

Опыт применения сертиндола у пациентов с расстройствами шизофренического спектра

Н.Г. Незнанов¹, Г.Э. Мазо^{1,2}, М.А. Ганзенко³

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева,

² СПбГУ,

³ СПбГБУЗ ПНД №3

Резюме. Цель исследования — оценить клинические ориентиры, которые выбирают практические врачи для назначения сертиндола больным шизофренией. В исследовании принимали участие 18 врачей, которые имели длительный опыт применения сертиндола в клинической практике. Проведен анализ результатов терапии 192 пациентов. