

© Д.С. Данилов, В.Д. Морозова, 2010
УДК 616.895.8(045)

Для корреспонденции

Данилов Дмитрий Сергеевич – кандидат медицинских наук, врач-психиатр Клиники психиатрии им. С.С. Корсакова Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова
Адрес: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 9
Телефон: (499) 255-30-81
E-mail: clinica2001@inbox.ru

Д.С. Данилов, В.Д. Морозова

Оптимизация лечебного процесса у больных шизофренией, резистентных к антипсихотической терапии

Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова, кафедра психиатрии и медицинской психологии ГОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава»

The Korsakov Psychiatric Clinic, Department of Psychiatry and Medical Psychology of the Sechenov 1st Moscow State Medical University

Optimizing the therapeutic process in schizophrenic patients resistant to antipsychotic therapy

D.S. Danilov, V.D. Morozova

The paper presents recent evidence on methods whereby therapeutic resistance can be overcome in schizophrenic patients and evaluates validity of its effectiveness.

A differentiated approach based on division of therapeutic resistance into separate types is suggested for using different psychopharmacological and non-medicinal coping methods. The issue is discussed of the possibility of its prevention.

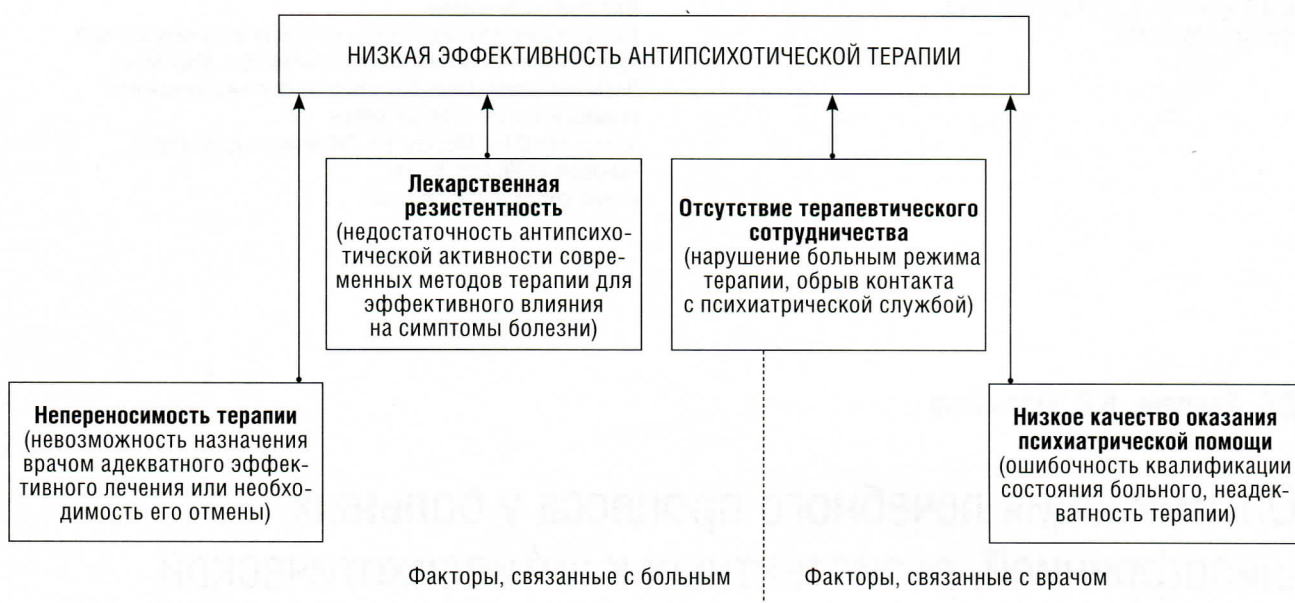
Key words: schizophrenia, therapeutic resistance, coping methods, therapeutic choice

В статье приводятся современные данные о методах преодоления терапевтической резистентности у больных шизофренией и оценивается доказанность их эффективности. На основании разделения терапевтической резистентности на отдельные типы предложен дифференцированный подход к применению различных психофармакологических и нелекарственных методов ее преодоления. Обсуждается вопрос возможности ее профилактики.

Ключевые слова: шизофрения, терапевтическая резистентность, методы преодоления, выбор терапии

Современные авторы, подводя итоги последним достижениям в лечении шизофрении, все чаще высказывают мнение о необходимости определения новых биохимических и иных мишеней воздействия на патологический процесс, создании новых групп лекарственных средств и разработке новых методов терапии [10, 16, 23]. Эта точка зрения основывается на представлении об исчерпанности возможностей современной нейрорепертуарной терапии. Действительно, несмотря на то что ее эффективность не вызывает сомнений и кардинально меняет состояние многих больных, она небеспредельна: развиваются повторные обострения, нарастает тяжесть хронических психопатологических расстройств, до сих пор наблюдаются случаи формирования тяжелого шизофренического дефекта. Неблагоприятный прогноз определяется различными механизмами, к одним из которых относится явление **лекарственной резистентности** (см. рисунок).

