

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Akiskal H. (США)
Andreasen N. (США)
Angst J. (Швейцария)
Bitter I. (Венгрия)
Carlsson A. (Швеция)
Costa-e-Silva J.-A. (Бразилия)
Crocq M.-A. (Франция)
Crow T. (Великобритания)
Davidson M. (Израиль)
Hoschl C. (Чехия)
Kasper S. (Австрия)
Katschnig H. (Австрия)
Macher J.-P. (Франция)
Marder S. (США)
Min-Soo Lee (Корея)
Moller H.-J. (Германия)
Moussaoui D. (Марокко)
Olie J.-P. (Франция)
Oral T. (Турция)
Parker G. (Австралия)
Rybakowski J. (Польша)
Sartorius N. (Швейцария)
Svestka J. (Чехия)

РОССИЙСКИЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С.
Александровский Ю.А.
Барденштейн Л.М.
Бухановский А.А.
Гаврилова С.И.
Гофман А.Г.
Звартау Э.Э.
Иванец Н.Н.
Иванов М.В.
Казаковцев Б.А.
Карпов А.С.
Кекелидзе З.И.
Козырев В.Н.
Краснов В.Н.
Незнамов Г.Г.
Незнамов Н.Г.
Петрова Н.Н.
Ретюнский К.Ю.
Сергеев И.И.
Смулевич А.Б.
Тиганов А.С.

ЖУРНАЛ
«СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ
ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ»
№ 3, 2011

РОО «Общество семейных консультантов
и психотерапевтов»

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА
Главный редактор **Мосолов С.Н., проф.**
Ответственный секретарь редакции **Костюкова Е.Г.**

Адрес для корреспонденции
107076, Москва, ул. Потешная, д. 3
Московский НИИ Психиатрии
проф. Мосолову С.Н.

Тираж 10000 экз. Зак. № 2594
Отпечатано в ОАО «Типография «Новости»

СОДЕРЖАНИЕ

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Разработка и валидизация стандартизированных критериев терапевтической ремиссии при шизофрении

*С.Н. Мосолов¹, А.В. Потапов¹, А.А. Шафаренко¹,
А.Б. Костюкова¹, Ю.В. Ушаков², Л.А. Бурьгина²,
И.Н. Забелина³* **2**

Этиопатогенетические аспекты метаболических расстройств у психически больных при терапии атипичными антипсихотическими препаратами (обзор литературы)

Василенко Л.М., Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В. **7**

ПСИХОТЕРАПИЯ

Терапевтический альянс в психотерапии

Пуговкина О.Д., Холмогорова А.Б. **14**

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

(на правах рекламы)

Эффективность и переносимость амисульприда (Солиан) у больных шизофренией в процессе длительной терапии (Российское открытое мультицентровое несравнительное клиническое исследование)

*Мосолов С.Н., Смулевич А.Б., Александровский Ю.А.,
Капилетти С.Г., Ладыженский М.Я., Рывкин П.В.,
Шафаренко А.А.* **22**

ПРАКТИКА

Рекомендации Всемирной Федерации Сообществ Биологической Психиатрии (WFSBP) по фармакотерапии тревоги, обсессивно-компульсивного и посттравматического расстройства.

*Первый Пересмотр
V. Bandelow, J. Zohar, E. Hollander, S. Kasper, H.-J. Moller
и WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety,
Obsessive-compulsive, Post-traumatic Stress Disorders* **33**

Разработка и валидизация стандартизированных критериев терапевтической ремиссии при шизофрении

С.Н. Мосолов¹, А.В. Потапов¹, А.А. Шафаренко¹, А.Б. Костюкова¹, Ю.В. Ушаков²,
Л.А. Бурьгина², И.Н. Забелина³

¹ ФГУ «Московский НИИ психиатрии Минздравсоцразвития»

² Психоневрологический диспансер №21 г. Москвы

³ Психоневрологический диспансер №1 г. Москвы

РЕЗЮМЕ: Статья посвящена описанию этапов разработки и валидизации стандартизированных клинико-функциональных критериев ремиссии при шизофрении. Разработка критериев ремиссии была выполнена на основе данных, полученных в рамках популяционного и фармакотерапевтического исследований. Популяционное исследование включало поперечное исследование частоты ремиссии согласно международным критериям у больных с диагнозом шизофрении и шизоаффективного расстройства по МКБ-10 на двух участках ПНД № 21. В течение последующего 6-месячного периода наблюдения было оценено соответствие временному компоненту ремиссии и критерию стабильности. Дополнительно оценивались клинические типы ремиссий. В рамках фармакотерапевтической части исследования стабильные пациенты, не соответствующие симптоматическому компоненту международных критериев ремиссии, на первом участке ПНД были переведены на РПД, на втором участке (контрольная группа) продолжали получать стандартную антипсихотическую терапию. При поперечном исследовании было обнаружено, что из 203 пациентов 64 (31,5%) соответствовали симптоматическому критерию, из них 53 (26,1%) удержали ремиссию в течение 6-ти месяцев. 139 (68,5%) больных не соответствовали симптоматическому критерию ремиссии, из них 105 (51,7%) оставались стабильными в течение периода наблюдения. На втором этапе 42 стабильных пациента, не соответствующих критериям ремиссии, с первого участка были переведены на РПД, на втором участке – 35 больных были включены в контрольную группу. В первой группе 19,0% пациентов достигли ремиссии, в то время как в контрольной – только 5,7%. Анализ клинических типов ремиссий с точки зрения трехфакторной модели шизофрении помог выявить дополнительные симптомы, необходимые для включения в дифференцированные критерии ремиссии. Совмещение категориального и дименсионального подхода позволило разработать новые стандартизированные критерии ремиссии, основанные на шкалах PANSS и PSP. Валидизация этих критериев с помощью реанализа баз данных популяционного и фармакотерапевтического исследования, а также на независимой популяции пациентов на одном участке ПНД №1 показала, что они охватывают больший процент стабильных состояний по сравнению с международными, дифференцированно учитывают возможность достижения ремиссии при различных вариантах диагноза по МКБ-10, являются более строгим интегративным стандартом оценки состояния больного шизофренией.

Введение

В настоящее время в клинической психиатрии имеются два основных подхода к классификации симптоматики шизофрении: категориальный и дименсиональный. Они нашли отражение в определении и систематике ремиссий при данном расстройстве.

В отечественной психиатрии был проведен целый ряд концептуальных исследований, посвященных изучению ремиссии при шизофрении, которые касались анализа динамики и клинической типологии ремиссий при различных формах шизофрении [9, 4, 3, 1, 2]. Категориальный подход позволил дифференцировать ремиссии в зависимости от стойкости достигнутого терапевтического эффекта и по параметрам тяжести остаточных позитивных расстройств на симптоматические (типопатическая, обсессивная, ипохондрическая, параноидная) и синдромальные (стенческая, псевдопсихопатическая, апатическая, астеническая) [11, 10]. Однако этот подход имеет ряд недостатков: (1) субъективизм в оценке типа ремиссии, (2) отсутствие характеристики функцио-

нирования и четкого временного критерия, (3) игнорирование современных многофакторных моделей симптоматики шизофрении [15, 16, 17].

Существующие международные критерии ремиссии основаны на оценке выраженности восьми показателей шкалы PANSS (симптоматический компонент) и включают позитивный фактор (бред, галлюцинаторное поведение, необычное содержание мыслей), дезорганизованный фактор (расстройства мышления, манерность и позирование) и негативный фактор (притупленный аффект, социальная отгороженность, нарушение спонтанности и плавности речи). Для верификации ремиссии у пациента все эти симптомы должны полностью отсутствовать или быть очень слабо выражены на протяжении 6 месяцев (временной компонент) [12]. Однако эти критерии также не учитывают степень социальной дезадаптации и когнитивных нарушений в период ремиссии. Кроме того, они имеют глобальный недифференцированный характер и игнорируют возможность достижения ремиссии при некоторых особых и менее благоприятных клинических формах и типах течения шизофрении [6].

Данная статья посвящена описанию разработки стандартизированных клинико-функциональных критериев терапевтической ремиссии при шизофрении на основе комбинирования категориального и дименсионального подходов, а также их последующей валидации с помощью реанализа баз данных поперечного популяционного и когортного фармакотерапевтического исследований, а также на независимой популяции амбулаторных больных.

2. Разработка критериев

2.1. Материалы и методы. Клинико-функциональные критерии ремиссии были разработаны на основе данных, полученных в рамках двух последовательных этапов исследования – популяционного и фармакотерапевтического. В популяционное исследование были включены 203 пациента с диагнозом шизофрении (F20) и шизоаффективное расстройство (F25) на двух участках психоневрологического диспансера (ПНД) № 21 г. Москвы. 56,2% (114/203) выборочной популяции составляли женщины. Средний возраст больных был 52,8±15,0, а средняя длительность заболевания – 24,4±13,2. Из 203 включенных пациентов 70,9% больных страдали параноидной шизофренией, недифференцированной – 4,9%, резидуальной – 13,8%, простой формой – 2,95% и шизоаффективным расстройством – 4,4%. Гебефреническая и кататоническая типы шизофрении встречались редко.

На этом этапе исследования выявлялись пациенты, соответствующие и не соответствующие симптоматическому компоненту международных критериев ремиссии с последующим 6-месячным наблюдением удержания ремиссии и симптоматической стабильности пациентов, не соответствующих предложенным критериям. Симптоматическая стабильность определялась как отсутствие изменения суммарного балла PANSS >20% и/или >1 балла по пунктам позитивной подшкалы PANSS – P1, P2, P3 и P6, вне зависимости от исходной тяжести симптомов. Оценка состояния больных проводилась с помощью шкал PANSS [14, 5] и GAF [13]. Оценивались также клинические типы ремиссии [11] с последующим анализом их с точки зрения трехфакторной модели шизофрении [16], на которой основаны международные критерии ремиссии [12]. Логистическая регрессия была использована для поиска наиболее важных факторов, влияющих на возможность достижения симптоматического компонента международных критериев ремиссии.

В когортном фармакотерапевтическом исследовании стабильные пациенты, не соответствующие критериям ремиссии, на первом участке ПНД были переведены на рисперидон пролонгированного действия (РПД), на втором участке продолжалась стандартная антипсихотическая терапия, назначенная врачом в ПНД. Длительность фармакотерапевтического этапа исследования составила 12 месяцев. Для оценки состояния пациентов использовались шкалы PANSS [14, 5] и PSP [18]. В рамках данной части исследования были уточнены максимальные уровни редукции симптоматики и улучшения социального функционирования, а также изучена взаимосвязь между переменными (корреляционный анализ) и возможностью достижения симптоматического компонента международных критериев ре-

миссии согласно диагнозу по МКБ-10 (ковариационный анализ).

Таким образом, в фармакотерапевтическое исследование на первом участке было включено 42 пациента (группа РПД), а на втором – 35 пациентов дали согласие на участие в этой части исследования (контрольная группа). Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям. Средний возраст был 43,7±13,4 лет в первой группе и 45,4±14,2 года во второй. Средняя длительность заболевания – 16,8±11,7 и 15,7±12,3 лет соответственно. В обеих группах преобладали больные с параноидной формой шизофрении, 71,4% в группе пролонгированного рисперидона и 68,5% в контрольной группе. Средний суммарный балл по шкале PANSS в группе РПД был 65,7±11,3 и 68,3±10,5 – в группе, получавших терапию, назначенную врачом в ПНД. Средний балл по шкале PSP равнялся 52,3±13,4 баллам в первой группе и 54,4±12,9 во второй.

2.2. Результаты. Поперечное исследование 203 пациентов на предмет соответствия симптоматическому компоненту международных критериев ремиссии показало, что состояние 64 (31,5%) пациентов соответствовало им, в то время как состояние 139 (68,5%) больных им не удовлетворяло. В последствии все пациенты наблюдались в течение 6 месяцев без изменения режима терапии, и по истечении этого срока только 53 (26,1%) пациента, ранее соответствующих симптоматическому критерию, удержали ремиссию. В то время из 139 пациентов, не соответствующих симптоматическому критерию, только 105 (51,7%) оставались стабильными в течение этого периода [6, 19]. Состояние стабильных пациентов характеризовалось определенным уровнем психопатологической симптоматики по шкале PANSS и глобального функционирования по шкале GAF согласно диагнозу по МКБ-10. Было выявлено специфичное распределение клинических типов ремиссий соответственно каждому варианту диагноза. При параноидной шизофрении с непрерывным типом течения преобладали параноидный и апатический типы ремиссий; при эпизодическом течении параноидной шизофрении – параноидная, псевдопсихопатическая, тимопатическая и астеническая ремиссии; при ремиттирующем варианте параноидной шизофрении – у половины пациентов наблюдалась интермиссия, а у остальных – параноидная и тимопатическая ремиссии. При недифференцированной форме шизофрении встречались параноидная, псевдопсихопатическая, тимопатическая и астеническая ремиссии. Резидуальная шизофрения характеризовалась преобладанием апатической ремиссии, затем по частоте представленности шли тимопатическая, псевдопсихопатическая и астеническая. Простая форма шизофрении характеризовалась преобладанием негативной симптоматики и нарушением тонической оси, в связи с чем наблюдались апатическая и астеническая ремиссии. При шизоаффективном расстройстве у большинства пациентов наблюдалась интермиссия, а также встречались тимопатический и астенический варианты ремиссии.

Ремиссии при параноидной шизофрении с непрерывным типом течения, гебефренической и кататонической шизофрении имели менее благоприятные варианты ремиссий с точки зрения градации личностной сохранности [2]: апатическую, параноидную и

псевдопсихопатическую. Для этой категории пациентов были характерны самые несовершенные компенсаторные механизмы в виде «амальгамирования» патологических переживаний с личностью и «вытеснения» психотического содержания на периферию сознания (бредовая критика). У пациентов с ремиттирующим вариантом параноидной шизофрении и шизоаффективным расстройством наиболее часто наблюдалась интермиссия с полной переработкой патологических переживаний или астеническая и тимопатическая ремиссии с «двойственной оценкой патологических переживаний» и «рационализация». При эпизодическом типе течения параноидной шизофрении дисперсия типов ремиссии была значительно шире: наблюдались практически все типы ремиссий – от параноидной до интермиссии – и все варианты реституционных механизмов по А.П. Коцюбинскому с соавт. [2].

Наиболее часто встречающиеся клинические типы ремиссий были проанализированы согласно трехфакторной модели шизофрении. Не вся наблюдаемая симптоматика укладывалась в рамки этой модели. Аффективная симптоматика (преимущественно депрессивная) представляется обязательной для включения в разработку стандартизированных критериев. Также был выявлен ряд симптомов, которые не были учтены в международных критериях ремиссии: (1) волевые нарушения в виде нерешительности, амбивалентности при изменениях типа зависимой личности; (2) нарушение контроля импульсивности и внутренних побуждений при псевдопсихопатической ремиссии; (3) малоCONTACTность и эмоциональная отгороженность, встречающиеся при аутистической

ремиссии; (4) дизбулические нарушения при псевдопсихопатической ремиссии и изменениях типа «фершробен». Наличие компенсаторных механизмов, характерных определенным клиническим типам ремиссий и, как следствие, свойственных определенным формам шизофрении по МКБ-10, указывает на необходимость выделения осознания болезни и критики к состоянию как одного из важных компонентов ремиссии. Кроме того, оказалось, что для некоторых форм шизофрении предложенный порог в 3 (и менее) балла по шкале PANSS был недостижим, несмотря на длительную стабильность состояния [6, 19].

Анализ, проведенный с помощью логистической регрессии, показал, что наиболее важными факторами достижения международных критериев ремиссии были диагноз по МКБ-10, в частности F20.01, F20.03, F25 по сравнению с другими вариантами (отношение шансов (ОШ)=5,59, $p < 0,001$), и уровень функционирования (ОШ=1,29, $p < 0,001$).

На втором этапе 42 стабильных пациента, не соответствующих критериям ремиссии, с первого участка ПНД были переведены на РПД, на втором участке – 35 больных были включены в контрольную группу. В первой группе 19,0% пациентов достигли ремиссии, в то время как во второй – только 5,7%. Кроме того, в первой группе отмечалась более значимая редукция симптоматики по PANSS и улучшение социального и повседневного функционирования по PSP. Различия по данным показателям между группами достигли статистической значимости [8, 20]. Достижение симптоматической ремиссии по международным критериям статистически значимо ($p < 0,05$) коррелировало с общим баллом по PANSS ($r = -0.61$), а также

Таблица 1. Клинико-функциональные критерии ремиссии с учетом диагноза по МКБ-10

Группы симптомов по PANSS	Формы шизофрении по МКБ-10	F20.01	F20.03	F20.00	F20.02	F20.3	F20.5	F20.6	
		F20.03	F25	Пороговый уровень по шкалам					
Психотические симптомы	Бред	≤ 3	≤ 5	≤ 3	≤ 4	-	-	-	
	Необычное содержание мыслей	≤ 3	≤ 5	≤ 3	≤ 4	≤ 3	-	-	
	Галлюцинации	≤ 3	≤ 4	≤ 3	≤ 4	-	-	-	
Симптомы дезорганизации	Концептуальная дезорганизация	≤ 3	≤ 3	≤ 3	≤ 3	≤ 3	-	-	
	Манерность / поза	≤ 3	≤ 3	≤ 3	≤ 3	≤ 3	≤ 3	≤ 3	
Негативные симптомы	Уплощенный аффект	≤ 3	≤ 4	≤ 4	≤ 4	≤ 4	≤ 4	≤ 4	
	Социальная отгороженность	≤ 3	≤ 4	≤ 4	≤ 4	≤ 4	≤ 4	≤ 4	
	Нарушение спонтанности и плавности речи	≤ 3	≤ 4	≤ 3	≤ 4	≤ 4	≤ 4	≤ 4	
Аутистический тип ремиссии	Эмоциональная отгороженность	-	≤ 4	≤ 4	≤ 4	≤ 4	-	-	
Аффективные Симптомы	Депрессия	≤ 3	≤ 3	≤ 3	≤ 3	≤ 3	≤ 3	≤ 3	
Ремиссия по типу нажитой циклотимии и гипертимии	Возбуждение	≤ 3	-	≤ 3	≤ 3	-	-	-	
Нарушения воли Ремиссия по типу зависимых	Волевые нарушения	≤ 3	-	≤ 3	-	≤ 3	-	-	
Критика к заболеванию	Снижение критичности и осознания заболевания	≤ 3	≤ 4	≤ 3	≤ 3	≤ 3	≤ 3	≤ 3	
Дополнительные пункты для оценки агрессии (псевдопсихопатическая ремиссии)	Трудности в задержке gratification	-	≤ 4	≤ 4	≤ 4	≤ 4	-	-	
	Аффективная лабильность	-	≤ 4	≤ 4	≤ 4	≤ 4	-	-	
Шкала Социального и Повседневного Функционирования (PSP)		71 – 80 и более	51 – 60 и более	51 – 70 и более	51 – 60 и более	51 – 70 и более	51 – 70 и более	51 – 70 и более	
Временной критерий: 6 месяцев									

с баллом по шкале PSP ($r = 0.48$). Ковариационный анализ (достижение симптоматической ремиссии – зависимая категориальная переменная, диагноз по МКБ-10 – категориальный фактор, суммарный балл по PANSS на момент начала исследования – коварианта) показал, что диагноз по МКБ-10 был статистически значим для достижения симптоматического компонента международных критериев ($F=2,8252$, $p=0,03186$), а пациенты с эпизодическим течением и нарастающим дефектом параноидной шизофрении (F20.01) имели большую вероятность достижения ремиссии по сравнению с другими вариантами диагноза (F20.00, F20.03, F20.3, F20.5, F20.6).

Таким образом, результаты проведенных исследований позволили сформулировать новые стандартизированные клинико-функциональные критерии ремиссии при шизофрении, основанные на шкалах PANSS [14, 5] и PSP [18] и учитывающие возможность достижения ремиссии при различных вариантах диагноза по МКБ-10 (таблица 1). Выборка больных кататонической и гебефренической шизофренией была не репрезентативной, что не позволило сформулировать критерии ремиссии для этих форм.

3. Валидизация критериев

3.1. Реанализ баз данных поперечного популяционного и когортного фармакотерапевтического исследований

Повторный анализ данных популяционного исследования показал, что 66,5% пациентов соответствовали разработанным симптоматическим критериям ремиссии без учета временного критерия. В то время как симптоматическому компоненту международных критериев ремиссии соответствовали только 31,5% пациентов. Реанализ данных фармакотерапевтического исследования с помощью разработанных стандартизированных критериев ремиссии показал, что они охватывают больший процент стабильных пациентов, и на 12 месяце им соответствовало 70% пациентов в группе пролонгированного рisperидона и 55,9% пациентов в контрольной группе. Тогда как международным критериям ремиссии в группе пролонгированного рisperидона соответствовало 19% больных, а в контрольной группе 5,7%.

3.2. Валидизация на независимой популяции амбулаторных пациентов

3.2.1. Материалы и методы. Валидизация симптоматического и функционального показателей (без учета временного) разработанных критериев ремиссии в сравнении с международными критериями была проведена на базе ПНД №1 г. Москвы. В поперечное исследование включались все пациенты на одном участке ПНД с диагнозом шизофрении (F20.01, F20.02, F20.03, F20.3, F20.5, F20.6) и шизоаффективного расстройства (F25) по МКБ-10. Из клинико-демографических показателей были оценены диагноз по МКБ-10, возраст и длительность заболевания. Оценка состояния проводилась с помощью стандартизированных клинико-функциональных критериев.

Всего в исследование было включено 104 пациента, из них 54 были женщины. У 25 больных была диагностирована параноидная шизофрения с непрерывным течением (F20.00), у 23 – параноидная шизофрения с эпизодическим типом течения и нарастающим дефектом (F20.01), у 27 – параноидная шизофрения с эпизодическим течением и стабильным дефектом (F20.02), у 5 – параноидная шизофрения с ремиттирующим течением (F20.03), у 7 – недифференцированная шизофрения (F20.3), у 6 – резидуальная шизофрения (F20.5), у 3 – простая шизофрения (F20.6) и 8-ми пациентам был поставлен диагноз шизоаффективного расстройства (F25). Средний возраст больных составил $46,9 \pm 14,1$ лет, средняя длительность заболевания – $18,2 \pm 11,4$ лет. Терапию традиционными антипсихотиками, включая сочетанную терапию двумя или более нейролептиками, получали 86 (83%) пациентов; терапию атипичными антипсихотиками, включая сочетанную, получали 6 (6%) больных; комбинированную терапию типичными и атипичными антипсихотиками получали 3 (3%) пациента; 9 (9%) пациентов не получали антипсихотической терапии.

3.2.2 Результаты. Международным симптоматическим критериям ремиссии соответствовало состояние 35% пациентов. Симптоматическим показателям клинико-функциональных критериев соответствовало состояние 65% больных, функциональным показателям – 67%. Совместно симптоматическим и функциональным критериям ремиссии соответствовало 56% пациентов (таблица 2).

Таблица 2. Распределение пациентов, достигших ремиссии, соответственно диагнозу по МКБ-10

Диагноз по МКБ-10	Количество Пациентов	Международные критерии ремиссии	Клинико-функциональные критерии		
			Клинические критерии	Функциональные критерии	Клинические и функциональные Критерии
F20.00	25 (100%)	0 (0%)	12 (48%)	14 (60.9%)	9 (36%)
F20.01	23 (100%)	16 (69.6%)	15 (65.2%)	11 (47.8%)	10 (43.5%)
F20.02	27 (100%)	5 (21.7%)	19 (70.4%)	19 (70.4%)	18 (66.7%)
F20.03	5 (100%)	4 (80%)	3 (60%)	5 (100%)	3 (60%)
F20.3	7 (100%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)	6 (85.7%)	4 (57.1%)
F20.5	6 (100%)	0 (0%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)
F20.6	3 (100%)	0 (0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)
F25	8 (100%)	8 (100%)	7 (87.5%)	8 (100%)	7 (87.5%)
Общее количество	104 (100%)	36 (35%)	68 (65%)	70 (67%)	58 (56%)

Анализ разработанных критериев ремиссии по сравнению с международными, согласно диагнозу по МКБ-10, выявил различную частоту соответствия им. Так, ни один пациент с непрерывным течением параноидной шизофрении не соответствовал международным критериям, в то время как клинико-функциональным критериям соответствовало 36% больных. С другой стороны, состояние у 69,6% больных с эпизодическим течением и нарастающим дефектом параноидной шизофрении соответствовало международным симптоматическим критериям, и только у 43,5% – клинико-функциональным критериям. Более того, 100% пациентов с диагнозами ремиттирующего течения параноидной шизофрении и шизоаффективного расстройства удовлетворяли международным критериям, и только 60% и 87,5% больных, соответственно, достигли дифференцированных критериев.

4. Обсуждение

Шизофрения характеризуется значительной гетерогенностью психопатологической симптоматики, и в период ремиссии не возможно игнорировать различные клинические типы и варианты течения заболевания. Так, состояние большинства пациентов с грубо прогредиентными формами шизофрении не достигло предложенного симптоматического уровня международных критериев, несмотря на адекватную антипсихотическую терапию и длительную стабильность состояния. Перевод стабильных амбулаторных больных на монотерапию пролонгированным атипичным антипсихотиком ассоциировался с большей редукцией симптоматики и более значительным улучшением социального функционирования по сравнению

со стандартной антипсихотической терапией в ПНД, однако, состояние только 20% пациентов в конце 12 месяцев терапии РГД соответствовало международным критериям ремиссии.

Анализ клинических типов ремиссий с точки зрения трехфакторной модели показал, что психопатологическая симптоматика в период ремиссии не исчерпывается предложенными 8 симптомами и требуется дифференцированный подход к оценке ремиссии согласно форме и типу течения шизофрении.

Основываясь на результатах, полученных в рамках популяционного и фармакотерапевтического этапов исследования, были сформулированы стандартизированные клинико-функциональные критерии ремиссии при шизофрении согласно диагнозу по МКБ-10.

Валидизация разработанных клинико-функциональных критериев ремиссии с помощью реанализа баз данных популяционного и фармакотерапевтического исследований, а также на независимой популяции амбулаторных больных шизофренией показала, что они охватывают больший процент стабильных состояний по сравнению с международными, что более полно согласуется с отечественным подходом к определению и типологии ремиссий при шизофрении. Кроме того, стандартизированные клинико-функциональные критерии дифференцированно учитывают возможность достижения ремиссии при различных вариантах диагноза по МКБ-10 и являются более строгим интегративным стандартом оценки состояния и эффекта проводимой терапии, акцентируя внимание врачей-психиатров на психопатологической симптоматике актуальной в этот период заболевания, а также социальном и повседневном функционировании пациентов.

