

На правах рукописи

**ДАНЬКИНА
Татьяна Васильевна**

**Ближайший и отдаленный прогноз приступообразной шизофрении в
условиях терапии традиционными и атипичными антипсихотиками**

Специальность: 14.00.18 - Психиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Санкт-Петербург
2006

Работа выполнена на кафедре психиатрии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Н.Г. Незнанов

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
А.П. Коцюбинский
доктор медицинских наук, профессор
А.Г. Софонов

Ведущее учреждение: Военно-медицинская академия
им. С.М. Кирова

Защита состоится 23 ноября 2006 года в 13 часов на заседании диссертационного совета по защите докторских диссертаций (шифр Д.084.13.01) при Санкт-Петербургском научно-исследовательском психоневрологическом институте имени В.М. Бехтерева (193019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.

Автореферат разослан 23 октября 2006 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Ю.Я. Тупицын

Общая характеристика работы

Актуальность темы:

Врачу-психиатру часто приходится сталкиваться с вопросами выбора терапевтической тактики и стратегии, установления прогноза заболевания. Разработанная школой А.В. Снежневского (1962) классификация типов течения шизофрении, основанная на концепции «единства картин-течений», во многом является определяющей для прогнозирования дальнейшего течения болезни на основе соответствия определенных синдромов разным типам течения шизофрении и разным степеням ее прогредиентности (Сухарева Г.Е., 1937; Снежневский А.В., 1962; Наджаров Р.А., Дружинина Г.А., Цуцульковская М.Я., Пападопулос Т.Ф., 1967).

Однако только такой подход к прогнозу болезни противоречит данным других исследований и практике врачебной работы. При трехлетней катамнестической проверке прогнозирование течения шизофрении с подобных позиций оказалось адекватным лишь в 40% случаев (Sherman L.J., 1964), при этом правильное предсказание благоприятного течения имело место лишь в 25% случаев. Врач нередко имеет возможность наблюдать, как теоретически имеющая благоприятный прогноз депрессивно-параноидная форма шизофрении приобретает черты затяжного хронического психоза, а, вместе с тем, тяжелые хронические течения, иногда приближающиеся к исходным состояниям, обнаруживают положительную динамику в условиях терапии современными препаратами.

По-видимому, помимо прогнозирования тенденций саморазвития психопатологических структур (морбидный фактор) следует учитывать многообразные условия, в которых развивается психоз – т.н. «перистатические факторы» (Гиляровский В.А., 1935; Жислин С.Г., 1965), и которые могут менять тенденции его течения.

По мнению ряда авторов (Жабленски А., 1986; Bleuler M., 1972; Sheperd M., 1978) наблюдаемый в последние десятилетия патоморфоз

шизофрении связан в том числе с влиянием макросоциальных факторов, к которым относят социальные условия, социокультурные взаимодействия, демографические изменения.

Другим фактором патоморфоза, несомненно, является терапевтический, или лечебно-реабилитационный (Ковалев В.В., 1989). Согласно концепции Carpenter N.T., Heinrichs D.W., Alphs L.L. (1985), касающейся первичных и вторичных негативных симптомов шизофрении, вторичные негативные нарушения обусловлены целым рядом факторов, не имеющих отношения к шизофреническому процессу – это побочные явления нейролептической терапии, явления госпитализма, нейролептическая и постпсихотическая депрессия и др.

Вместе с тем данные о новых лекарственных препаратах – атипичных антипсихотиках – свидетельствуют о способности последних в отличие от традиционных нейролептиков редуцировать негативную симптоматику, уменьшать явления нейро-когнитивного дефицита, удлинять ремиссии и уменьшать риск рецидива (Мосолов С.Н., 2000; Четвертных И.И., 2001; Сулимов Г.Ю., 2001). В связи с тем, что более пластичная продуктивная симптоматика в меньшей степени определяет перспективы и качество жизни больных в отличие от негативных расстройств, ставящих под угрозу социальную, семейную и профессиональную адаптацию при отсутствии признаков психоза, современная терапия атипичными антипсихотиками способна улучшить социально-трудовую адаптацию и качество жизни больных, ощутимо повлиять на прогноз заболевания в целом.

Предсказание течения шизофрении зависит от различных факторов, оценка влияния которых на динамику процесса до сих пор остается проблематичной. Это обстоятельство определяет актуальность и значимость работы.

Основная цель исследования:

Выявление и анализ роли факторов, определяющих ближайший и отдаленный прогноз заболевания, а также оказывающих влияние на патоморфоз приступообразной шизофрении (F 20.01).

