

© Д.С. Данилов, 2010
УДК 616.895.8-08

Для корреспонденции

Данилов Дмитрий Сергеевич – кандидат медицинских наук, руководитель отделения Клиники психиатрии им. С.С. Корсакова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова
Адрес: 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 9
Телефон: 8 (499) 255-30-81
E-mail: clinica2001@inbox.ru

Д.С. Данилов

Значение клинических особенностей шизофрении для выбора антипсихотической терапии

The importance of clinical features of schizophrenia for selection of antipsychotic therapy

D.S. Danilov

The paper discusses the importance of clinical features of schizophrenia for making the choice of modern antipsychotic medications during its treatment. Data are adduced about the role of fluctuations in intensity of schizophrenic process, its stages, duration and peculiarities of the syndrome features. Based on the author's own research findings a differentiated approach is suggested for using different atypical neuroleptics.

Key words: schizophrenia, selection of therapy, antipsychotic agents, typical neuroleptics, atypical neuroleptics, predictors of efficacy

Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»
The Korsakov Psychiatric Clinic of the Sechenov First Moscow State Medical University

В статье обсуждается значение клинических особенностей шизофрении для выбора современных антипсихотических средств при ее лечении. Приводятся данные о роли степени активности шизофренического процесса, его стадии, длительности и особенностей синдрома. На основании собственных данных предложен дифференцированный подход к применению различных атипичных нейролептиков.

Ключевые слова: шизофрения, выбор терапии, антипсихотические средства, типичные нейролептики, атипичные нейролептики, предикторы эффективности

Последние десятилетия для психиатрии были периодом не коренных, но довольно значимых перемен. Появление большого количества различных психотропных средств новых поколений значительно расширило возможности в лечении психических расстройств. Введение в научную практику принципов доказательной медицины позволило более точно оценивать результаты научных исследований, стандартизировать полученные данные; появилась возможность их «измерения» и «объективизации». Создание МКБ-10 (с ее синдромологическим подходом) отчасти привело к нивелированию разногласия во взглядах на классификацию психических расстройств. Эти перемены нашли широкое отражение в текущей литературе. Количество исследований, касающихся различных вопросов, связанных с применением психотропных средств при лечении психически больных, значительно возросло. Редкое исследование обходится без использования стандартизированных количественных методов оценки психичес-

кого состояния больных. Во многих исследованиях при характеристике обследуемого контингента очевидны отход от традиций национальных школ в классификации психических расстройств и использование критериев их диагностики по МКБ-10. Однако описанные перемены, которые должны были стать довольно плодотворными, не обошлись без отрицательных последствий.

Появление каждого нового психотропного средства сопровождалось большими надеждами фармакологов и психиатров на его преимущества перед другими препаратами, что иногда приводило к переоценке его достоинств или к преуменьшению недостатков по ряду причин. Они связаны с нерепрезентативностью выборок в отдельных исследованиях по отношению ко всей популяции больных; различной методикой исследований, приводящей к несопоставимости их результатов; чрезмерным увлечением стандартизированными методами оценки состояния больных без должного учета клинических особенностей заболевания; конфликтом интересов (влияние рекламы) и другими факторами [4]. Первоначальный оптимизм врачей стал сменяться если не скептическим, то довольно осторожным отношением к некоторым научным данным. В этом смысле показательно название и содержание статьи, недавно опубликованной в *American Journal of Psychiatry*: «Почему оланзапин лучше рисперидона, рисперидон лучше кветиапина, а кветиапин лучше оланзапина...» [26]. Научные дискуссии по этому вопросу изредка разворачиваются и в отечественной печати [1, 10].

В 1974 г. Г.Я. Авруцкий упоминал о негативном значении в оценке эффективности лечения различия клинических взглядов и методологических предпосылок проводимых исследований [2]. Появление принципов доказательной медицины и введение МКБ-10 должны были унифицировать различные точки зрения. Однако чрезмерное увлечение принципами доказательности привело к тому, что многие исследователи стали оперировать лишь данными стандартизированных шкал, проводя механическое количественное определение или сравнение эффективности лечения без учета сложной клинической картины болезни. Это стало причиной обесценивания значения спектра психотропной активности новых средств и знаний об индивидуальных предикторах их эффективности. В результате принципы их дифференцированного применения в настоящее время крайне скудны, а для многих из них отсутствуют вовсе. Индивидуальный выбор терапии приходится проводить эмпирически на основании общих показаний, приводимых в справочниках лекарств: «острые и хронические

психозы», «шизофрения с продуктивными и негативными расстройствами», «биполярное расстройство», «депрессивный эпизод» и т.п.