Литература:

1. Зеневич Г.В. Ремиссии при шизофрении. – Л.: Медицина, 1964. – 216 с.
2. Коцобинский А.П., Скорик А.И., Аксенова И.О., Шейнина Н.С., Зайцев В.В. Шизофрения: уязвимость – стресс – диатез – заболевание. – СПб.: Гиппократ+, 2004. – С. 88–109.
3. Мелехов Д.Е. Клинические основы прогноза трудоспособности при шизофрении. М.: Медгиз, 1963. – 198 с.
4. Морозов В.М., Тарасов Ю. К. Некоторые типы спонтанной ремиссии при шизофрении. Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1951. – № 4. – С. 44–47.
5. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств // М.: Новый цвет, 2001. – 237 с.
6. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Дедюрина Ю.М., Ушаков Ю.В., Цукарзи Э.Э. Валидизация международных критериев на популяции амбулаторных больных // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 5. – С. 71–75.
7. Потапов А.В. Стандартизированные клинико-функциональные критерии терапевтической ремиссии при шизофрении (популяционное, фармакоэпидемиологическое и фармакотерапевтическое исследование) // Автореф. дис. ... канд. мед. наук: М., 2010. – 24 с.
8. Потапов А.В., Дедюрина Ю.М., Ушаков Ю.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Ремиссии при шизофрении: результаты популяционного и фармакотерапевтического исследования // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т. 20. – Вып. 3. – С. 5–12.
9. Серейский М.Я. К вопросу о методике учета терапевтической эффективности при лечении психических заболеваний // Труды Ин-та им. П.Б. Ганнушкина, в. 4. – М., 1939. – С. 9–25.
10. Смуглевич А.Б., Андрищенко А.В., Бескова Д.А. Проблема ремиссий при шизофрении: клинико-эпидемиологическое исследование // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2007. – Вып. 5. – С. 4–15.
11. Смуглевич А.Б., Козырев В.Н., Дубницкая Э.Б., Дробижев М.Ю. Критерии эффективности терапии шизофрении // Метод. Рекомендации, – М., 2006. – 26 с.
12. Andreasen N.C., Carpenter W.T.Jr., Kane J.M. et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus // Am. J. Psychiatry. – 2005. – Vol. 162. – P. 441–449.
13. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Forth Edition, Text Revision. Washington DC. – American Psychiatric Association. – 1994.
14. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // Schizophr. Bull. – 1987. – Vol. 13. – P. 261–276.
15. Kay S.R., Sevy S. Pyramidal model of schizophrenia // Schizophr. Bull. – 1990. – Vol. 16. – P. 236–240.
16. Liddle P.F., Barnes T.R.E., Morris D., Haque S. Three syndromes in chronic schizophrenia // Br. J. Psychiatry. – 1989. – Vol. 155. – Suppl. 7. – P. 119–122.
17. Lindenmayer J.-P., Grochowski S., Hyman R.B. Five factor model of schizophrenia: Replication across samples // Schizophr. Res. – 1995. – Vol. 14. – P. 229–234.
18. Morosini P.L., Magliano L., Brambilla L., Ugolini S., Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 2000. – Vol. 101. – P. 323–329.
19. Potapov A., Dedurina U., Tsukarzi E., Mosolov S.N. Population study of remission rate in an outpatient psychiatry service in Moscow // European Neuropsychopharmacology. – 2009. – Vol. 19. – Suppl. 2. – P. 152–153.
20. Potapov A.V., Tsukarzi E.E., Mosolov S.N. Remission in schizophrenia: results of population and pharmacotherapeutic studies of schizophrenic outpatients // Schizophrenia Research. – 2010. – Vol. 117. – Nos. 2–3. – P. 495–496.

Этиопатогенетические аспекты метаболических расстройств у психически больных при терапии атипичными антипсихотическими препаратами (обзор литературы)

Василенко Л.М., Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В.

ФГУ «МНИИП» Минздравсоцразвития РФ, Москва, ул. Потешная, 3

РЕЗЮМЕ: Обзор посвящен одной из актуальных тем в психиатрии – метаболическим расстройствам у психически больных в процессе терапии атипичными антипсихотическими препаратами. Представлены основные этиопатогенетические механизмы данных нарушений. Показана взаимосвязь метаболических нарушений с нейролептической терапией у больных с расстройствами шизофренического спектра. Рассмотрены ведущие гипотезы метаболических расстройств (рецепторная; гормональная; генетическая).

Ключевые слова: шизофрения, метаболизм, серотонин, гистамин, инсулинорезистентность, гипергликемия, инсулин независимый сахарный диабет, дислипидемия, лептин, адипонектин, ФНО, пептиды.

Изучение различных аспектов терапии у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра является одной из актуальных задач психиатрии. Применение нового поколения нейролептиков, так называемых атипичных антипсихотиков (АА), вывело метаболические расстройства на первый план среди ведущих побочных эффектов при проведении антипсихотической терапии у указанных больных [2,9,13,23].

В зарубежной научной литературе последних лет описываются различные нейроэндокринные дисфункции (НЭД), среди которых большое место занимают метаболические расстройства разной структуры и степени выраженности [12,25,58,84]. Доля пациентов с избыточной массой тела на фоне приема этих препаратов варьирует в пределах от 40 до 62%. К примеру, в эпидемиологических исследованиях показано наличие ожирения у 40-80% лиц с диагнозом шизофрения, принимающих АА, что в два раза выше, чем при лечении классическими нейролептиками [25,12].

По мнению ряда авторов, изменения метаболизма у больных при применении АА могут проявляться субклинически и регистрироваться только при проведении параклинических (повышения уровней липидов, глюкозы, различных гормональных показателей в сыворотке крови), антропометрических (повышение массы тела, не достигающей до степени ожирения) и физикальных (периодические подъемы артериального давления) исследований. Такие нарушения можно назвать метаболическими сдвигами доклинического уровня [23]. Ранее в литературе описывались отдельные клинические признаки нейролептических метаболических расстройств (НМР) у психически больных. Современные исследования чаще указывают на сочетание нескольких клинических признаков НМР, которые объединяются в синдром, получивший

название метаболического (по версии IDF 2005) [12]. Ряд авторов полагает, что негативные симптомы у больных шизофренией могут способствовать ограничению физической и социальной активности, нездоровому рациону питания с систематическим переизбытком, что естественным образом способствует увеличению массы тела и развитию соматических болезней [41].

Распространенность НМР у лиц с шизофренией среди взрослого населения США составляет 42,6% у мужчин и 48,5% у женщин и значительно превышает показатели в популяции [41,74].

Клиническая значимость данных нарушений, объединенных рамками метаболического синдрома (МС), заключается в том, что они могут значительно ухудшать качество жизни пациентов, формируя развитие и прогрессирование соматических заболеваний [70,99]. Самыми серьезными из них являются гипертоническая болезнь, ИБС, атеросклероз, сахарный диабет. Известно, что продолжительность жизни больных шизофренией сокращается в среднем на 20% по сравнению с общей популяцией [39,45]. Сердечно-сосудистые заболевания, которые у психически больных являются следствием НМР, по оценке ВОЗ, занимают первое место в мире среди причин смертности населения. Более 60% смертельных случаев у больных с психозами вызываются сердечно-сосудистой патологией, что в 2 раза выше по сравнению с популяцией в целом [38]. Другой фактор, требующий внимания к данной проблеме, это то, что метаболические расстройства зачастую служат поводом для отказа пациента от лечения эффективными для стабилизации его психического состояния препаратами [18]. С целью подбора адекватной метаболической коррекционной терапии, для улучшения соматического здоровья и качества жизни больных, соблюдения ими приверженности назначенной

антипсихотической терапии весьма актуальным является изучение совокупности этиопатогенетических механизмов НМР.

Этиология НМР у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра

Как показывают многочисленные исследования, этиология НМР у психически больных имеет многофакторную природу. Сюда можно отнести фармакологические, нозологические, биологические, генетические, психо-социальные и другие факторы, активно участвующие в формировании метаболических нарушений у лиц данной категории. Однако среди ученых сложилось единое мнение, что прием нейролептиков, в частности АА, является ведущей причиной формирования МР у психически больных [10, 11, 13, 19, 25, 30, 34].

Нейролептическая природа МР отражена в большинстве научных исследованиях. Так, в ряде работ указывается на прямую связь между началом терапии АА и возникновением МР [12, 25, 34, 37]. Авторы описывают хронологические особенности МР: сроки появления, нарастания, наибольшей интенсивности и редукции симптоматики МР на фоне приема различных АА.

С целью уточнения этиопатогенетических механизмов формирования метаболических расстройств необходимо обратиться к области нейробиологии, которая активно развивается в последние 10-15 лет. ЦНС является главным регулятором энергетического баланса в организме (прием пищи – расход энергии), и ключевая роль в этом процессе принадлежит гипоталамусу. В конце 80-х годов XX века были выделены центры голода и центры насыщения, расположенные в вентро-латеральных и вентро-медиальных ядрах подбурья. Современные исследования расширили топографию представительства регуляции пищевого поведения в ЦНС [4, 15]. Сюда относят аркуатное ядро, паравентральные ядра, кортикальную часть лимбической системы, куда входят гиппокамп, поясная извилина, инфраорбитальная область, а также миндалина и ядро солитарного тракта. Эти зоны являются местом синтеза и рецепции различных орексигенных и анорексигенных факторов, имеют афферентные и эфферентные связи. Системы, контролирующие потребление и расход энергии, подразделяются на анаболическую и катаболическую. Каждая система включает в себя разные типы нейронов, способных контролировать потребление и расход энергии в организме и поддерживать гомеостаз. Гипоталамические нейроны высвобождают различные биологически активные вещества (БАВ), включая нейропептид Y, меланостимулирующий гормон, кортикотропин, тиреотропин, серотонин, эндоканнабиноиды, кокаин-амфетамин-регулирующий фактор и др. [21, 83]. На активность данных систем влияют краткосрочные и долгосрочные сигналы, сообщаемые о запасах и тратах энергии. Например, лептин и инсулин ассоциируются с долгосрочными, а гистамин, холецистокинин, глюкагон – с краткосрочными сигналами, отвечающими за чувство голода и насыщения [21].

Установлено, что основным патогенетическим механизмом НМР у психически больных является блокада АА ряда нейромедиаторных рецепторов, в частности, серотониновых (5НТ), дофаминовых (ДА), гистаминовых (Н1), адреналиновых (А), ацетилхолиновых (АХ) и др. [8, 58, 71, 72]. Как утверждает Ван К., на основании проведенного им исследования, механизм прибавки массы тела у больных, получающих АА, напрямую связан с блокадой серотониновых, дофаминовых и гистаминовых рецепторов [37].

Активное участие серотониновой системы в развитии МР (ожирение, сахарный диабет) показано в ряде экспериментальных и клинических исследований. Как известно, серотонин является мощным фактором насыщения и играет важную роль в формировании энергетического гомеостаза [20, 50, 71]. Около 90% серотонина синтезируется и накапливается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Он является важным регулятором кишечной моторики, сильным стимулятором гладкой мускулатуры. Серотонин регулирует периферический симпатический термогенез, тем самым участвуя в регуляции расхода энергии организмом [3]. Доказано, что блокада АА 5НТ-рецепторов неизбежно приводит к увеличению массы тела и способствует гипергликемии. Ряд исследований указывают на разноплановый характер блокады двух подтипов серотониновых рецепторов: 5НТ2а и 5НТ1а. Как показали недавние исследования, блокада атипичными нейролептиками 5НТ2а-рецепторов непосредственно путем снижения чувствительности гипоталамических нейронов насыщения приводит у психически больных к переяданию и набору массы тела [71], а опосредованно – к состоянию инсулинорезистентности (ИР) за счет накопления в организме висцеральной жировой ткани. Другие параллельно проводимые исследования подтверждают, что блокада 5НТ1а-рецепторов ответственна за снижение в крови уровня инсулина и формирования состояния гипергликемии [44, 76].

Данные результаты, подтвержденные многими учеными, позволили сформировать общее мнение о том, что разнообразие проявлений НМР с преобладанием увеличения массы тела или гипергликемии (ГГ) у больных на фоне приема АА может служить доказательством выборочной блокады одного из двух подтипов серотониновых рецепторов. Авторы также утверждают, что одновременная блокада 5НТ2а- и 5НТ1а-рецепторов может способствовать развитию клинической картины НМР, включающей нейролептическую ожирение, ГГ или сахарный диабет, триглицеридемию и др. [98].

Многие современные исследования касаются способности АА связывать Н₁-рецепторы, что может приводить к повышению массы тела у пациентов. Исследования, проведенные в последние 5 лет, выявляют четкие корреляции между степенью блокады Н₁-рецепторов атипичными и типичными нейролептиками с антигистаминной активностью и величиной прибавки массы тела. К примеру, представители АА клозапин, оланзапин, обладающие высоким сродством к Н₁-рецепторам, дают наибольшую прибавку массы тела [52, 69, 77, 92]. Напротив, зипразидон, сертиндол имеют низкое сродство к Н₁-рецепторам и соответственно дают наименьшее увеличение массы тела [25, 26, 66].

Выраженной способностью блокады дофаминовых D₂ рецепторов обладает рisperидон. Кроме основного побочного эффекта – гиперпролактинемии, этот препарат способен увеличивать массу тела у части пациентов [11, 43, 81]. Однако, как отмечено в ряде работ, само по себе повышение пролактина может способствовать увеличению массы тела – непосредственно за счет снижения чувствительности тканей к инсулину и опосредованно за счет нарушения соотношения уровня андрогенов и эстрогенов, формируя состояние гиперандрогении у женщин и гипоандрогении у мужчин [29].

В формировании гипергликемии принимает участие множество факторов, но лидирующим среди них является блокада серотониновых рецепторов. Параллельно проводимые исследования подтверждают, что блокада 5HT_{1a} ответственна непосредственно за снижение в крови уровня инсулина и формирование состояния ГГ [76, 97]. По мнению ученых, механизм формирования гипергликемии у пациентов на фоне приема АА имеет 2 пути развития. Первый связан с нарушением обмена серотонина у лиц с нормальной массой тела. Основную роль здесь играет прямое подавление β-клеток поджелудочной железы посредством блокады 5HT-1a-рецепторов, что приводит к снижению секреции инсулина и ГГ [82, 96]. Второй путь приводит к гипергликемии опосредовано через накопление висцеральной жировой ткани, которая в свою очередь способствует ИР [40, 51, 56, 67, 79].

Wirshing D.A. (1999) в своих работах отмечал, что оланзапин и клозапин оказывают негативное влияние на обмен серотонина и тем самым способствуют развитию ГГ посредством формирования резистентности к инсулину. Авторы выдвинули гипотезу, согласно которой гистаминовый и серотониновый антагонизм могут снижать ответ β-клеток поджелудочной железы, вызывать ИР и затруднять утилизацию глюкозы. Данные механизмы развития ГГ подтверждаются проведенными клиническими исследованиями, в которых было выявлено достоверное нарушение теста толерантности к глюкозе у больных с шизофренией на фоне приема таких АА, как клозапин и оланзапин по сравнению с контрольной группой и группой лиц, принимающих типичные нейролептики [75].

Wozniak K.M. et al. (1991) и Lindermayer et al. (2001) в своих работах показали, что ГГ зависит от дозы АА и может исчезать на фоне отмены АА, вновь появляясь с возобновлением терапии. Такая хронологическая зависимость отражает блокирующее влияние антипсихотиков на 5HT-рецепторы и уровень инсулина в крови. Авторы предложили следующие механизмы развития ГГ: 1 – уменьшение чувствительности и увеличение резистентности тканей к инсулину; 2 – блокада серотониновых рецепторов 1 и 2 типа; 3 – гиперинсулинемия, связанная с висцеральным ожирением. Они отнесли к факторам риска сахарный диабет и артериальную гипертензию у родственников первой линии. По мнению другой группы исследователей, среди механизмов развития ИНСД первое место занимает повреждение β-клеток поджелудочной железы, увеличение массы тела, сдвиги в регуляции симпатической нервной системы, приводящие к состоянию инсулинорезистентности [цит. по 12].

Определенную роль в развитии ИНСД играет влияние АА на дофаминовые рецепторы, приводящее к дисбалансу дофамина, что стимулирует секрецию инсулина за счет β-адренергического медиаторного механизма [17]. Представляет интерес результат исследований у больных с первым эпизодом шизофрении (ПЭШ), где отмечался более высокий уровень инсулина и резистентность к инсулину по сравнению с группой контроля [91]. Интерес представляют сведения Dawn A.I. (1997) о клозапин-ассоциированном диабете (8 из 9 случаев), а также предрасположенности к ИНСД лиц афро-американской расы (7 случаев из 9), семейной предрасположенности, наличие компенсированного ИНСД [44].

Кроме основной, фармакологической причины развития ИР, существует целый ряд дополнительных патогенных факторов, которые могут влиять на обмен веществ, еще до начала психотерапии, а также возникать у пациентов в процессе ее применения. Многочисленные генетические исследования последнего десятилетия показали наличие генетических мутаций различного уровня, предрасполагающих к метаболическим расстройствам.

Изучение факторов наследственности подтверждает генетическую обусловленность 70% массы тела человека [99]. В связи с этим детальное изучение генетических особенностей, участвующих в развитии основных проявлений ИР, актуально как у представителей общей популяции, так и у психически больных. Наличие генетического дефекта может проявляться при получении пациентами нейролептической терапии и вызывать у генетически уязвимых лиц ИР [18]. Фундаментальные работы по генетике и эндокринологии последнего десятилетия доказали, что истоки происхождения ИР как основного звена ИР чаще имеют генетическую природу, в частности, молекулярные дефекты рецепторного поля. Генетические мутации, вызывающие ожирение и гипергликемию, находятся в генах, кодирующих белки сигнальной системы, отвечающей за регуляцию количества энергии, запасаемой организмом в виде жира [28,61,65]. Изучение генетических факторов снижения чувствительности тканей к инсулину показало мутации генов субстрата инсулинового рецептора (СИР-1), которые приводят к поломкам 3-х уровней рецепции. Для пререцепторного уровня характерно образование аномальных молекул инсулина. Для собственно рецепторного – уменьшение количества инсулиновых рецепторов, появление аномальных форм рецепторов-приемников инсулинового сигнала. Пострецепторный уровень генетических поломок включает в себя дефекты передачи (транспорта) инсулинового сигнала [28, 49, 65].

Как показано в ряде исследований, в развитии ИР также могут принимать участие множество биологически активных субстанций – адипоцитоклинов, имеющих генетические дефекты. К ним относятся фактор некроза опухоли (ФНО-α), гормончувствительная липаза, транспортные инсулиновые белки, трансформирующий фактор роста (ТФР-β), интерлейкины 1,2,6, адипсин, резистин, лептин, ангиотензиноген, адипонектин, грелин и др. [64, 66, 88, 93].

Исследование генетических особенностей у психически больных, получающих АА, показало, что у лиц с повышенной массой тела имеет место отличие

генетической структуры серотонинергических, адренергических α - и ν -типа рецепторов по сравнению с пациентами, вес которых не изменился на фоне терапии АА [31]. Другие параллельно проводимые исследования также подтверждают, что генетический полиморфизм по ряду рецепторов, таких как 5HT2a, 5HT1a, D2, D3, H1, и лептина, играет важную роль в формировании у пациентов МР в процессе нейролептической терапии [80, 100]. Анализ представленных выше исследований, показал, что полиморфизм генов 5HT2a, H₁, H₂ и активности лептина существует у пациентов как с высоким, так и с низким риском развития МР, в т. ч., нейролептического ожирения.

Патогенетические механизмы МР у психически больных сложные и многофакторны. Клиническая картина и динамика МР зависят не только от выбора антипсихотика, но и от соотношения модифицирующих факторов предрасположенности и внешней среды. В литературе, касающейся побочных эффектов АА, отмечаются различные факторы, способствующие поддержанию и прогрессированию МР [9, 13, 24]. Сюда относятся нозологический и клинико-демографический показатели, условия микросреды, социально-экономические факторы и др. Ряд исследователей предполагают, что высокий уровень висцерального ожирения может быть проявлением самого психического заболевания. Хотя степень тяжести ожирения у больных шизофренией сравнима с популяцией в целом, количество висцерального жира у психически больных, не принимающих антипсихотики, в 3-4 раза выше, чем у представителей контрольной группы. Те же исследователи не обнаружили достоверной разницы в особенностях жирового обмена и типе жировых отложений между больными, никогда не принимавшими АА, и пациентами, которым была отменена антипсихотическая терапия на момент исследования [91].

Проведенный нами анализ литературы выявил ряд клинико-демографических факторов и особенностей, сопутствующих развитию МР у психически больных, принимающих АА. Большинство авторов в своих исследованиях отмечают изменение образа жизни пациентов, условий микросреды и течения основного заболевания. Сюда также относят стойкое увеличение аппетита и потребления пищи, седативный эффект нейролептиков, гиподинамию [25, 30]. Как показали специально проведенные исследования, выраженный седативный эффект антипсихотиков ассоциируется с резким снижением повседневной двигательной активности и утилизации калорий [95]. Снижению физической активности также способствуют частые госпитализации, невозможность трудоустройства, социальная изоляция, вынужденное пребывание дома [13,57]. Наши исследования также касались изучения различных, сопутствующих метаболическим расстройствам факторов. Результаты выявили нарушения пищевого поведения у лиц, получающих оланзапин. Статистически значимыми оказались следующие признаки: повышение аппетита, переедание в вечернее время, традиционное обильное питание в семье, тучность близких родственников и т.д. [3, 12]. Полученные результаты совпадают с данными литературы.

Некоторые авторы выделяют ряд факторов риска МР, таких как избыточный вес до начала терапии,

резкое его увеличение на фоне приема АА, диагноз шизофрении, наличие соматических заболеваний, наследственная отягощенность по ожирению и сахарному диабету [цит. по 12]. Отчетливые корреляции существуют между риском развития сахарного диабета и пожилым возрастом как в общей популяции, так и у больных шизофренией [46]. Ряд авторов отмечают большую частоту встречаемости МР у женщин, в частности, ожирения, на фоне нейролептической терапии по сравнению с мужчинами [цит. по 12].

Научный интерес представляет клинико-катамнестическое исследование 38 тысяч пациентов с психическими расстройствами, по данным медицинских архивов государственных ветеранских учреждений США [55]. Проведенный анализ выявил связь между приемом АА и развитием сахарного диабета, а также факторы риска, способствующие диабету у больных шизофренией. Установлено, что пациенты с диагнозом сахарный диабет, принимающие АА, были достоверно моложе по возрасту, чаще имели женский пол и меньший финансовый доход, чем лица с сахарным диабетом, получающие типичные нейролептики. Сделан вывод, что прием АА молодыми пациентами (до 40 лет) с шизофренией является значимым фактором ускорения развития сахарного диабета. В старших возрастных группах больных шизофренией (39-69 лет), принимающих АА, наиболее важным фактором риска коморбидного сахарного диабета является возраст пациента. На отчетливую связь сахарного диабета с возрастом указывают также результаты исследования, где было установлено, что у больных шизофренией, принимающих АА, риск возникновения сахарного диабета пропорционален возрасту пациента [73].

Согласно современным представлениям, одним из основных патогенетических механизмов всех проявлений метаболического синдрома является первичная инсулинорезистентность и сопутствующая системная гиперинсулинемия как в общей популяции, так и у психически больных. Инсулинорезистентность (ИР) – это снижение реакции инсулин-чувствительных тканей к инсулину при его достаточной концентрации в крови. Гиперинсулинемия, с одной стороны, является компенсаторной, то есть необходимой для преодоления состояния ИР и поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки, с другой – патологической, способствующей возникновению и развитию метаболических и в дальнейшем органических нарушений, приводящих к сахарному диабету, гипертонической болезни, атеросклерозу, ИБС [5, 6].

Причины появления и формирования ИР активно обсуждаются в научной литературе последних лет. Важная роль в развитии ИР, по мнению большинства исследователей, принадлежит висцеральной жировой ткани [6,59]. Согласно принятым критериям ВОЗ 1999 г., доля висцерального жира определяется по индексу соотношение объема талии к объему бедер (СТБ): СТБ >0,9 у мужчин и 0,88 у женщин соответствует абдоминальному ожирению. Результаты современных исследований установили, что висцеральные адипоциты имеют высокую плотность кортикостероидных, андрогенных, эстрогеновых и β_2 -адренорецепторов и низкую плотность α_2 -адренорецепторов и инсулиновых рецепторов. Учитывая высокую рецепторную чувствительность висцераль-

ной жировой ткани к катехоламинам (КХ), глюкокортикоидам (ГК) и андрогенам, становится понятным избыточное накопление их в висцеральной жировой ткани и, как следствие данного процесса, дальнейшее отложение висцерального жира [15]. Центральные адипоциты намного крупнее периферических, и в них содержится большое количество различных биологически активных веществ, ферментов и гормонов, которые обеспечивают массивное расщепление жиров до состояния свободных жирных кислот. Такой активный липолиз в висцеральных адипоцитах под влиянием КХ, ГК и других цитокинов приводит к высвобождению в кровотоке большого количества свободных жирных кислот (СЖК). Висцеральная жировая ткань соединена с печеную системой портовых сосудов, и поступающие в печень СЖК могут нарушать печеночный метаболизм несколькими способами. Согласно теории Рандле, избыток СЖК, во-первых, препятствует связыванию инсулина гепатоцитами, таким образом замедляя его метаболизм в печени; во-вторых, подавляет тормозящее влияние инсулина на неогликогенез в печени, тем самым увеличивая продукцию печенью глюкозы и, в-третьих, тормозит проведение сигналов инсулина в мышечной ткани для утилизации глюкозы мышечными клетками, конкурируя в цикле глюкоза-СЖК. Перечисленные механизмы способствуют развитию гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии [15, 35, 36].

Нейроэндокринологические исследования последних лет показали, что СЖК, циркулирующие в крови в большом количестве, подавляют также активность гормона роста (ГР) по следующему механизму: СЖК проникают через плазматическую мембрану соматотрофа, секреторирующего ГР, и нарушают функции мембранных транспортных белков по доставке синтезированного ГР. Адипоциты также секреторируют в большом количестве инсулиноподобный фактор роста (ИПФР), который, не оказывая прямого негативного влияния на метаболизм инсулина, подавляет секрецию ГР. Общеизвестно, что ГР обладает модулирующим действием на жировой обмен и мощным липолитическим эффектом, снижая массу тела через ряд механизмов. Так, ГР активизирует гормончувствительную липазу, способствующую мобилизации жира в качестве источника энергии, подавляет активность липопротеиновой липазы, стимулирующей отложение СЖК в адипоцитах, повышает скорость обмена веществ за счет увеличения выработки трийодтиронина [74,78]. Гиперинсулинемия, возникающая в ответ на стимуляцию релизинг-фактором ГР, также способна снижать секрецию ГР. Изложенные выше результаты проведенных исследований показывают, что снижение секреции ГР неизменно способствует нарушению жирового и углеводного обмена [63].