Задачи исследования:

1. клинически изучить особенности структуры и динамики депрессивно-параноидных дебютов приступообразной шизофрении.
2. психометрически исследовать динамику позитивных и негативных расстройств в различных вариантах дебютов депрессивно-параноидной шизофрении.
3. исследовать основные тенденции течения депрессивно-параноидной шизофрении в условиях терапии традиционными нейролептиками, выделить и охарактеризовать основные варианты дальнейшего течения.
4. изучить клинические особенности динамики приступообразной шизофрении в условиях терапии современными антипсихотиками, структурно-динамические особенности приступов и состояния ремиссий.
5. сравнить частоту и продолжительность рецидивов, качество ремиссий в условиях терапии традиционными и атипичными антипсихотиками.
6. изучить особенности неблагоприятных вариантов приступообразно-прогредиентной шизофрении и выделить факторы, формирующие негативные тенденции ее течения.
7. дать сравнительную оценку факторов патоморфоза и их влияния на ближайший и отдаленный прогноз приступообразной шизофрении.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Структурные особенности первых приступов депрессивно-параноидной шизофрении позволяют выявить преобладание циркулярного либо шизофренического радикала (морбидный фактор), и т.о., высказать обоснованное предположение в отношении дальнейшего течения и ближайшего прогноза.
2. Отдаленный прогноз приступообразной шизофрении определяют в основном перистатические, в т. ч. терапевтические факторы, ключевым из которых является психофармакологический.
3. Терапия атипичным антипсихотиком рисперидоном в отличие от традиционной позволяет не только улучшить ближайший прогноз, но и оптимизировать отдаленный. По профилактическим соображениям наиболее целесообразно назначение рисперидона в дебюте заболевания.
4. Не менее эффективным является использование рисперидона как средства третичной профилактики. Применение его на дальнейших этапах лечебного процесса может способствовать восстановлению благоприятного стереотипа течения процесса с уменьшением частоты рецидивов.

Научная новизна:

В настоящей работе впервые проведено комплексное исследование факторов, определяющих патоморфоз шизофрении в последние годы, установлена их роль и значение для дальнейшей динамики, выявлено влияние на ближайший и отдаленный прогноз заболевания. Уточнены и расширены представления о вариантах дальнейшего течения шизофрении, дебютирующей депрессивно-параноидными расстройствами.

Практическая значимость:

Результаты исследования позволяют оценить роль различных факторов патоморфологического развития болезни и могут быть использованы в

клинической, экспертной работе для более точного определения как ближайшего, так и отдаленного прогноза у больных приступообразной шизофренией. Полученные данные, выявляющие прямую зависимость эффективности реабилитационных мероприятий от методов психофармакологической терапии, позволяют оптимальным образом планировать организацию лечебного процесса у больных шизофренией. Клинически подтверждена эффективность рисперидона в качестве средства не только вторичной, но и третичной профилактики.

Применение на практике полученных результатов может способствовать существенному улучшению клинических, профессиональных и социальных перспектив как впервые заболевших, так и повышению эффективности профилактических, лечебных, психотерапевтических, реабилитационных мероприятий у длительно болеющих.

Апробация работы. Основные положения работы доложены 26.04.2006г. на заседании кафедры психиатрии и наркологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова.

Внедрение результатов работы. Результаты исследования внедрены в практику работы СПбПБ №1 им. П.П.Кашенко, Новгородской областной психиатрической больницы.

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 181 странице, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 4 глав, заключения, выводов и списка литературы, который включает 113 работ на русском и 60 работ на иностранных языках. Диссертация содержит 4 таблицы, 25 рисунков, 10 наблюдений.

Материалы и методы.

Материалы диссертации основаны на изучении 296 больных с диагнозом приступообразной шизофрении, дебютировавшей депрессивно-

параноидными расстройствами, наблюдавшихся в Санкт-Петербургской психиатрической больнице №1 им. П.П.Кащенко, Новгородской областной клинической психиатрической больнице, ряде психоневрологических диспансеров г. Санкт-Петербурга, а также в Новгородском областном психоневрологическом диспансере. Контингент обследованных включает 187 мужчин (63,2%) и 109 женщин (36,8%). Возраст больных на момент наблюдения находился в диапазоне от 19 до 72 лет (средний – $47,3 \pm 0,9$ лет).

Основными методами работы являлись клинико-психопатологический, катамнестический, а также психометрический и статистический. Все больные обследовались сомато-неврологически, консультировались специалистами. В работе были использованы специально разработанные оригинальные методы оценки клинической динамики и отношения больных к проводимому лечению - такие как коэффициент эффективности, коэффициент заинтересованности.