Все сказанное в полной мере относится к вопросу о применении при лечении шизофрении атипичных нейролептиков нового поколения*. Несмотря на создание целого ряда средств этой группы (рисперидон, палиперидон, оланзапин, кветиапин, zipрасидон, сертиндол, амисульприд, арипипразол, азеанапин) и перспективы ее расширения (илоперидон, бифепрунокс, норклозапин, пролонгированные формы оланзапина и палиперидона), до сих пор единое понимание роли такой терапии для судьбы пациента отсутствует. Их эффективность обычно изучается лишь с помощью оценки динамики психопатологических расстройств по рейтинговым шкалам. При этом не проводится анализ связи эффективности лечения с важными клиническими особенностями заболевания и психического состояния больных: формой и типом течения, темпом прогрессирования, длительностью, особенностями симптомокомплекса, стадией (манифестация, активное течение, дефект). Отсутствуют данные о влиянии лечения на естественное течение шизофрении. Как следствие, нет представления о силе инцизивного действия атипичных нейролептиков, спектрах и «специфичности» их психотропной активности. Не проведено сопоставление этих показателей для различных нейролептиков, а имеющиеся данные крайне противоречивы. Все это делает невозможным формулирование дифференцированного подхода к их применению в зависимости от особенностей психического состояния больного, что значительно затрудняет выбор терапии на практике. Отсутствие или немногочисленность подобных исследований удивительна, поскольку традиционно этому вопросу уделялось пристальное внимание, особенно в отечественной психиатрии, что позволило сформировать представление о различии спектра психотропной активности типичных нейролептиков [2, 3, 14, 15, 17, 20]. Дифференцированный подход к лечению шизофрении всегда основывался на сопоставлении клинических особенностей состояния больного (темп прогрессирования, тип течения, длительность заболевания и его стадия, ведущий симптомокомплекс) и профилей психотропной активности различных антипсихотических средств.

Традиционно одним из основных факторов, позволяющим проводить дифференцированный выбор терапии шизофрении, была оценка степени активности патологического процесса: общий темп прогрессивности и фаза (обострение, ремиссия). В эпоху использования традиционных нейролеп-

* Многие авторы выделяют атипичные нейролептики 1-го (клозапин) и 2-го или нового поколений (все атипичные нейролептики, за исключением клозапина). В нашей работе мы придерживаемся такого же принципа.

тиков было выявлено их различие в способности «обрывать» острую фазу (приступ, обострение) и замедлять прогрессирование болезни (различная сила инцизивного или общего антипсихотического действия). На этом основании типичные нейролептики были разделены на высокопотентные (мощное инцизивное действие) и низкопотентные (относительно слабое инцизивное действие). При активно текущих формах шизофрении с заметной прогрессивностью рекомендовалось использовать наиболее мощные антипсихотические средства. При невысокой активности эндогенного процесса (вялое течение, ремиссия, некоторые формы дефекта) допускалось применение нейролептиков меньшей мощности.

Данные о силе инцизивного действия атипичных нейролептиков фактически отсутствуют. Невысокий интерес к этому вопросу отчасти связан с распространенной за рубежом и распространяющейся в нашей стране точкой зрения о равной эффективности всех нейролептиков вне зависимости от особенностей психического состояния больного и течения шизофрении. Многие авторы указывают, что при выборе терапии не следует ориентироваться на особенности психического состояния больного. Считается, что при назначении лечения может быть выбран любой атипичный нейролептик нового поколения, а определить его индивидуальную эффективность можно лишь «методом проб и ошибок» [23, 28, 35]. Это мнение, основанное на концепции хлорпромазиновых эквивалентов (равная эффективность всех нейролептиков в эквивалентных дозах), не может быть признано безоговорочно и часто не подтверждается на практике. Хорошо известно, что эффективность нейролептиков невысокой мощности даже в случае назначения их высоких доз в отношении симптомов психоза заметно ниже, чем высокопотентных. Эта традиционная точка зрения была подтверждена недавно при сравнительном изучении эффективности эквивалентных доз высокопотентных (галоперидол) и низкопотентных (хлорпромазин) антипсихотических средств [29, 37]. Нельзя не согласиться с мнением С.Н. Мосолова (2004), что концепция хлорпромазинового эквивалента эклектична и не учитывает индивидуальный спектр психотропной активности различных нейролептиков [15].

