериям DSM-IV и ICD-10. Пять категорий симптомов по DSM-IV и ICD-10 представлены восемью пунктами PANSS (7). Поскольку PANSS предоставляет оценку симптомов, основанную не только на их тяжести, но и на нарушениях функционирования, американская и европейская группы посчитали, что оценки симптомов как «легкая степень» и менее (значения по PANSS три балла и менее) одновременно по всем восьми пунктам шкалы представляют уровень нарушений, соответствующий симптоматической ремиссии заболевания. Было предложено, что для констатации ремиссии у пациента эти критерии выраженности симптомов должны сохраняться не менее шести месяцев.

Другой вопрос касается выбора именно этих пунктов PANSS и причины включения в критерии только нескольких, а не всех пунктов PANSS. Очевидно, что восемь пунктов, использованных для определения ремиссии, являются наиболее диагностически специфичными для шизофрении из всех пунктов PANSS. Другие пункты (например, депрессия, тревога, чувство вины) относятся к симптомам, не являющимся диагностическими для шизофрении. Поэтому, как и в случае критериев ремиссии для депрессии, ограничение критериев этими ключевыми диагностическими симптомами служит большей специфичности и чувствительности. Использование этих критериев в клинических исследованиях делает возможными дальнейшую валидизацию и выделение наиболее значимых предикторов (например, какие пункты PANSS наиболее чувствительны для определения состояния ремиссии). Это может привести к уточнению предлагаемых критериев.

Другие факторы, такие как когнитивный дефицит, психосоциальное функционирование и суицидальность, могут также включаться в определение ремиссии, но предлагаемые критерии нацелены на ремиссию ключевых симптомов заболевания. Пред-

ставляется разумным, что категории симптомов, диагностически не характерные для данного расстройства, не должны быть включены. Важно, что функциональные исходы в большой степени подвержены влиянию других факторов, таких как оказание медицинской помощи и культуральные аспекты, которые обнаруживают значительное географическое и социо-экономическое разнообразие. Более того, в отсутствие универсально признанных инструментов оценки и при наличии множественных влияний на когницию и психосоциальное функционирование, эти аспекты заболевания в настоящее время выходят за пределы какого-либо пригодного к применению и практичного определения.

Другой убедительный довод в пользу того, чтобы критерии основывались на выраженности ключевых психопатологических расстройств, состоит в том, что решения о госпитализации и о выписке из стационара чаще всего опираются на степень тяжести этих симптомов. Хотя симптомы возбуждения также влияют на госпитализацию, пациенты с шизофренией редко бывают возбужденными после выхода из острого психотического состояния. Более того, поскольку возбуждение не является диагностически специфичным симптомом, нет оснований включать его в критерии ремиссии.

Временной критерий ремиссии, равный 6 месяцам, также может быть спорным. Однако, более короткий период был бы недостаточным для подтверждения стойкого и стабильного улучшения. Период 6 месяцев достаточно длительный, чтобы быть значимым с клинической точки зрения, и обеспечивает полезные временные рамки для оценки и исследований долгосрочных исходов. Констатация состояния ремиссии будет в этом случае означать, что симптомы имеют небольшую выраженность и стабильны – и то, и другое необходимо для улучшения повседневного функционирования.

Ремиссия не является выздоровлением. Предложенные критерии ясно означают только симптоматическую ремиссию и, более того, не требуют полного отсутствия симптоматики. Это совпадает с критериями ремиссии, принятыми в настоящее время для других хронических заболеваний с обостряющимся и ремиттирующим течением, таких, как, например, рассеянный склероз, при котором в ремиссии сохраняется резидуальная симптоматика (9), а также с критериями ремиссии, разработанными для других хронических психических заболеваний. Предложенные границы степени выраженности симптомов таковы, что они не будут существенно вмешиваться в повседневное функционирование пациентов, хотя следует понимать, что наличие симптоматической ремиссии не обязательно означает хорошее функционирование, поскольку другие компоненты болезни (такие, как аффективные и когнитивные расстройства) могут приводить к нарушениям функционирования. Это определение симптоматической ремиссии является клинически значимым, оказывается достижимым для большо-

го числа пациентов в рутинной клинической практике и применимо на всем протяжении заболевания (как для пациентов с недавним началом болезни, так и с хроническим течением). Ремиссия – обязательный, но недостаточный шаг к выздоровлению, которое представляет собой более высокий рубеж и долгосрочную цель. Мы ожидаем, что возможные будущие операциональные определения выздоровления, в смысле движения вперед и восстановления жизни пациента, включают улучшение таких показателей, как активизация жизненной позиции, качество жизни и психосоциальное функционирование.