Содержание понятия «лекарственная резистентность» долгое время оставалось неопределенным. Традиционно к резистентным относили случаи болезни, при которых не удавалось добиться значительного ослабления продуктивной симптоматики, замедления или остано-



Причины низкой эффективности антипсихотической терапии у больных шизофренией

ки прогрессирования патологического процесса. При таком, казалось бы, ясном для клинициста содержании границы термина «резистентность» были довольно размыты. Например, не было однозначного представления о длительности периода отсутствия ожидаемого эффекта, после которого больного следует считать «резистентным» к терапии. Не было определено, какие нейролептики и какие их дозы следует применять для констатации у больного резистентности к ним. Наконец, оставалось непонятным, насколько должно улучшиться состояние, чтобы считать терапию эффективной или рассматривать больного как резистентного к ней. Это стало причиной разногласия в оценках распространенности резистентности: одни авторы приводили явно заниженные показатели – около 5% больных, другие завышали их – 60% и более. Для достижения взаимопонимания между специалистами недавно была предпринята попытка унификации понятия «терапевтическая резистентность». К ней предложено относить случаи незначительного снижения тяжести продуктивных расстройств или полного отсутствия положительной динамики в состоянии больного после последовательного лечения двумя нейролептиками различных фармакологических групп в течение 6–8 нед в среднетерапевтических или максимально допустимых дозах [9]. Однако предложенное определение не лишено недостатков. Его не следует считать окончательным хотя бы из-за отсутствия разграничения клинических форм терапевтической резистентности, которые формируются по различным механизмам.

В отношении клинических форм терапевтической резистентности накоплен обширный материал, основанный на определении ее предикторов.

К ним относятся раннее начало болезни, «стертое» начало до манифестного психоза, непрерывное течение, хронизация патологического процесса, блеклость в структуре симптомокомплекса аффективного компонента и другие особенности. Таким образом, группа резистентных больных клинически довольно разнородна. Ее составляют случаи злокачественных ядерных форм шизофрении, ее более благоприятного непрерывного течения с преобладанием параноидной симптоматики (типичная непрерывная параноидная форма), некоторые случаи вялотекущей шизофрении, практически все случаи длительного течения различных форм заболевания. Однако в широком смысле практически любой больной может считаться резистентным к антипсихотической терапии. Это связано с невозможностью эффективного лечения первичных негативных (дефицитарных) расстройств, которые часто наблюдаются уже в доманифестный период или формируются вскоре после дебюта заболевания, а затем неуклонно прогрессируют. На основании анализа данных о клинических предикторах лекарственной резистентности ряду авторов принадлежит чрезвычайно важное с практической точки зрения описание ее различных видов. Предлагается различать резистентность к антипсихотической терапии, которая наблюдается уже с самого начала ее проведения (прогнозируемая плохая курабельность, первичная резистентность), и резистентность, формирующуюся в процессе лечения (прогнозируемая недостаточная курабельность, адаптация к психотропным эффектам нейролептиков, вторичная резистентность) [1, 3–5, 8]. Современное переосмысление этого разделения позволяет считать, что первичная резистентность наблюдается при изна-

Таблица 1. Современные биологические методы преодоления лекарственной резистентности у больных шизофренией и доказанность их эффективности

Доказанность эффективности	Методы и их влияние на симптомы болезни
Эффективность доказана	Терапия клозапином (ослабление продуктивных и дефицитарных расстройств). Электросудорожная терапия (ослабление продуктивных расстройств).
Эффективность предположительна (небольшое число строго спланированных исследований, противоречивость их результатов, небольшие выборки больных, большое число открытых исследований, метод положительно зарекомендовал себя и часто используется на практике)	Переход к терапии типичным нейролептиком (ослабление продуктивных расстройств). Переход к терапии атипичным нейролептиком (ослабление продуктивных и негативных расстройств). Высокие и сверхвысокие дозы нейролептиков (ослабление продуктивных расстройств). Временная отмена («обрыв») антипсихотической терапии (ослабление продуктивных расстройств). Метод «зигзагообразной» терапии (ослабление продуктивных расстройств). Комбинация нескольких нейролептиков (ослабление продуктивных и негативных расстройств). Сочетание антипсихотической и форсированной инсулинокоматозной терапии (ослабление продуктивных расстройств). Плазмаферез. Транскраниальная магнитная стимуляция коры головного мозга (ослабление обманов восприятия, негативных расстройств).
Эффективность не доказана (при обобщении результатов строго спланированных исследований), но продолжает обсуждаться	Комбинация нейролептиков с антидепрессантами (ослабление негативных расстройств). Комбинация нейролептиков с нормотимиками-антиконвульсантами (ослабление продуктивных расстройств). Комбинация нейролептиков с ламотриджином (ослабление продуктивных расстройств). Комбинация нейролептиков с солями лития (ослабление продуктивных расстройств). Комбинация нейролептиков с транквилизаторами (ослабление продуктивных расстройств). Иммуномодулирующая терапия в ее различных вариантах.
Перспективные направления	Применение стимуляторов холинергической системы (ослабление когнитивных нарушений и негативных расстройств). Применение обратных агонистов гистаминовых H ₃ -рецепторов (ослабление когнитивных нарушений). Применение средств, воздействующих на систему возбуждающих аминокислот (ослабление продуктивных, негативных и когнитивных расстройств). Применение ω-3-полиненасыщенных жирных кислот (ослабление продуктивных и негативных расстройств).