В настоящее время о мощности (силе инцизивного действия) атипичных нейролептиков приходится судить лишь по косвенным признакам (например, по степени ослабления продуктивной симптоматики, оцениваемой количественно по рейтинговым шкалам). На этом основании сила инцизивного действия всех атипичных нейролептиков довольно высока и сопоставима с традиционными средст-

вами*. Однако подобная оценка может считаться лишь предварительной, поскольку в полной мере не описывает способность нейролептиков «обрывать» психоз и совсем не отражает влияние терапии на прогрессирование болезни. Например, в качестве критерия эффективности выбирается «различие среднего балла» по сравнению с группой контроля, группой сравнения или с исходным уровнем. Статистически значимая разница среднего балла не всегда означает, что лечение действительно высокоэффективно. «Значительное ослабление продуктивных расстройств», выявленное количественно, не отражает качество ремиссии. Во многих случаях «редукция среднего балла» означает лишь затухивание наиболее острых психопатологических расстройств без достижения качественного ремиссионного состояния (формирование критики, отсутствие психотической симптоматики, остановка прогрессирования болезни). Поэтому ряд авторов отмечают, что стандартизированные шкалы могут применяться лишь как дополнение к традиционному клиническому обследованию [19], а не в качестве самостоятельного и единственного метода оценки эффективности лечения.

Важным фактором, от которого зависит выбор антипсихотической терапии, являются особенности синдрома, определяющего состояние больного. При проведении серии последовательных исследований было выявлено, что типичные нейролептики значительно различаются по способности ослаблять продуктивные расстройства в рамках различных симптомокомплексов (избирательное антипсихотическое действие). Эти данные легли в основу представления об их синдромальной специфичности действия. Были выделены нейролептики преимущественно с антигаллюцинаторной, антибредовой, антиманиакальной, антикататонической, антифобической и другими видами активности, которые рекомендовались к применению при соответствующих продуктивных расстройствах. Эти рекомендации не исключали возможности улучшения состояния при применении других нейролептиков, но указывали на высокую вероятность положительной динамики при назначении рекомендуемых средств. Одновременно были выделены нейролептики широкого спектра действия, эффективные при различных продуктивных расстройствах, и узкого спектра действия – с преимущественным влиянием на симптоматику невротического регистра.

Данные о «специфичности» действия атипичных нейролептиков немногочисленны и противоречивы. Например, по одним данным, рисперидон (первый атипичный нейролептик нового поколения, который применяется уже почти 20 лет) обладает выраженной антикататонической и умеренной анти-

* Спорной остается высокая эффективность лишь 2 атипичных нейролептиков – кветиапина и сертиндола [30, 36].

галлюцинаторной и антибредовой активностью [14, 27], по другим – мощным антигаллюцинаторным и антибредовым эффектом и умеренным влиянием на симптомы кататонии и мании [9, 18]. В последнее время интерес к изучению профиля избирательного антипсихотического действия атипичных нейролептиков возрастает, но пока не позволяет сформировать единую позицию в этом вопросе. Изучается возможность их избирательного влияния на аффективные, кататонические, неврозоподобные расстройства. Наибольший интерес исследователей сосредоточен на изучении нормотимической активности атипичных нейролептиков (антиманиакальное и антидепрессивное действие). Однако недавно представленный систематический обзор свидетельствует, что количество строго спланированных независимых исследований настолько мало, что не позволяет сделать сколь-либо определенных выводов [24].

Кроме избирательного влияния на различные продуктивные расстройства «специфичность» действия антипсихотических средств обусловлена и их способностью ослаблять негативную симптоматику. Традиционно выделялись типичные нейролептики с активирующим (дезингибирующим, антинегативным) эффектом и нейролептики, лишенные его (преимущественно седативные). Изначально предполагалось, что все атипичные нейролептики, в отличие от традиционных, обладают антинегативным действием.

Разделение нейролептиков на «типичные» и «атипичные» довольно условно. Противопоставление этих понятий основано на предполагаемом различии клинических эффектов (атипичные нейролептики редко вызывают неврологические расстройства и способны ослаблять дефицитарную симптоматику) и особенностях механизма действия (атипичные нейролептики блокируют не только дофаминовые, но и серотониновые рецепторы). Однако эти различия не являются безоговорочными. Некоторые традиционные нейролептики обладают сродством к серотониновым рецепторам, причем в ряде случаев очень высоким (хлорпромазин, хлорпротиксен). Ряд атипичных нейролептиков (амисульприд, сульпирид) блокирует только дофаминовые рецепторы, а некоторые являются довольно слабыми антагонистами рецепторов серотонина (кветиапин). Ряд атипичных нейролептиков (рисперидон, палиперидон) в средних и высоких дозах часто вызывает экстрапирамидные расстройства, тогда как их риск при применении некоторых типичных нейролептиков (хлорпромазин, хлорпротиксен, тиоридазин и др.) довольно низок. Способность атипичных нейролептиков ослаблять дефицитарную симптоматику в