При подборе больных главным критерием включения являлось наличие типичных депрессивно-параноидных расстройств в первом приступе независимо от синдромологической структуры последующих. Больные с приступообразной формой шизофрении, дебютировавшей депрессивно-параноидными расстройствами, представляют адекватную модель для оценки роли различных факторов, определяющих как ближайший, так и отдаленный прогноз заболевания, в связи с тем, что депрессивно-параноидные картины обладают достаточно высокой пластичностью и вариабельностью дальнейшей динамики (от непрерывной до периодической), однако вероятность дальнейшего приступообразного течения психоза у этих больных остается наибольшей. Таким образом, возникает возможность исследовать зависимость характера течения заболевания от широкого спектра сопутствующих факторов.

Диагностика шизофрении производилась с использованием критериев МКБ-10, а также классических критериев Э.Крепелина и Э.Блейлера.

Каждая из поставленных задач решалась на основе изучения соответствующего контингента больных, который включал как собственные наблюдения, так и архивные материалы.

I группа больных включала 140 человек. Все больные этой группы получали терапию традиционными нейролептиками.

Эта группа включала две подгруппы: Ia (60 человек) и Ib (80 человек). В группу Ia вошли больные с дебютными проявлениями депрессивно-параноидной шизофрении – впервые заболевшие, а также наблюдавшиеся в последующих 2-3 приступах с длительностью заболевания не более 5 лет. Группа Ib была представлена аналогичными пациентами с большей длительностью заболевания, количество обострений – до 20, срок катамнестического наблюдения от 5 до 30 лет. При изучении этой группы помимо собственных наблюдений использовались архивные истории болезни.

II группа включала 80 человек, получавших терапию атипичным антипсихотиком рисперидоном. Подгруппа IIa (30 человек) состояла из впервые заболевших, подгруппа IIb (50 человек) - из длительно болеющих, получавших на предыдущем этапе терапию традиционными нейролептиками.

III-я группа больных включала 30 человек, которые были отобраны для оценки противорецидивной активности препаратов. Условиями их включения были предшествовавшая терапия типичными нейролептиками не менее 1 года с последующим переводом на рисперидон и наблюдением в течение 1 года.

В IV группу вошли 46 больных, у которых наблюдалась хронификация процесса с преобладанием негативной симптоматики, лечившиеся ранее с незначительной эффективностью типичными нейролептиками. Все больные этой группы получали рисперидон от 6 месяцев до 1 года.

На каждого больного заполнялась специально разработанная «Карта обследования пациента». Необходимые параметры для общей характеристики группы включали пол, возраст, наличие инвалидности,

диагноз по критериям МКБ-10 и т.д. По общим характеристикам сопоставляемые группы были тождественны.

Обследование проводилось с использованием шкал PANSS, GAF. Для оценки комплаентности терапии использовался коэффициент заинтересованности (КЗ), который отслеживался еженедельно и ежемесячно. Кроме стандартного варианта шкалы PANSS для уточнения полученных данных в ряде случаев был дополнительно использован разработанный нами показатель - коэффициент эффективности (КЭ), который также отслеживался еженедельно и ежемесячно.

Для оценки эффективности терапии, определяющей дальнейший прогноз, использовалась шкала GAF, оценивающая психологическую, социальную и профессиональную деятельность в континууме «психическое здоровье – болезнь».

Для решения некоторых частных вопросов изучалась также динамика средних суточных доз (ССД), продолжительность ремиссии, частота рецидивов.

Статистическая обработка материалов проводилась с использованием программы Windows Excel. Определение различий между полученными данными проводилось с использованием t-критерия достоверности Стьюдента.

Результаты исследования.

При исследовании дебютных депрессивно-параноидных приступов (группа Ia) выделены два клинических варианта. В зависимости от соотношения компонентов депрессивно-параноидного синдрома можно было высказать предположение о преобладании шизофренического (первый вариант) либо циркулярного (второй вариант) радикала.

Первый вариант дебютных проявлений (35 человек) характеризовался медленным и подострым началом. Постепенное становление симптоматики депрессивно-параноидного синдрома нередко удавалось проследить уже в

инициальном периоде, который обычно характеризовался неврозоподобными расстройствами. Бредовые идеи, возникшие на этом фоне, характеризовались аутохтонностью, в развитии симптоматики большую роль играли механизмы интерпретации и особой значимости, аффективные нарушения возникали скорее вторично. Заметно быстрее происходило накопление когнитивных расстройств, энергетической редукции, а ближайший и отдаленный прогноз можно было считать относительно неблагоприятным.