чальной «злокачественности» течения (!) эндогенного процесса (юношеские формы, непрерывное прогрессирующее течение). Вторичная резистентность в большей степени имеет синдромологическую основу (!). В этом случае «устойчивость» к терапии связана не с особенностями протекания шизофрении, а с формированием хронических симптомокомплексов (хронический бред, различные продуктивные расстройства в структуре дефекта, дефицитарные симптомы).

Патофизиологические механизмы резистентности к антипсихотической терапии пока не определены. Это объясняется не только немногочисленностью, противоречивостью и разобщенностью полученных данных, но и отсутствием четкого представления о сложном патогенезе шизофрении. Обсуждается роль особенностей нарушений в разных звеньях нейромедиаторных систем в различных отделах головного мозга (фармакодинамический фактор), иммунологических и эндокринных факторов. Нельзя недооценивать значение особенностей индивидуальной фармакокинетики, например, снижения биодоступности, а значит, и антипсихотической активности нейролептика из-за индивидуальных особенностей процессов всасывания, метаболизма и выделения. Огромную роль в формировании резистентности играют генетические факторы, лежащие в основе фармакодинамических и фармакокинетических особенностей у резистентных больных. Например, обсуждается значение генов, ответственных за формирование

и функционирование дофаминовых, серотониновых и других видов рецепторов; генов ферментов, разрушающих нейромедиаторы; генов ферментов цитохрома P450; генов белков – переносчиков лекарств.

Выбор **терапевтической тактики** при резистентности к антипсихотической терапии чрезвычайно сложен. Предложены различные лекарственные и нелекарственные методы оптимизации лечебного процесса (табл. 1). Некоторые из них применяются довольно давно, и их эффективность долгое время не вызывала сомнений. Другие были предложены недавно, и их эффективность еще не подтверждена. Привлекает внимание произошедшая в последнее время переоценка эффективности некоторых подходов, связанная с введением в научную практику принципов доказательной медицины. Последнее, однако, не умаляет значения методик, эффективность которых не подтверждена с учетом этих принципов. При отсутствии строгой доказанности эффективности того или иного подхода у широкого круга пациентов трудно переоценить значение, которое может иметь возможность улучшения состояния для судьбы даже небольшого числа больных.

Для преодоления лекарственной резистентности предложено применять различные методы психотерапии. Метод **замены одного нейролептика на другой** основан на представлении о возможности большей восприимчивости больного к препарату иной фармакологической группы. До появ-

ления атипичных антипсихотических средств попытки преодоления резистентности были связаны с последовательным применением **различных традиционных нейролептиков**. Накопленный в настоящее время опыт сформировал широкое представление о том, что все типичные нейролептики одинаково эффективны, а пересмотр терапии вряд ли может способствовать улучшению состояния больного. Однако это правило следует считать относительным и верным лишь при условии правильности выбора и адекватности проводимого лечения. Традиционные нейролептики различаются по выраженности антипсихотического эффекта. Поэтому назначение высокопатентных средств может быть полезным у больных, ранее принимавших нейролептики меньшей мощности. Отечественная психиатрия традиционно придерживалась точки зрения об индивидуальном спектре психотропной активности и «специфичности» действия каждого нейролептика в отношении определенных симптомов-мишеней. Такая позиция определяла дифференцированный выбор терапии в зависимости от индивидуальных клинических особенностей заболевания и психического состояния больного [1]. Поэтому замена одного типичного нейролептика на другой может быть полезна, если ранее выбор терапии был проведен без оценки перечисленных факторов. Также важно учитывать индивидуальную реакцию больного на лечение, при которой одни типичные нейролептики оказываются более эффективными, чем другие.