Открытия последних лет подтверждают, что в формировании ИР принимают активное участие ряд дополнительных патогенетических факторов. Фактор некроза опухоли – альфа (ФНО- α) рассматривают в качестве медиатора ИР, так как у лиц с ожирением висцеральные адипоциты секреторируют большое количество ФНО- α , то есть экспрессия ФНО- α наиболее всего выражена в висцеральной жировой ткани [64,66,88]. Ряд авторов отводят ФНО- α роль координатора функциональных связей между жировой тканью, инсулин-чувствительными органами: печень,

мышцы [87]. Доказано, что ФНО- α стимулирует липолиз в жировой ткани с высвобождением СЖК, снижает активность тирозинкиназы-субстрата инсулинового рецептора и тормозит высвобождение внутриклеточных переносчиков глюкозы в мышцы, способствуя ИР и ГГ [7, 22, 53]. Изложенное выше подтверждается более современными исследованиями, авторы которых обнаружили прямую корреляцию между полиморфизмом генов ФНО- α и повышением массы тела у больных с резистентной формой шизофрении на фоне лечения клозапином. [64,68,87,88]

Участие лептина и грелина в регуляции жирового обмена отмечается многими авторами [14, 16, 42, 48, 60, 80, 83, 100]. Грелин отвечает за повышение аппетита и поддержание энергетического баланса в организме. Лептин изучен более широко. Его основная функция – обеспечение баланса между запасами жира, его расходом и пищевым поведением. В норме в процессе приема пищи лептин, высвобождаясь из жировых клеток, посылает в мозг сигнал о пищевом насыщении. Синтез лептина стимулируется инсулином и глюкогоноподобным пептидом 11. Рецепция лептина осуществляется вентро-медиальными ядрами гипоталамуса. Лептин посылает тормозные сигналы, адресованные гипоталамическим вентро-латеральным центрам голода, в которых уменьшается продукция нейропептида Y, стимулирующего аппетит. Доказано, что лептин в большей степени экспрессируется в подкожно-жировой клетчатке. При висцеральном типе ожирения, которое чаще всего развивается у психически больных на фоне лечения АА, его представительство невелико. Поэтому при висцеральном ожирении его выделяется мало и он не способен оказывать модулирующее влияние на пищевое поведение, участвовать в энергообмене, стимулировать сжигание жиров [14, 42, 48, 60, 62]. В работах последнего времени, изучающих механизмы нарушений рецепции лептина в ЦНС (лептинорезистентность) особая роль отводится гиперактивности симпатической нервной системы. В данных исследования было показано, что у психически больных на фоне приема АА блокада адренорецепторов нейролептиками усиливает ЛР [85, 86]. В ряде работ того же направления прослежена четкая корреляция между повышенной продукцией лептина, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью [60].

Гипергликемия рассматривается многими учеными как следствие висцерального ожирения и может быть опосредована нарушением секреции лептина, грелина, с-пептида, инсулина, а также ряда нейропептидов и других гормонов. Научный интерес представляет сделанный группой американских ученых обзор данных с 1999 по 2007 гг. о динамике уровней лептина, грелина, других БАВ у больных шизофренией и шизоаффективными психозами, принимающих монотерапию одним из АА. У пациентов были выявлены достоверно повышенные уровни лептина и грелина по сравнению со здоровыми добровольцами. Доказано, что величина показателя лептина зависела от веса тела пациента, но не от прямого воздействия АА. Был сделан вывод о том, что лептин и грелин могут играть роль предикторов ИР у больных в процессе терапии АА [16]. Другое исследование касалось влияния рисперидона на углеводный и липидный обмен у больных шизофренией. Было выявлено, что

содержание у них в крови лептина, грелина, глюкозы, пролактина, триглицеридов было значительно выше по сравнению со здоровыми добровольцами. При высоком клиническом эффекте рисперидона и хорошей социальной адаптации больных у них наблюдался побочный биохимический эффект, выразившийся в высоком уровне грелина, который значительно влиял на аппетит, повышал массу тела и способствовал развитию МН [73].

Адипонектин (АДН) – один из биохимических участников метаболизма глюкозы. В отличие от лептина он играет в углеводном обмене протективную роль. К примеру, АДН улучшает эффекты инсулина в периферической мышечной ткани, повышает тонус сосудов, снижает уровень триглицеридов в крови. Высокий уровень АДН – показатель адекватной чувствительности организма к инсулину, поэтому он может служить индикатором инсулинорезистентности и клинико-лабораторных показателей МР [94]. Исследование, проведенное группой ученых, обнаружило в крови у психически больных с повышенной массой тела, индуцированных АА, низкие уровни АДН. Этот показатель не зависел от возраста и ИМТ, но коррелировал с повышенным риском развития МР [27]. Другое исследование подтверждает участие АДН в развитии МР у больных шизофренией на фоне приема АА. Авторы доказали наличие отрицательной корреляции между уровнем АДН и ИМТ у больных шизофренией, получающих АА. Было показано, что в группе лиц, соответствующих критериям метаболического синдрома, имеющих высокий уровень глюкозы в крови, уровень АДН был достоверно ниже, чем в группе пациентов, не соответствующих критериям МР и имеющих нормальный гликемический профиль [54].

Система эндоканнабиноидов принимает активное участие в регуляции жирового обмена и играет определенную роль в наборе массы тела, индуцированной АА. Большое представительство каннабиноидных ре-

цепторов (КНР-1) сконцентрировано в области гипоталамуса. Они связаны с центрами голода и насыщения, лишь незначительное их представительство имеется на периферии в ЖКТ. Исследования, проведенные в клиниках Канады и Италии, показали связь между увеличением массы тела больных в процессе терапии АА и полиморфизмом генов КНР-1. Так, принимающие монотерапию одним из АА больные шизофренией, которые являются носителями определенных аллелей (Т, FAAT), имеют предрасположенность к набору массы тела до 7 % и более [90].

Недавно открытый пептид УУЗ-36 выполняет функцию гормона, регулирующего аппетит. Передавая аркуатным ядрам гипоталамуса сигнал о насыщении организма, УУЗ-36 уменьшает тем самым потребление пищи [32,89]. В отечественном исследовании показано, что анорексигенный пептид УУЗ-36 вырабатывается в большом количестве при ожирении, сенсibiliзируя ГНС и способствуя повышенной секреции кортизола и низкой секреции серотонина. Эти результаты противоречат зарубежным данным, утверждающим, что ожирение коррелирует с низким уровнем в крови УУЗ-36 [21, 33].

Интерлейкин-6 является фактором, ингибирующим метаболические эффекты инсулина, тем самым способствуя ГИ и ИР. Продукция интерлейкина-6 жировой тканью повышена у пациентов с ожирением [47]. У психически больных подобные исследования не проводились.

Проведенный анализ данных литературы позволяет сделать вывод, что нарушения метаболизма у психически больных имеют мультифакторную природу, включающую соотношение множества факторов, таких как генетические, конституциональные, гормональные, нозологические, поведенческие, социокультуральные и т.д. При этом применение атипичных антипсихотиков является одним из основных этиологических факторов развития НМР.

Список литературы

- Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., и соавт. Метаболический синдром // СПб: Изд-во СПбГМУ. – 1999. – 208 с.
- Буланов В.С., Горобец Л.Н. Побочные нейроэндокринные эффекты (НЭД) противоречивой терапии пролонгированным рисперидоном у женщин, больных параноидной шизофренией и шизоаффективным расстройством (ШАР) // Актуальные вопросы теоретической и клинической психоэндокринологии (сборник научных трудов). – М., 2007. – С. 128–135.
- Буланов В.С., Василенко Л.М. Метаболические расстройства, связанные терапией оланзапином, и методы их коррекции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2010. Том 8. №1. – С. 33.
- Бубнова М.Г. Ожирение: причины и механизмы нарастания массы тела, подходы и коррекции // Consilium medicum. 2005: 5: 23–46.
- Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // РМЖ. – 2001: 2 (9): 56–60.
- Бутрова С.А. От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета Consilium Medicum Том 5, № 9, 2003.
- Бутрова С.А. Терапия ожирения: влияние Орлистата (ксеникал) на кардиометаболические факторы риска // Ожирение и метаболизм. – 2008; 3: 1–4.
- Вакс В.В. Гиперпролактинемия: причины, клиника, диагностика и лечение. Ж-л «Consilium Medicum». – 2001. – Т. 3. – №11. – С. 516–524.
- Ванина Е., Подольская А., Седки К. и др. Изменения веса тела, связанные с психофармакотерапией // Метаболические побочные эффекты и осложнения психофармакотерапии (Прил. к ж. «Социальная и клиническая психиатрия»). – М., 2003. – С. 2–8.
- Василенко Л.М., Горобец Л.Н., Матростова М.И., Василенко В.В. Роль биологических и социальных факторов в формировании нейролептического ожирения // Взаимодействие специалистов в оказании помощи при психических расстройствах (Москва, 27–30 октября 2009 г.). – М.: Российское общество психиатров. – 2009. – С. 368–369.
- Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции у больных с шизофренией // Журн. Социальная и клиническая психиатрия. – 2005. – Т. 15, Вып. 1. – С. 89–99.
- Горобец Л.Н. // Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. – М.: Медпрактика – М. – 2007. – С. 60–80.
- Горобец Л.Н., Ермолаева Л.Г., Жмурина М.В. Проблемы увеличения веса и развития сахарного диабета при нейролептической терапии шизофрении // В сб. п/ред. проф. И.Я. Гуровича и д.м.н. А.Б. Шмуклера «Метаболические побочные эффекты и осложнения при психофармакотерапии» (Приложение к журналу «Социальная и клиническая психиатрия»). – М. – 2003. – С. 22–28.
- Данилова Л.И., Солнцева А.В., и соавт. // Мед. Панорама. – 2001. – № 2. – С. 16–21.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцева Т.И. Патогенетические аспекты ожирения // Ожирение и метаболизм. – 2004; 1; 3–9.
- Джин Н., Мейер М. Влияние терапии атипичными антипсихотиками на лептин, грелин, адипонектин // Schizophr. Res. – 2008. Mar. 100 (1–3): 70–85.
- Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. – СПб. – ЭЛБИ. – 2001. – 2 том. – 301 с.
- Масловский С.Ю., Козловский В.П. Оценка возможностей фармакологической коррекции вызванного антипсихотиками увеличения массы тела // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2008. – № 8. – С. 81–86.
- Незванов Н.Г., Мартынихин, и соавт. Факторы риска обменных нарушений у больных шизофренией // Психические расстройства в общей медицине [под редакцией А.Б. Смулевича]. – 2009. – № 3. С. 13–18.
- Пальцев М. А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии // «Медицина», 2006. С. 103–104.
- Романцева Т.И. Патогенетический подходы к лечению ожирения и сахарного диабета 2 типа. – 2008; 4: 2–10.
- Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром // Consilium medicum. – 2002; 4: 11: 557–592.
- Ястребов Д. И. Метаболические нарушения при терапии антипсихотическими препаратами: рекомендации по диагностике и подбору терапии (обзор литературы) // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 22.

24. Чу П., Вельх Р. Исследование метаболических эффектов антипсихотических средств у больных шизофренией. // Прил. к ж. «Социальная и клиническая психиатрия». – М., 2003. – С. 15–18.
25. Allison D.B., Mentor J.M., Heo M., Chandler L., Cappeller L., Cappeller J.C., Infant M., Weiden P. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis // *Am. J. Psychiatry*. – 1999. – 156 (11). – P. 1686–96.
26. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity / Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes // *Diabetes Care*, 2004, Vol. 27, p. 596–601.
27. Bai Y.M., Lin C.C., Chen J.Y. et al. Weight gain among patients on clozapine // *Psychiatr. Serv.*, 1999, vol. 50, p. 704–705.
28. Banin-Guillaume et al. // *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 2. № 50. – P. 304–312.
29. Baptista T. Body weight induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management // *Acta Psychiatr. Scand.*, 1999, vol. 100, p. 3–16.
30. Barnes T., et al. Critical analysis and comparison of the side-effect and safety profiles of the new antipsychotics // *Br. J. Psychiatry*. – 1999. Vol. 174, № 385. – P. 34–43.
31. Basile V.S., Masellis M., McIntyre R.S. et al. Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle // *J. Clin. Psychiatry*, 2001, vol. 62, suppl. 23, p. 45–66.
32. Batterham R.L., Cowley M.A. Gut hormone PYY (3–36) physiologically inhibits food intake // *Nature*. – 2002; 418: 650–654.
33. Batterham R.L., Cohen M.A., et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY 3–36. // *N. Engl. J. Med.* – 2003; 349: 941–948.
34. Bernstein J.G. Psychotropic drug induced weight gain mechanism and management // *Clin. Neuropharmacology*. – 1988. Vol. 11. – P. 194–206.
35. Boden G., Chen X., et al. Effects of free fatty acids on gluconeogenesis and autoregulation of glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes*. Apr; 50 (4): 810–6. 2001.
36. Boden G., Shulman G.I. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur. J. Clin. Invest.* Jun; 32 Suppl 3: 14–23.
37. Ban K. Weight gain associated with psychotropic drugs // *South. Med. J.* – 1989. – Vol. 82. – P. 611–617.
38. Brown S., Inskip H., Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia // *Br J Psychiatry*. 2000 Sep; 177: 212–7.
39. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: Implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(S7):4–18.
40. Chan J.C., Cockram C.S., et al. Drug-induced disorders of glucose metabolism: mechanisms and management // *Drug Saf.* – 1996. – Vol. 15. – P. 135–157.
41. Cohn, Prund home D., et al. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome // *Can. J. Psychiatry*. 2004; 49 (11): 753–760.
42. Correia M.L., Rahmoun K. // *Diabetes. Obes. Metab.* – 2006/ – Vol. 8, № 6 – 3. 603–610.
43. Crocford D., Fisher G., et al. Risperidone, weight gain, and bulimia nervosa. // *Can. J. Psychiatry*. – 1997. – Vol. 4. – P. 326–327.
44. Dawn A.I., TA Roper, JA Riley Diabetic ketoacidosis and clozapine. // *Am. J. Psychiatry*. 1997; 10: 493–495.
45. Dixon L., Postrado L., Delahanty J et al. The association of medical comorbidity in schizophrenia with poor physical and mental health. // *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1999, vol. 187, p. 496–502.
46. Dixon L., Weiden P., Delahanty J et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. // *Schizophr. Bull.*, 2000, vol. 26, p. 903–912.
47. Orazio N. // *Ann. Ital. Chir.* – 2005. – Vol. 5, № 76. – P. 413–416.
48. Dubinski A., Zdroiewicz Z. // *Hig. Med. Dosw.* – 2006. – Vol. 60. – P. 447–452.
49. Fabian E., Varga A. et al. // *Amer. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 94. – P. 652–655.
50. Gershon M.D. The enteric nervous system: a second brain. // *Hosp. Rract. (Minneapolis)*. 1999. Jul. 15: 34(7): 35–38, 41–42 passim.
51. Goldstein L.E., Henderson D.C. Atypical antipsychotic agents and diabetes mellitus // *Prim. Psychiatr.* – 2000. – Vol. 7. – P. 65–68.
52. Gupta S., Droney T., et al. Olanzapine: weight gain and therapeutic efficacy // *J. Clin. Psychopharmacology*. – 1999. – Vol. 19. – P. 273–274.
53. Guzder R.N., Gatling W. // *Diabetologia* / – 2006. – Vol. 49, № 11. – P. 49–55.
54. Hanssens L., et al. // *Schizophr. Res.* – 2008. Dec., 106 [2–3]: 308–14.
55. Harris M.I., Flegal K.M., et al. Prevalence of diabetes? Impaired fasting glucose tolerance in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 // *Diabetes Care* / – 1998. – Vol. 21. – P. 518–524.
56. Henderson D.C., Cagliero E., Gray C. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study // *Am. J. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157. – P. 975–981.
57. Henderson D.C. Clozapine: diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities. // *J. Clin. Psychiatry*, 2001, vol. 62, suppl. 23, p. 39–44.
58. Holden J., Holden U. Weight changes with schizophrenic psychosis drug therapy // *Psychosomatists*. 1970. Vol. 9. P. 551–561.
59. Kahn B.B., Flier J.S. Obesity and insulin resistance. // *J. Clin. Invest.* – 2000; 20:270–9.
60. Kellerer M., Lammers R., et al. Insulin inhibits leptin receptor signaling in HEK 293 cells at the level of janus kinase – 2: a potential mechanism resistance. // *Diabetologia*. Sep; 44(9): 1125–32. 2001.
61. Knouff C., Auwerx J. // *Endocrine reviews*. – 2005. – Vol. 25 № 6. – P. 899–918.
62. Koletsky R. J., Velliquette R. A. et al. // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2003. – № 1009. – P. 251–261.
63. Lanzi R., Luzi L., et al. Elevated insulin level contribute to the reduced growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in obese subjects. // *Metabolism* Sep; 48(9): 1152–6. 1999.
64. Lavoie J. L., Sigmund C. // *Endocrinology*. – 2003. – Vol. 144, № 6. – P. 2179–2183.
65. Lee C.H., Jilson P., et al. // *Endocrinology*. – 2003. – Vol. 144, № 6. – P. 2201–2207.
66. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N. Engl. J. Med*, 2005, Vol. 353, p.1209–1223.
67. Lindenmayer J–P., Nathan A–M., Smith R. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. // *J. Clin. Psychiatry*, 2001, vol. 62, suppl. 23, p. 30–38.
68. Liu Y–M., Moldes M., et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 6. – P. 2684–2689.
69. McIntyre R.S., Mancini D.A., Basile V.S. Mechanisms of antipsychotic-induced weight gain. // *J. Clin. Psychiatry*, 2001, vol. 62, suppl. 23, p. 23–29.
70. Meyer J.M. Cardiovascular illness and Hyperlipidemia in Patients with Schizophrenia // *Medical illness and Schizophrenia*. Washington, DC: American Psychiatric Press. Inc.: 2003: 53–80.
71. Meguid M.M., Fetissov S.O., Varma M. et al. Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. // *Nutrition*, 2000, vol. 16, p. 843–857.
72. Meltzer J.M. Adverse effects of the atypical antipsychotics // *J. Clin. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 59. – P. 17–22.
73. Murashita M., et al. // *Psychiatry. Clin. Neurosci.* – 2007; 61: 54–8.
74. Nam S.Y., Marcus C. Growth hormone and adipocyte function in obesity. *Horm. Res.* 53. Suppl 1: 87–97. 2000.
75. Newcomer J.W., Haupt D.W., Fucetola R. et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. // *Arch. Gen. Psychiatry*, 2002, vol. 59, p. 337–345.
76. Newcomer J.W., Fucetola R., et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment. Presented at the 38 th Annual Meeting of the American College Neuropsychopharmacology, Dec. 12–16, 1999, Acapulco, Mexico.
77. Newcomer J.W. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs*. 2005; 19 (suppl 1): 1–93.
78. Pombo M., Pombo C.M., et al. Regulation of growth hormone secretion by signals produced by the adipose tissue. // *J. Endocrinol. Invest.* 22 (5 Suppl): 22–6. 1999.
79. Popli A.P., Konicki P.E., et al. Clozapine and associated diabetes mellitus // *J. Clin. Psychiatry*. – 1997. – Vol. 58. – P. 108–111.
80. Reynolds G.P., Zhang X.B. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT2C receptor gene polymorphism // *Lancet*, 2002, Vol. 359, p. 2086–2087.
81. Sachs G. «Sanity versus sanity»: balancing the problem of weight gain and the benefits of psychotropic drugs // *Therapeutic Advances in Psychoses*. – 1999. – Vol. 7. – P. 5.
82. Saint-Mare T., Touraine J.L. Effects of metformin on insulin resistance and central adiposity in patient receiving effective protease inhibitor therapy. *AIDS*. – 1999. – Vol. 13. – P. 1000–1002.
83. Sahu A. Minireview: A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology* 2004; 145: 2613–2620.
84. Schatzberg A., Nemeroff C. *Textbook of Psychopharmacology*, 2 nd ed. – Washington, DC : American Psychiatric Press, 1998.
85. Schmidt M.I., Duncan B.B., et al. // *Diabetologia*. – 2006. Vol. 9, № 49. – P. 2086–2096.
86. Spinar J., Vitovec J. // *Vnitr. Lek.* – 2000. – Vol. 2, № 46. – P. 122–125.
87. Stein C.J., Colditz G.A. // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. № 6. – P. 2522–2525.
88. Stock S., Lechner P., et al. // *Clin. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 56. – P. 203–206.
89. Tatemoto K., Mutt V. Isolation of two novel candidate hormones using a chemical method for finding naturally occurring polypeptides. *Nature*. – 1980; 285: 417–418.
90. Tivari A.K., et al. // *Neuropsychopharmacology*. – 2010/ May, 35 (6): 1315–24.
91. Thakore J.H., Ryan M.C.M. Impaired fasting glucose in first-episode schizophrenia. // *Schizophrenia Research*, 2002, vol 53, no. 3, suppl, p. 252.
92. Tran P., Hamiton S., et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment schizophrenia and other psychotic disorders. // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 407–418.
93. Vilarrasa N., Vendrell J. et al. // *Horm. Metab. Res.* – 2006. – Vol. 8, № 38. – P. 507–512.
94. Wasim H., Al-Daahri N.M., et al. // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2006. – № 2- P. 5–10.
95. Wick J.Y. Atypical antipsychotics. // *Consultant Pharmacist*, 1998, p. 1–9.
96. Wirshing D.A., Spelberg B.J., Erhart S.M., Marder S.R., Wirshing W.C. Novel antipsychotics and new onset diabetes // *Biol. Psychiatry*. – 1998. – 44. – P. 778–783.
97. Wirshing D.A., Wirshing W.C., Kysar L. et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities // *J. Clin. Psychiatry*. – 1999. 60. – P. 358–363.
98. Wozniak K.M., Linnola M. Hyperglycemic properties of serotonin receptor antagonists. // *Life Sci.*, 1991 vol. 49, p. 101–109.
99. Yanovski J.A., Yanovski S.Z. Obesity. // *N Engl. J. Med.* – 2002; 346: 591–602.
100. Zhang Z.J., Yao Z.J., Mou X.D. et al. Association of – 2548G/A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene with antipsychotic agent-induced weight gain [in Chinese] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2003, ol. 83, p. 2119–2123.

Терапевтический альянс в психотерапии

Пуговкина О.Д., Холмогорова А.Б.

Исследование выполнено при поддержке Российского Фонда фундаментальных исследований
(грант 08-06-00331а)

Терапевтический альянс как неспецифический фактор в лечении психически больных

Терапевтический альянс в разных школах психотерапии

Эмпирические исследования факторов терапевтического альянса

Эмпирическое исследование терапевтического альянса в процессе интегративной психотерапии расстройств аффективного спектра.

Обсуждение

Терапевтический альянс как неспецифический фактор различных форм психотерапии и психофармакотерапии

Внимание к проблеме терапевтического альянса в терапии психических расстройств (медикаментозном и психотерапевтическом) обусловлено несколькими причинами: 1) исследования показывают, что качество альянса объясняет значительную долю дисперсии в показателях эффективности лечения; 2) существующие руководства по психотерапии с детализированными планами лечения признаны необходимым, но недостаточным основанием для успешной практической работы специалистов; 3) внедрение данных научных исследований психотерапии в практику предполагает решение вопросов обучения специалистов, выбора наиболее эффективных интервенций и др., связанных с учетом существенной переменной – рабочего альянса в лечении (Green J., 2006).

Так, основываясь на данных национальной коллаборативной программы исследования лечения депрессии (проект Национального института психического здоровья США), Дж. Крупник с соавторами говорят о том, что **терапевтические отношения являются ключевым элементом в лечении депрессивных расстройств** (Krupnick J. et al, 1998). В рамках данной программы проводилось сравнение эффективности лечения депрессии с использованием 1) когнитивно-бихевиоральной психотерапии, 2) интерперсональной психотерапии, 3) фармакологической терапии (имипрамин) и 4) контрольной группы плацебо-терапии. Полученные результаты – наличие выраженной связи между снижением выраженности депрессивных симптомов и качеством терапевтического альянса даже в группах фармакологического лечения (имипрамин) и плацебо-терапии – говорят о важности качества отношений между специалистом и пациентом.

Отечественные исследователи **комплаенса в медикаментозном лечении** также подчеркивают, что отношение больных депрессивными расстройствами к фармакотерапии определяется характером контакта врач–пациент (Бородин В.И., 2009). В обзоре факторов, приводящих к отказу от медикаментозного лечения у больных депрессиями, В.И. Бородин при-

водит данные многочисленных исследований, свидетельствующих о том, что на терапевтический процесс в целом, а также вероятность отказа больного от лечения, непосредственно и в первую очередь влияют такие факторы, как характер контакта врач–пациент, длительность курса терапии, дифференцированность режима приема препарата (Fawcett J., 1995; Cramer J., Rosenheck R., 1997; Olfson M. et al, 2000, цит. по Бородин В.И., Пучков И.И., 2004). Если больные чувствуют, что “их услышали” и “полностью” обсудили возникшие у них опасения относительно предстоящей терапии, они чаще откровенно рассказывают о своих опасениях и возражениях, связанных с процессом лечения, а не пассивно уклоняются от приема препаратов (Ward N., 1991; Beitman V., Klerman G., 1991, цит. по Бородин В.И., Пучков И.И., 2004). Авторитарная манера назначения терапии со стороны врача гораздо чаще приводит к последующим отказам от лечения со стороны больного, в связи с чем некоторые авторы открыто говорят о необходимости информирования пациентов и организации лечебного процесса на договорной основе (Urrutia G., 1994).

В целом, в отношении психофармакологического лечения идентифицировано около 250 факторов, влияющих на комплаентность пациента и качество отношений врач–больной, что свидетельствует о сложности проблемы (Бабин С.М., Шлафер А.М., Сергеева Н.А., 2011). Значительная часть из них связана с отношением к медикаментозному лечению и его переносимостью, однако, как указывалось выше, не следует недооценивать факторов влияющих на качество общения врача и пациента. На основе анализа этих факторов разработаны специальные техники комплаенс-терапии, которые позволяют существенно повысить эффективность фармакологического лечения больных (Бабин С.М., Шлафер А.М., Сергеева Н.А., 2011; Гурович И.Я., Сторожакова Я.А., 2004; Кемп Р., 2004).

В психотерапии концепция терапевтического альянса широко обсуждается в связи с проблемой общих и специфических факторов, которая остается одной из самых острых и дискуссионных. Традиционно выделяются общие факторы эффективности, в той или иной степени имеющие место в различных подходах. Именно их влиянием большинство исследователей объясняет примерно одинаковую эффективность

различных подходов, указывая при этом на ведущую роль терапевтического альянса среди общих факторов эффективности психотерапии.