последнее время оспаривается. Поэтому, вероятно, правильнее говорить о континууме нейролептиков в виде усиления или ослабления того или иного биохимического или клинического эффекта от одного препарата к другому, а не об их четком разделении на типичные и атипичные.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что применение атипичных нейролептиков приводит к большему ослаблению негативных расстройств. Первоначально эти данные сформировали представления о высокой эффективности атипичных средств при лечении апатии и абулии. Однако тщательный анализ клинических факторов в дальнейших исследованиях показал, что атипичные нейролептики уменьшают выраженность лишь вторичных негативных расстройств [16, 22, 23, 33]. Это может быть связано с редкостью развития неврологических нарушений, затормаживающего действия и нейролептической депрессии. Эффективность атипичных нейролептиков в отношении нарушений мышления в структуре дефекта, описанная рядом авторов [11], вероятно, связана с первичным воздействием на продуктивную симптоматику. Примечательно, что опыт лечения шизофрении традиционными нейролептиками первоначально также свидетельствовал об их эффективности в отношении дефицитарных расстройств. Однако дальнейшие исследования показали, что активизация и ресоциализация некоторых больных связаны с уменьшением выраженности продуктивной симптоматики, а не проявлений «первичного» дефекта. Активирующий эффект небольших доз традиционных средств, часто описываемый в литературе, также скорее всего связан с воздействием на вторичные негативные расстройства из-за небольшой выраженности неврологических нарушений и затормаживающего действия, а не с ослаблением симптомов дефекта*. Немногочисленность сравнительных исследований и погрешности их методики пока не позволяют определить различия эффективности атипичных нейролептиков нового поколения в отношении негативных расстройств. Отсутствие неопровержимых доказательств влияния атипичных нейролептиков на симптомы шизофренического дефекта вновь ставят на повестку дня вопрос о возможности четкого разграничения дефицитарных и продуктивных расстройств. Например, С.Г. Жислин (1965) считал необоснованным строгое противопоставление понятий «дефект» и «процессуальная симптоматика» (продуктивная), полагая, что дефект является лишь особой ее разновидностью [6].

Важным фактором, определяющим выбор терапии, является длительность болезни. Традиционно шизофрения рассматривается как заболевание

* Этот эффект связывается с тем, что небольшие дозы типичных нейролептиков приводят к активации дофаминергической системы вследствие стимуляции пресинаптических дофаминовых рецепторов.

с неуклонным прогрессирующим, проявляющимся усилением тяжести продуктивной и дефицитарной симптоматики. В течение болезни часто происходит характерное изменение структуры симптомокомплексов в виде усложнения продуктивных расстройств с их переходом на более высокие регистры (например, хрестоматийной является смена синдромов: паранойяльный–синдром психического автоматизма–парафренный). Неоднократно отмечалось, что эффективность антипсихотических средств значительно снижается по мере увеличения длительности заболевания из-за формирования устойчивых к терапии продуктивных и негативных симптомокомплексов (прогнозируемая недостаточная курабельность, вторичная резистентность). Формирование этих расстройств значительно ограничивает врача в возможности эффективного лечения поздних стадий шизофрении. Большинство авторов отмечают, что эффективность психофармакотерапии, инсулиновых шоков и ЭСТ высока лишь в первые годы после начала заболевания. А.Н. Молохов (1948) подчеркивал, что наступление ремиссии более вероятно в первые годы болезни [13]. Сходное мнение высказывал Г.В. Зеневич (1964) после анализа результатов более ранних исследований W. Mayer-Gross и соавт. (1955) [8, 32]. По его данным, «наибольшие шансы на спонтанную ремиссию падают на первые 2 года болезни». М. Muller и соавт. (1967) отмечали, что первые годы развития шизофрении являются «цезурным» периодом, по прошествии которого успех лечения значительно снижается [34]. Основываясь на этих результатах, многие авторы рекомендуют использовать при лечении шизофрении последовательную смену антипсихотических средств и других методов терапии. Сразу же после дебюта заболевания и в первые годы его развития рекомендуется применять средства сравнительно невысокой мощности (как правило, одновременно лучше переносимые и более безопасные), а в дальнейшем по мере прогрессирования болезни – методы более интенсивного воздействия (наиболее мощные нейролептики, ЭСТ).