Широко обсуждается вопрос эффективности у «резистентных» больных **атипичных нейролептиков нового поколения**¹. Подобные исследования проводились практически для каждого из них. Получены данные, что при неэффективности типичных нейролептиков улучшение состояния может достигаться «переводом» больных на терапию рисперидоном, оланзапином, кветиапином, зипрасидоном, амисульпридом, арипипразолом и другими средствами этой группы. Многие авторы описывали значительное ослабление продуктивных и негативных расстройств, что связывалось с более сложным биохимическим действием атипичных нейролептиков (дофамин-серотониновый механизм) по сравнению с традиционными средствами (преимущественно дофаминовый механизм). Результаты последних исследований оказались не столь убедительными [14]. Систематизация накопленных данных позволяет считать, что эффективность атипичных нейролептиков нового поколения у больных, резистентных к традиционным средствам, не доказана, хотя и не может быть полностью исключена. Более того, высказывается мнение о большей эффективности типичных нейролептиков при резистентности к атипичным средствам [18]. При замене одного ней-

ролептика на другой важно оценивать устойчивость положительного эффекта, поскольку ряд случаев кратковременного улучшения состояния при отмене предшествующего лечения и назначении нейролептика иной фармакологической группы, в том числе атипичного, объясняется имитацией метода отмены терапии. При назначении атипичных нейролептиков нельзя исключить возможность индивидуального улучшения состояния за счет особенностей профиля их специфического антипсихотического действия по сравнению со средствами традиционного ряда. Например, их применение может быть полезно при лечении аффективной симптоматики продуктивного круга (депрессия, мания) или некоторых (но не всех!) негативных расстройств.

Отдельного внимания заслуживают данные о высокой эффективности при лечении больных шизофренией, резистентных к антипсихотической терапии, **атипичного нейролептика клозапина**. Его эффективность было доказано уже в первых масштабных исследованиях [7, 15] и затем неоднократно подтверждалась. Она была доказана в строго спланированных исследованиях, методика проведения которых полностью соответствовала принципам доказательной медицины [27]. Число больных со значительным улучшением состояния при приеме клозапина примерно вдвое превышает их количество при лечении традиционными нейролептиками. Считается, что терапия клозапином приводит к ослаблению продуктивной симптоматики у 30–60% пациентов, резистентных к типичным нейролептикам. Клозапин признан единственным антипсихотическим средством, эффективность которого в резистентных случаях болезни доказана (!). Существуют определенные разногласия в скорости наступления терапевтического эффекта при использовании клозапина в резистентных случаях шизофрении. По некоторым оценкам, состояние больных улучшается уже через несколько месяцев [21]. Результаты других исследований свидетельствуют о большей отсроченности наступления терапевтического эффекта [22]. Так или иначе, клозапин является единственным нейролептиком, официально рекомендованным к применению при резистентности к другим антипсихотическим средствам.

Для оптимизации терапии в резистентных случаях шизофрении применяются **высокие и сверхвысокие дозы нейролептиков**. Традиционно считалось, что их использование позволяет преодолеть резистентность к лечению, однако последние данные оказались не столь убедительными. Результаты сравнительных исследований применения средних и высоких доз традиционных антипсихотических средств свидетельствуют об их равной эффективности [24]. Другие исследования подтверж-

¹ Многие авторы выделяют атипичные нейролептики 1-го (клозапин) и 2-го, или нового, поколений (все атипичные нейролептики за исключением клозапина).

дают пользу применения сверхвысоких доз [17]. Вероятно, важную роль в успехе такой терапии играет ее длительность. Некоторые авторы подчеркивают, что преодоление резистентности достигается только при очень длительном лечении [1]. Эффективность терапевтических и сверхвысоких доз атипичных нейролептиков нового поколения, по мнению R. Williams, сопоставима [28]. Интересны данные о значительном стойком улучшении состояния при снижении дозы нейролептика с максимальной допустимой до среднетерапевтической [25]. Это явление связано с имитацией метода «зигзагообразной» терапии. Необходимо помнить, что терапия сверхвысокими дозами нейролептиков, особенно традиционных, может приводить к парадоксальному ухудшению состояния больных. При параноидной шизофрении оно проявляется усилением недоступности. При кататонической шизофрении наблюдается нарастание тяжести ступорозных расстройств или гиперкинетической симптоматики. Ухудшение состояния связано не с прогрессированием болезни, а с развитием побочных эффектов (выраженное затормаживающее действие, усиление гипокинезии и акатизии). После последующего снижения дозы нейролептика состояние больных улучшается, а тяжесть продуктивных расстройств возвращается к уровню, наблюдаемому до повышения его дозы.