М. Lambert, М. Ogles (2004) обобщили результаты различных исследований и выделили наиболее часто упоминаемые факторы, влияющие на процесс и конечный результат психотерапии. Авторы свели их в три большие группы: 1) факторы поддержки; 2) факторы научения; 3) факторы активных действий.

К первой группе они отнесли катарсис, идентификацию с психотерапевтом, позитивные отношения с ним, снижение уровня напряжения, структуру, терапевтический альянс, активное участие как терапевта, так и клиента, тепло, уважение, эмпатию, принятие, аутентичность у терапевта. *Ко второй группе* – советы, новый эмоциональный опыт, ассимиляцию проблемного опыта, когнитивное научение, коррекцию эмоционального опыта, обратную связь, инсайт, изменение ожиданий в плане собственной эффективности. Наконец, *в третью группу* вошли увеличение готовности конфронтации с источником страхов, рисковать, усилия в плане овладения навыками, моделирование, практическое овладение, тестирование реальности, переживание успеха.

Известные исследователи терапевтического альянса Дж. Шафран и Дж. Муран отводят отношениям пациент–терапевт роль одного из основных механизмов улучшения состояния (Safran J., Muran J., 2006). Они особо подчеркивают значение взаимного обсуждения, ведения переговоров, прояснения потребностей и желаний пациента. В процессе этого обсуждения пациент учится понимать не только свою позицию, но и позицию другого, и соотносить эти позиции. Таким образом, развивается способность к «интерсубъективности», т.е. видению в других субъектов общения, а не объектов удовлетворения своих потребностей, что позволяет устанавливать по-настоящему глубокие и аутентичные отношения.

Развиваемые в процессе установления терапевтических отношений способности к «интерсубъективности» описываются другими авторами как способности к ментализации (Bateman A., Fonagy P., 2006), к построению «модели психического» («Theory of mind», Hardy-Bayle M.C., 1998). Нарушения или дефицитность процесса ментализации ведущие современные ученые относят к основным неспецифическим факторам разных форм психической патологии.

Обобщая значительное количество как собственных исследований, так и обширных литературных данных, Дж. Шафран и Дж. Муран приходят к выводу, что современные **перспективы исследования альянса в терапии психических расстройств** лежат в сфере решения ряда концептуальных вопросов. По их мнению, исследования так называемых предикторов альянса (характеристик терапевта и пациента, влияющих на качество рабочих отношений), а также количественная оценка вклада альянса в общую эффективность лечения не вскрывают механизмы установления конструктивных отношений между конкретными участниками терапии. С их точки зрения, для этого необходимо выяснение более сложных связей: например, как определенные характеристики пациента опосредуют ту или иную интервенцию терапевта? как качество отношений опосредует действие терапевтических интервенций? как влияет процесс

взаимной регуляции отношений терапевт-клиент на процесс внутренней саморегуляции пациента? и др. (Safran J., Muran J., 2006).

Терапевтический альянс в разных направлениях психотерапии

Терапевтический альянс по-разному понимается в разных школах психотерапии.

Подробный исторический обзор развития **концепции рабочего альянса в психоанализе** проведен Х. Куртисом (2001). Он отмечает двойственное отношение исследователей к этой проблеме: с одной стороны, З.Фрейд в первых своих работах пишет о необходимости сотрудничества с пациентом, с другой – основным центром внимания в психоаналитической терапии является интрапсихический конфликт. Раскрытие рациональных аспектов сотрудничества в этом смысле представляет угрозу смещения цели терапии с раскрытия конфликта, анализа сопротивления и переноса на опыт установления доверительных отношений. Таким образом, фокус исследований был смещен с отношений между аналитиком и пациентом в сторону бессознательного внутриличностного конфликта, свободных ассоциаций и интерпретаций.

Л. Фридман (Friedman L., 1969), анализирует парадокс аналитической концепции терапевтического альянса. С одной стороны, З. Фрейд говорил о необходимости «нормального эго» для того, чтобы пациент заключил соглашение с аналитиком. Однако главная мотивирующая сила сотрудничества пациента – это либидонозная (трансферентная) привязанность к аналитику, исключающая зрелые независимые интерперсональные отношения.

Исследуя вклад многих авторов, писавших об этом, Л. Фридман показывает, что каждый из них подчеркивает одну или другую сторону парадокса, пытаясь его разрешить: подход Р. Штербы акцентирует зрелые, рациональные, интеллектуальные способности пациента в работе с аналитиком, подход Х. Нунберга выделяет в первую очередь стремление пациента достичь удовлетворения переноса, защиты и комфорта. Согласно первому подходу, продвижению в терапии способствует рациональное сотрудничество, согласно второму – перенос, или отношения зависимости (Куртис Х., 2001; Friedman L., 1969).

В когнитивно-бихевиоральном подходе отношение к роли рабочего альянса более однозначное. Терапевт является партнером пациента, подчеркивается роль сотрудничества, в процессе которого происходит совместная проверка гипотез, убеждений. При этом на первых этапах становления когнитивной терапии альянс рассматривался как условие, а не как механизм достижения улучшения состояния пациента. Интервенции «здесь-и-сейчас», главным образом, касались обсуждения сеттинга и общего отношения к происходящему на сессии у пациента (обратная связь). Данные обратной связи использовались скорее как материал для работы с когнитивной продукцией, а не как средство построения терапевтических отношений и рабочего альянса. Однако уже в работе А. Бека и А. Фримена (2001), посвященной терапии пациентов, страдающих личностными расстройствами, указывается, что этого недостаточно, и обсуждению

подлежат эмоциональные реакции и все текущие интерперсональные аспекты терапевтической ситуации.

В современных подходах (Б. Мак-Каллоу, Р. Лихи, А. Бек, А. Фримен, Дж. Янг и др.) терапевтические отношения осмысляются иначе, а именно в качестве основного механизма изменений личности (Kanter J. et al, 2009). На первый план при установлении рабочего альянса выходят так называемые интервенции «здесь-и-сейчас», ориентированные на прояснение, артикуляцию и когнитивное переструктурирование различных эмоциональных реакций, возникающих в результате общения и взаимодействия терапевта и пациента.

В гуманистической традиции (К. Роджерс, И. Ялом и др.) **терапевтический альянс** рассматривается как важнейший механизм изменения состояния пациента. Согласно К. Роджерсу, опыт теплых, конгруэнтных, эмпатичных отношений является терапевтическим сам по себе, т.к. он обеспечивает пациенту безопасные условия, достаточные для прямого, свободного от искажений принятия различных проявлений своего Я. Терапевтические отношения позволяют человеку интегрировать в гибкую и вместе с тем устойчивую систему представлений о себе его жизненный опыт.

Эмпирические исследования факторов терапевтического альянса

P. Hougaard (1994) предлагает модель терапевтического альянса, понимаемого как комплекс отношений и взаимодействия между терапевтом и пациентом в процессе лечения (рис. 1), в которой гипотетически разделяет деловой и личный аспекты общения терапевта и пациента. В схеме автор выделяет три группы факторов, влияющих на качество личных отношений и конструктивность делового сотрудничества (эффективность интервенций) – это особенности пациента, терапевта, а также группа факторов, связанная с самим процессом терапии. Выше мы приводили мнение ряда ученых, выражающих сомнение в возможности установления прямых связей между характеристиками пациента и терапевта и качеством альянса (Safran J., Muran J., 2006). Однако верификации этих факторов было посвящено

значительное количество исследований, и в данном разделе мы осветим те результаты, в отношении которых достигнуто согласие большинства авторов.

В ряде исследований было показано, что к предикторам плохого качества терапевтических отношений можно отнести следующие характеристики пациентов: коморбидное личностное расстройство, атипичный характер депрессивной симптоматики, а также неблагоприятный семейный и рабочий статус (De Bollea M., Johnsonb J., De Fruyта F., 2010).

Показано также, что субъективные оценки альянса как терапевтом, так и пациентом, могут служить надежным предиктором прогресса в лечении (De Bollea M., Johnsonb J., De Fruyта F., 2010).

В достаточно крупном исследовании A. Hersouga с соавт. (2002), включавшем значительное количество пациентов (270 испытуемых) и широкий спектр характеристик пациентов (диагноз, опыт прошлых и текущих интерперсональных отношений, некоторые личностные характеристики) были уточнены данные относительно надежности предсказания успеха лечения по качеству терапевтического альянса. Было показано, что с качеством альянса связаны различные особенности как текущих, так и прошлых интерперсональных отношений пациентов. Интересно, что авторы не обнаружили различий в качестве альянса между пациентами с депрессией и большими личностными расстройствами, из которых состояла исследовательская выборка (Hersoug A. et al, 2002). Этот результат представляется дискуссионным, так как именно для личностных расстройств характерны выраженные нарушения в сфере интерперсональных отношений.

В исследовании альянса в лечении пациентов, злоупотребляющих ПАВ, было показано, что качество терапевтических отношений зависит от того, как пациенты субъективно оценивают свое собственное поведение в ситуации общения с терапевтом, и как они оценивают стиль интерперсонального поведения терапевта в отношении себя. Наиболее высокое качество альянса связано с оценкой пациентом себя как обходительного, располагающего к себе, а терапевта – как авторитетного и доминирующего (De Weert-Van Oenea, Jörga F., De Jong C.A., 2006).

В метааналитическом обзоре М. Карвера (Karver M. et al, 2009), посвященном роли терапевтического альянса в эффективности семейной психотерапии, также подтверждается, что факторами успешных

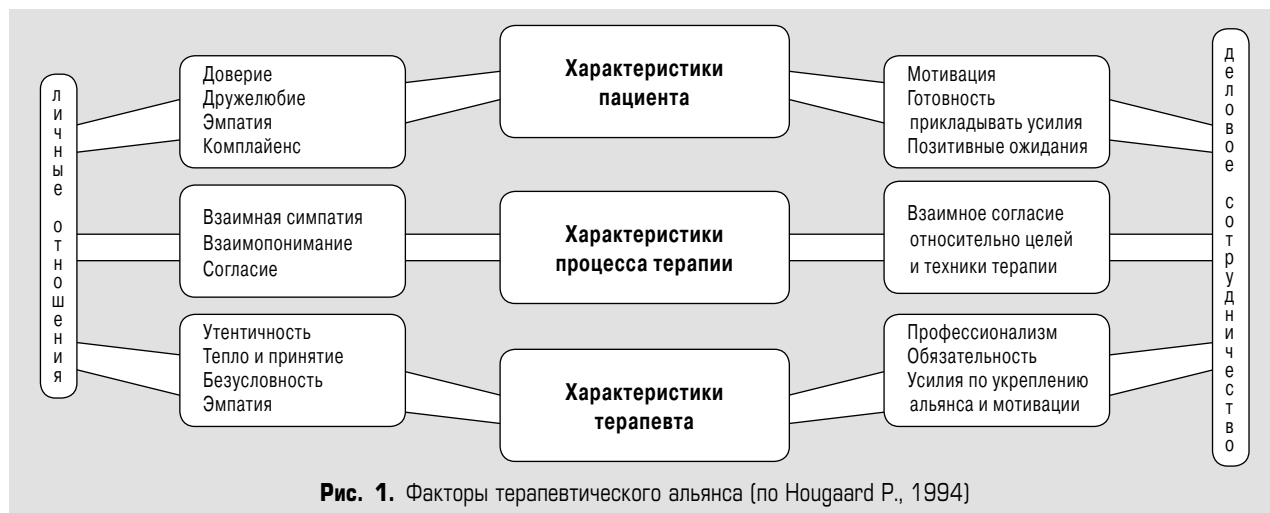


Рис. 1. Факторы терапевтического альянса (по Hougaard P., 1994)

терапевтических отношений являются готовность терапевта к доминированию и готовность членов семьи к сотрудничеству и выполнению предписаний.

К такому мнению склоняются и авторы авторитетного руководства по психиатрии Х. Каплан и Б. Сэдок (Kaplan H., Sadock B., 2000), которые пишут, что пациенты, преждевременно прервавшие терапию, меньше уважали психотерапевта, считали, что другие виды помощи более эффективны, и видели психотерапевта более пассивным. Относительно же характеристик пациента авторы, приводя обзор бесчисленных исследований, отмечают, что никакие характеристики пациента не могут быть предикторами успеха терапии, за исключением «открытости» на сессии, что является одним из важнейших параметров альянса. При этом указывается все же, что дефензивные и негативистичные пациенты меньше способны установить альянс, чем пациенты с благополучным опытом интерперсональных отношений и способностями к их установлению. Наиболее доказанным авторы считают положительный вклад в качество терапевтического альянса совпадение возраста психотерапевта и пациента (Howard K., Krasner R., Saunders S., 2000).

Одной из наиболее широко признанных характеристик качества интерперсональных отношений является **стиль** поведения **привязанности**, который был выделен и описан в цикле исследований Дж. Боулби и его последователей (Bowlby J., 1969). Пациенты с ненадежной привязанностью чаще бывают резистентными к лечению, чаще испытывают трудности в обращении за помощью и использованием помощи, когда она предлагается. Была обнаружена прямая связь между высокими показателями по шкале рабочего альянса и надежной привязанностью (Satterfield W., Lyddon W., 1998) и обратная закономерность для ненадежной привязанности. **Скорость формирования рабочего альянса** также оказалась наибольшей у пациентов с надежным типом привязанности. Вместе с тем у пациентов с ненадежностью привязанностью могут наблюдаться значительные позитивные изменения в показателях рабочего альянса в процессе психотерапии (Eames V., Roth A., 2000).

Динамика альянса во время курса психотерапии вообще является отдельной областью исследований, и особенно его изменения после частных интервенций психотерапевта, направленных на прояснение и укрепление альянса. Можно считать доказанным, что с общим эффектом психотерапии связаны именно показатели альянса в начале лечения, а не во время курса (здесь возможны и неизбежны флуктуации уровня альянса) (Howard K., Krasner R., Saunders S., 2000; Safran J., Muran J., 2006). Показано, что большая часть данных литературы относительно предикторов альянса касается именно **«раннего» альянса** (сотрудничество в начале лечения), в то время как **«поздний» альянс** (сотрудничество на более поздних этапах) предсказать значительно сложнее. Так, в упомянутом выше исследовании А. Херсуг было обнаружено, что в начале психотерапии (на 3 сессии) 17% дисперсии альянса объясняется текущими интерперсональными факторами, а на 12-й сессии эта модель уже не работает (Hersoug A. et al, 2002).

Дж. Шафран пишет о том, как предупредить разрыв терапевтического альянса: 1) терапевт должен

иметь в виду, что у пациента часто бывают негативные ощущения по поводу психотерапии и он опасается их высказывать; 2) важно дать пациенту опыт выражения отрицательных чувств по поводу терапии терапевту и объяснить, что будет происходить, если этого не делать; 3) когда это происходит (выражение негативных чувств), терапевт должен быть готов в открытой манере разделить ответственность за происходящее (Safran J. et al, 2001).

Получены эмпирические доказательства того, что подобные прояснения необходимы и могут предупредить разрыв альянса. Так, было обнаружено, что 65% пациентов скрывают свои ощущения по поводу психотерапии (чаще – негативные), и только 27% психотерапевтов – догадываются об этом (Hill C. et al, 1993). В другом исследовании напротив, было показано, что терапевты чаще отмечают колебания альянса, чем пациенты: в процессе разных видов психотерапии (психоанализ, когнитивная психотерапия) пациенты отмечали снижение альянса реже (от 11 до 38% сессий), чем терапевты (от 25 до 53% сессий) (Nagy J. et al, 1998). Различия в оценках не снижают значимости проблемы обсуждения текущего контекста терапевтических отношений.

Дж. Кантер с соавторами (Kanter J. et al, 2009) описывает специальные интервенции – так называемые «present-focused» интервенции, направленные на текущие проблемы терапевтических отношений. Показано, что у терапевтов, меньше сосредоточенных на текущих проблемах, отношениях с пациентом в том числе, худший эффект лечения.

В поле исследований семейной психотерапии исследования роли альянса относительно более редки, однако и в этом направлении авторы отмечают его ведущую роль в достижении эффекта лечения (Blow A., Sprenkle D., 2001; Green R.-J., Herget M., 1991): показано, что навыки терапевта по установлению отношений имеют большее значение, чем теоретические позиции и техники лечения. Р.-Дж. Грин (Green R.-J., 2004) выделяет два фактора позитивного терапевтического альянса: 1) эмоциональная поддержка семье в целом и членам по отдельности; и 2) успешное регулирование отрицательных эмоций, возникающих между всеми участниками терапевтического процесса (членами семьи и терапевтами). Говоря об интегративном подходе к семейной психотерапии, Р.-Дж. Грин добавляет еще одно условие эффективной работы – относительно ясные, совместно выработанные, принципиально достижимые цели работы, а также темы обсуждений и задания, релевантные этим целям.

4. Эмпирическое исследование терапевтического альянса в процессе интегративной психотерапии расстройств аффективного спектра

На примере лечения расстройств аффективного спектра в качестве третьего пути нами была предложена интегративно ориентированная модель организации процесса психотерапии (Холмогорова А.Б., 2011). С одной стороны, эта модель синтезирует наиболее весомые, теоретически и эмпирически

обоснованные данные о факторах расстройств аффективного спектра и задает последовательность задач психотерапии, вытекающую из этих данных, т.е. содержит примерный протокол или план работы психотерапевта с этими расстройствами, основанный на объективных научных данных. С другой стороны эта модель опирается на принцип составления индивидуальных маршрутов лечения, которые строятся на основе коррекции и конкретизации вышеупомянутого плана в зависимости от изначальной специфики проблем каждого конкретного пациента и хода терапии (Холмогорова А.Б., 2010, 2011).

Анализ научных данных о факторах эффективности психотерапии позволил выделить наиболее достоверные и учесть их при планировании исследования. Эти данные были систематизированы нами в рамках трех блоков: 1) факторы, связанные с процессом; 2) факторы, связанные с характеристиками клиента; 3) факторы, связанные с характеристиками терапевта (Холмогорова А.Б., Гаранян Н.Г., Никитина И.В., Пуговкина О.Д., 2010). Терапевтический альянс относится к факторам, связанным с процессом психотерапии, относительно которого, как указывалось в обзорной части статьи, отмечается относительно единое мнение у разных исследователей.

В задачи настоящего эмпирического исследования входило: 1) выявление связи качества терапевтического альянса и эффективности лечения; 2) выявление различных предикторов уровня альянса – личностных, семейных, интерперсональных. В данной статье будут освещены результаты решения первой задачи.

Качество альянса оценивалось психотерапевтами и врачом-психиатром, принимавшим участие в клинической оценке и лечении больных.

Комплаенс в медикаментозном лечении оценивался при помощи модифицированной шкалы CGI, которая направлена на оценку аккуратности в выполнении врачебных рекомендаций (соблюдения режима приема лекарств и посещения врача).

Для оценки терапевтического альянса психотерапевтом, использовалась специально разработанная шкала, которая включала такие характеристики взаимодействия, как мотивация к лечению, аккуратность посещения сеансов, активность и конструктивность усилий, прикладываемых пациентом в ходе лечения, свобода и открытость выражения чувств, разделение пациентом ответственности за ход лечения и др. (всего 16 параметров).

Для диагностики симптомов психических расстройств использовались следующие инструменты:

1. Шкала оценки выраженности клинических симптомов Л. Дерогатис (Symptomatic Checklist – 90, SCL-90).

2. Опросник депрессии А. Бека (Beck Depression Inventory, BDI).

3. Опросник тревоги А. Бека (Beck Anxiety Inventory, BAI).

4. Шкала глобального клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI).

Для исследования было отобрано 47 пациентов с расстройствами аффективного спектра. Врачом-психиатром проведена диагностика каждого пациента в соответствии с критериями МКБ-10. Все пациенты, после подписания информированного согласия на

участие в исследовании, были обследованы с помощью описанного выше комплекса методик.

Всем пациентам был предложен курс интегративной психотерапии, в основу которого положены когнитивно-бихевиоральный и системный подходы, а также ряд идей отечественной клинической психологии и других школ психотерапии (см. Холмогорова А.Б., 2011). Всего было проведено 570 сеансов и 70 супервизий. 12 пациентов (25% от общего числа) по показаниям получили 18 сеансов семейной или супружеской психотерапии. 75% пациентов по показаниям было предписано медикаментозное лечение.

В процессе проведения обследования были выделены три группы: «drop-out» (пациенты, которые по разным причинам оставили лечение до получения 10 сеансов интегративной психотерапии), «краткосрочная терапия» (пациенты, которым удалось достичь клинически значимых улучшений состояния и поставленных целей психотерапии в течение 10-15 сессий), «долгосрочная терапия» (пациенты, которым для достижения клинически значимых улучшений и поставленных целей психотерапии понадобилось более 20 сессий). Средняя продолжительность курса лечения составила в группе «drop-out» – 5 сессий, в краткосрочной группе – 11,5 сессий, в группе долгосрочной терапии – 28,4 сессии.

В исследовании приняли участие 5 психотерапевтов с опытом работы с данным контингентом от 10 до 20 лет и врач-психиатр с опытом работы более 20 лет.

После 10–15 сессий пациенты прошли повторное обследование и заполнили шкалы самоотчета (всего 15 пациентов в краткосрочной группе и 15 пациентов в долгосрочной группе; 19 пациентов составили группу drop-out). Были также проведены интервью с психотерапевтами и психиатрами с целью получения экспертных оценок.

Результаты были подвергнуты статистической обработке с использованием пакета статистических программ SPSS 13.0. Для сравнения исследовательских групп по выделенным признакам использовались непараметрические критерии Манна-Уитни (для парного сравнения групп) и Краскела-Уоллиса (для общего сравнения групп). Для анализа социодемографических данных применялся критерий хи-квадрат Пирсона.

На основе сравнения результатов обследования с помощью разработанного методического комплекса трех групп пациентов: «краткосрочная терапия», «долгосрочная терапия», «drop-out» были проанализированы особенности терапевтического альянса и его динамики.

Выделенные группы значимо не различались по социодемографическим характеристикам:

- *средний возраст в краткосрочной группе оказался несколько ниже, чем в других группах (31,1 год в drop-out, 29,5 в краткосрочной и 31,4 года в долгосрочной группе);*
- *в краткосрочной группе и группе «drop-out» преобладали женщины (66% и 85% соответственно), в группе долгосрочной терапии оказалось равное распределение испытуемых по полу;*
- *количество холостых пациентов составило от 50 до 58% во всех группах, при этом соотношение женатых и разведенных различается: в группе прервавших всего 3,5% разведенных, в краткосрочной – 8%, в долгосрочной – 22%;*

- распределение по уровню образования не различается в группах – от 70 до 85% пациентов имели высшее образование;
- наибольшее число неработающих пациентов отмечено в группе долгосрочной терапии (40%, по сравнению с 25% и 16% в других группах), а наибольшее число работающих – в краткосрочной группе (67% по сравнению с 52% и 56% в других группах).

Клинические характеристики обследованных групп:

- в группе drop-out равным образом были представлены депрессивные и тревожные расстройства (по 46% и 41% пациентов соответственно), 4 пациента с соматоформным расстройством, один – с основным диагнозом зависимость от личности – расстройством. Половина депрессивных расстройств в этой группе представляли собой случаи первичного обращения за помощью – т.е. депрессивные эпизоды разной степени тяжести (F 30.1 – 30.3). Среди тревожных расстройств преобладало генерализованное тревожное расстройство (62% от общего числа пациентов с тревожными расстройствами), которое, как правило, характеризуется конфликтной мотивацией на лечение;
- в группе краткосрочной терапии из 45% испытуемых с депрессивными расстройствами большинство (за исключением одного пациента) относилось к категории F33.0 – 33.3 (эпизод рекуррентной депрессии разной степени тяжести), 57% пациентов обратились по поводу тревожных расстройств;
- в группе долгосрочной терапии были пациенты с тревожными расстройствами (55%), из них половина имела диагноз обсессивно-компульсивного расстройства, а также смешанным тревожно-депрессивным расстройством (21%). Депрессивные расстройства (34% пациентов) представляли собой, как и в краткосрочной группе, эпизоды рекуррентной депрессии.

Значительная часть пациентов во всех группах имела коморбидные диагнозы расстройств аффективного спектра (от 30% в группе «drop-out» до 37% в краткосрочной группе) и личностных расстройств (около от 53% в группе «drop-out» до 70% в группе долгосрочной терапии).

Результаты исследования

Анализ данных клинических шкал оценки состояния пациентов в начале лечения и после 10–15 сессий (в краткосрочной группе это была точка завершения лечения) свидетельствует, что у всех пациентов, прошедших необходимый курс терапии, наблюдалось существенное ($p < 0,05$) снижение выраженности симптомов диагностированного расстройства.

Анализ данных шкалы комплайенса в медикаментозном лечении свидетельствует, что пациенты в группе краткосрочной терапии существенно лучше выполняли назначения врача (табл. 1). Мы не приводим данных по комплайенсу в группе пациентов, прервавших терапию, т.к. часть больных были у врача лишь единожды и данных недостаточно для обобщения.

Анализ данных рабочего альянса в психотерапевтическом лечении также свидетельствует о его важной роли в качестве фактора, влияющего на эффективность и продолжительность необходимого курса лечения. Таблица 2 и рис. 2 демонстрируют различия в уровне и динамике альянса. Группу пациентов, преждевременно прервавших лечение, отличает самый низкий уровень альянса в начале лечения и отсутствие тенденции в росте после 5 недель терапии. Наиболее высокие показатели качества рабочего альянса ($p < 0,005$ по сравнению с двумя другими группами) как в начале, так и в конце лечения отмечены в группе краткосрочной терапии. Пациентов в группе долгосрочной терапии отличает более низкая динамика роста качества терапевтических отношений в процессе лечения по сравнению с группой краткосрочной терапии.

Если сравнивать отдельные вопросы шкалы терапевтического альянса, то наиболее значимые различия между группой краткосрочной терапии и группами «drop-out» и группой долгосрочной терапии (подтверждаемые статистически) наблюдаются по пунктам «конструктивное включение в работу по постановке целей и задач терапии и готовность к консенсусу с терапевтом», «свобода выражения чувств», «идентификация с методом работы», «энтузиазм, оживляющий сеанс» (рис. 3 и 4, таблица 3).

На рисунках 3 и 4 отображена динамика отдельных параметров терапевтического альянса в груп-

Таблица 1. Уровень комплайенса в медикаментозном лечении в группах краткосрочной и долгосрочной терапии (оценка врача-психиатра)

	Группа краткосрочной терапии M (SD)	Группа долгосрочной терапии M (SD)
Общий балл по шкале медицинского комплайенса	15,8 (2,5)	10,2 (6,2)*

*различия статистически значимы, критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$

Таблица 2. Уровень альянса в психотерапии в обследованных группах в начале лечения и после 10 недель терапии (оценка психотерапевта)

	Группа drop-out M (SD)	Группа краткосрочной терапии M (SD)	Группа долгосрочной терапии M (SD)
Общий балл по шкале терапевтического альянса в начале лечения	24,7 (8,21)	28,6 (5,5)*a	25,3 (4,34)
Общий балл по шкале терапевтического альянса после 5 недель терапии	24,0 (9,6)	35,9 (3,43)*ab	30,4 (3,8)*c

*a различия значимы при сравнении группы краткосрочной терапии и группы drop-out, $p < 0,01$

*b различия значимы при сравнении группы краткосрочной и долгосрочной терапии, $p < 0,01$

*c различия значимы при сравнении группы долгосрочной терапии и группы drop-out, $p < 0,01$



пах краткосрочной и долгосрочной терапии. Видно, что тенденции к росту уровня альянса присутствует в обеих группах, однако конфигурации профилей различаются.