Наряду с общепринятым представлением о шизофрении как о неуклонно прогрессирующем заболевании большой интерес вызывают данные о наибольшем прогрессировании всех ее форм в первые годы после манифестации. Многие авторы считают, что именно в этот период происходит наибольшее усиление тяжести продуктивных расстройств и формирование основы шизофренического дефекта. [12, 16, 21, 25, 31]. Наиболее полное и развернутое описание этой точки зрения мы находим в работе Э.Я. Штернберга и соавт. (1981) [21]. На основании анализа обширного клинического материала авторы приходят к выводу, что наибольшая активность эндогенного процесса наблюдается в течение его первых лет, затем наступает фаза стабилизации

с последующим отчетливым ослаблением продуктивных расстройств и консолидацией дефекта. На этом основании ранее мы высказали мнение (в противовес описанной выше точке зрения о необходимости последовательной смены нейролептиков) о рациональности применения наиболее активных методов терапии (нейролептики с максимальным инцизивным действием) именно в первые годы после манифестации шизофрении [5]. Именно в этот период важно добиться максимально возможного улучшения состояния больного и в наибольшей степени предотвратить прогрессирование болезни, в максимальной степени используя возможности современной психофармакотерапии, исходя из следующих соображений:

1) шизофрения в наибольшей степени прогрессирует в первые годы после манифестации;

2) в первые годы своего развития шизофренический процесс еще очень «чувствителен» к лечению, в отличие от «поздних» стадий, при которых применение даже самых мощных методов становится малозффективным;

3) использование на начальных стадиях шизофрении нейролептиков относительно невысокой мощности часто менее эффективно, чем применение высокопотентных средств, и поэтому может быть расценено как терапия, не адекватная состоянию больного.

В этом случае можно провести параллель между неадекватным лечением (нейролептики невысокой мощности) и нелеченной шизофренией. Большинство исследований и обобщающих их метаанализов демонстрируют, что позднее начало медицинского вмешательства коррелирует с более низкой эффективностью краткосрочного лечения и ухудшением отдаленного прогноза, и наоборот [7]. Подобным образом можно полагать, что терапия манифестации шизофрении нейролептиками невысокой мощности (притупляющая наиболее острые проявления болезни, но не останавливающая его развитие) означает ухудшение отдаленного прогноза по сравнению с применением наиболее эффективных методов лечения. Об этом свидетельствуют данные нашего исследования [5].

В связи с обозначенными пробелами знаний о спектрах психотропной активности различных атипичных нейролептиков (сила инцизивного действия, профили специфического антипсихотического эффекта, предикторы эффективности) и отсутствием дифференцированного подхода к их применению в зависимости от клинических особенностей шизофрении нами было проведено собственное сравнительное исследование эффективности атипичных нейролептиков клозапина, рисперидона, оланзапина и кветиапина. Его результаты подробно приведены в монографии «Терапия шизофрении: атипичные нейролептики и индивидуальная организация лечебного процесса» [5].

Наши данные свидетельствуют о том, что эффективность атипичных нейролептиков значительно различается при различных формах и вариантах течения шизофрении, разных симптомокомплексах, на различных этапах эндогенного процесса (обострение – ремиссия, манифестация – активное течение – дефект).

При обострениях параноидной шизофрении и шизофрении, протекающей приступообразно, эффективность нейролептиков (степень ослабления продуктивных расстройств, число больных со значительным улучшением состояния, скорость наступления терапевтического эффекта) убывает в ряду: клозапин → (высокопотентные типичные) → рисперидон и оланзапин → кветиапин; при вялотекущей шизофрении – в ряду: клозапин → кветиапин → оланзапин → рисперидон.

Спектр действия клозапина наиболее широк (симптомокомплексы различной структуры на различных этапах течения болезни – от ее манифестации до дефекта). Рисперидон и оланзапин наиболее эффективны при паранойальном синдроме в рамках манифестации непрерывной шизофрении; при неразвернутых острых психозах (бредовое настроение и восприятие в виде тревоги, деперсонализации и дереализации) и подострых приступах без выраженных нарушений стройности мышления на этапе «выгорания» шизофрении, протекающей приступообразно. К предикторам высокой эффективности кветиапина и оланзапина при вялотекущей шизофрении относятся навязчивости, деперсонализация и небредовая ипохондрия в сочетании с тревогой или субдепрессией. Оланзапин эффективен при двигательных навязчивостях, приближающихся к кататоническим стереотипиям. Специфичность действия рисперидона при вялотекущей шизофрении наиболее узка и ограничивается неврозоподобной симптоматикой при небольшой длительности болезни (см. таблицу).

После отзвучания обострений различных форм шизофрении длительная терапия приводит к дальнейшему улучшению состояния больных. Оно проявляется ослаблением «остаточной» продуктивной, вторичной негативной и «эндореактивной» симптоматики. Окончательное формирование структуры ремиссии (структуры дефекта), максимальное восстановление социальной адаптации происходит спустя полгода-год.

При шизофрении, протекающей приступообразно, эффективность длительной поддерживающей терапии убывает в ряду: клозапин → оланзапин → рисперидон. При вялотекущей шизофрении длительное применение атипичных нейролептиков приводит к сопоставимому ослаблению остаточных продуктивных расстройств; при лечении негативной симптоматики эффективность терапии убывает в ряду: клозапин → оланзапин и кветиапин → рисперидон. При манифестации различных форм

шизофрении длительная терапия клозапином приводит к значительному ослаблению психопатологических расстройств вплоть до доболезненного уровня, а при непрерывной параноидной шизофрении способствует переходу ее течения из непрерывного в условно приступообразное.