Повышению эффективности лечения может способствовать применение **комбинированной терапии** несколькими нейролептиками. Несмотря на то что большинство психиатров практикуют тактику полипрагмазии, исследования эффективности этого метода немногочисленны. Польза такого подхода продемонстрирована только в отдельных исследованиях. Результаты систематических обзоров свидетельствуют об отсутствии убедительных доказательств его эффективности [12]. Однако в ряде случаев, особенно если состояние больных определяется симптомокомплексами сложной структуры, сочетание нескольких нейролептиков может быть полезно из-за расширения спектра психотропной активности комбинированного лечения по сравнению с монотерапией. В последние годы появилось множество сообщений, что **комбинация клозапина с другими атипичными нейролептиками** (сульпирид, рисперидон, оланзапин, амисульприд, зипрасидон, арипипразол и др.) более эффективна, чем монотерапия клозапином. Это объясняется фармакодинамическим или фармакокинетическим взаимодействием клозапина и других атипичных нейролептиков (усиление антипсихотического эффекта за счет расширения спектра воздействия на различные нейромедиаторные системы, повышение концентрации клозапина в крови). Однако данные об эффективности таких комбинаций пока нельзя считать доказанными [13]. Они нуждаются в тщательной проверке при проведении строго спланированных исследований.

Преодолению терапевтической резистентности может способствовать комбинация нейролептиков с **другими психотропными средствами** (соли лития, нормотимики-антиконвульсанты, ламотриджин, антидепрессанты). Эффективность комбинированного лечения пытаются объяснить расширением биохимического воздействия на патогенез шизофрении. Например, рациональность сочетания нейролептиков и антидепрессантов связывается со стимулирующим эффектом последних на моноаминергическую систему и усилением в этой связи антинегативного эффекта. Целесообразность комбинации нейролептиков с транквилизаторами объясняется способностью ГАМК-системы подавлять высвобождение дофамина в синаптическую щель и повышать чувствительность постсинаптических нейронов к антипсихотическим средствам. В целом эффективность комбинации нейролептиков с другими психотропными средствами не доказана из-за отсутствия строго спланированных исследований, их немногочисленности, замечаний к методике их проведения и противоречивости результатов [11, 19, 20, 26]. Однако этот метод может применяться не для преодоления терапевтической резистентности, а для расширения спектра действия психофармакотерапии. Комбинация нейролептиков и транквилизаторов используется при необходимости быстрого ослабления возбуждения или тревоги. Назначение нормотимиков-антиконвульсантов (карбамазепин, вальпроаты) способствует ослаблению импульсивности, агрессии и маниакального аффекта. Комбинация нейролептиков с антидепрессантами может применяться при лечении симптомокомплексов сложной структуры (депрессивный аффект в структуре симптомокомплекса, негативные расстройства).

В связи с новыми данными о биохимических механизмах патогенеза шизофрении повышается интерес к некоторым лекарственным средствам, официально не разрешенным для лечения шизофрении или проходящим клинические испытания (**экспериментальные подходы**). К одному из них относятся средства, действие которых реализуется через систему возбуждающих аминокислот (аллостерические агонисты NMDA-рецепторов: глицин, d-серин, d-циклосерин; блокаторы NMDA-рецепторов: мемантин; ингибиторы обратного захвата глицина: саркозин). В исследованиях на небольших выборках показано, что сочетание их высоких доз с нейролептиками приводит к большему ослаблению продуктивных и негативных расстройств, чем нейролептическая монотерапия. Получены данные об ослаблении когнитивных расстройств у больных шизофренией при применении обратных агонистов гистаминовых H₃-рецепторов и стимуляторов холинергической системы (ингибиторы холинэстеразы, агонисты мускариновых холинорецепторов). Их эффективность объясняется модулирующим

влиянием гистаминовой и холинергической систем на дофаминергические нейроны. Недавно стала обсуждаться эффективность при лечении негативных расстройств агонистов никотиновых холинорецепторов (dimethoxybenzylidene). Перспективность изучения эффективности стимуляторов гистаминовых и никотиновых рецепторов также определяется надеждой на создание методов лечения псевдоорганического варианта шизофренического дефекта и когнитивных расстройств, вызванных нейролептиками с холинолитической активностью. Отдельные рандомизированные исследования свидетельствуют, что эффективность терапии нейролептиками может повышаться при их сочетании с ω -3-полиненасыщенными жирными кислотами. Предполагается, что польза такого метода связана со стимуляцией синтеза фосфолипидов нейрональных клеточных мембран. Несмотря на привлекательность предложенных подходов, систематизация полученных данных пока свидетельствует о недоказанности их эффективности.

Традиционно в качестве альтернативного нелекарственного метода лечения больных, резистентных к терапии нейролептиками, используется **электросудорожная терапия (ЭСТ)**. Ее эффективность доказана многочисленными исследованиями. Систематизация их результатов позволила рассматривать ЭСТ в качестве единственного нелекарственного метода, эффективность которого строго установлена. Поскольку в большинстве исследований она применялась при одновременном приеме больными типичных или атипичных нейролептиков, остается неясным, связано ли улучшение их состояния с суммацией лечебного воздействия обоих методов или с потенцированием электросудорожной терапией эффективности антипсихотических средств. Одновременное применение нейролептиков и ЭСТ официально рекомендовано для лечения резистентных случаев шизофрении. Этот подход наиболее оправдан при резистентности больных к терапии клозапином или традиционными нейролептиками, а также при их выраженной непереносимости.