Обращает внимание соотношение показателей по параметру 1 «свобода выражения чувств» (рис. 3 и 4). В обеих группах наблюдается выраженная динамика, однако пациенты в краткосрочной группе только спустя 10 недель после начала терапии достигают уровня, с которым пациенты в краткосрочной группе начинают лечение. В количественном отношении наибольшие различия наблюдаются по параметрам «энтузиазм» и «конструктивное включение в работу по постановке целей, задач и терапии»: пациенты в группе долгосрочной терапии после 5 недель лечения уступают больным группы краткосрочной терапии.

В таблице 3 проанализированы аспекты терапевтических отношений, за счет которых происходит общее повышение уровня рабочего альянса. Если сравнивать отдельные вопросы шкалы терапевтического альянса, то наиболее значимые различия между группой краткосрочной терапии и группами «drop-out» и группой долгосрочной терапии (подтверждаемые статистически) наблюдаются по пунктам «конструктивное включение в работу по постановке целей и задач терапии и готовность к консенсусу с терапевтом», «свобода выражения чувств», «идентификация с методом работы», «энтузиазм, оживляющий сеанс» (рис. 3 и 4, таблица 3).



Рис. 3. Значения отдельных пунктов шкалы терапевтического альянса в группе краткосрочной терапии в начале лечения и после 10-15 сессий психотерапии



Рис. 4. Значения отдельных пунктов шкалы терапевтического альянса в группе долгосрочной терапии в начале лечения и после 10-15 сессий психотерапии

Помимо упомянутых выше аспектов, пациенты в группе краткосрочной терапии быстрее приходят к согласию с терапевтом относительно сути проблем и выражают большую готовность прикладывать собственные усилия и выполнять предписания, по сравнению с пациентами в группе долгосрочной терапии (таблица 3).

Таблица 3. Статистически значимая динамика отдельных пунктов шкалы терапевтического альянса в группах краткосрочной и долгосрочной терапии в начале лечения и после 10-15 сессий

№ вопроса		Группа краткосрочной терапии	Группа долгосрочной терапии
1	Достаточно свободно выражает свои чувства	a*	a
2	Идентифицирует себя с методом работы	a	a
3	Ожидает, что желаемые изменения должны произойти благодаря усилиям терапевта*	a	b**
4	Прикладывает усилия, чтобы выполнить все рекомендации терапевта	a	
5	Признает проблемы, в которых терапевт может ему помочь	a	
7	Рассказывает о себе свободно, открыто и честно	a	b
11	Проявляет энтузиазм, оживляющий сеанс	b	
13	Конструктивно включается в работу по постановке целей и задач терапии и приходит к консенсусу с терапевтом	a	b
16	Принимает на себя роль клиента и свою часть ответственности		b

*a – положительная динамика, критерий Вилкоксона, $p < 0,05$;

**b – положительная динамика, критерий Вилкоксона, $p < 0,1$

Анализ связи выраженности улучшений по клиническим шкалам и уровня терапевтического альянса с помощью корреляционного анализа, а также сравнения групп по тяжести исходного состояния позволяет говорить о том, что качество альянса является характеристикой, относительно независимой от этих параметров, за исключением наличия коморбидной личностной патологии.

Обсуждение

Полученные в нашем исследовании результаты в целом соотносятся с данными других исследователей. Сравнение групп показывает, что качество терапевтического альянса как в медикаментозном, так и в психотерапевтическом лечении связано с эффективностью и продолжительностью терапии.

Так, предикторами быстрого достижения клинически значимых улучшений состояния и достижения основных целей психотерапии является достаточно высокое качество альянса в начале лечения, а также выраженная тенденция к его росту в течение первых 10–15 сессий. Основные параметры, по которым происходит упрочнение рабочих отношений пациента и терапевта – это открытость на сессии и свобода выражения чувств, а также конструктивная работа по постановке целей и задач терапии. Важное прогностическое значение имеет также энтузиазм пациента, принятие им способа лечения и готовность прикладывать уси-

лия. Именно эти характеристики пациента (Howard K., Krasner R., Saunders S., 2000), а также аспекты процесса терапии (Green R.-J., 2004) были отмечены в обзоре, как наиболее важные для качества терапевтического альянса и прогноза эффективности терапии.

Литературные данные говорят о том, что успешность терапии наиболее надежно предсказывает качество раннего альянса (Hersoug A. et al, 2002, Howard K., Krasner R., Saunders S., 2000; Safran J., Muran J., 2006). В нашем исследовании продемонстрировано, что терапевтический альянс определяет скорее длительность необходимого лечения, чем эффективность терапии. Так, в группе долгосрочной терапии невысокое качество раннего альянса было компенсировано в течение первых 10 недель терапии, в течение которых была достигнута клинически значимая положительная динамика состояния больных, хотя речь не шла еще о выздоровлении. В группе пациентов, преждевременно прервавших терапию, отсутствовали тенденции к росту рабочего альянса, что значимо отличало их от больных как краткосрочной, так и долгосрочной группы.

Направлением дальнейшего анализа данных является поиск предикторов уровня терапевтического альянса среди личностных, семейных и интерперсональных характеристик пациентов, а также анализ механизмов формирования альянса в зависимости от диагностической принадлежности пациентов и других характеристик.

Список литературы:

1. Аведисова А.С., Бородин В.И. К проблеме нежелательных явлений при психотерапии // Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2004. – Т. 01, № 3. – С. 16–19.
2. Бабин С.М., Шлафер А.М., Сергеева Н.А. Комплаенс-терапия больных шизофренией. [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2011. N 2. URL: <http:// medpsy.ru> (дата обращения: 28.08.2011).
3. Бек А., Фримен А. Когнитивная психотерапия расстройств личности. – СПб, 2001.
4. Бородин В.И. Переносимость лечения у больных с депрессивными расстройствами: автореф. ... док.мед.наук. – М., 2009.
5. Бородин В.И., Пучков И.И. Факторы, обуславливающие отказы от психофармакотерапии больных депрессивными расстройствами (обзор литературы) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004, Т. 6, № 5. – С. 216–220.
6. Гурович И.Я. Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация в психиатрии / И.Я. Гурович, А.Б. Шмуклер, Я.А. Сторожакова. – М.: Медпрактика, 2004. – 492 с.
7. Кемп Р. Комплаенс-терапия: [пер. с англ.] / Р. Кемп, А. Дэвид, П. Хейворд (R. Kemp, A. David, P. Hayward) // Обзор современ. психиатрии. – 2000. – Вып. 5. – С. 91–101.
8. Куртис Х. Концепция терапевтического альянса: расширение границ // Журнал практической психологии и психоанализа. – 2001. – № 5.
9. Холмогорова А.Б. Интегративная психотерапия расстройств аффективного спектра. – М., 2011.
10. Холмогорова А.Б. Две конфликтующие методологии в исследованиях психотерапии и ее эффективности: поиск третьего пути // Журнал консультативной психологии и психотерапии. – 2010. – № 1.
11. Холмогорова А.Б., Гаранян Н.Г., Никитина И.В., Пуговкина О.Д. Научные исследования процесса психотерапии и ее эффективности: современное состояние проблемы. Часть 2 // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т. 20. – С. 70–79.
12. Холмогорова А.Б., Пуговкина О.Д., Воликова С.В., Гаранян Н.Г., Довженко Т.В., Петрова Г.А., Юдеева Т.Ю. Эффективность комбинированной терапии расстройств аффективного спектра в естественных условиях амбулаторного приема // Современная терапия психических расстройств. – 2010. – № 3. – С. 22–33.
13. Bateman A., Fonagy P. Mentalization-based Treatment for Borderline Personality Disorder: A Practical Guide. – New York, 2006.
14. Blow A., Sprenkle D. Common factors across theories of marriage and family therapy: A modified Delphi study // Journal of Marital and Family Therapy. – 2001. – V. 27. – P. 385.
15. Bowlby J. Disruption of affectional bonds and its effects on behavior // Canada's Mental Health Supplement. – 1969. – Vol. 59. – P.12–19.
16. De Bolle M., Johnson J., De Fruyt F. Patient and Clinician Perceptions of Therapeutic Alliance as Predictors of Improvement in Depression // Psychother Psychosom. – 2010. – V. 79. – P. 378–385.
17. De Weert-Van Oene G.H., Jorga F., de Jongh C.A.J. Association between Interpersonal Behaviour and Helping Alliance in Substance-Dependent Patients // Eur Addict Res. – 2006. – V. 12. – P. 67–73.
18. Eames V., Roth, A. Patient attachment orientation and the early working alliance – A study of patient and therapist reports of alliance quality and ruptures // Psychotherapy Research. – 2000. – Vol. 10. – P. 421–434.
19. Green J. The therapeutic alliance – a significant but neglect variable in mental health treatment studies // Journal of child psychology and psychiatry. – 2006. – V. 47. – P. 425–435.
20. Green R.-J. Therapeutic alliance, focus, and formulation: thinking beyond the traditional therapy orientation // Association of Family Therapists of Northern California Newsletter. – 2004. – V. 1.
21. Green R.-J., Herget M. Outcomes of systemic/strategic team consultation: The importance of therapist warmth and active structuring // Family Process. – 1991. – V. 30. – P. 321–336.
22. Friedman L. The therapeutic alliance // Internal. J. Psycho-Anal. – 1969. – V. 50. – P. 139–153.
23. Hersoug A., Monsen J., Havik O., Høglend P. Quality of Early Working Alliance in Psychotherapy: Diagnoses, Relationship and Intrapsychic Variables as Predictors // Psychother Psychosom. – 2002. – V. 71. – P. 18–27.
24. Hill C., Thompson B., Cogar M., Denman D. Beneath the surface of long-term therapy: therapist and client report of their own and each other's covert processes // Journal of counseling psychology. – 1993. – V. 38. – P. 278–287.
25. Howard K., Krasner R., Saunders S. Evaluation of psychotherapy // in: Comprehensive textbook of psychiatry // H. Kaplan, B. Sadock (Eds). – NY, 2000.
26. Kanter J., Rusch L., Nolman G., Whiteside U., Landes S. The use and nature of present-focused interventions in cognitive and behavioral therapies for depression // Psychotherapy: theory, research, practice, training. – 2009. – V. 46. – P. 220–232.
27. Karver M., Handelsman J., Fields S., Bickman L. Meta-analysis of therapeutic relationship variables // Clinical Psychology review. – 2006. – V. 26 – P. 50–65.
28. Krupnick J., Stotsky S., Simmens S., Moyer J., Watkins J., Elkin I., Pilkonis P. The Role of the Therapeutic Alliance in Psychotherapy and Pharmacotherapy Outcome: Findings in the National Institute of Mental Health Treatment of Depression. Collaborative Research Program // Journal of Consulting and Clinical Psychology. – 1998. – V. 64. – P. 532–539.
29. Nagy J., Safran J., Muran J., Winston A. A comparative analysis of treatment process and therapeutic ruptures // Intern meeting of the Society for Psychotherapy Research, Snowbird, UT. – 1998.
30. Safran J., Muran J., Samstag L., Stevens C. Repairing alliance ruptures // Psychotherapy. – 2001. – V. 38. – P. 406–412.
31. Safran J., Muran J. Has the concept of the therapeutic alliance outlived its usefulness? // Psychotherapy: theory, research, practice, training. – 2006. – V. 43. – P. 286–291.
32. Satterfield W.A., Lyddon W.J. Client attachment and the working alliance // Counseling Psychology Quarterly. – 1998. – Vol. 11. – P. 407–415.

Эффективность и переносимость амисульприда (Солиан) у больных шизофренией в процессе длительной терапии

(Российское открытое мультицентровое несравнительное клиническое исследование)

Мосолов С.Н., Смулевич А.Б., Александровский Ю.А., Капилетти С.Г.,
Ладыженский М.Я., Рывкин П.В., Шафаренко А.А.

РЕЗЮМЕ

МЕТОДЫ: На этапе 12-месячной длительной (поддерживающей) терапии было обследовано 29 больных (15 (51,7%) мужчин и 14 (48,3%) женщины, средний возраст – 39,2±12,0 лет) с обострением шизофрении, преимущественно параноидной (DSM-IV). Средняя доза амисульприда составила 493,8±212,7 мг/сут при двукратном приеме. Оценка клинической эффективности проводилась в 0, 15, 30, 60, 90, 180, 270 и 360 дни терапии с использованием шкал CGI, PANSS, SAS.

РЕЗУЛЬТАТЫ: В процессе 12 месячной терапии клинический эффект препарата нарастал – через год приема улучшение психического состояния по шкале CGI отмечено у 62,1% больных, при этом качество клинического эффекта увеличилось – редукция суммарного балла по шкале PANSS составила 39,3%: продуктивная симптоматика редуцировалась на 43,4%, негативная на 36,8%, общая психопатологическая – на 40%. Анализ побочных эффектов терапии амисульпридом, наблюдавшихся у 55% больных, не выявил клинически значимых изменений лабораторных параметров, показателей жизненно-важных функций и ЭКГ. Имевшаяся до начала приема амисульприда экстрапирамидная симптоматика имела тенденцию к постоянному снижению.

ВЫВОДЫ: В настоящем клиническом исследовании амисульприд продемонстрировал высокую клиническую эффективность, безопасность и хорошую переносимость, как при краткосрочном применении в качестве купирующей терапии, так и при длительной (поддерживающей) терапии шизофрении. Анализ динамики психопатологической симптоматики подтвердил высокий противорецидивный эффект и выраженное антинегативное (дезингибирующее) действие низких доз препарата.

Введение

Появление нового поколения антипсихотиков внесло существенный прогресс в лечение шизофрении благодаря лучшему профилю безопасности и более широкому спектру клинической активности по сравнению с классическими нейролептиками. Амисульприд – новый атипичный антипсихотик, обладающий селективным сродством к дофаминовым D2/D3 рецепторам, расположенным преимущественно в мезолимбической системе. В малых дозах (50–300 мг/сут) препарат в большей степени блокирует пресинаптические дофаминовые рецепторы, а в больших дозах (400–800 мг/сут) – постсинаптические. Амисульприд не имеет сродства к другим постсинаптическим рецепторам типа 5HT₂; H₁; α₁ и M₁, что определяет отсутствие антисеротониновых, антигистаминовых, адренолитических и антихолинергических побочных явлений (Pelissolo A. et al., 1996; La Fougere C. et al., 2005; Huang S., 2006). Из этих фармакологических свойств вытекают определенные клинические ожидания:

- Селективная блокада D2/D3 рецепторов – высокая антипсихотическая эффективность и хорошая переносимость (уменьшенный риск гипотензии, седации, повышения массы тела, желудочно-кишечных и урологических побочных эффектов);
- Преимущественная блокада D2/D3 рецепторов в мезолимбической системе по сравнению с нигростриальной – улучшение неврологической переносимости;

- Преимущественная блокада пресинаптических D2/D3 рецепторов в префронтальной коре – действие на первичную негативную симптоматику и явления нейрокогнитивного дефицита.

Клинические исследования показали, что в отношении купирования продуктивной симптоматики у больных шизофренией амисульприд обладает как минимум такой же эффективностью на позитивную симптоматику, как галоперидол (Davis J.M. et al., 2003), рисперидон (Peuskens J. et al., 1999), оланзапин (Mortimer A. et al., 2004). Также этот препарат надежен в качестве поддерживающей и длительной противорецидивной терапии. Результаты 12-месячного исследования (Colonna L. et al., 2000) показали, что пациенты дольше удерживались на терапии амисульпридом, чем на галоперидоле, а в 6 месячных исследованиях с оланзапином (Mortimer A. et al., 2004) и с rispолептом (Sechter, 2003) эти показатели были сопоставимы друг с другом, доказывая его принадлежность к группе атипичных антипсихотиков. В отличие от других атипичных антипсихотиков эффективность амисульприда была продемонстрирована у больных с преобладающей негативной симптоматикой (Boyer P. et al., 1995; Loo H. et al., 1997; Rein W. and Turjanski S., 1997; Danion J-M. et al., 1999; Moller H., 2005). При планировании терапии негативных расстройств важно различать первичную и вторичную негативную симптоматику. Первичная негативная или дефицитарная симптоматика непосредственно вытекает из патофизиологии шизофрении. Она может появиться

ся в течение предпсихотического периода или в течение острой психотической фазы, когда она может быть замаскирована более ярко выраженной позитивной симптоматикой, депрессией, лекарственным паркинсонизмом или другими явлениями. В постпсихотической фазе эти признаки могут сохраняться, значительно снижая уровень социальной адаптации больного и качество его жизни. Вторичная негативная симптоматика не является следствием процесса болезни. Например, галлюцинаторно-бредовое поведение (позитивные симптомы) может сопровождаться социальной отгороженностью; экстрапирамидная симптоматика (ЭПС), связанная с применением традиционных антипсихотиков, сопровождается двигательной заторможенностью; депрессия – апатией и анергией. В то время как и амисульприд, и галоперидол показали одинаковую эффективность в отношении продуктивных симптомов, наблюдалось отчетливое превосходство амисульприда по воздействию на негативную симптоматику (Curran M., Perry C., 2004). По действию на негативную симптоматику амисульприд превосходил плацебо (Danion J.-M. et al., 1999; Storosum J., 2005), оланзапин (Lecrubier Y. et al., 2006), zipрасидон (Olie J. et al., 2006). Негативная симптоматика связана с существенной социальной и профессиональной дисфункцией, что сказывается на отношениях с родственниками пациента, коллегами по работе и медицинским персоналом. Действие амисульприда на негативную симптоматику улучшает качество жизни пациентов и их социальное функционирование (Saleem P., 2002).

По сравнению с рисперидоном и оланзапином при длительном применении амисульприда уровень пролактина становится достоверно выше, при этом увеличения массы тела и уровня глюкозы в крови отмечено не было (McKeage K., 2004; Mortimer A. et al., 2004; Gentile S., 2006).

Данные, полученные в ходе проведения клинических исследований по оценке амисульприда, свидетельствуют в пользу наличия ряда преимуществ в случае длительного его применения. Действие препарата оказывает положительный эффект как на позитивную, так и на негативную симптоматику при шизофрении. Кроме того, амисульприд оказался эффективным средством противорецидивной и поддерживающей терапии. Оптимальный профиль безопасности и переносимости особенно важен при его длительном применении. Эти данные являются обнадеживающими и свидетельствуют о лучшем соблюдении режима и схемы лечения больных шизофренией, которые обычно плохо следуют предписанию врача, особенно при длительных сроках лечения. Комплаентность является решающим фактором, определяющим вероятность возникновения рецидива, из-за которого увеличивается частота повторных госпитализаций.

Дизайн и методика исследования

Настоящее исследование являлось мультицентровым и проводилось на 3 клинических базах: Московский НИИ психиатрии Росздрава, Научный центр психического здоровья РАМН, Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского.

Исследование было открытым, несравнительным. В исследование отбирались больные, принимавшие участие в 8-недельной фазе исследования и нуждающиеся в дальнейшей антипсихотической терапии. Длительность терапии амисульпридом составляла 12 месяцев.

В исследование отбирались амбулаторные и госпитализированные больные в возрасте от 18 до 65 лет, страдающие острой или хронической формами шизофрении параноидного (295.30), недифференцированного (295.90) или резидуального (295.60) типов в соответствии с классификацией DSM-IV и суммарным баллом не менее 60 по Шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS). Больным предоставлялась полная информация об исследовании с последующим обсуждением с ним и/или его родственниками. В исследование включались больные, давшие письменное информированное согласие на участие.

Критериями исключения являлись диагнозы биполярного аффективного расстройства, другие депрессивные расстройства, шизофреноподобное и шизоаффективное расстройство. Наличие актуальных суицидальных мыслей или более двух суицидальных попыток за последние 5 лет, а также наличие симптомов, непосредственно приводящих к преждевременному выбыванию из исследования, например, недавнее или постоянное злоупотребление лекарственными препаратами или алкоголем, за исключением никотина и кофеина; тяжелые сердечно-сосудистые, гематологические, эндокринологические или соматические заболевания, включая болезнь Паркинсона и феохромоцитому; больные с клинически значимыми отклонениями в лабораторных показателях на визите Д0 (уровни АСТ, АЛТ, ГГТ в 3 и более раза превышающие верхние границы нормальных значений, креатинин сыворотки > 150 мкмоль/л, гемоглобин < 12 г/дл (у мужчин), < 11 г/дл (у женщин), тромбоциты < 140 000/мм³, нейтрофилы < 15000/мм³); интервал QT (Bazett) ≥ 500 мс на визите Д0; период беременности и лактации у женщин (дополнительным требованием для больных женского пола являлось соблюдение адекватных мер контрацепции); наличие в анамнезе аллергии или гиперчувствительности в бензамидам; лечение пролонгированными антипсихотиками, если интервал между двумя инъекциями не истек перед включением в исследование (визит Д-6); больные, находящиеся в стабильном состоянии на другой антипсихотической терапии; терапевтически резистентные больные; больные, принимавшие карбонат лития или другую нормотимическую терапию на протяжении 10 дней до визита Д-6; а также больные, участвовавшие в клиническом исследовании в течение 3 последних месяцев до включения.

Больной мог в любое время и по любой причине досрочно прекратить участие в исследовании по собственному решению или по решению исследователя.

Все включенные в исследование больные получали плацебо в течение вводного периода (фаза А, визиты Д-6, Д0) и препарат амисульприд в течение 2 месяцев острой фазы (фазы А) 10 месяцев этапа продолженной терапии (фаза В, визиты М2 – М12).

Каждому исследовательскому центру был предоставлен набор номеров пациентов. Аллокационные номера присваивались пациентам в строгом хроно-

логическом порядке по нарастающей, что обеспечило оптимальную рандомизацию больных.

Доза амисульприда была выбрана на основании данных предшествующих исследований: у больных с преобладанием негативной симптоматики применялись дозы 100-300 мг/сут, у больных с доминирующей продуктивной симптоматикой – 400-800 мг/сут. Суточная доза амисульприда могла быть изменена (снижена или увеличена) в диапазоне от 100 мг/сут до 800 мг/сут, исходя из решения исследователя об эффективности и переносимости препарата.

Бензодиазепины могли назначаться в любой момент исследования для контроля состояний возбуждения и нарушений сна. Для купирования экстрапирамидной симптоматики применялся тригексифенидил. Другие антипсихотики, антидепрессанты или нормотики не назначались на протяжении всего исследования. В период исследования не допускалось проведение каких-либо психотерапевтических мероприятий. Пациентам давались разъяснения относительно их состояния, включая ожидаемый эффект от применения препарата.

Эффективность амисульприда оценивалась с использованием русской версии шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS) (Мосолов С.Н., 2001) и Шкалы общего клинического впечатления (CGI). Основным критерием эффективности считалось улучшение состояния по Шкале CGI-динамика. Неврологическая переносимость препарата, в частности оценка экстрапирамидных симптомов, проводилась с использованием Шкалы Симпсон-Ангуса (SAS). Для дополнительного анализа больные были классифицированы в 3 терапевтические группы в зависимости от клинического эффекта: респондеры – больные, у которых в процессе проводимой терапии редукция суммарного балла по шкале PANSS составила более 35%, частичные респондеры – больные с редукцией суммарного балла по шкале PANSS в диапазоне 25%-35% и нон-респондеры – больные с уменьшением данного показателя менее, чем на 25%. Проводилась также регистрация всех возникающих нежелательных явлений с указанием их степени тяжести, времени возникновения, связи с изучаемым препаратом и продолжительности. Во время каждого визита оценивались показатели жизненно важных функций (частота сердечных сокращений и артериальное давление) и вес тела. ЭКГ исследование, а также лабораторное обследование, включавшее гематологический и биохимический анализы крови, проводились у больных на скрининговом визите (Д-6), при окончании первого этапа исследования (М2), а также в случае прекращения пациентом приема амисульприда на протяжении последующей продолженной терапии.

Оценки по шкалам PANSS, CGI, SAS, клиническое обследование больных, оценка безопасности проводились до назначения препарата (Д-6), затем в 0(Д0), 15(Д15), 30(М1), 60(М2), 90(М3), 152(М6), 365(М12) дни терапии. Обеспечение качества получаемых в исследовании данных осуществлялось выполнением требований GCP (Good Clinical Practice).

Статистический анализ результатов исследования проводился независимой исследовательской организацией. Для оценки безопасности был использован метод анализа данных всех больных, включенных в исследование. Для оценки эффективности исполь-

зовался метод анализа данных больных, принявших хотя бы одну дозу исследуемого препарата и имеющих хотя бы одну оценку эффективности после исходной. Для больных, досрочно выбывших из исследования, пропущенные данные замещались последним доступным наблюдением (LOCF). Демографические и исходные клинические характеристики больных оценивались методами описательной статистики. Для количественных данных определялись среднее значение, стандартное отклонение, медиана и диапазон значений. Качественные данные представлялись в виде абсолютных и относительных частот. Проверка статистической значимости динамики параметров эффективности и безопасности в процессе исследования проводилась с использованием парного t-критерия Стьюдента либо знакового критерия Вилкоксона в случаях ненормального распределения. Сравнение между группами клинической эффективности выполнялось с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для количественных данных сравнение между группами эффективности выполнялось с использованием критерия χ^2 -квадрат.

Характеристика больных и терапии

Общее число пациентов, включенных в продолженное 12-месячное исследование, составило 29 больных. Из них 21 (72,4%) больной завершил исследование в соответствии с протоколом. 3 больных (10,3%) завершили исследование с отклонениями от протокола. Выбыли из исследования 5 больных: 1 больной был потерян из наблюдения, 1 больной выбыл из-за несоблюдения режима терапии, 1 больной – из-за нежелательного явления, 1 больной – по причине недостаточной эффективности, и 1 больной отозвал согласие на участие в исследовании. Анализ соблюдения пациентами режима приема препарата путем подсчета таблеток показал положительный результат в разных точках исследования от 82,8% до 100%.

Для анализа эффективности все 29 больных (100%) были включены в выборку. Основные клинико-демографические характеристики больных представлены в таблице 1.

Среди 29 больных было 15 (51,7%) мужчин и 14 (48,3%) женщин. Возраст включенных в исследование больных колебался от 20 до 61 года (средний возраст – 39,2±12,0 лет). Более половины всей выборки больных (55,2%) составили пациенты с диагнозом параноидной шизофрении.