Длительная терапия атипичными нейролептиками вносит значительные особенности в структуру лекарственных ремиссий. Применение клозапина в наибольшей степени способствует «отщеплению» продуктивной симптоматики (апатический тип ремиссии). Наиболее благоприятный вариант ремиссий при терапии рисперидоном характеризуется сочетанием симптомов простого дефицита и повышенной истощаемости с аффективными и ипохондрическими включениями (астенический вариант ремиссии).

Полученные данные позволяют предложить дифференцированный подход к применению различных атипичных нейролептиков при лечении шизофрении. Выбор нейролептика следует осуществлять на основании соотнесения спектра его психотропного действия (выраженность инцизивного эффекта, профиль избирательной антипсихотической активности) и индивидуальных особенностей заболевания и психического состояния больного (ведущий симптомокомплекс и его структура, форма и тип течения болезни, степень ее активности). При дифференцированном выборе терапии необходимо проводить индивидуальное прогнозирование и динамическую оценку риска осложнений и побочных эффектов, влияния лечения на терапевтическое сотрудничество, отношение к терапии близкого окружения больного.

Одной из основополагающих концепций нашего исследования было разграничение понятий «эффективность нейролептика» (определяется его способностью ослаблять проявления болезни, т.е. соотношением его мощности, спектра антипсихотического действия и клинических особенностей заболевания) и «эффективность лечебного процесса» (зависит от клинических особенностей заболевания, переносимости и безопасности терапии, качества терапевтического сотрудничества, заинтересованности и участия в лечении близкого окружения больного, качества оказания медицинской помощи и др.). Соответственно нами проводилось изучение влияния различных факторов на эффективность лечебного процесса, но их освещение осталось за рамками настоящей статьи.

Лечение непрерывной параноидной шизофрении предпочтительно проводить при помощи нейролептиков высокой мощности (клозапин или высокопотентные традиционные средства). Их применение наиболее оправдано при наличии перспективы значительного улучшения психического состояния у молодых соматически здоровых больных. Терапия рисперидоном и оланзапином рациональна при

Сравнение специфического антипсихотического эффекта (специфичности действия) атипичных нейролептиков

Показатель	Клозапин	Рisperидон	Оланзапин	Кветиапин
Невротический уровень расстройств				
Аффективно окрашенные obsессии и фобии	++	+	++	++
Obsессии и фобии, лишенные эмоциональной окраски	++ / +	+ / -	+	+
Двигательные ритуалы, близкие к кататоническим стереотипиям	?	?	+	?
Тревога	+++	+	+++	+++
Деперсонализация	++	+	++	++
Субдепрессия	++	+ / -	+	++
Психопатоподобное поведение	++ / +	+ / -	+	+
Психопатоподобное возбуждение	+++	-	++ / +	++ / +
Психотический уровень расстройств				
Деперсонализация, дереализация, тревога при бредовом настроении и восприятии	+++	++	++	+
Подострые психозы (приступы) при длительном течении болезни	+++	++	++	+ / -
Острые параноиды и парафрении	+++	++ / +	++ / +	-
Паранойальный синдром	++	+	+	-
Синдром психического автоматизма	++	+ / -	+ / -	-
Парафренный синдром	+	+ / -	+ / -	-
Вторичная кататония	+	-	?	-
Психотическое возбуждение	++	-	+	+ / -
Расстройства, характерные для невротического и психотического регистров				
Нарушение стройности мышления	++ / +	-	+ / -	-

Примечание. «-» – отсутствие эффективности; «+ / -» – слабая эффективность; «+» – средняя эффективность; «+++» – высокая эффективность; «++++» – очень высокая эффективность; «?» – отсутствие данных.

выраженной непереносимости клозапина, негативном отношении к нему больных и их родственников, у пациентов с соматической патологией и в пожилом возрасте, при амбулаторной терапии. Терапия рисперидоном также показана больным, у которых структура синдрома ограничивается паранойальным монотематическим бредом. Применение кветиапина при этой форме шизофрении практически неэффективно.

При терапии острых приступов шубообразной и рекуррентной шизофрении предпочтительно применять клозапин, особенно при развернутых психотических состояниях с возбуждением и негативизмом. Рисперидон и оланзапин следует относить к средствам резерва. Они показаны при лечении неразвернутых психозов (начальные этапы бредообразования и стерые приступы при длительном течении болезни), у пожилых или соматически ослабленных больных, при проведении терапии амбулаторно.