К другим лекарственным и нелекарственным подходам к преодолению терапевтической резистентности относятся методы отмены лечения и «зигзагообразной» терапии, форсированная инсулинокоматозная терапия (проводимая на фоне приема нейролептиков), экстракорпоральные методы повышения чувствительности к нейролептикам (плазмаферез), высоко- и низкочастотная транскраниальная магнитная стимуляция коры головного мозга, различные варианты иммуномодулирующей терапии (иммуномодуляторы, лазерное облучение крови, аутогемотерапия, пиротерапия). Особо следует выделить **психотерапевтические подходы**, например, когнитивно-поведенческие методики. Некоторые из перечисленных методов прочно укре-

пились в практике (отмена лечения, «зигзагообразная» терапия, плазмаферез), другие были предложены относительно недавно (транскраниальная магнитная стимуляция коры головного мозга) или имеют историческое значение (пиротерапия, аутогемотерапия). Эффективность большинства из них не доказана. Однако в условиях практической медицины они до сих пор не утратили своей актуальности [6].

Дифференцированный подход к применению современных методов преодоления терапевтической резистентности не разработан. В условиях клинической практики оптимизация лечения часто проводится в зависимости от личных предпочтений специалиста и качества организации медицинской помощи. Большинство практических рекомендаций сводится к последовательному назначению нескольких традиционных и атипичных нейролептиков с последующим переходом к терапии клозапином, при неэффективности которого рассматривается вопрос о назначении ЭСТ. На наш взгляд, такая тактика часто приводит к неоправданному затягиванию лечения без достижения необходимого терапевтического эффекта. Выбор терапии должен проводиться более дифференцировано на основании разделения резистентности на первичную и вторичную (табл. 2). При **первичной резистентности** (злокачественные формы, непрерывное течение) рационально как можно раньше рассмотреть вопрос о применении наиболее интенсивных методов терапии (например, **клозапина**), причем уже с самого начала лечения. Это позволяет быстро достичь развития максимально возможного антипсихотического эффекта. Лечение другими нейролептиками, антипсихотическая активность которых уступает клозапину, должно проводиться при его выраженной непереносимости. При первичной резистентности в качестве методов выбора также могут быть использованы такие интенсивные подходы, как ЭСТ, применение сверхвысоких доз нейролептиков, «зигзагообразная» терапия и временная отмена лечения. При формировании **вторичной резистентности** интенсификация лечебного процесса может быть начата с отмены предшествующей терапии и **назначения нейролептика иной фармакологической группы** (в том числе атипичного). Повышение эффективности лечения в этом случае достигается за счет возможной более высокой чувствительности больного к новому препарату, не принимаемому им ранее, или благодаря назначению нейролептика более высокой мощности. На этом этапе также может быть использована отмена терапии, метод терапевтических «зубцов», плазмаферез и форсированная инсулинокоматозная терапия. Клозапин у таких больных предпочтительно рассматривать в качестве резервного нейролептика максимальной мощности, при-

Таблица 2. Дифференцированный подход к применению различных методов преодоления лекарственной резистентности у больных шизофренией

Тип резистентности	Механизм возникновения	Некоторые клинические предикторы резистентности	Методы преодоления
Первичная резистентность	Клинические особенности заболевания изначально определяют «злокачественность» протекания эндогенного процесса. Антипсихотическая активность современных методов терапии недостаточна для эффективного влияния на проявления болезни.	Галлюцинаторно-параноидная, гебефреническая симптоматика, люцидная кататония в рамках ядерной шизофрении. Изначальное формирование хронического бреда при непрерывной параноидной шизофрении. Психопатоподобные расстройства и некоторые варианты обсессивно-фобической симптоматики при непрерывном вялотекущем процессе.	Методы 1-го ряда: – назначение клозапина Методы 2-го ряда: – отмена терапии – «зигзагообразная» терапия – плазмаферез Методы 3-го ряда: – ЭСТ – комбинированная терапия – последовательная смена нейролептиков
Вторичная резистентность	Ухудшение состояния вследствие прогрессирования болезни. Появление новой симптоматики, устойчивой к терапии. Адаптация к антипсихотическому эффекту используемого нейролептика*.	Хроническая продуктивная симптоматика при длительном течении эндогенного процесса, в том числе в структуре дефекта. Негативные симптомы в структуре ремиссий и дефекта (эмоционально-волевые изменения личности, хронические нарушения стройности мышления, психопатоподобные расстройства).	Методы 1-го ряда: – последовательная смена нейролептиков – комбинированная терапия Методы 2-го ряда: – отмена терапии – «зигзагообразная» терапия – плазмаферез Методы 3-го ряда: – назначение клозапина – ЭСТ

* Явление адаптации к антипсихотическому эффекту описывается некоторыми авторами в качестве причины вторичной резистентности [1], но она не может быть принята безоговорочно.