Больные наблюдались в стационарных условиях и их состояние характеризовалось достаточной острой психоза (сумма баллов по шкале PANSS в среднем составила 110,3±27,7) с выраженным психомоторным возбуждением и агрессивностью (средний суммарный балл по дополнительным пунктам шкалы PANSS – 6,9±2,6). По шкале CGI-S (оценка тяжести психического состояния) преобладали больные с выраженными психическими нарушениями – 62,1%. Из-за преобладания в выборке больных, страдающих параноидной шизофренией, клинически в первую очередь выявлялась галлюцинаторно-бредовая симптоматика (включая вербальные псевдогаллюцинации и развернутые психические автоматизмы), необходимость купирования которой явилась причиной госпитализации.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики больных, принимавших участие в 12-месячном исследовании эффективности и переносимости амосульприда

Общее число пациентов в группе	29
Пол: муж./жен.	15 (51,7%) / 14 (48,3%)
Возраст	39,2±12,0
Вес: муж./жен.	76,4±10,6 / 65,6±11,2
Диагноз шизофрении по DSM IV	
параноидный тип	16 (55,2%)
недифференцированный тип	5 (17,2%)
резидуальный тип	6 (20,7%)
дезорганизованный тип	2 (6,9%)
Сумма баллов по шкале PANSS до начала терапии (0 день)	110,3±27,7
Сумма баллов по подшкале позитивной симптоматики (сумма п.1-7) (0 день)	21,9±6,5
Сумма баллов по подшкале негативной симптоматики (сумма п.8-14) (0 день)	30,7±5,8
Сумма баллов по подшкале общепсихопатологической симптоматики (сумма п. 15-30) (0 день)	50,8±9,8
Сумма баллов по шкале агрессивности (дополнительные п.) (0 день)	6,9±2,6
Композитный индекс (0 день)	-8,8
Оценка по шкале CGI-S (0 день)	
здоров	0
пограничное состояние	6 (20,7%)
слабые психические нарушения	3 (10,3%)
умеренные псих. нарушения	18 (62,1%)
выраженные псих. нарушения	2 (6,9%)
тяжелые псих. нарушения	0
крайне тяжелые	0
Сумма баллов по шкале Симпсона Ангуса (0 день)	2,1±2,5

Таблица 2. Средние позитивные суточные дозы амосульприда в 12-месячном исследовании

Исследования	Средняя доза амосульприда на визите (мг/сут)							
	Д0	Д15	М1	М2	М3	М6	М9	М12
12 месяцев	400	448,2±139,8	583,7±271	559,9±178	559,1±289,6	457,2±194,8	456,7±192	391,6±219

В связи с тем, что большинство пациентов до начала исследования получало антипсихотическую терапию (на дому до госпитализации, а также в течение нескольких дней в стационаре до начала клинического исследования) у них отмечалась той или иной степени выраженности экстрапирамидная симптоматика. Выраженность экстрапирамидной симптоматики по шкале Симпсона-Ангуса была в среднем 2,1±2,5 балла. Кроме того, 14 больных (48,3%) получали корректоры (тригексифенидил и бипериден) до начала участия в клиническом исследовании.

После двух месяцев стационарного лечения пациенты продолжали наблюдаться амбулаторно. Их состояние характеризовалось остаточной продуктивной симптоматикой (средний суммарный балл по дополнительным пунктам шкалы PANSS – 11,9±3,0) и негативной симптоматикой (средний суммарный балл по дополнительным пунктам шкалы PANSS – 21,0±5,3). По шкале CGI-S (оценка тяжести психического состояния) преобладали больные с умеренно выраженными психическими нарушениями – 58,3%.

Основным признаком стабилизации заболевания было упрощение и частичная редукция продуктивной психопатологической симптоматики (формирование однообразных галлюцинаторно-параноидных синдромов, дезактуализация продуктивной симптоматики) и выход на первый план негативных расстройств.

Амосульприд назначался двукратно (утром и вечером), стартовая суточная доза составляла 400 мг. Средние терапевтические дозы амосульприда на обоих этапах терапии приведены в таблице 2.

Наращение доз до отметки М2 соответствовало купированию острых психотических состояний. С точки М3 пациенты переходили на поддерживающую и противорецидивную терапию, в связи с чем доза препарата снижалась к точке М12 и составила 391,6±219 мг. Средняя суточная доза амосульприда в 12-месячном исследовании составила 493,8±212,7 мг. Длительность приема амосульприда в 12-месячном исследовании составила в среднем 312,3±67,2 дня.

Результаты исследования

Оценка глобальной эффективности

При оценке эффективности амосульприда по шкале CGI-S (оценка степени выраженности психического расстройства) средняя оценка тяжести состояния на исходном визите Д0 составляла 5,2±0,7 балла, а к концу 12-месячного курса терапии амосульпридом она уменьшилась до 3,4±1,1 балла. В начале исследования 16 (55,2%) больных имели оценку «сильно выраженные психические расстройства», 8 (27,6%) больных были с «тяжелым психическим состоянием» и 1 больной с «крайне тяжелым психическим состоянием». К концу исследования не было ни одного пациента с «тяжелым психическим состоянием», а «сильно выраженные психические расстройства» отмечались только у 3 (12,5%) больных. Статистический тест Кокрана-Мантеля-Хенцеля для анализа упорядоченных категорий в повторных измерениях показал высокую статистическую достоверность снижения тяжести

Таблица 3. Динамика тяжести состояния по шкале CGI-S в процессе 12-месячной терапии амисульпридом у больных шизофренией

Визит	Тяжесть состояния по шкале CGI-S	N	%	Среднее значение
Д-6	Умеренно выраженные псих. нарушения	6	20,7	5,1±0,7
	Сильно выраженные псих. нарушения	15	51,7	
	Тяжелые психические нарушения	8	27,6	
Д0	Умеренно выраженные псих. нарушения	4	13,8	5,2±0,7
	Сильно выраженные псих. нарушения	16	55,2	
	Тяжелые психические нарушения	8	27,6	
	Крайне тяжелые психические нарушения	1	3,4	
Д15	Слабо выраженные псих. нарушения	4	13,8	4,5±0,8
	Умеренно выраженные псих. нарушения	7	24,1	
	Сильно выраженные псих. нарушения	17	58,6	
	Тяжелые психические нарушения	1	3,4	
М1	Пограничное состояние	2	6,9	4,1±0,9
	Слабо выраженные псих. нарушения	4	13,8	
	Умеренно выраженные псих. нарушения	14	48,3	
	Сильно выраженные псих. нарушения	8	27,6	
	Тяжелые психические нарушения	1	3,4	
М2	Пограничное состояние	6	20,7	3,6±0,9
	Слабо выраженные псих. нарушения	3	10,3	
	Умеренно выраженные псих. нарушения	18	62,1	
	Сильно выраженные псих. нарушения	2	6,9	
М3	Пограничное состояние	7	29,2	3,4±1,0
	Слабо выраженные псих. нарушения	2	8,3	
	Умеренно выраженные псих. нарушения	14	58,3	
	Сильно выраженные псих. нарушения	1	4,2	
М6	Пограничное состояние	7	30,4	3,5±1,1
	Слабо выраженные псих. нарушения	1	4,3	
	Умеренно выраженные псих. нарушения	12	52,2	
	Сильно выраженные псих. нарушения	3	13,0	
М9	Пограничное состояние	7	35,0	3,3±1,0
	Слабо выраженные псих. нарушения	2	10,0	
	Умеренно выраженные псих. нарушения	10	50,0	
	Сильно выраженные псих. нарушения	1	5,0	
М12	Пограничное состояние	7	29,2	3,4±1,1
	Слабо выраженные псих. нарушения	3	12,5	
	Умеренно выраженные псих. нарушения	11	45,8	
	Сильно выраженные псих. нарушения	3	12,5	

заболевания от исходного к заключительному визиту ($p < 0,001$), начиная с визита Д15.

При оценке поддерживающей терапии можно отметить снижение числа «умеренно выраженные псих. нарушения» с 62,1% до 45,8%, но при этом «Сильно выраженные псих. нарушения» увеличились с 6,9% до 12,5%. Полное описание динамики тяжести состояния представлено в таблице 3.

В таблице 4 приводится динамика изменения психического состояния больных по шкале CGI-I.

В ходе исследования, начиная с 15 дня терапии (визит Д15), происходило статистически достоверно возрастающее улучшение психического состояния больных ($p < 0,001$). К окончанию 12-месячной терапии амисульпридом выраженное улучшение наблюдалось у 7 (29,2%) больных, существенное улучшение – у 5 (20,8%) больных и незначительное улучшение – у 6 (25,0%). Таким образом, в целом, улучшение состояния отмечено у 18 (62,1%) больных, психическое состояние осталось без перемен у 3 (12,5%) больных, у 2 (8,3%) больных наблюдалось незначительное ухудшение состояния и 1 (4,2%) больного – существенное ухудшение состояния. Анализируя противоречивую динамику препарата, то можно отметить, что только 3 (12,5%) пациента ухудшились, при этом такое же количество (3 человека) наблюдались с улучшением состояния.

Данные, представленные в таблице 5, в отношении индекса эффективности амисульприда с учетом переносимости терапии показали, что в процессе 12-месячной терапии амисульпридом терапевтический

эффект отмечался у 21 (72,4%) из 29 оцениваемых в исследовании больных. К окончанию исследования у 2 (6,9%) больных отмечались значительные побочные эффекты, у 5 (17,2%) больных были выявлены побочные эффекты, не сказывающиеся значительно на их активности (LOCF), при этом у 4 (13,8%) из этих больных отмечался терапевтический эффект. Отсутствие перемен в психическом состоянии или ухудшение наблюдались у 6 (20,7%) из 29 больных, и только один больной (3,4%) из этой подгруппы имел значимые побочные эффекты, а 2 (6,9%) больных – незначительные. Равномерное распределение побочных эффектов по всем подгруппам клинической эффективности свидетельствует об отсутствии связи между показателями клинического эффекта и переносимостью амисульприда.

При анализе последних 10 месяцев поддерживающей терапии у пациентов, принимающих амисульприд, мы видим, что к точке М12 также у 2 (6,9%) больных выявились значительные побочные эффекты, зато снизился процент побочных эффектов, не сказывающихся значительно на их активности с 11 человек (37,9%) до 5 (17,2%).

Таким образом, при оценке глобальной эффективности амисульприда в процессе 12-месячной стабилизированной терапии больных шизофренией была статистически достоверно подтверждена его выраженная клиническая эффективность, высокие темпы редукции симптоматики и скорости общего улучшения состояния больных.

Таблица 4. Динамика изменения психического состояния по шкале CGI-I в процессе 12-месячной терапии амисульпридом у больных шизофренией

Визит	Оценка изменения состояния по шкале CGI-I	N	%
D0	Незначительное улучшение	3	10,3
	Состояние без перемен	19	65,5
	Незначительное ухудшение	7	24,1
D15	Выраженное улучшение	1	3,4
	Существенное улучшение	9	31
	Незначительное улучшение	15	51,7
	Состояние без перемен	4	13,8
M1	Выраженное улучшение	1	3,4
	Существенное улучшение	18	62,1
	Незначительное улучшение	7	24,1
	Состояние без перемен	1	3,4
	Незначительное ухудшение	2	6,9
M2	Выраженное улучшение	6	20,7
	Существенное улучшение	17	58,6
	Незначительное улучшение	4	13,8
	Состояние без перемен	2	6,9
M3	Выраженное улучшение	5	20,8
	Существенное улучшение	8	33,3
	Незначительное улучшение	10	41,7
	Состояние без перемен	1	4,2
M6	Выраженное улучшение	6	26,1
	Существенное улучшение	6	26,1
	Незначительное улучшение	4	17,4
	Состояние без перемен	2	8,7
	Незначительное ухудшение	5	21,7
M9	Выраженное улучшение	6	30,0
	Существенное улучшение	7	35,0
	Незначительное улучшение	5	25,0
	Состояние без перемен	1	5,0
	Незначительное ухудшение	1	5,0
M12	Выраженное улучшение	7	29,2
	Существенное улучшение	5	20,8
	Незначительное улучшение	6	25,0
	Состояние без перемен	3	12,5
	Незначительное ухудшение	2	8,3
	Существенное ухудшение	1	4,2

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ
СРЕДСТВА (на правах рекламы)

Таблица 5. Индекс эффективности терапии по шкале CGI в процессе 12-месячной терапии шизофрении амисульпридом (LOCF анализ)

Визит	Терапевтический эффект	Побочные эффекты			
		Невозможно оценить	Отсутствуют	Значительно не влияют на активность б-го	Значительно влияют на активность б-го
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
D15	Умеренный – частичное улучшение	0	5 (17,2%)	5 (17,2%)	0
	Слабый – незначительное улучшение	0	10 (34,5%)	2 (6,9%)	3 (10,3%)
	Отсутствие перемен или ухудшение	0	2 (6,9%)	1 (3,4%)	1 (3,4%)
M1	Выраженный – значительное улучшение	0	1 (3,4%)	1 (3,4%)	0
	Умеренный – частичное улучшение	0	10 (34,5%)	6 (20,7%)	2 (6,9%)
	Слабый – незначительное улучшение	0	4 (13,8%)	2 (6,9%)	0
	Отсутствие перемен или ухудшение	0	2 (6,9%)	1 (3,4%)	0
M2	Выраженный – значительное улучшение	0	7 (24,1%)	3 (10,3%)	0
	Умеренный – частичное улучшение	0	9 (31,0%)	5 (17,2%)	0
	Слабый – незначительное улучшение	0	2 (6,9%)	2 (6,9%)	0
	Отсутствие перемен или ухудшение	0	0	1 (3,4%)	0
M3	Невозможно оценить	5 (17,2%)	0	0	0
	Выраженный – значительное улучшение	0	7 (24,1%)	2 (6,9%)	0
	Умеренный – частичное улучшение	0	5 (17,2%)	0	0
	Слабый – незначительное улучшение	0	6 (20,7%)	4 (13,8%)	0
M6	Невозможно оценить	6 (20,7%)	0	0	0
	Выраженный – значительное улучшение	0	7 (24,1%)	1 (3,4%)	0
	Умеренный – частичное улучшение	0	4 (13,8%)	0	0
	Слабый – незначительное улучшение	0	4 (13,8%)	0	1 (3,4%)
	Отсутствие перемен или ухудшение	0	4 (13,8%)	1 (3,4%)	1 (3,4%)
M9	Невозможно оценить	9 (31,0%)	0	0	0
	Выраженный – значительное улучшение	0	7 (24,1%)	1 (3,4%)	0
	Умеренный – частичное улучшение	0	4 (13,8%)	2 (6,9%)	0
	Слабый – незначительное улучшение	0	3 (10,3%)	0	1 (3,4%)
	Отсутствие перемен или ухудшение	0	0	1 (3,4%)	1 (3,4%)
M12	Невозможно оценить	5 (17,2%)	0	0	0
	Выраженный – значительное улучшение	0	8 (27,6%)	1 (3,4%)	0
	Умеренный – частичное улучшение	0	2 (6,9%)	2 (6,9%)	0
	Слабый – незначительное улучшение	0	4 (13,8%)	0	1 (3,4%)
	Отсутствие перемен или ухудшение	0	3 (10,3%)	2 (6,9%)	1 (3,4%)

Анализ динамики психопатологической симптоматики

Для оценки влияния амисульприда на различные группы психопатологической симптоматики проводился анализ динамики суммарных баллов по отде-

льным подшкалам PANSS в процессе терапии (см. таблицу 6).

Анализ данных, приведенных в таблице, показывает, что к окончанию 12-месячного курса терапии антипсихотический эффект амисульприда, представленный в виде абсолютной убыли суммарного балла

Таблица 6. Динамика симптоматики по шкале PANSS в процессе 12-месячной терапии амисульпридом больных шизофренией (LOCF анализ)

Визит	Среднее значение	Ст. отклонение	Min	Max	Парный t-тест	Знаковый критерий	Изменение относительно Д0
Суммарный балл по шкале PANSS							
Д-6 (день)	109,2	18,3	81,0	119,0			
Д0	110,3	18,3	82,0	120,0			
Д15	91,0	16,2	74,0	103,5	<0,001	<0,001	-19,3 (17,5%)
М1 (месяц)	81,0	15,4	60,0	100,0	<0,001	<0,001	-23,3 (26,6%)
М2	71,0	13,2	55,0	101,0	<0,001	<0,001	-33,3 (35,6%)
М3	68,4	15,4	53,0	90,0	<0,001	<0,001	-41,9 (38%)
М6	70,7	17,2	45,0	87,0	<0,001	<0,001	-39,6 (36%)
М9	66,5	14,8	43,0	94,0	<0,001	<0,001	-39,7 (38%)
М12	66,9	15,3	42,0	96,0	<0,001	<0,001	-43,4 (39,3%)
Позитивная симптоматика (Σ п.1-7)							
Д-6	21,7	6,5	9,0	37,0			
Д0	21,9	6,5	9,0	37,0			
Д15	17,7	4,4	9,0	25,0	<0,001	<0,001	-4,2 (19,2%)
М1	14,7	3,8	8,0	25,0	<0,001	<0,001	-7,2 (32,9%)
М2	12,6	3,2	8,0	23,0	<0,001	<0,001	-9,3 (37,3%)
М3	11,9	3,0	8,0	18,0	<0,001	<0,001	-9,1 (42,5%)
М6	13,3	4,4	7,0	21,0	<0,001	<0,001	-7,9 (39,3%)
М9	11,7	3,0	7,0	18,0	<0,001	<0,001	-9,3 (46,6%)
М12	12,4	3,8	7,0	23,0	<0,001	<0,001	-12,4 (43,4%)
Негативная симптоматика (Σ п.8-14)							
Д-6	30,6	5,8	15,0	45,0			
Д0	30,7	5,8	15,0	44,0			
Д15	26,3	6,0	14,0	39,0	<0,001	<0,001	-4,3 (14,3%)
М1	24,4	5,9	12,0	36,0	<0,001	<0,001	-6,2 (20,5%)
М2	21,4	5,3	9,0	30,0	<0,001	<0,001	-9,2 (30,3%)
М3	21,0	5,3	11,0	30,0	<0,001	<0,001	-10,0 (31,6%)
М6	21,0	5,1	10,0	28,0	<0,001	<0,001	-10,0 (31,6%)
М9	20,0	5,1	11,0	30,0	<0,001	<0,001	-11,1 (34,9%)
М12	19,4	4,8	10,0	30,0	<0,001	<0,001	-10,9 (36,8%)
Общая психопатологическая симптоматика (Σ п.15-30)							
Д-6	50,0	9,5	31,0	69,0			
Д0	50,8	9,8	33,0	69,0			
Д15	41,9	7,3	29,0	58,0	<0,001	<0,001	-9,0 (17,5%)
М1	36,8	7,1	22,0	49,0	<0,001	<0,001	-14,1 (27,6%)
М2	32,2	6,1	21,0	46,0	<0,001	<0,001	-18,6 (36,6%)
М3	30,9	6,7	20,0	45,0	<0,001	<0,001	-19,8 (39,2%)
М6	31,8	7,8	19,0	45,0	<0,001	<0,001	-19,5 (37,6%)
М9	30,1	6,9	20,0	44,0	<0,001	<0,001	-21,8 (40,7%)
М12	30,5	7,1	19,0	44,0	<0,001	<0,001	-21,3 (40,0%)
Агрессивность (Σ дополнительных п.: гневливость, трудности в отсроченности вознаграждения, эмоциональная неустойчивость)							
Д-6	6,9	2,8	3,0	14,0			
Д0	6,9	2,6	3,0	11,0			
Д15	5,9	2,2	3,0	10,0	<0,001	<0,001	-1,0 (14,5%)
М1	5,1	1,9	3,0	9,0	<0,001	<0,001	-1,7 (26,1%)
М2	4,8	1,5	3,0	8,0	<0,001	<0,001	-2,1 (30,5%)
М3	4,6	1,8	3,0	9,0	<0,001	<0,001	-1,9 (33,3%)
М6	4,6	1,8	3,0	9,0	<0,001	<0,001	-2,1 (33,3%)
М9	4,7	1,8	3,0	8,0	<0,001	<0,001	-2,3 (31,9%)
М12	4,8	1,9	3,0	9,0	<0,001	<0,001	-2,6 (30,5%)

Примечание: <0,001 (по сравнению с Д0)

по шкале PANSS составил в среднем 43,4 балла (со $110,3 \pm 18,3$ балла до $66,9 \pm 15,3$ балла), или в относительном выражении – 39,3%. При оценке динамики суммарного балла по шкале PANSS статистически достоверные различия по сравнению с визитом Д0 были высокозначимы ($p < 0,001$) уже через 2 недели терапии к визиту Д15, когда редукция суммарного балла составила 11,7%. В процессе длительной стабилизирующей терапии психопатологическая симптоматика уменьшалась постепенно, хотя максимальная редукция произошла в первые 2 месяца терапии (35,6%), достигнутый терапевтический эффект не только поддерживался на протяжении всего года, но и немного нарастал.

Анализ эффективности воздействия амисульприда на подшкалу позитивной симптоматики также выявил статистически значимую редукцию продуктивной психопатологической симптоматики к 15 дню терапии ($p < 0,001$), когда ее выраженность уменьшилась на 19,2%, а максимальное действие амисульприда на продуктивную симптоматику развилось уже к 3 месяцу терапии (42,5% редукции) и оставалось практически неизменным с незначительными колебаниями до конца исследования, когда она составила 43,4%.

Воздействие амисульприда на подшкалу негативной симптоматики было более медленным, но прирастание эффекта отмечалось в течение всего 12-месячного терапевтического периода. Статистически достоверная редукция данной группы симптомов отмечалась к 15 дню терапии и составляла 14,3% ($p < 0,001$), через 2 месяца приема препарата (визит М2) – 30,3%, через 9 месяцев терапии – 34,9% и через год, к окончанию исследования – 36,8%. Такое существенное воздействие на негативные симптомы характеризует амисульприд как препарат с отчетливым антинегативным эффектом.

Динамика и темп редукции общей психопатологической симптоматики были близки к редукции продуктивных симптомов, статистически значимые изменения по сравнению с визитом Д0 отмечались на 15-й день терапии (17,5% редукции, $p < 0,001$), достигали максимума через 3 месяца приема препарата – визит М3 (39,2%) и оставались стабильными до окончания приема препарата (40,0%).

Анализ симптоматики агрессивности, оцениваемой по дополнительным пунктам шкалы PANSS и включавшей в себя такие симптомы, как гневливость, затруднения с отсроченностью вознаграждения и эмоциональную неустойчивость, показал, что существенные изменения обнаруживались уже на визите Д15 – 14,5% ($p < 0,001$), а максимальный клинический эффект наблюдался уже через месяц терапии (визит М1) и составлял 30,5% редукции, как и в окончательной точке исследования. Отмечавшиеся в течение годичной терапии амисульпридом колебания в оценке данной группы симптомов не являлись клинически значимыми.

Таким образом, анализируя динамику психопатологической симптоматики в процессе длительной терапии амисульпридом, можно отметить, что редукция таких групп симптомов как возбуждение, продуктивная и аффективная симптоматика начинается быстро и приводит к выраженному клиническому улучшению состояния больных через 1–3 месяца терапии, тогда

как редукция негативной симптоматики в этот период только начинается, и антинегативный эффект постепенно нарастает в течение года терапии.

Для оценки влияния исследуемого препарата на независимые структурные элементы шкалы PANSS был проведен дополнительный анализ в соответствии с 5-факторной моделью (см. таблицу 7).

Анализ динамики фактора анергии показал, что редукция данных симптомов проходила параллельно уменьшению негативной симптоматики, и по воздействию на данный кластер симптомов амисульприд показал себя высокоэффективным препаратом. Тенденции к увеличению симптоматики анергии, свойственной классическим нейролептикам, не отмечалось, к 15 дню терапии редукция фактора анергии была статистически достоверной и составила 18,9% ($p < 0,001$). В процессе дальнейшей терапии редукция этой симптоматики нарастала и к окончанию исследования (М12) составила 37,8%.

Динамика фактора «нарушения мышления» в процессе 12-месячной терапии амисульпридом также оказалась существенной. Максимальный темп редукции дезорганизации мышления больных отмечался в первые 2 месяца терапии – с момента появления статистически значимых различий по отношению к началу исследования (15-й день терапии – 16,4%, $p < 0,001$ до 37,3%). В процессе продолженной терапии достигнутый результат оставался достаточно стабильным, хотя отмечалась тенденция к постепенному прирастанию клинического эффекта по данной группе симптомов – к концу исследования редукция фактора составила 41%.

Редукция симптомов фактора «параноидное поведение» в процессе терапии амисульпридом отмечалась преимущественно в первые 2 месяца терапии, когда она составила 44,2% (статистическая достоверность достигалась уже на 15-й день терапии, когда редукция параноидного поведения составила 23,3%). В дальнейшем отмечались колебания среднего суммарного балла фактора «параноидное поведение», определявшиеся изменениями психического состояния пациентов в недостаточно большой выборке больных, но не имевшие клинического значения и статистически недостоверные. К окончанию лечебного периода редукция параноидной симптоматики составила 41,9%, что характеризует амисульприд как антипсихотик с выраженным антипсихотическим эффектом, который у большинства больных поддерживался в течение года.

Максимальная редукция фактора «возбуждение/агрессивность» также была достигнута через 2 месяца терапии амисульпридом и составила 42,7%, как и при окончании проводимого исследования. Статистически достоверные изменения в данном кластере симптомов отмечены уже к 15 дню терапии – 19,8% редукции ($p < 0,001$).

Анализ влияния амисульприда на симптоматику фактора «депрессия/тревога» подтвердил выраженную способность препарата воздействовать на аффективную симптоматику. К 15 дню терапии уменьшение тревожно-депрессивных проявлений у больных произошло на 24,5% ($p < 0,001$) и продолжало постоянно нарастать, к окончанию исследования достигнуто 45,5% редукции.