Во втором случае при прочих равных условиях развертывание синдрома происходило острее, преобладала депрессивная составляющая статуса, бредовой компонент, как правило, был мало выражен, психопатологическая симптоматика являлась менее определенной, медленнее происходило нарастание личностного снижения. В целом данный вариант на основе анализа инициальной динамики можно было назвать относительно благоприятным, а в связи с преобладанием циркулярных расстройств наибольшей являлась вероятность дальнейшего течения в виде приступов и интервалов. Из 60 исследованных больных в эту группу вошло 25 человек.

Клинические данные были подтверждены результатами психометрических исследований этих больных. Сравнительное исследование продолжительности дебютных приступов у больных первой и второй групп обнаруживает достоверные различия – $95\pm3,5$ дня в первой и $63\pm4,3$ – во второй. Анализ динамики позитивных и негативных симптомов по шкале PANSS также указывает на характерные отличия. При практически одинаковых темпах регрессии негативной симптоматики на протяжении трехмесячного наблюдения продуктивные и общепсихопатологические расстройства обнаруживают более интенсивную обратную динамику в второй группе больных.

Следует отметить, что описанные психопатологические различия дебютных форм накладывали свой отпечаток на дальнейшее течение на сравнительно небольшом промежутке времени. Все большее значение на

последующих этапах развития болезни начинали играть факторы перистатического характера, нивелировавшие структурно-динамическое своеобразие приступов. Нарастающие вторично-негативные расстройства постепенно размывали достаточно отчетливые в начале заболевания клинические отличия. В некоторых случаях они нарастили настолько стремительно, что статус больных производил впечатление конечных состояний, характерных для непрерывно-текущих ядерных форм.

Сравнение динамики по шкалам PANSS и GAF острых статусов больных, получавших традиционную терапию в дебютных приступах и в повторных обострениях, показывает, что практически по всем показателям лучшие результаты терапии достигаются в первом случае. У больных, перенесших большое количество приступов и много лет получающих традиционные нейролептики, отмечался высокий уровень исходных негативных расстройств, которые в дальнейшем практически не подвергались редукции. Соответственно хуже были показатели обратной динамики продуктивных и общепсихопатологических расстройств.

Полученные данные в значительной степени можно объяснить накоплением первичных и вторичных негативных симптомов в результате длительного применения классических нейролептиков. Они не только не оказывают влияния на симптомы первичного дефицита, но и сами являются источником вторично негативных расстройств, возникающих в том числе как следствие продолжительной нейролепсии. Эти же причины ведут к повышению лекарственной толерантности, результатом чего является снижение темпов редукции продуктивных расстройств. Ухудшение эффективности терапии связано с прогрессирующим нарушением социальной адаптации, комплайенса, функциональных возможностей больных, что отражают результаты исследования по шкале GAF.

Исследование приступообразной шизофрении на этапах дальнейшего течения производилось на контингенте хронических больных из группы 1б. Весь массив изученных больных можно было разделить на 2 подгруппы: 1)

симптоматически лабильные состояния, которые сохраняли и на отдаленных этапах тенденцию к приступообразному течению (46 больных); 2) относительно стабильные, континуальные формы, которые производили впечатление невозможности восстановления исходного стереотипа течения (34 случая).

Анализируя больных 1 подгруппы, можно было видеть, что состояния компенсации у них оказывались очень нестойкими и легко нарушались под воздействием психотравмирующих или экзогенных факторов. Психотические эпизоды, которые при этом возникали, оказывались малосимптомными и быстро преходящими. Отличительной особенностью этих течений являлась неустойчивость статуса, готовность к декомпенсациям большей или меньшей степени. Все же течение заболевания оставалось отчетливо приступообразным.

Первые признаки хронификации возникали после 3-4 приступа, в среднем спустя 4-5 лет после манифестации психоза. Они выражались в снижении остроты, динамичности психопатологических расстройств, «апатизации» депрессивного аффекта, уменьшении эмоциональной заряженности бредовых идей. Снижалась общая психическая продуктивность, заинтересованность в результатах лечения, нарастала безинициативность, отчужденность. Пациенты менее требовательно относились к себе, социально деградировали, возобновляли алкоголизацию. Возникал порочный круг: снижение социального статуса, изначально вызванное болезненными причинами, в конечном итоге усугублялось неспецифическими обстоятельствами, которые, еще больше истощая личностные ресурсы, способствовали возникновению рецидива. Нарастающий с каждым новым приступом первичный дефицит, все теснее переплетаясь с вторичными негативными расстройствами, обусловливал все более глубокую степень потери изначального статуса, переход в категорию «хроников».