меняющегося в случае неэффективности других методов.

Проблема профилактики терапевтической резистентности не решена и маловероятна, так же как и профилактика шизофрении вообще. Постановка этого вопроса правомерна лишь в отношении предотвращения формирования резистентной к терапии хронической психопатологической симптоматики у больных с изначально относительно благоприятным течением болезни (вторичная профилактика вторичной резистентности при среднепрогредиентной параноидной, вялотекущей, шубообразной и рекуррентной шизофрении). Неоднократно отмечалось, что эндогенный процесс наиболее активно прогрессирует в первые годы после манифестации (5–7 лет). В это время происходят наибольшее усиление тяжести продуктивных расстройств и формирование основных проявлений шизофренического дефекта. Эти наблюдения очень важны для понимания необходимости применения наиболее эффективных методов лечения (наиболее «активной» нейролептической терапии) у больных с манифестацией эндогенного процесса и в течение первых лет его развития. Именно на ранних стадиях течения шизофрении важно добиться максимально возможного улучшения состояния и остановить прогрессирование болезни, поскольку в этот период симптомы заболевания наиболее чувствительны к лечебному воздействию, а хронические резистентные симптомокомплексы еще не сформированы. Поскольку среди всех типичных и атипичных нейролептиков наибольшая эффективность терапии наблюдается при применении клозапина, рацио-

нально более широко использовать этот нейролептик уже на ранних этапах шизофрении для профилактики развития вторичной резистентности, а не только для ее коррекции в будущем. Наши данные свидетельствуют о том, что применение клозапина намного эффективнее, чем терапия другими атипичными (рисперидон, оланзапин, кветиапин) и традиционными нейролептиками при различных формах шизофрении (в том числе при ее манифестации) [2]. Лечение клозапином в наибольшей степени ослабляет тяжесть психопатологических расстройств, способствует формированию ремиссий наиболее высокого качества. Терапия клозапином настолько эффективна, что у многих больных происходит полная остановка дальнейшего развития заболевания. При манифестации шизофрении возможно возвращение больного в доболезненное (допсихотическое) состояние. При небольшой длительности непрерывных форм наблюдается переход их течения в условно-приступообразное. При длительном лечении происходит значительное улучшение качества социальной адаптации. При применении других нейролептиков (в том числе атипичных) результаты не столь впечатляющие. Терапия приводит к ослаблению симптомов болезни, но отнюдь не в той степени, как это происходит при лечении клозапином. Относительно невысокое качество ремиссий с сохранением психопатологических расстройств и недостаточной критикой приводит к высокой частоте повторных обострений, в частности из-за отсутствия терапевтического сотрудничества (комплаенса), дальнейшему прогрессированию болезни. Часто такая терапия

лишь приглушает процесс развития болезни, но не останавливает его.

В заключение необходимо остановиться на некоторых **практических рекомендациях**, вытекающих из анализа современных данных о механизмах формирования, методах коррекции и профилактики терапевтической резистентности у больных шизофренией. При низкой эффективности лечения необходимо оценить его адекватность, в том числе путем сопоставления индивидуальных клинических особенностей заболевания и спектра психотропной активности назначенного лечения. Важно оценить возможность несоблюдения больным режима терапии, особенно при амбулаторном лечении, или снижения активности нейролептика за счет лекарственного взаимодействия с лекарственными другими средствами. После исключения перечисленных факторов необходимо рассмотреть вопрос о введении в терапевтическую программу методов преодо-

ления терапевтической резистентности. В настоящее время с позиции доказательной медицины подтверждена эффективность клозапина и электросудорожной терапии. Поскольку возможность проведения электросудорожной терапии ограничена, обычно приходится останавливаться на психофармакологическом подходе (терапия клозапином). Польза применения других лекарственных средств и других методов остается спорной, хотя нельзя исключить их высокую эффективность у некоторых групп больных. При выборе лечения мы рекомендуем использовать предложенный выше дифференцированный принцип применения различных методов интенсификации лечебного воздействия (см. табл. 2). Для профилактики формирования вторичной резистентности рационально как можно раньше рассмотреть вопрос о назначении наиболее активных психофармакологических средств (терапия клозапином).