Таблица 7. Повизитная динамика эффективности аμισульприда по 5-факторной модели шизофрении в 12-месячном исследовании

Визит	Среднее значение	Ст. отклонение	Min	Max	Парный t-тест	Знаковый критерий	Изменение относительно Д0
Анергия (баллы по шкале PANSS)							
Д-6 (день)	12,7	3,1	6,0	21,0			
Д0	12,7	3,1	6,0	21,0			
Д15	10,3	2,6	4,0	15,0	<0,001	<0,001	-2,3 (18,9%)
М1 (месяц)	10,0	2,7	4,0	16,0	<0,001	<0,001	-2,7 (21,3%)
М2	8,6	1,8	4,0	11,0	<0,001	<0,001	-4,1 (32,3%)
М3	8,4	1,9	5,0	12,0	<0,001	<0,001	-4,3 (33,9%)
М6	8,6	1,9	5,0	12,0	<0,001	<0,001	-4,1 (32,3%)
М9	8,0	1,6	6,0	11,0	<0,001	<0,001	-4,7 (38%)
М12	7,9	1,5	5,0	11,0	<0,001	<0,001	-4,5 (37,8%)
Дезорганизация мышления							
Д-6	13,5	3,7	6,0	22,0			
Д0	13,4	3,8	6,0	22,0			
Д15	11,2	2,8	6,0	19,0	<0,001	<0,001	-2,2 (16,4%)
М1	9,4	2,7	5,0	18,0	<0,001	<0,001	-4,0 (29,9%)
М2	8,4	2,6	5,0	18,0	<0,001	<0,001	-5,0 (37,3%)
М3	8,1	2,4	5,0	14,0	<0,001	<0,001	-5,0 (39,6%)
М6	8,7	3,1	4,0	14,0	<0,001	<0,001	-4,5 (35,1%)
М9	7,8	2,4	4,0	12,0	<0,001	<0,001	-5,0 (41,8%)
М12	7,9	2,7	4,0	16,0	<0,001	<0,001	-5,2 (41%)
Возбуждение							
Д-6	9,3	3,0	3,0	15,0			
Д0	9,6	3,1	3,0	15,0			
Д15	7,7	2,1	4,0	13,0	<0,001	<0,001	-1,9 (19,8%)
М1	6,4	1,4	4,0	9,0	<0,001	<0,001	-3,2 (33,3%)
М2	5,6	1,5	3,0	10,0	<0,001	<0,001	-4,0 (42,7%)
М3	5,3	1,7	3,0	9,0	<0,001	<0,001	-4,2 (44,8%)
М6	5,8	2,3	3,0	13,0	<0,001	<0,001	-3,7 (39,6%)
М9	5,4	2,1	3,0	11,0	<0,001	<0,001	-4,5 (43,7%)
М12	5,5	1,9	3,0	9,0	<0,001	<0,001	-4,6 (42,7%)
Параноидное поведение							
Д-6	8,1	3,8	3,0	15,0			
Д0	8,6	3,5	3,0	14,0			
Д15	6,6	3,0	3,0	14,0	<0,001	<0,001	-2,0 (23,3%)
М1	5,5	2,1	3,0	11,0	<0,001	<0,001	-3,1 (36%)
М2	4,8	1,6	3,0	8,0	<0,001	<0,001	-3,9 (44,2%)
М3	4,4	1,3	3,0	7,0	<0,001	<0,001	-3,8 (48,8%)
М6	4,9	1,9	3,0	9,0	<0,001	<0,001	-3,3 (43%)
М9	4,5	1,5	3,0	7,0	<0,001	<0,001	-4,1 (47,7%)
М12	5,0	1,9	3,0	9,0	<0,001	<0,001	-4,3 (41,9%)
Депрессия/тревога							
Д-6	11,0	3,8	4,0	18,0			
Д0	11,0	3,4	5,0	17,0			
Д15	8,3	2,7	4,0	14,0	<0,001	<0,001	-2,6 (24,5%)
М1	7,6	2,8	4,0	14,0	<0,001	<0,001	-3,3 (30,9%)
М2	6,4	2,1	4,0	11,0	<0,001	<0,001	-4,6 (41,8%)
М3	6,3	2,0	4,0	11,0	<0,001	<0,001	-4,9 (42,7%)
М6	6,2	2,4	4,0	12,0	<0,001	<0,001	-5,2 (43,6%)
М9	6,0	1,7	4,0	9,0	<0,001	<0,001	-6,0 (45,5%)
М12	6,0	1,8	4,0	9,0	<0,001	<0,001	-5,6 (45,5%)

Примечание: – $p < 0,001$ (по сравнению с Д0)

Таким образом, анализ изменений психопатологической симптоматики в соответствии с 5-факторной моделью шизофрении (Lindenmayer J.P. et al., 1995) подтвердил результаты, полученные при анализе состояния больных по другим шкалам. Редукция симптоматики, относящейся к острой психотической, происходит при терапии аμισульпридом в первые

2–3 месяца лечения (возбуждение/агрессивность, параноидное поведение, нарушения мышления), тогда как симптоматика кластеров, близких к негативным проявлениям (анергия, депрессия/тревога), редуцируется более постепенно на всем этапе стабилизирующей терапии, конгруентно соответствующей подшкале PANSS.

Анализ побочных эффектов

Спектр и число отмеченных при длительной терапии амисульпридом побочных эффектов, связанных, по мнению исследователей, с приемом препарата, представлен в таблице 8.

Наибольшее число побочных явлений было зарегистрировано со стороны нервной системы – у 15 больных (51,7%). Чаще всего данный спектр нежелательных явлений был представлен экстрапирамидной симптоматикой, отмеченной у всех 15 больных (51,7%) и характеризовавшейся тремором, акатизией, мышечной ригидностью, однократно отмечались окулогирный криз и острая дистоническая реакция. Помимо этого, отмечались затруднения при засыпании, бессонница, ортостатические нарушения и усиление тревоги и депрессивной симптоматики, потребовавшее назначение анафранила 50-75 мг/сут. Со стороны сердечно-сосудистой системы было зарегистрировано повышение артериального давления, со стороны пищеварительной системы – желудочно-кишечное расстройство, запор, со стороны органов чувств – аллергический ринит и конъюнктивит у больного с отягощенным аллергологическим анамнезом, со стороны мочеполовой системы – задержка менструального цикла. При этом преобладали побочные эффекты легкой степени выраженности, не оказывающие существенного влияния на самочувствие больных. Побочных явлений тяжелой степени зарегистрировано не было.

Динамика экстрапирамидной симптоматики по шкале Симпсона–Ангуса представлена на рисунке 1.

Средний балл по шкале SAS был максимальным на первом визите исследования, в дальнейшем имел постоянную тенденцию к снижению, что свидетельствует о хорошей неврологической переносимости амисульприда. При этом среди 29 больных, принимавших исследуемый препарат, у 21 (72,4%) больного на инициальном визите средний общий балл по шкале SAS был менее 3, что указывает на отсутствие клинически значимых экстрапирамидных симптомов. В течение 12 месяцев терапии амисульпридом лишь у 2 (9,5%) больных средний общий балл увеличивался эпизодически выше 3, и только у одного больного (4,8%) общий балл по шкале SAS был выше 3 на заключительном визите.

При анализе лабораторных показателей (общий и биохимический анализы крови) клинически значимых отклонений на протяжении 12-месячной терапии не выявлено.

При анализе ЭКГ у 3 (14,3%) больных были выявлены достоверные, но клинически незначимые отклонения в виде нарушения/замедления внутрижелудочковой проводимости. При этом в целом по группе средняя величина интервала QT на визите Д-6 составляла $341,9 \pm 60,7$ мсек, а при окончании терапии

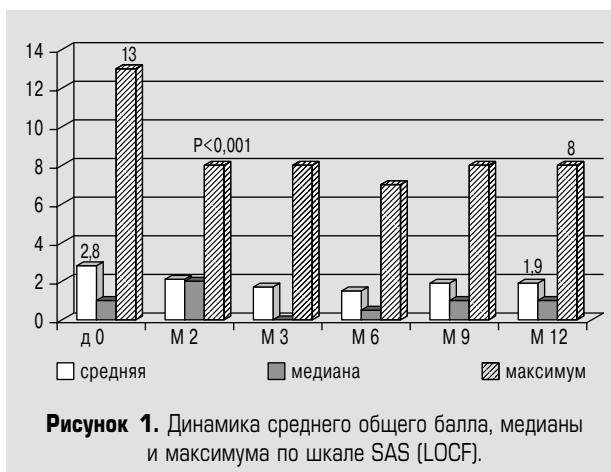


Рисунок 1. Динамика среднего общего балла, медианы и максимума по шкале SAS (LOCF).

на визите М12 – $324,9 \pm 79,9$ мсек, что позволяет говорить об отсутствии у амисульприда кардиотоксических побочных эффектов.

Увеличение веса больных, принимавших амисульприд продолжительное время, было незначительным, но статистически достоверным ($p < 0,001$) и составило к концу исследования в среднем $3,1 \pm 4,5$ кг.

Таким образом, при анализе побочных эффектов длительной терапии амисульпридом не было выявлено клинически значимых изменений в лабораторных показателях, показателях жизненно-важных функций и ЭКГ. Отсутствовали также серьезные нежелательные явления, а среди выявленных побочных эффектов преобладали нежелательные явления легкой степени выраженности. Имевшаяся до начала приема амисульприда экстрапирамидная симптоматика имела тенденцию к постоянному снижению, что, в целом, свидетельствует о высокой переносимости длительной терапии амисульпридом.

Обсуждение полученных результатов

Проведенное исследование является первым в отечественной психиатрии, в котором изучались эффективность и безопасность нового атипичного нейролептика амисульприд в течение 12-месячной терапии у больных шизофренией.

В настоящем исследовании специального подбора больных не проводилось, поэтому нельзя исключить, что антинегативный эффект амисульприда отчасти был связан с редукцией вторичной негативной симптоматики. Вместе с тем, следует отметить, что в отличие от позитивной и депрессивной симптоматики, выраженность которой практически не менялась после 2 месяцев лечения, редукция негативной сим-

Таблица 8. Частота побочных эффектов при длительной терапии амисульпридом

Система	Количество больных с побочными эффектами	
	N	%
Хотя бы 1 побочный эффект	16	55,2
Нервная система (ЭПС, нарушение сна, избыточная седация)	15	51,7
Сердечно-сосудистая система (гипер-, гипотензия, ортостатические нарушения)	1	3,4
Пищеварительная система (тошнота, запор)	2	6,9
Органы чувств (нарушение аккомодации зрения)	1	3,4
Мочеполовая система (полиурия)	1	3,4

птоматики постепенно продолжалась на протяжении всего исследования. Выраженность экстрапирамидной симптоматики также не уменьшалась в период продолженной терапии. Это позволяет предположить, что существенный вклад в антинегативный эффект амисульприда вносит именно воздействие на первичную (дефицитарную) симптоматику. Это отчасти подтверждает клинический анализ динамики состояния больных с резидуальной шизофренией, у которых галлюцинаторно-бредовая симптоматика отсутствовала. Хотя половину больных в выборке представляли больные параноидной шизофренией, преимущественно с непрерывным течением, другую половину составляли больные с неблагоприятными тенденциями в течении заболевания и преобладанием негативной симптоматики (недифференцированный тип – 17,2% и резидуальный тип – 20,7%). Несмотря на открытый и несравнительный характер исследования было показано, что эффективность амисульприда в большинстве случаев (в выборке преобладали больные параноидной формой шизофрении) удерживалась в течение года терапии. Дозы могли подбираться в соответствии с состоянием больных, однако средние дозы значительно не менялись в течение всего исследования, и не увеличивались со временем. Гибкий подход к дозированию препарата и низкий процент выбывания больных из исследования, позволяют считать амисульприд препаратом выбора при длительной терапии больных с низкой комплаентностью. Амисульприд, также как и другие атипичные антипсихотики, продемон-

стрировал отчетливое антинегативное действие, которое несколько усиливалось на протяжении всего периода наблюдения. Хотя дизайн настоящего исследования и отсутствие контрольной группы не позволяют однозначно судить о возможности амисульприда уменьшать выраженность первичной (дефицитарной) симптоматики, необходимо отметить, что применение небольших дозы амисульприда у них оказывало достаточно отчетливый активизирующий (дезингибирующий) эффект, позволяющий коррегировать негативную симптоматику и повышать ресоциализацию больных. При этом экацербация продуктивной симптоматики наблюдалась лишь в одном случае. В литературе, как отмечалось выше, имеются более убедительные данные о способности препарата редуцировать первичную (дефицитарную) симптоматику (Colonna L. с соавт., 2000, Danion J.M. с соавт., 1999, Loo H. с соавт., 1997, Moller H.-J., 2001, Olie J. с соавт., 2006, Sechter D. с соавт. 2002 и др.). Не менее важно, что амисульприд при длительном применении обнаружил достаточную безопасность и хорошую переносимость и приводил к значительному улучшению качества жизни и социального функционирования больных. Таким образом, появление среди нового поколения атипичных антипсихотиков амисульприда (солиан), препарата с уникальным бимодальным дозозависимым эффектом на позитивную и негативную симптоматику и хорошей переносимостью, существенно расширяет арсенал врача при проведении длительной поддерживающей терапии больных шизофренией.

Список литературы

1. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М., Новый цвет, 2001, 238 с.
2. Boyer P., Lecrubier Y., Puech A., Dewially J., Aubin F. Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. // Br. J. Psychiatry, 1995, Jan, № 166(1), p. 68-72.
3. Colonna L., Saleem P., Dondéy-Nouvel L., et al. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. Amisulpride Study Group. // Int Clin Psychopharmacol, 2000, № 15 (1), p. 13-22.
4. Coulovrat C., Dondéy-Nouvel L. Safety of amisulpride (Solian): a review of 11 clinical studies. // Int. Clin. Psychopharmacol., 1999 Jul; 14(4):209-18.
5. Curran M., Perry C. Spotlight on amisulpride in schizophrenia. // CNS Drugs, 2002, № 16(3), p. 207-211.
6. Danion J.-M., Rein W., Fleurot O. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. Amisulpride Study Group. // Am J Psychiatry 1999 Apr; 156: 610-616.
7. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. // Arch Gen Psychiatry 2003 Jun; 60 (6), p. 553-64.
8. La Fougere C., Meisenzahl E., Schmitt G., Stauss J. D2 receptor occupancy during high- and low-dose therapy with the atypical antipsychotic amisulpride: a 123I-iodobenzamide SPECT study. // J. Nucl. Med., 2005, Jun, № 46(6), p. 1028-1033.
9. Gentile S. Long-term treatment with atypical antipsychotics and the risk of weight gain: a literature analysis. // Drug Saf., 2006, № 29(4), p. 303-319.
10. Huang S.Y. Dopamine D3 receptor polymorphism associated with amisulpride response on negative symptoms of schizophrenia // Eur. Neuropsychopharmacol., 2006, 16(Suppl. 4), p. S426.
11. Lecrubier Y., Quintin P., Bouhassira M., Perrin E., Lancrenon S. The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial. // Acta Psychiatr Scand 2006, № 114, p. 319-327.
12. Lindenmayer J.P., Grochowski S., Hyman R.B. Five factor model of schizophrenia: replication across samples // Schizophr. Res. 1995. Vol. 14. P. 229-234.
13. Loo, H., Poirier-Littre, MF, Theron, M. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. // British Journal of Psychiatry, 1997, № 170, p. 18-22.
14. McKeage K, Plosker GL. Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia. // CNS Drugs 2004, № 18(13), p. 933-56.
15. Moller H. Antipsychotic and antidepressive effects of second generation antipsychotics: two different pharmacological mechanisms? // Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci., 2005, Jun, № 255(3), p. 190-201.
16. Moller H. Amisulpride: efficacy in the management of chronic patients with predominant negative symptoms of schizophrenia. // Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci., 2001, Oct, № 251(5), p. 217-224.
17. Mortimer A, Martin S, Loo H, et al. A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia. // Int Clin Psychopharmacol, 2004, № 19(2), p. 63-69.
18. Olie J., Spina E., Murray S., Yang R. Ziprasidone and amisulpride effectively treat negative symptoms of schizophrenia: results of a 12-week, double-blind study. // Int. Clin. Psychopharmacol., 2006, May, № 21(3), p. 143-151.
19. Pelissolo A., Krebs M., Olie J. Treatment of negative symptoms in schizophrenia by amisulpride. Review of the literature. [Article in French]. // Encephale, 1996, May-Jun, № 22(3), p. 215-219.
20. Perrault G., Schoemaker H., Scatton B. The place of amisulpride in the atypical neuroleptic class. [Article in French]. // Encephale, 1996, Jun, 22 (Spec), № 2, p. 3-8.
21. Peuskens J, Bech P, Moller H-J, et al. Amisulpride vs. risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia. Amisulpride Study Group. // Psychiatry Res 1999; № 88, p. 107-17.
22. Rein W, Turjanski S (1997). Clinical update. on amisulpride in deficit schizophrenia. // Int Clin Psychopharmacol 12 (suppl 2):S19-S27.
23. Saleem P., Olie J., Loo H. Social functioning and quality of life in the schizophrenic patient: advantages of amisulpride. // Int. Clin. Psychopharmacol., 2002, Jan, № 17(1), p. 1-8.
24. Sechter D, Peuskens J, Fleurot O, et al. Amisulpride vs. risperidone in chronic schizophrenia: results of a 6-month double blind study. // Neuropsychopharmacology, 2002, Dec № 27 (6), p. 1071-1081.
25. Sechter D., Peuskens J., Fleurot O., Rein W., Lecrubier Y. Amisulpride vs Risperidone in Chronic Schizophrenia: Results of a 6-Month, Double-Blind Study // Neuropsychopharmacology, 2003, № 28, p. 610-611.
26. Storosum J., Eferink A., van Zwielen B., van Strik R. Amisulpride: is there a treatment for negative symptoms in schizophrenia patients? // Schizophr. Bull., 2002, № 28(2), p. 193-201.

Рекомендации Всемирной Федерации Сообществ Биологической Психиатрии (WFSBP) по фармакотерапии тревоги, обсессивно-компульсивного и посттравматического расстройств

Первый Пересмотр

B. Bandelow, J. Zohar, E. Hollander, S. Kasper, H.-J. Moller и WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-compulsive, Post-traumatic Stress Disorders.

World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders – First Revision. The World Journal of Biological Psychiatry, 2008; 9(4): 248–312

Часть 1.

РЕЗЮМЕ: Эти Рекомендации по фармакотерапии тревожных расстройств (ТР), обсессивно-компульсивного (ОКР) и посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) разработаны рабочей группой Всемирной Федерации Сообществ Биологической Психиатрии (WFSBP), в которую входят 30 международных экспертов. Они основываются на результатах 510 опубликованных рандомизированных плацебо-контролируемых или сравнительных клинических исследований (РКИ) и 130 открытых исследований и историй болезни. С момента публикации первой версии (Bandelow с соавт., 2002) было проведено множество новых рандомизированных контролируемых исследований анксиолитиков, продемонстрировавших их эффективность, в том числе и в качестве средств профилактики рецидивов.

Изложение адаптировано для российских врачей. В частности, сокращено описание методики выбора доказательных исследований, исключены препараты, не зарегистрированные в России, опущены вопросы диагностики. В настоящем выпуске журнала публикуется общая часть и полная библиография к Рекомендациям. В последующих трех выпусках журнала будут печататься разделы, подробно описывающие современные возможности фармакотерапии панического расстройства (ПР), социальной фобии (СФ), специфических фобий, ОКР, генерализованного тревожного расстройства (ГТР) и ПТСР.

Терапия первой линии для этих расстройств – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и модулятор кальциевых каналов – прегабалин. Трициклические антидепрессанты (ТЦА) в равной степени эффективны для некоторых расстройств, но многие из них хуже переносятся, чем СИОЗС/СИОЗСН. При лечении резистентных случаев могут использоваться бензодиазепины, если у пациента не наблюдалось зависимости от психоактивных веществ.

Описываются также варианты терапии при неэффективности стандартной схемы лечения. Рекомендации сфокусированы на медикаментозном лечении, однако рассматриваются и нефармакологические методы. Возможности когнитивной поведенческой терапии (КПТ) и других вариантов поведенческой терапии были достаточно хорошо изучены в контролируемых исследованиях у пациентов с ТР, ОКР и ПТСР и могут быть рекомендованы как в виде монотерапии, так и в комбинации с вышеперечисленными препаратами.

Настоящие Рекомендации адресованы всем работникам здравоохранения, оказывающим первичную и специализированную помощь.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Противосудорожные средства, антидепрессанты, антипсихотики, тревожные расстройства, анксиолитики, бензодиазепины, когнитивная поведенческая терапия, генерализованное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, простая фобия, социальная фобия, СИОЗС, СИОЗСН, лечение.

Введение

ТР являются самыми распространенными в психиатрии. С ними связано значительное бремя расходов не только для пациента, но и для системы здравоохранения в целом. Однако многие пациенты, которые могли бы получить помощь при обращении к врачу, остаются без диагноза и лечения. Отчасти это происходит из-за недостаточной диагностики ТР специалистами, оказывающими первичную помощь. Кроме того, стигматизация, все еще связанная с психическими расстройствами, и недостаточная конфиденциальность при обращении к психиатрам, являются вероятными факторами, приводящими к недостаточной диагностике и, как следствие, неадекватному лечению.

Методы

Настоящие рекомендации базируются на результатах контролируемых клинических исследований, удовлетворяющих требованиям доказательной ме-

дицины. Данные были получены при анализе опубликованных статей MEDLINE и Science Citation Index на вебсайте Науки (ISI) (до июня 2008). Также были проанализированы открытые исследования и истории болезни с целью сформировать рекомендации по лечению пациентов, для которых стандартная терапия оказалась неэффективной. Последние следует интерпретировать с большой осторожностью из-за возможного влияния на результаты плацебо-эффекта.

Условием включения лекарственных средств в эти рекомендации была их доказанная эффективность в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (ДСПК). Некоторые из препаратов, рекомендуемых в этом руководстве, могли не получить (или еще не получили) одобрение для лечения ТР в каждой стране. Учитывая, что одобрение национальными Регуляторными Органами зависит от множества факторов, это руководство основано исключительно на имеющихся доказательствах.

Эпидемиология

ТР, ОКР и ПТСР являются наиболее распространенной психиатрической патологией (Kessler и др. 2005а, б) (рис. 1). По сравнению с данными 1990 и 1992 гг., распространенность ТР не изменялась в течение десятилетия, но частота обращения увеличилась (Kessler и др. 2005с). При этом, по данным эпидемиологических исследований разных стран, имеются различия в распространенности ТР (Bandelow, 2003; Wittchen, Jacobi, 2005).

Средний возраст начала заболевания для специфической фобии – 7 лет, для СФ – 13 лет, для ОКР – 19 лет, для ПТСР – 23 года, для панического расстройства (ПР) – 24 года, и 31 год – ГТР (Kessler и др. 2005а). ТР имеют тенденцию исчезать в возрасте после пятидесяти лет (Bandelow, 2003; Kessler и др. 2005а; Rubio и Lopez-Ibor, 2007а, б).

Пациенты с ТР – частые пользователи служб скорой помощи (Klerman и др., 1991; Wang и др., 2005), они подвержены высокому риску суицидальных попыток (Weissman и др., 1989) и риску злоупотребления лекарственными препаратами (Brady и Lydiard 1993). Затраты, связанные с ТР, составляют приблизительно одну треть от общих расходов на психические заболевания (DuPont и др., 1996; Rice и Miller, 1998; Wittchen, 2002). В структуре первичной помощи ТР плохо диагностируются (Sartorius и др., 1996) или распознаются только спустя годы после начала. Часто клиницисты оказываются не в состоянии использовать преимущества доступных эффективных лечебных стратегий (Bandelow и др., 1995; Cowley и др., 1997).

Этиология

Гипотезы этиологии ТР и ОКР в настоящее время основаны на взаимодействии факторов уязвимости (генетические, неблагоприятная обстановка в раннем детстве) и воздействия стресса, например, профессионального напряжения и психотравмирующих переживаний. Вероятно, ТР расстройства развиваются в результате взаимодействия определенной нейробиологической уязвимости и факторов окружающей среды. Уязвимость может базироваться на генетических факторах, связанных с нейробиологической адаптацией центральной нервной системы. Нейробиологические дисфункции, которые были обнаружены у пациентов с тревогой и ОКР, включают дисфункции серотонина, норадреналина, дофамина, гамма-ами-

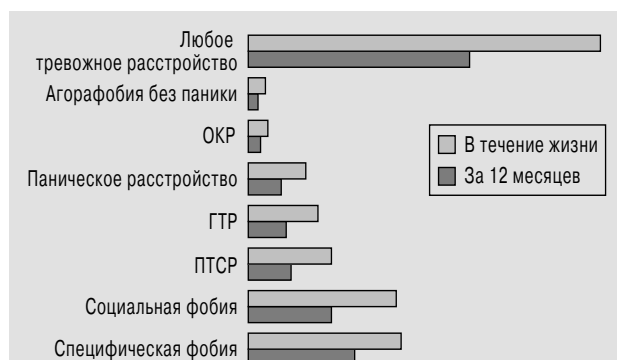


Рис.1. Тревожные расстройства, ОКР и ПТСР.

Заболеваемость в течение жизни и на протяжении двенадцати месяцев. Данные из NCS-R. *Kessler и др. 2005с; ** Kessler и др. 2005а.

номасляной кислоты, холецистокинина, глутамата или эндогенных опиоидных рецепторов или гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (Charney и Bremner, 1999; Connor и Davidson, 1998; Gorman и др., 2000; Jetty и др., 2001; Leonardo и Hen, 2006, 2008; Li и др., 2001; Nutt и др., 1998; Ressler и Mayberg, 2007; Schneier и др., 2000; Stein, 2000; van Ameringen и др., 2000).

Лечение

Перед началом медикаментозного лечения, следует объяснить пациенту механизмы, лежащие в основе психической и соматической тревоги. Рекомендуется использовать брошюры, которые описывают типичные признаки состояния пациента, варианты лечения и побочные эффекты препаратов. Комплаентность может быть улучшена, если преимущества и недостатки препаратов, такие как отсроченное начало эффекта или возможные побочные действия, например нервозность в начале терапии СИОЗС, тщательно объяснены пациенту.

Показания для лечения

Лечение показано большинству пациентов, которые отвечают критериям ICD-10 или DSM-IV-TR для ТР или ОКР. План лечения основывается на предпочтениях пациента, тяжести заболевания, коморбидности, сопутствующих медицинских заболеваниях, осложнениях, таких как токсикомания или суицидальный риск, истории предыдущего лечения, аспектах стоимости и доступности разных вариантов терапии, таких как медикаментозное лечение, психотерапия и др.

Продолжительность медикаментозного лечения

При ТР часто наблюдается периодическое нарастание и убывание симптоматики. После достижения ремиссии, которая при ОКР и ПТСР наступает позже, чем при других ТР, лечение следует продолжить, по крайней мере, в течение одного года, чтобы уменьшить риск рецидива.

Дозировка

Рекомендуемые дозировки даны в Таблице 2. В исследованиях СИОЗС и СИОЗСН, приблизительно у 75 % пациентов наблюдался эффект начальной (низкой) дозировки препарата. Исключение составили больные ОКР. У некоторых больных, например в пожилом возрасте, лечение приходилось начинать с половины рекомендуемой дозы или еще меньшей, чтобы избежать ранних побочных эффектов, таких как тошнота, головокружение, головная боль и парадоксальное усиление тревоги.