Хронификация состояния у больных II подгруппы выражалось в практически непрерывном наступлении психотических обострений, между которыми все же можно было уловить очень короткие интервалы, свободные от психотической симптоматики. В некоторых случаях психотический приступ воспринимался как новый исключительно по причине возникновения нового синдрома, при этом он не являлся отделенным от предыдущего свободным интервалом.

Более чем у половины больных этой подгруппы (19 человек) многолетнее катамнестическое наблюдение выявило характерные изменения структуры и динамики поздних по счету приступов заболевания. Если первые приступы у этих больных подчинялись закономерностям развития депрессивно-параноидного синдрома и можно было видеть стадийность в их становлении, смену более или менее четких синдромов, характерное переплетение двух процессов – развития депрессии и развития бреда, то поздние приступы значительно уклонялись от типичного стереотипа. В наиболее характерных случаях такие приступы во многом напоминали некоторые картины конечных состояний с грубой дезорганизацией психической деятельности и регрессом поведения. Однако, несмотря на то, что типичный стереотип развития депрессивно-параноидного синдрома на поздних стадиях течения заболевания может исчезать, такая утрата стереотипа развития синдрома не указывает на потерю основного признака течения заболевания – приступообразности, так как все описанные приступы заканчивались ремиссиями. Достаточно длительное катамнестическое наблюдение этих больных показало, что даже наступление этапа continua в течении депрессивно-параноидной шизофрении не исключает в некоторых случаях продолжительных межприступных интервалов в дальнейшем.

Анализируя в целом условия, сопровождающие возникновение хронических состояний в течении приступообразной шизофрении с депрессивно-параноидной дебютной симптоматикой, мы пришли к следующим выводам.

В анамнезе большинства больных присутствуют различные психотравмирующие обстоятельства, причем имеются в виду не столько острые психотравмы, сколько неблагоприятные условия жизни и жизненные трудности, не являющиеся экстраординарными для большинства нормальных людей и не нарушающие адаптационного равновесия. Но для наших пациентов они имели существенное значение, поскольку очень часто провоцировали обострение заболевания. Психогенные вредности описанного выше типа установлены у 75% больных.

В тесной связи с психотравмирующими ситуациями стоят особенности преморбидной личности больного. В нашем материале преобладали больные шизотимного склада или «динамически неустойчивые» (Janzarik W., 1961). Существенных различий в представленности психогенных факторов у больных с разными типами хронических состояний обнаружить не удалось. Таким образом, обилие психогенных вредностей сопутствовало развитию хронических состояний в течении депрессивно-параноидной шизофрении без различия их вариантов.

Тем не менее исследование длительных течений показало, что, несмотря на конstellацию различных жизненных обстоятельств, издержки и неэффективность терапии в отношении первично негативных расстройств и неуклонную прогредиентность вторичных, депрессивно-параноидная шизофрения сохраняет тенденцию к приступообразному течению даже на отдаленных этапах процесса. Таким образом, было установлено, что принципиальная возможность оптимизировать отдаленный прогноз этих больных существует.

С целью поиска методов ее реализации на практике была изучена сравнительная эффективность лечения больных приступообразной шизофренией традиционными и атипичными антипсихотиками.

Методом психометрии была исследована динамика дебютных депрессивно-параноидных приступов больных группы Ia, которые получали рисперидон, и контрольной для нее группы Ia, включавшей пациентов,

получавших традиционную терапию. По общим характеристикам группы были сопоставимы. При оценке эффективности терапии использовались следующие показатели – процент больных с редукцией суммарного балла по шкале PANSS более чем на 20% и более строгий критерий – процент больных с редукцией общего балла по шкале PANSS более чем на 50%, что соответствует очень хорошему терапевтическому результату. Получены следующие результаты: в группе IIa через 1 неделю от начала терапии процент больных с редукцией >20% составил 47,1; с редукцией >50% - 6,25; в контрольной группе – 37,5 и 0 соответственно. Через 2 недели в группе IIa – 70,6 и 18,8; в контрольной – 62,5 и 11. Через 4 недели – в группе IIa – 76,5 и 25; в контрольной – 75 и 16. Через 8 недель – в группе IIa – 99,95 и 25; в контрольной – 87,5 и 20,5. Статистические различия между двумя группами к началу 2-го месяца терапии были достоверны ($p = 0,002$). На момент начала исследования средний балл по шкале PANSS был $108,4 \pm 18,1$ в группе больных, получавших рисперидон, и $98,3 \pm 8,2$ в контрольной группе, что указывало на тяжесть и полиморфизм симптоматики у обследованных больных.