Поддерживающую терапию шизофрении с приступообразным течением предпочтительно проводить нейролептиком, который применялся в период острого состояния. Смена терапии возможна в случае появления признаков ее непереносимости (для безопасности больного или для поддержания терапевтического сотрудничества). Выбор «нового» нейролептика должен осуществляться с учетом соотно-

шения психопатологической структуры ремиссии и спектра его психотропного действия. Рационально более широко использовать атипичные нейролептики нового поколения.

При лечении вялотекущей шизофрении возможно применение различных атипичных нейролептиков с учетом «специфичности» их действия в отношении симптоматики невротического и субпсихотического регистров (навязчивости, тревога, аффективные колебания, нарушения поведения и пр.). При выборе терапии важно учитывать ее переносимость для оценки последующего влияния на терапевтическое сотрудничество.

В период манифестации и в первые годы активного течения шизофрении рационально использовать наиболее мощные нейролептики (паранойная шизофрения – клозапин, высокопотентные типичные нейролептики; шизофрения, протекающая приступообразно, – клозапин; вялотекущая шизофрения – различные атипичные нейролептики с учетом синдромальной специфичности их действия). Достижение хорошей переносимости не играет решающей роли. Такая терапия значительно улучшает краткосрочный и долговременный прогноз: достижение максимального улучшения состояния вплоть до доболезненного уровня, наибольшее сдерживание прогрессивности процесса, переход течения болезни в более благоприятные

формы, возможность продолжения психологического взросления больного.

При лечении дефектных состояний выбор терапии определяется их структурой. При преобладании симптоматики невротического регистра (апатический, астенический, тимопатический и другие варианты дефекта) без признаков высокой активности процесса показано назначение атипичных нейролептиков нового поколения. При сочетании негативных расстройств с продуктивной симптоматикой психотического уровня или нарушениями стройности мышления (параноидный, психопатоподобный дефект, вторичная кататония, дефект с нарушениями мышления) предпочтительно назначение клозапина. Другие атипичные нейролептики в этом случае используются при его выраженной непереносимости, представляющей угрозу для здоровья больных (пожилой возраст, соматическая патология) или снижающей качество терапевтического сотрудничества (у большей части этих больных отсутствует сознание болезни).

При проведении купирующей и поддерживающей терапии следует проводить динамическое прогнозирование и оценку качества терапевтического сотрудничества. Для его формирования необходимо

использовать различные методы, выбор которых проводится дифференцировано. Для формирования установки больного к приему лекарств показано применение рациональной психотерапии, образовательных программ для больных, комплаенс-терапии. Поддержание сформированной установки на лечение достигается техниками поведенческой терапии, упрощением схемы лечения, улучшением его переносимости и активным патронированием больного. Усилить контроль над соблюдением режима терапии при невозможности формирования установки к лечению можно с помощью образовательных программ для родственников, пролонгированных и специальных лекарственных форм нейролептиков, активного патронирования больного.

На всех этапах терапии необходимо оценивать отношение к лечению родственников больных и использовать методы его коррекции (рациональная психотерапия, специальные образовательные программы для родственников). На этапе поддерживающей терапии необходимо активно вовлекать родственников в лечебный процесс. Особо пристальное внимание этому вопросу должно уделяться на поздних сроках ремиссии.