В частности, у пациентов с ПР наблюдается чувствительность к серотонинергической стимуляции, что может вызвать усиление нервозности в начале терапии и привести к отказу от лечения. Для ТЦА рекомендуется начинать лечение с низкой дозы и увеличивать дозу каждые 3-5 дней. Доза антидепрессанта должна быть увеличена до уровня максимальной терапевтической, если превенционное использование низких или средних дозировок оказалось неэффективным. Для ОКР рекомендованы дозы от средних до высоких.

Несмотря на ограниченное число данных по длительной терапии, для профилактики рецидивов рекомендуется использовать ту же самую дозу, что и в острой фазе.

Для повышения комплаентности предпочтительным является прием препарата однократно в сутки, если его фармакокинетика и индивидуальная переносимость пациента допускают такой режим дозирования.

У пожилых пациентов используются более низкие дозы, особенно при лечении ТЦА.

Дозы бензодиазепинов должны быть настолько низкими, насколько это возможно, но настолько высокими, насколько это необходимо.

У пациентов с печеночной патологией может потребоваться коррекция дозы или использование лекарств с преимущественно почечным клиренсом (например, прегабалин).

Мониторинг эффективности лечения

Для контроля эффективности лечения может быть полезным использование рейтинговых шкал для оценки симптомов (Шкала Паники и Агорафобии (PAS; Bandelow, 1999) для ПР, Шкала Тревоги Гамильтона (HAM-A) (Гамильтон, 1959) для ГТР, Шкала Лейбовица Социальной Фобии (LSAS; Liebowitz, 1987) для СФ, Йель-Браун Шкала Obsессии-Компульсии (YBOCS; Goodman и др., 1989а) для ОКР, Шкала клинической диагностики ПТСР (CAPS; Blake и др., 1995) для ПТСР). Однако эти шкалы требуют больших затрат времени, поэтому в условиях загруженности клинической практики может быть достаточной глобальная оценка улучшения, например, по Шкале Глобального Клинического Впечатления (NIMH, 1976). В качестве альтернативы для экономии времени возможно использование специальных шкал самооценки.

Резистентность к терапии

У значительного числа пациентов с ТР после первого стандартного курса терапии положительный эффект не достигается. Каких-либо универсальных критериев эффекта терапии не существует. Обычно используется порог уменьшения суммарного балла используемой рейтинговой шкалы (например, HAM-A) не менее 50 %, однако, это определение весьма произвольно и не отражает полностью клинической реальности (Bandelow, 2006; Bandelow и др., 2006).

Прежде чем делать заключение о резистентности пациента к терапии, следует еще раз уточнить диагноз, оценить комплаентность, проверить адекватность доз (в пределах терапевтического диапазона) и длительность наблюдения. На эффективность лечения могут влиять препараты сопутствующей терапии (или народные лекарственные средства), например, метаболические индукторы или ингибиторы. Плохой контакт с врачом и ситуации психосоциального стресса, как и коморбидные расстройства личности, могут ослаблять эффект терапии. Депрессию и токсикоманию следует рассматривать как осложняющие факторы. Анамнез предшествующего лечения пациента должен использоваться как практическое руководство.

При неэффективности терапии, врач должен рассмотреть возможность изменить дозу или сменить препарат. Если эффекта нет после 4-6 недель (8-12 недель при ОКР или ПТСР) лечения адекватной дозой, препарат следует заменить. Если после этого периода отмечается частичный эффект, значит существует шанс, что эффект разовьется в течение следующих 4-6 недель терапии. Для пожилых пациентов этот период времени может быть большим.

У некоторых пациентов с неэффективностью фармакотерапии присоединение когнитивной поведенческой терапии оказывалось успешным.

Хотя исследования по «смене препарата» малочисленны, опытные клиницисты сообщают, что у многих резистентных к терапии пациентов эффект достигается при переходе на препарат другой группы (например, с СИОЗС/СИОЗСН на ТЦА или наоборот). Однако вопрос преимуществ «смены препарата» по сравнению с «усилением терапии» в настоящее время остается открытым.

Нефармакологическое лечение

Настоящие рекомендации фокусируются на психотерапии, поэтому данные по эффективности нефармакологических методов приводятся здесь в виде краткого анализа.

Все пациенты с ТР нуждаются в поддерживающих интервью и внимании к их эмоциональному состоянию. «Психосоциальное» имеет первостепенное значение и включает информацию об этиологии и лечении ТР, ОКР и ПТСР.

Многим пациентам могут потребоваться определенные психотерапевтические вмешательства. Эффективность психотерапевтических методов лечения ТР столь же высока, как и медикаментозного лечения (Bandelow и др., 2007а). В лечении ТР психотерапевтические и фармакологические методы лечения должны считаться партнерскими, а не альтернативными. Экспозиционная терапия (например постепенная экспозиция *in vivo* «погружение») и предотвращение реакции оказались весьма эффективны при специфической фобии, агорафобии, социальной фобии и ОКР. Эта методика основана на том, что пациента ставят в ситуацию, которой он боится (например, использование общественного транспорта при агорафобии). Для симптомов, которые нельзя лечить экспозицией, таких как спонтанные панические атаки, волнение или навязчивые мысли были предложены различные когнитивные стратегии.

Эффективность когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) была продемонстрирована во многих контролируемых исследованиях и суммирована в метаанализе 108 исследований (Norton и Price, 2007). Однако число исследований, сравнивающих КПТ с плацебо, ограничено для ТР, ОКР и ПТСР (Hofmann и Smits, 2008). Также некоторые критерии оценки эффективности психотерапии не могут оцениваться как оптимальные и, чаще всего, размеры выборки незначительны.

Преимуществом психотерапевтических методов является незначительное число побочных эффектов. Однако они часто приводят к отказу от терапии и истощению из-за неприятных переживаний во время сессий и связанной с этим тревогой. Наблюдалась также сверхзависимость от врача.

Как и медикаментозное лечение, психотерапия может оказаться недостаточно эффективной. Возможны рецидивы или даже утяжеление симптоматики. Эффект может быть отсрочен и возникает обычно позже, чем на медикаментозном лечении. Для его поддержания часто необходимы длительные курсы лечения.

Выбор между лекарственными средствами и КПТ определяется многими факторами, особенно предпочтением пациента, доступностью вариантов лечения, побочными эффектами лекарственной терапии, наличием коморбидности (например, сочетание с депрессией), экономическими соображениями, наличием времени у пациента и его взглядами, доступностью психиатрических и психотерапевтических ресурсов лечения, квалификацией и опытом клинициста.

Психодинамическая терапия часто используется в лечении пациентов с ТР. Однако существует лишь один опубликованный отчет о рандомизированном исследовании при ПР, демонстрирующий превосходство этого подхода, в то время как при ГТР психодинамическая терапия была менее эффективной, чем КПТ.

Для большинства других видов психотерапии не существует достаточных доказательств эффективности.

Медикаментозное лечение

Для лечения ТР могут использоваться препараты различных фармакологических групп.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

СИОЗС являются препаратами первого ряда для лечения ТР, ОКР и ПТСР. Все препараты этой группы оказались эффективными при одном или более ТР, за исключением специфической фобии.

Лечение СИОЗС обычно хорошо переносится, однако, такие симптомы, как беспокойство, нервозность, усиление тревоги, бессонница или головная боль в первые дни или недели терапии могут снижать комплаентность. Уменьшение стартовой дозы СИОЗС может уменьшить гиперстимуляцию. Другие побочные эффекты включают головную боль, усталость, головокружение, тошноту, анорексию или увеличение веса. При долгосрочном лечении сексуальная дисфункция (уменьшенное либидо, импотенция или нарушения эякуляции) могут стать проблемой; также наблюдался синдром отмены, особенно у пароксетина (Bandelow и др. 2002a; Price и др. 1996; Stahl и др. 1997).

Анксиолитический эффект может развиваться с задержкой в 2-4 недели (в некоторых случаях до 6 или 8 недель). Чтобы избежать гиперстимуляции и бессонницы препарат следует принимать утром или в полдень, за исключением пациентов, у которых такой режим терапии вызывает дневную сонливость.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина норадреналина (СИОЗСН)

Эффективность СИОЗСН венлафаксина и дулоксетина при определенных ТР была продемонстрирована в нескольких контролируемых исследованиях. В начале лечения побочные эффекты, такие как тошнота, беспокойство, бессонница или головная боль могут снижать комплаентность. Кроме того, возможны сексуальная дисфункция, синдром отмены и другие побочные эффекты. Терапия венлафаксином и дулоксетином может приводить к умеренному, но длительному повышению артериального давления. Развитие противотревожного эффекта бывает отставленным на 2-4 недели, а в некоторых случаях и более.

Трициклические антидепрессанты (ТЦА)

Эффективность ТЦА в лечении ТР и ОКР хорошо доказана, главным образом, для имипрамина и клонипрамина. Однако ТЦА систематически не исследовались при СФ.

Комплаентность, особенно в начале лечения, может быть низкой из-за побочных эффектов, таких как первоначальное усиление тревоги, сухость во рту, амблиопия, постуральная гипотония, тахикардия, седация, сексуальная дисфункция, нарушение психомоторной сферы (ограничение возможности

управления автомобилем) и другие. Увеличение веса может быть проблемой при длительном лечении. Резкое прекращение терапии ТЦА может также вызывать синдром отмены, а фармакокинетические взаимодействия могут ограничить их использование у пациентов, получающих сопутствующее лечение. У пожилых пациентов следует мониторировать появление сердечно-сосудистых побочных эффектов. Применения ТЦА следует избегать у пациентов с суицидальным риском из-за их потенциальной кардио- и ЦНС-токсичности при передозировке (Nutt, 2005). Для ТЦА частота побочных эффектов выше, чем для более новых антидепрессантов, таких как СИОЗС или СИОЗСН. Поэтому новые антидепрессанты должны назначаться в качестве первого выбора до начала использования ТЦА.

Дозу следует титровать медленно до достижения уровня рекомендованной для лечения депрессии. Пациентам следует сообщать, что начало анксиолитического эффекта препарата может быть отсроченным на 2-4 недели (в некоторых случаях до 6 недель, а для ОКР – еще больше). В течение первых 2 недель побочные эффекты могут быть более выраженными. Кроме того, в течение первых дней лечения могут возникать нервозность или усиление симптомов тревоги.

Модулятор кальциевых каналов Прегабалин

Эффективность Прегабалина показана в исследованиях при ГТР и СФ. Анксиолитические эффекты препарата объясняют его мощным связыванием с α_2 - δ -субъединицей белка потенциал-зависимых кальциевых каналов в тканях центральной нервной системы (Bandelow и др., 2007c).

Основные побочные эффекты включают головокружение, седацию, сухость во рту, амблиопию, ослабление координации и торможение психомоторной и когнитивной сферы. В доклинических и клинических исследованиях не наблюдалось риска для формирования зависимости.

Обратимые ингибиторы моноаминоксидазы (ОИМАО) Моклобемид

Результаты исследований с ОИМАО моклобемидом являются неоднородными.

Хотя эффективность моклобемиды при СФ была продемонстрирована в двух плацебо-контролируемых исследованиях, в двух других – не было установлено различий с плацебо, а пятое исследование показало только незначительную эффективность.

При ПР моклобемид оказался неэффективным в двойном слепом исследовании, но в исследовании с активным препаратом сравнения продемонстрировал сопоставимую эффективность. Чтобы избежать гиперстимуляции и бессонницы, необходимо назначать препарат утром или в полдень.

Бензодиазепины

Эффективность бензодиазепинов при ТР показана во многих клинических контролируемых исследованиях. Анксиолитический эффект начинается в пределах 30-60 минут после перорального или парентерального применения. В отличие от антидепрессантов они не приводят к первоначальному усилению нервозности и в целом обладают хорошей переносимостью. Из-за угнетения ЦНС лечение бензодиазепинами может вызывать седацию, головокружение, удлинение време-

ни реакции и другие побочные эффекты. Могут быть затронуты когнитивные функции и способность управлять автомобилем. Эти эффекты усиливаются при одновременном употреблении алкоголя. После длительного лечения бензодиазепинами (например, свыше 2–8 месяцев) может сформироваться зависимость (Bradwejn, 1993; Livingston, 1994; Nelson и Chouinard, 1999; Rickels и др., 1990; Schweizer и др., 1990b; Shader и Greenblatt, 1993; Smith и Landry, 1990). Особенно это касается предрасположенных пациентов (Schweizer и др., 1998). Реакции отмены имеют пик тяжести на 2-й день для бензодиазепинов короткого действия, и на 4–7-й день для бензодиазепинов с длительным периодом полувыведения (Rickels и др., 1990). Этим определяется возможность развития длительных реакций отмены, которые неотличимы от симптоматики, наблюдавшейся у пациента до использования бензодиазепинов. Толерантность к анксиолитическому или другим эффектам по данным долгосрочных контролируемых исследований является редкостью (Nagy и др., 1989; Pollack и др., 1993; Rickels, 1982; Worthington и др., 1998).

Лечение бензодиазепинами бесспорно является безопасным и эффективным при краткосрочном использовании. Однако поддерживающая терапия требует оценки риска и пользы. Для пациентов с неэффективностью или непереносимостью других методов терапии длительное лечение бензодиазепинами может быть оправданным. Однако пациентам с анамнезом злоупотребления бензодиазепинами, алкоголем или с другими токсикоманиями и зависимостями эти препараты не должны назначаться, или эти пациенты должны находиться под постоянным наблюдением специализированных отделений. КПТ может облегчить отказ от бензодиазепинов (Otto и др., 1993; Spiegel, 1999).

Бензодиазепины могут также использоваться в комбинации с СИОЗС в течение первых недель до наступления улучшения настроения, чтобы ускорить проявление эффекта или подавить повышенную тревогу, которая иногда наблюдается в начале терапии СИОЗС (Goddard и др., 2001). У больных депрессией процент отказа от терапии был ниже, когда бензодиазепины добавлялись к лечению антидепрессантом (Furukawa и др., 2002).

Вообще, бензодиазепины следует использовать с регулярным режимом дозирования, а не по мере необходимости, *r.г.п.* (*pro re nata*). Только в ситуациях кратковременного стресса (например, путешествие самолетом или боязнь зубной боли), *r.г.п.* использование может быть оправдано.

Большое количество бензодиазепинов получили одобрение для лечения «тревожных состояний» или «тревожных расстройств» до появления классификации DSM-III. Однако в настоящем руководстве, рекомендации для бензодиазепинов ограничены диагнозами, определенными по DSM-или ICD.

Следует отметить, что бензодиазепины не эффективны при депрессиях или ОКР.

5-HT_{1A} – агонист буспирон

5-HT_{1A} – агонист (азапирон) буспирон может быть эффективным для лечения симптомов ГТР, как показано в некоторых контролируемых исследованиях. При других ТР, результаты исследований были главным образом отрицательными. Побочные эффекты включают головную боль, головокружение, дурноту, беспокойство, усталость, парестезии и другое.

Антигистаминные препараты

Антигистаминный препарат гидроксизин был эффективен при ГТР во многих ДСПК исследованиях. Из-за седативного эффекта антигистаминные препараты следует использовать, когда наблюдалась неэффективность или непереносимость других препаратов. Опыт длительного лечения недостаточен. Не обнаруживается антидепрессивного эффекта, а также эффективности при ПР, социальном тревожном расстройстве, ПТСР или ОКР. Побочные эффекты включают седацию, антихолинергические эффекты при использовании больших доз, нарушения зрения, спутанность сознания, бред и другие.

Атипичные антипсихотики

В 1970-х и 1980-х, ТР часто лечили типичными антипсихотическими средствами, такими как галоперидол, флуспирин, флупентиксол, сульпирид, хлорпротиксен, мельперон и др. в более низких дозах, чем используются в лечении шизофрении. Однако исследования, выполненные с антипсихотиками в 1970-х и 1980-х у пациентов, страдающих «тревожными неврозами», имели ряд методологических недостатков. Кроме того, вызывали беспокойство поздние побочные эффекты, развивающиеся в течение годовой терапии, которая, как правило, рекомендуется при ТР. В связи с этим, а также благодаря появлению других препаратов для лечения ТР, использование типичных антипсихотиков было прекращено.

Однако, согласно новым исследованиям, атипичный антипсихотик кветиапин оказался эффективным в виде монотерапии ГТР и может стать опцией для лечения ТР в будущем.

Во многих исследованиях атипичные антипсихотики использовались в качестве дополнительного лечения резистентных случаев ТР, ОКР и ПТСР.

Побочные эффекты атипичных антипсихотиков включают седацию, ортостатическую гипотонию, сексуальные дисфункции, метаболический синдром, экстрапирамидные эффекты и др.

Антиконвульсанты

Антиконвульсанты, включая карбамазепин, вальпроат, ламотридин, топирамат и габапентин, показали эффективность в предварительных исследованиях и требуют дальнейшего изучения. Однако они не используются в обычной практике.

Адренергические бета-блокаторы

Бета-блокаторы использовались при лечении ТР, так как они могут влиять на автономные симптомы тревоги, такие как сердцебиение, тремор и т.д. Однако доступные двойные слепые исследования не подтвердили эффективность бета-блокаторов при каком-либо ТР. Кроме того, пациенты с ТР часто страдают от пониженного давления или постуральной гипотонии, и эти состояния могут усугубляться бета-блокаторами.

Пропранолол, как было показано, облегчал вегетативные симптомы тревоги, такие как тремор у музыкантов с тревогой исполнения (страх сцены), но это состояние отличается от СФ.

Гомеопатические и растительные препараты

В некоторых странах растительные препараты, такие как настойка St. John или Валерианы используются в лечении ТР. Достаточных доказательств эффек-

тивности для этих препаратов нет и, напротив, оценка эффективности в доступных исследованиях указывает на утяжеление симптоматики (Hidalgo и др., 2007).

Таким образом, нет никакого доказательства эффективности для лечения гомеопатическими препаратами ТР, ОКР или ПТСР. Начальное улучшение при приеме этих соединений может возникать из-за эффекта плацебо, спонтанной ремиссии или тенденции возврата к норме. Травяные и гомеопатические препараты иногда используются в надежде на улучшение за счет этих неспецифических эффектов и на минимизирование возможных нежелательных эффектов. Однако эффекты плацебо как правило, не длительны, а возобновление или усиление симптоматики может привести к потере доверия к врачу. Кроме того, эти препараты не подверглись полноценной оценке безопасности (например, настойка St. John может вызвать кожные реакции, а экстракт Кава-Кава был изъят с рынка из-за возможной гепатотоксичности). Описания клинических случаев указывают, что они могут взаимодействовать с анксиолитиками и другими препаратами. Предписание этих составов может привести к значительным затратам для системы здравоохранения.

Преимущества и недостатки противотревожных препаратов

Ни один из доступных медикаментозных методов лечения нельзя рассматривать как идеальный для любого пациента. В таблице 1 рассматриваются риск и польза имеющихся препаратов. Вариант лечения следует выбирать индивидуально. Кроме того, надо принимать во внимание затраты на лекарства, оценивая их преимущества и недостатки.

Специальные лечебные рекомендации для различных ТР

В таблице 2 даны рекомендации для медикаментозного лечения ТР и ОКР.

Эти рекомендации основаны на рандомизированных, двойных слепых клинических исследованиях и опубликованных в журналах экспертных оценках. Не все перечисленные препараты лицензированы по этим показаниям в каждой стране.

Таблица 1. Преимущества и недостатки противотревожных препаратов.

Препарат	Преимущества	Недостатки
СИОЗС	Нет зависимости. Достаточные доказательства по результатам клинических исследований для всех ТР. Относительно безопасны при передозировке	Отставленное время наступления эффекта 2–6 недель, начальная нервозность, тошнота, беспокойство, сексуальная дисфункция и другие побочные эффекты. Некоторый риск синдрома отмены
СИОЗСН	Нет зависимости. Достаточные доказательства по результатам клинических исследований. Относительно безопасны при передозировке	Отставленное время наступления эффекта 2–6 недель; тошнота, возможное увеличение артериального давления и другие побочные эффекты. Некоторый риск синдрома отмены
Прегабалин	Нет зависимости. Достаточные доказательства по результатам клинических исследований. Быстрое начало действия	Головокружение, седация и другие побочные эффекты
Кветиапин	Нет зависимости. Предварительные доказательства по результатам клинических исследований. Быстрое начало действия	Сонливость, увеличение массы тела и другие побочные эффекты
ТЦА	Нет зависимости. Достаточные доказательства по результатам клинических исследований (искл. СФ, ПТСР)	Отставленное время наступления эффекта 2–6 недель; антихолинергические эффекты, сердечно-сосудистые побочные эффекты, увеличение массы тела и другие побочные эффекты. Передозировка может быть летальной
Бензодиазепины	Быстрое начало действия. Достаточные доказательства по результатам клинических исследований. Относительно безопасны при передозировке	Возможна зависимость, седация, замедление времени реакции и другие побочные эффекты. Парадоксальные реакции у пожилых пациентов
Моклобемид	Нет зависимости. Незначительные побочные эффекты. Относительно безопасен при передозировке	Отставленное время наступления эффекта 2–6 недель, Неоднородные результаты исследования при СФ, недоказанная эффективность для других ТР
Бупиرون	Нет зависимости. Относительно безопасен при передозировке	Отставленное время наступления эффекта 2–6 недель, доказательства эффективности только для симптомов ГТР; дурнота, тошнота и другие побочные эффекты
Гидроксизин	Нет зависимости	Доказательства эффективности только для ГТР; седация и другие побочные эффекты; никакого опыта долгосрочного лечения

ТЦА – трициклические антидепрессанты; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина норадреналина; ГТР – генерализованное тревожное расстройство; ПР – паническое расстройство; СФ – социальная фобия.

Таблица 2. Рекомендации по медикаментозной терапии ТР и ОКР.

Категории Доказательности* основаны только на эффективности без учета других факторов (например, Побочные эффекты).

Диагноз	Лечение	Примеры	Категории Доказательности	Уровень Рекомендаций	Рекомендуемая суточная доза для взрослых
ПР и агорафобия					
СИОЗС, например		Циталопрам	A	1	20–60 мг
		Эсциталопрам	A	1	10–20 мг
		Флуоксетин	A	1	20–40 мг
		Флувоксамин	A	1	100–300 мг
		Пароксетин	A	1	20–60 мг
		Сертралин	A	1	50–150 мг

Диагноз	Лечение	Примеры	Категории Доказательности	Уровень Рекомендаций	Рекомендуемая суточная доза для взрослых
ИОЗСН		Венлафаксин	A	1	75-225 мг
ТЦА, например		Кломипрамин	A	2	75-250 мг
		Имипрамин	A	2	75-250 мг
Бензодиазепины, например		Алпрозалам	A	2	1.5-8 мг
		Клоназепам	A	2	1-4 мг
		Диазепам	A	2	5-20 мг
		Лоразепам	A	2	2-8 мг
Генерализованное тревожное расстройство					
СИОЗС, например		Эсциталопрам	A	1	10-20 мг
		Пароксетин	A	1	20-50 мг
		Сертралин	A	1	50-150 мг
ИОЗСН		Венлафаксин	A	1	75-225 мг
		Дулоксетин	A	1	60-120 мг
ТЦА		Имипрамин	A	2	75-200 мг
Модулятор кальциевых каналов		Прегабалин	A	1	150-600 мг
Атипичный антипсихотик		Кветиапин	A	1	50-300 мг
Бензодиазепины, например		Диазепам	A	2	5-15 мг
		Лоразепам	A	2	2-8 мг
Антигистамин		Гидроксизин	A	2	37.5-75 мг
Трициклический анксиолитик		Олипрамол	B	3	50-150 мг
Азапирон		Бупирон	D	5	15-60 мг
Социальное тревожное расстройство					
СИОЗС, например		Эсциталопрам	A	1	10-20 мг
		Пароксетин	A	1	20-50 мг
		Сертралин	A	1	50-150 мг
		Флувоксамин	A	1	100-300 мг
		Циталопрам	B	3	20-40 мг
		Флуоксетин	D	5	20-40 мг
СИОЗСН		Венлафаксин	A	1	75-225 мг
Бензодиазепины		Клоназепам	B	3	1.5-8 мг
Модулятор кальциевых каналов		Габапентин	B	3	600-3.600 мг
ОИМАО		Моклобемид	D	5	300-600 мг
ОКР					
СИОЗС, например		Эсциталопрам	A	1	10-20 мг
		Флуоксетин	A	1	40-60 мг
		Флувоксамин	A	1	100-300 мг
		Пароксетин	A	1	40-60 мг
		Сертралин	A	1	50-200 мг
		Циталопрам	B	3	20-60 мг
ТЦА		Кломипрамин	A	2	75-300 мг
НАССА		Миртазапин	B	3	30-60 мг
ПТСР					
СИОЗС		Флуоксетин	A	1	20-40 мг
		Сертралин	A	1	50-100 мг
		Пароксетин	A	1	20-40 мг
ИОЗСН		Венлафаксин	A	1	75-300 мг
ТЦА, например		Амитриптилин	B	3	75-200 мг
		Имипрамин	B	3	75-200 мг
НАССА		Миртазапин	B	3	30-60 мг
Атипичный антипсихотик		Рисперидон	B	3	0.5-6 мг
Атипичный антипсихотик		Оланзапин (адьювантная терапия)	B	3	2.5-20 мг
Антиконвульсант		Ламотриджин	B	3	25-500 мг
		Празозин (только для лечения ночных кошмаров)	B	3	1-10 мг

* Примечание: В настоящей таблице и далее использованы следующие Категории доказательности и Уровни рекомендаций:

***Категории доказательности**

A – Абсолютные доказательства, полученные в контролируемых исследованиях;

B – Ограниченные положительные доказательства, полученные из контролируемых исследований;

C1 – Доказательства из неконтролируемых исследований или описания клинических случаев/мнения экспертов;

C2 -Описание случаев;

C3 – Основаны на мнениях экспертов в соответствующей области или клиническом опыте;

D – Неоднородные результаты (положительные РКИ перевешиваются приблизительно равным количеством отрицательных исследований);

E – Отрицательные доказательства (большинство РКИ демонстрируют отсутствие превосходства по сравнению с плацебо);

F – Недостаточно доказательств (нет достаточно-го числа адекватных исследований, доказывающих эффективность или неэффективность препарата).

Уровни рекомендаций

1 – Категория А доказательства и хорошее соотношение риска – пользы

2 – Категория А доказательства и умеренное соотношение риска – пользы

3 – Категория доказательства В

4 – Категория доказательства С

5 – Категория доказательства D

Продолжение Рекомендаций будет опубликовано в следующем выпуске.
Полную библиографию см. на сайте журнала

Бланк бесплатной подписки на журнал «Современная терапия психических расстройств»					
Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Должность					
Телефон					
Почтовый адрес					
индекс			республика, край область		
город			улица		
дом №			корп.	кв. №	
Адрес электронной почты					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ Психиатрии, проф. Мосолову С.Н или по e-mail: 13oe@mail.ru					