Клиническая динамика до конца 2-ой недели в целом была идентичной в обеих группах. Статистически достоверные различия появляются к началу 4-ой недели. На завершающем этапе общий балл по шкале PANSS в группе больных, получавших рисперидон, составил $59,1 \pm 18,1$, в контрольной – $69,5 \pm 21,9$, а показатель улучшения состояния 45,4 и 29,3% соответственно. Разница между группами по первому и второму показателям была статистически достоверной ($p=0,002$). В то же время раздельный анализ средних баллов позитивной и негативной субшкал статистически достоверного различия не обнаружил, хотя в целом говорить о преимущественной эффективности рисперидона представлялось возможным.

Для анализа эффективности терапии рисперидоном у больных с дебютными проявлениями депрессивно-параноидной шизофрении на этапах

дальнейшего течения использовалась группа IIб. Полученные данные в дальнейшем сопоставлялись с результатами исследования контрольной группы. На протяжении всего курса терапии пациенты получали рисперидон в различных, индивидуально подобранных дозах, которые при последующей статистической обработке унифицировались посредством вычисления средней суточной дозы. В подавляющем большинстве случаев средняя суточная доза находилась в диапазоне от 3 до 5 мг. Продолжительность курса терапии рисперидоном составила: менее 1мес. - 3%; 1-3 мес. – 19%; 3-6 мес. – 23%; 6-9 мес. – 35%; более 9 мес. – 20%.

Для оценки эффективности редуцирующего действия рисперидона на позитивную и негативную симптоматику была изучена динамика средних значений этих показателей по всем срокам наблюдения.

У всей популяции больных отмечается 50% снижение показателей по обеим шкалам, начиная с конца первого месяца лечения с дальнейшей максимальной редукцией позитивных и негативных симптомов к концу 6-7 месяцев. Некоторое увеличение этих показателей в сроки наблюдения от 9 до 12 месяцев связано с развитием обострения у больных с неблагоприятным течением болезни, а также с тем, что часть больных прекратила терапию в связи с установлением ремиссии.

Также представлялось важным оценить динамику средних показателей по шкале общей психопатологии, которая предположительно могла коррелировать с кривыми редукции продуктивной либо негативной симптоматики. Сравнительный анализ редуктивной динамики по трем шкалам такой корреляции не обнаруживает. Это означает, что общепсихопатологические характеристики статуса пациентов определяются не столько преобладанием продуктивных или негативных расстройств, сколько единими базисными нарушениями, характеризующими процессуальную динамику в целом.

Для уточнения этого предположения мы исследовали корреляции динамики средних общеклинических показателей (общий счет) и показателей, полученных по шкале GAF, которая оценивает психологическую, социальную и профессиональную деятельность пациентов. Профили кривых, характеризующих клиническую динамику и динамику глобальной оценки функционирования, практически совпадают. Таким образом, представляется возможным сделать вывод о том, что общая позитивная динамика психосоциального статуса пациентов в процессе терапии рисперидоном связана не столько с его селективным влиянием на продуктивную и негативную симптоматику, сколько с воздействием на неспецифические базисные (негативные) расстройства.

Анализ преимуществ назначения рисперидона с целью купирования повторных приступов шизофрении требовал сопоставления полученных данных с динамикой острых статусов больных, получавших традиционную терапию. У них также отмечается снижение показателей по субшкалам общей психопатологии и позитивных симптомов, которое, однако, носит литеческий характер и достигает своего максимума только через 3 – 3,5 месяца. Показатели субшкал негативной симптоматики в течение этого срока практически не изменяют своих значений, за исключением последнего месячного цикла. Некоторая редукция этих расстройств тем не менее вызвана не только кумулятивным эффектом типичных нейролептиков. Хотя снижение выраженности вторично дефицитарных расстройств в некоторой степени может быть связано с уменьшением «погруженности» в психоз, все же, по нашему мнению, большее значение имело обратное обстоятельство – снижение интенсивности активной терапии. Большинство больных к этому моменту переводилось на пероральный прием препаратов с соответствующим уменьшением доз типичных нейролептиков и антидепрессантов. Справедливость такого вывода доказывается тем, что очень часто это ведет к оживлению продуктивной симптоматики и ухудшению показателей по шкале общей психопатологии. Возврат к тем же

дозам, вызванный ухудшением состояния, в свою очередь возвращает показатель негативной симптоматики к уровню, иногда превышающему исходный.