Литература

1. Аведисова А.С. Общие закономерности и индивидуальные различия в действии психотропных препаратов // *Обзор. психiatr. и мед. психол. им. В.М. Бехтерева.* – 2004. – Т. 1, № 4. – С. 24–26.
2. Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В. Фармакотерапия психических заболеваний. – М.: Медицина. 1974. – 472 с.
3. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
4. Данилов Д.С., Тюльпин Ю.Г. Лечение шизофрении. – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 276 с.
5. Данилов Д.С. Терапия шизофрении: атипичные нейролептики и индивидуальная организация лечебного процесса. – М.: Миклош, 2010. – 320 с.
6. Жислин С.Г. Очерки клинической психиатрии. Клинико-патогенетические зависимости. – М.: Медицина, 1965. – 320 с.
7. Зайцева Ю.С. Значение показателя «длительность нелеченного психоза» при первом психотическом эпизоде шизофрении // *Соц. и клин. психiatr.* – 2007. – Т. 17, № 1. – С. 72–79.
8. Зеневич Г.В. Ремиссии при шизофрении. – М.: Медицина, 1964. – 216 с.
9. Каледа В.Г. Место rispoleпта в современной психофармакотерапии. – М.: НЦПЗ РАМН, 2003. – 37 с.
10. Козловский В.Л. О методологии и терминологии в научном исследовании (письмо в редакцию) // *Обзор. психiatr. и мед. психол. им. В.М. Бехтерева.* – 2005. – Т. 2, № 1. – С. 22–24.
11. Лукьянова Т.В. Психопатология и терапия шизофренического дефекта: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 106 с.
12. Медведев А.В. Глубокий дефект на отдаленных стадиях злокачественной шизофрении // *Журн. невропатол. и психiatr. им. С.С. Корсакова.* – 1984. – Т. 84, № 5. – С. 712–719.
13. Молохов А.Н. Формы шизофрении и их лечение. – Кишинев: Государственное издательство Молдавии, 1948. – 104 с.
14. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996. – 288 с.
15. Мосолов С.Н. Полвека антипсихотической фармакотерапии: основные итоги и новые рубежи // *Дофаминовая теория патогенеза шизофрении: Руководство для врачей* (ред. русскояз. изд. С.Н. Мосолов). – London; New York: Taylor and Francis, 2004. – С. 14–49.
16. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 239 с.
17. Пантелеева Г.П. Терапия основных форм шизофрении // *Руководство по психиатрии* / Под ред. А.С. Тиганова. – М.: Медицина, 1999. – Т. 1. – С. 528–537.
18. Пантелеева Г.П., Бондарь В.В., Боголов П.В. и др. Особенности клинического действия rispoleпта конста при длительном лечении шизофренических и шизоаффективных психозов // *Психиатрия.* – 2006. – № 4–6. – С. 33–45.
19. Пантелеева Г.П., Гаврилова С.И. Методы стандартизации диагноза и количественной оценки состояния психически больных // *Руководство по психиатрии* / Под ред. А.С. Тиганова. – М.: Медицина, 1999. – Т. 1. – С. 234–250.
20. Снежневский А.В. О психофармакологии и психиатрии // *Вестн. АМН СССР.* – 1961. – № 10. – С. 82–86.

21. Штернберг Э.Я., Гаврилова С.И., Дружинина Т.А. и др. Течение и исходы шизофрении в позднем возрасте (ред. Э.Я. Штернберг). – М.: Медицина, 1981. – 192 с.
22. Arana G.W., Rosenbaum J.F. Фармакотерапия психических расстройств. – М.: Бином, 2004. – 415 с.
23. Baldessarini R.J., Tarazi F.I. Медикаментозное лечение психозов и маний // Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. – М.: Практика, 2006. – С. 382–411.
24. Furtado V.A., Srihari V. Atypical antipsychotics for people with both schizophrenia and depression // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008. – Is. 1.
25. Hegarty D.J., Baldessarini R.J., Tohen M. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature // Am. J. Psychiatry. – 1994. – Vol. 151. – P. 1409–1416.
26. Heres S., Davis J., Maino K. et al. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics // Am. J. Psychiatry. – 2006. – Vol. 163, N 2. – P. 185–194.
27. Hesslinger B., Walden J., Normann C. Acute and long-term treatment of catatonia with risperidone // Pharmacopsychiatry. – 2001. – Vol. 34, N 1. – P. 25–26.
28. Janicak P.G., Davis J.M., Presckorn S.H. et al. Принципы и практика психофармакотерапии. – Киев: Ника-Центр, 1999. – 728 с.
29. Joy C.B., Adams C.E., Lawrie S.M. Haloperidol versus placebo for schizophrenia // Cochrane Database Syst. Rev. – 2004. – Is. 2.
30. Lewis R., Bagnall A.-M., Leitner M. Sertindole for schizophrenia // Ibid. – 2005. – Is. 3.
31. Mason P., Harrison G., Glazebrook C. et al. The course of schizophrenia over 13 years. A report from the International Study on Schizophrenia (ISoS) coordinated by the World Health Organization // Br. J. Psychiatry. – 1996. – Vol. 169, N 5. – P. 580–586.
32. Mayer-Gross W., Slater E., Roth M. Clinical Psychiatry. – London: Cassel, 1955. – 652 p.
33. Muller H.J. Neuroleptic treatment of negative symptoms in schizophrenic patients: efficacy problems and methodological difficulties // Eur. Neuropsychopharmacol. – 1993. – Vol. 3, N 1. – P. 1–11.
34. Muller M., Muller C. Лечение шизофрении // Клиническая психиатрия / Под ред. Gruhle H.W. et al. (ред. русскоязыч. изд. Д.Д. Федотов). – М.: Медицина, 1967. – С. 25–58.
35. Shader R. Шизофрения // Психиатрия: Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – С. 395–425.
36. Srisurapanont M., Maneeton B., Maneeton N. Quetiapine for schizophrenia // Cochrane Database Syst. Rev. – 2004. – Is. 2.
37. Thornley B., Rathbone J., Adams C.E. et al. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia // Ibid. – 2004. – Is. 2.