Стратегии валидации. Первые примеры применения критериев ремиссии показывают, что около 2/3 пациентов, которых считают клинически стабильными, на самом деле не удовлетворяют критериям ремиссии. Из них около 30% достигают ремиссии в течение 1 года при адекватном лечении (8). Эти данные подтверждают, что применение критериев ремиссии чрезвычайно полезно, поскольку клинически «стабильные» пациенты проявляют значительную пластичность в плане достижения лучших клинических исходов при назначении адекватной терапии, что и обнаруживается при введении критериев ремиссии. В другом лонгитудинальном исследовании изучалась валидность критериев ремиссии в приложении к тому, как изменения состояния ремиссии влияют на такие параметры, как потребности пациентов, удовлетворенность, социальное функционирование и качество жизни, и было показано, что изменения по критериям симптоматической ремиссии были связаны с существенными изменениями в необеспеченных потребностях пациентов, показателях GAF (шкалы глобальной оценки функционирования), удовлетворенности обслуживанием и, в меньшей степени, в качестве жизни (12). Хотя требуются дальнейшие исследования, эти первые данные заставляют полагать, что концепция ремиссии может обладать достаточной пластичностью и надежностью для использования в клинической практике, исследованиях в сфере деятельности служб и в клинических испытаниях.

Обсуждение

Важно отметить, что критерии ремиссии могут быть применимы только к пациентам, у которых диагноз шизофрении был установлен на основании общепризнанных критериев.

При этом, хотя критерии ремиссии не являются завышенными, не все пациенты могут достичь этой степени улучшения. Соответствие критериям ремиссии не означает снятия диагноза, а использование критерия длительности позволяет быть уверенным, что редукция симптомов является устойчивой. Применение критериев ремиссии не соотносится и не зависит от каких-либо представлений о причинности заболевания или от других соображений в отношении ремиссии (например, ремиссия может быть спонтанной или достигается в результате лечения).

Признание того, что пациенты с диагнозом шизофрении могут достигать ремиссии – это требующая усилий, но важная концепция. Определение ремиссии концептуально жизнеспособно и может легко применяться как в клинических исследованиях, так и в клинической практике. Мы рассчитываем, что возрастающее признание этой концепции заставит пересмотреть наши ожидания в отношении результатов лечения, предъявлять более высокие, достижимые и реалистичные требования к долгосрочным исходам и более внятно сообщать о них пациентам. Принятие и применение критериев ремиссии может улучшить качество медицинской документации, обеспечивая объективные показатели течения заболевания и эффективности лечения, применимые к рутинной клинической практике. Улучшение документации о клиническом состоянии в динамике будет стимулировать диалог об ожидаемых результатах лечения между психиатрами, пациентами, их родственниками и руководителями служб здравоохранения, определяющими политику предоставления обслуживания.

Доступность усовершенствованных и компактных показателей исхода, основанных на достижении ремиссии, улучшит проведение и отчетность клинических исследований, а также может способствовать дизайну и интерпретации новых исследований влияния психопатологических расстройств и других факторов, таких, как когнитивный дефицит, на функциональные исходы.

Доступность клинически значимых измерений исходов поможет также продвинуть вперед исследования долгосрочных исходов. Это соответствует рекомендациям авторитетных источников (10, 11), отдающих предпочтение исследованиям, учитывающим более отдаленные результаты лечения, которые более клинически значимы для пациентов.

Клинические рекомендации

– Концепция о возможности достижения ремиссии у пациентов с диагнозом шизофрении является важной, хотя и вызывает трудности. Определение ремиссии концептуально жизнеспособно и может легко применяться как в клинических исследованиях, так и в клинической практике.

– Критерии ремиссии заставляют пересмотреть наши ожидания в отношении пациентов, ставить более высокие требования к долгосрочным исходам и сообщать о них пациентам. При этом, оставаясь в разумных рамках, мы можем помочь пациентам и их семьям думать о заболевании в более позитивном ключе и относиться к шизофрении как к расстройству, с которым можно справиться.