Сравнение описанной выше клинической динамики в условиях приема рисперидона и динамики острых статусов больных, получавших традиционную терапию в дебютных приступах, показывает, что редукция негативной симптоматики на фоне терапии рисперидоном более выражена, то же относится и к показателям общей психопатологии. Показатели редукции позитивной симптоматики не обнаруживают существенных различий. Полученные данные можно связать с влиянием рисперидона на вторично негативные расстройства и явления первичного дефицита.

Для оценки противорецидивного действия терапии рисперидоном и классическими нейролептиками был проведен сравнительный анализ количества и длительности обострений у больных, получавших в течение года традиционную терапию, а затем терапию рисперидоном в течение того же времени. Полученные результаты сопоставлялись с собственными наблюдениями и данными литературы.

Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод о снижении частоты рецидивов в условиях терапии рисперидоном на 34,4% по сравнению с традиционными методами терапии, что в целом соответствует данным литературы и сопоставлению с контрольной группой.

При существенном повышении качества ремиссии также возрастает их продолжительность. Большая часть больных, получавших рисперидон (73,2%), имела продолжительность ремиссии от 6 до 10 и более месяцев, в то время как пациенты, лечившиеся типичными нейролептиками, имели такие результаты лишь в 33,9% случаев. Средняя продолжительность ремиссий при этом увеличивается на 27% по сравнению с имеющимися стандартами (по литературным данным 38%).

В целом говоря о предикторах, определяющих дальнейшее течение приступообразной шизофрении и отдаленный прогноз, можно предположительно говорить о роли генуинных (собственно морбидных) факторов и перистатических в смысле В.А.Гиляровского (1935). Что касается морбидных факторов, то существуют основания утверждать, что шизофренические и циркулярные психозы имеют различную биологическую обусловленность, определяющую их дальнейшую динамику. Однако эндогенные больные, особенно в краевых вариантах, сохраняют большую чувствительность к действующим перистатическим факторам, которые могут в таких случаях выдвигаться на передний план и определять собой отдаленный прогноз. Для больших популяций генуинные факторы сохраняют свое нозологическое и типологическое значение, являясь основанием для выделения в теоретическом аспекте соответствующих форм, однако отдельный прогноз конкретного больного является индивидуальным и вероятностным.

Выделенные морбидные и перистатические факторы вступают между собой в сложные взаимодействия, например, первичный когнитивный дефицит может включать в действие причины, приводящие к развитию вторичных негативных расстройств. Существует и обратная связь - внешние обстоятельства, провоцирующие обострения процесса, в свою очередь могут приводить к прогрессированию психического заболевания. Традиционные методы терапии, в отличие от атипичных препаратов, как было показано, могут лишь замедлить (а иногда ускорить) движение к исходу, поскольку они не только не оказывают воздействия на первичные негативные расстройства, но и очень часто усугубляют вторичные.

Приведенные данные позволяют выдвинуть предположение о том, что терапевтический (психофармакологический) фактор является ключевым в определении отдаленного прогноза приступообразной шизофрении. С целью верификации нашего предположения было проведено исследование эффективности рисполепта у больных IV группы со злокачественной

прогредиентностью поначалу приступообразного течения заболевания, с преобладанием негативных расстройств в симптоматике, длительно лечившихся типичными нейролептиками и имевших неблагоприятный прогноз. Тем не менее с началом терапии рисперидоном наблюдалась положительная динамика как негативной симптоматики, так и в еще большей степени общепсихопатологических нарушений. По мере исчезновения побочных явлений, связанных с предшествующей терапией, увеличивалась комплаентность, возрастила социальная активность. Редукция в сроки от 2 до 3 месяцев 20-30% симптоматики по шкалам негативных симптомов и общей психопатологии позволяла говорить не только о купировании психотических расстройств, но, имея в виду предшествовавшее фактически непрерывное течение заболевания, об инцинирующем эффекте рисперидона. Однако формирование ремиссии требовало более продолжительного лечения, - по нашим данным, - не менее 8-9 месяцев. По завершению приступа все больные были вовлечены в психотерапевтическую работу. Улучшение показателей по шкале GAF в процессе амбулаторной терапии можно рассматривать как взаимозависимый результат редукции негативных психопатологических расстройств и реабилитационных мероприятий. Важно также отметить значительное увеличение ресоциализирующего эффекта (на 50% спустя 3 месяца терапии) на завершающих этапах лечения. Подобная динамика наблюдалась у большинства больных этой группы. У 6 пациентов (13%) лечение не привело к выраженному улучшению состояния, возможно, в связи с недостаточной продолжительностью курса, у 3-х отмечалось нестойкое послабление симптоматики, вскоре сменившееся обострением.