Сведения об авторах

Данилов Дмитрий Сергеевич – кандидат медицинских наук, врач-психиатр Клиники психиатрии им. С.С. Корсакова Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова
E-mail: clinica2001@inbox.ru

Морозова Вера Дмитриевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и медицинской психологии Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова
E-mail: clinica2001@inbox.ru

Литература

1. *Авруцкий Г.Я., Недува А.А.* Лечение психически больных. – М.: Медицина, 1988, 528 с.
2. *Данилов Д.С.* Эффективность лечебного процесса у больных шизофренией, принимающих атипичные нейролептики: значение клинических особенностей заболевания, безопасности и переносимости терапии, терапевтического сотрудничества и микросоциальных факторов (часть 1) // Психиатрия и психофармакотер. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 34–41.
3. *Малин Д.И.* Современные подходы к проблеме интолерантности к психофармакотерапии у больных эндогенными психозами // Там же. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 38–40.
4. *Мосолов С.Н.* Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления // Там же. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 132–136.
5. *Недува А.А.* Типология резистентных к терапии состояний у больных шизофренией // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. – 1986. – Т. 86, № 3. – С. 424–428.
6. *Пантелеева Г.П.* Терапия основных форм шизофрении // Руководство по психиатрии / Под ред. А.С. Тиганова. – М.: Медицина, 1999. – С. 528–537.
7. *Пантелеева Г.П., Цуцельковская М.Я., Беляев Б.С. и др.* Клиническая эффективность лепонекса по данным международного исследования // Журн. невропатол. и психиатрии. им. С. С. Корсакова. – 1984. – Т. 84, № 3. – С. 393–401.
8. *Смулевич А.Б.* Малопрогрессирующая шизофрения и пограничные состояния. – М.: Медицина, 1987. – 235 с.
9. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2nd ed. // Am. J. Psychiatry. – 2004. – Vol. 161, N 2. – P. 1–114.
10. *Baldessarini R.J., Tarazi F.I.* Медикаментозное лечение психозов и маний // Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. – М.: Практика, 2006. – С. 382–411.
11. *Basan A., Leucht S.* Valproate for schizophrenia // Cochrane Database Systematic Reviews. – 2003. – Is. 3.
12. *Chan J., Sweeting M.* Combination therapy with non-clozapine atypical antipsychotic medication: a review of current evidence // J. Psychopharmacol. – 2007. – Vol. 21, N 6. – P. 657–664.
13. *Cipriani A., Boso M., Barbui C.* Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia // Cochrane Database Systematic Reviews. – 2009. – Is. 3.
14. *Conley R.R., Kelly D.L., Nelson M.W. et al.* Risperidone, quetiapine, and fluphenazine in the treatment of patients with therapy-refractory schizophrenia // Clin. Neuropharmacol. – 2005. – Vol. 28, N 4. – P. 163–168.
15. *Kane J., Honigfeld G., Singer J. et al.* Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine // Arch. Gen. Psychiatry. – 1988. – Vol. 45, N 9. – P. 789–796.

16. Kane J., Malhotra A. The future of pharmacotherapy for schizophrenia // *World Psychiatry*. – 2003. – Vol. 2, N 2. – P. 81–86.
17. Kane J.M., Leucht S., Carpenter D. et al. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders // *J. Clin. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 63, N 12. – P. 1–100.
18. Kane J.M., Meltzer H.Y., Carson W.H. Jr. et al. Aripiprazole for treatment-resistant schizophrenia: results of a multicenter, randomized, double-blind, comparison study versus perphenazine // *J. Clin. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68, N 2. – P. 213–223.
19. Leucht S., Kissling W., McGrath J. et al. Carbamazepine for schizophrenia // *Cochrane Database Systematic Reviews*. – 2007. – Is. 3.
20. Premkumar T.S., Pick J. Lamotrigine for schizophrenia // *Cochrane Database Systematic Reviews*. – 2006. – Is. 4.
21. Rosenheck R., Evans D., Herz L. et al. How long to wait for a response to clozapine: A comparison of time course of response to clozapine and conventional antipsychotic medication in refractory schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1999. – Vol. 25, N 4. – P. 709–719.
22. Spina E., Avenoso A., Facciola G. et al. Relationship between plasma concentrations of clozapine and norclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics // *Psychopharmacology*. – 2000. – Vol. 148, N 1. – P. 83–89.
23. Stahl S.M. Основные направления и неустраиваемые аспекты в изучении шизофрении // *Дофаминовая теория патогенеза шизофрении: Руководство для врачей* (ред. русская изд. Мосолов С.Н.). – London; New York: Taylor and Francis, 2004. – С. 147–153.
24. Thompson C. The use of high-dose antipsychotic medication // *Br. J. Psychiatry*. – 1994. – Vol. 164, N 4. – P. 448–458.
25. Van Putten T., Marshall B.D., Liberman R. et al. Systematic dosage reduction in treatment-resistant schizophrenic patients // *Psychopharmacol. Bull.* – 1993. – Vol. 29, N 2. – P. 315–320.
26. Volz A., Khorsand V., Gillies D. et al. Benzodiazepines for schizophrenia // *Cochrane Database Systematic Reviews*. – 2007.
27. Wahlbeck K., Cheine M., Essali M.A. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia // *Cochrane Database Systematic Reviews*. – 2001.
28. Williams R. Optimal dosing with risperidone: updated recommendations // *J. Clin. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 62, N 4. – P. 282–289.