– Принятие и применение критериев ремиссии может улучшить качество медицинской документации, обеспечивая объективные показатели течения заболевания и эффективности лечения, применимые к рутинной клинической практике.

Дополнительные комментарии

– Ремиссия не идентична выздоровлению, которое представляет собой более высокий рубеж и долгосрочную цель.

– Критерии ремиссии могут быть применимы только к пациентам, у которых диагноз шизофрении был установлен на основании общепризнанных критериев.

– Хотя критерии ремиссии не являются завышенными, не все пациенты могут достичь этой степени улучшения.

– Применение критериев ремиссии не соотносится и не зависит от каких-либо представлений о причинности заболевания или от других соображений в отношении ремиссии (например, ремиссия может быть спонтанной или терапевтической).

ЛИТЕРАТУРА

1. Andreasen N.C., Carpenter Jr.W.T., Kane J.M. et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus // *Am. J. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162. – P. 441–449.
2. Ballenger J.C., Davidson J.R., Lecrubier Y. et al. Consensus statement on panic disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety // *J. Clin. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 59, Suppl. 8. – P. 47–54.
3. Ballenger J.C., Davidson J.R., Lecrubier Y. et al. Consensus statement on generalized anxiety disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety // *J. Clin. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 62, Suppl. 11. – P. 53–58.
4. Ballenger J.C., Davidson J.R., Lecrubier Y. et al. Consensus statement on social anxiety disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety // *J. Clin. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 17. – P. 54–60.
5. Boydell J., van Os J., Murray R.M. The outcome of psychotic illness // *The comprehensive care of schizophrenia* / J.Lieberman, R.M.Murray (Eds.). – London: Dunitz, 2001. – P. 37–59.
6. Frank E., Prien R.F., Jarrett R.B. et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence [see comments] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1991. – Vol. 48. – P. 851–855.
7. Kane J.M., Leucht S., Carpenter D., Docherty J.P. Expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary // *J. Clin. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 64, Suppl. 12. – P. 19.
8. Lasser R.A., Bossie C.A., Gharabawi G.M., Kane J.M. Remission in schizophrenia: results from a 1-year study of long-acting risperidone injection // *Schizophrenia Research*. – 2005. – Vol. 77. – P. 215–227.
9. Miller J.R. Multiple sclerosis // *Merritt's neurology* / P.Rowland (Ed.). – Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000. – P. 778–787.
10. National Institute for Clinical Excellence. Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline, Vol. 1. – London: National Institute for Clinical Excellence, 2002, <http://www.nice.org.uk>.
11. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. NICE Technology Appraisal Guidance, Vol. 43. – London: National Institute for Clinical Excellence, 2002, <http://www.nice.org.uk>.
12. Van Os J., Drukker M., Campo J. et al. Validation of remission criteria for schizophrenia // *Am. J. Psychiatry* (in press).

STANDARDIZED REMISSION CRITERIA IN SCHIZOPHRENIA

J. van Os, T. Burns, R. Cavallaro, S. Leucht, J. Peuskens, L. Helldin, M. Bernardo, C. Arango, W. Fleischhacker, B. Lachaux, J. M. Kane

Objective: Recent work has focused on schizophrenia as a «deficit» state but little attention has been paid to defining illness plasticity in terms of symptomatic remission.

Method: A qualitative review of a recently proposed concept of remission [N.C.Andreasen, W.T.Carpenter Jr., J.M.Kane, R.A.Lasser, S.R.Marder, D.R.Weinberger // *Am. J. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162. – P. 441] is presented.

Results: The proposed definition of remission is conceptually viable, and can be easily implemented in clinical trials and clinical practice. Its increasing acceptance may reset expectations of treatment to a higher

level, improve documentation of clinical status and facilitate dialogue on treatment expectations. The availability of validated outcome measures based on remission will enhance the conduct and reporting of clinical investigations, and could facilitate the design and interpretation of new studies on cognition and functional outcomes. While useful as a concept, it is important to consider that remission is distinct from recovery.

Conclusion: The introduction of standardized remission criteria may offer significant opportunities for clinical practice, health services research and clinical trials.