Таким образом, у 80,5% больных наблюдалось значительное и стойкое улучшение состояния, что давало надежду на восстановление практически утраченной приступообразности течения болезни.

Выводы:

- 1) Ближайший прогноз приступообразной шизофрении с депрессивно-параноидным дебютом определяется главным

образом наличием первичных негативных расстройств, степень выраженности которых зависит от генуинно-морбидного и терапевтического факторов.

- 2) Тенденции к хронификации, ухудшающие отдаленный прогноз приступообразной шизофрении, сначала возникают как результат нарастания первичных негативных нарушений. В дальнейшей динамике все большее значение начинают приобретать вторичные негативные расстройства и определяющие их перистатические факторы.
- 3) Наличие не купированных в процессе традиционной терапии первичных негативных нарушений, определяющее в значительной степени ближайший прогноз, на завершающем этапе стационарного лечения делает малоэффективной, а иногда невозможной психопрофилактическую и реабилитационную работу.
- 4) В условиях длительной традиционной терапии в большинстве наблюдений происходит нарушение стереотипа приступообразного течения депрессивно-параноидной шизофрении. Однако даже в этих случаях, несмотря на нарастание негативных изменений и явлений хронификации, существует потенциальная возможность его восстановления.
- 5) Ухудшение отдаленного прогноза связано также с различными перистатическими факторами: неблагоприятными условиями жизни, снижением толерантности к психотравмирующим переживаниям, алкоголизацией, наличием соматических заболеваний, ЧМТ, нарастанием явлений госпитализма, что в свою очередь ведет к развитию вторичных негативных расстройств, нарушающих динамический стереотип течения депрессивно-параноидной шизофрении.

- 6) Эффективное предупреждение вторичных негативных нарушений с проведением всего комплекса психопрофилактических мероприятий возможно лишь на основе имеющего ключевое значение своевременного купирования базисных когнитивных расстройств. По этой причине использование современных психофармакологических препаратов и в частности рисперидона, эффективного в отношении дефицитарной симптоматики, позволяет не только улучшить ближайший прогноз, но и существенно оптимизировать отдаленный.
- 7) По сравнению с классическими стандартами терапия острых приступов на основе рисперидона позволяет сократить продолжительность этапа активной терапии в 1,8 раза. Использование рисперидона в качестве базисного препарата активной и поддерживающей терапии позволяет существенно увеличить продолжительность ремиссий, наблюдаемых в течение года после начала лечения, в среднем на 27%. По сравнению с традиционными нейролептиками терапия рисперидоном снижает частоту рецидивов в течение года после ее начала на 34,4%.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ресоциализационные и реабилитационные аспекты терапии атипичными нейролептиками // Проблемы деятельности ученого и научных коллективов: международный ежегодник, выпуск XVII, материалы 15 сессии Международной школы социологии науки и техники. – СПб, 2002. – С.184-186.
2. Опыт применения рисполепта в терапии коморбидной патологии // Психиатрия консультирования и взаимодействия, материалы конференции. – СПб, 2002. – С.37-38. (совм. с Н.Г. Незнановым).

3. Рисполепт – новые возможности вторичной и третичной профилактики. – там же, С.50. (совм. с А.В. Церковным).
4. Методологические и клинические аспекты оценки психотропных эффектов рисполепта // Современная психиатрия: теория и практика. – СПб, 2002. – С.108-113. (совм. с В.В. Дунаевским, Н.Г. Незнановым, Я.О. Федоровым).
5. Особенности патоморфоза шизофрении в условиях терапии атипичными нейролептиками // Материалы 3 Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. Т.1. – СПб, 2003. – С.103-104.
6. Комплаентность как аспект внутренней картины болезни в практике терапии рисполептом // Проблемы деятельности ученого и научных коллективов: международный ежегодник, выпуск ХХ, материалы 19 сессии Международной школы социологии науки и техники. – СПб, 2005. – С.188-192.
7. Сравнительное изучение роли морбидных и перистатических факторов в формировании динамических тенденций процессуальных заболеваний // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, т.XIII, №1. – СПб, 2006. - С.72-76. (совм. с В.В. Дунаевским).

Формат бумаги 60*90 1/16. Бумага офсетная. Печать ризографическая. Тираж 100 экз.
Отпечатано в ПК «Объединение Вент» с оригинал-макета заказчика. 197198, Санкт-
Петербург, Большой пр. П.С., д. 29а, тел. 718-4636.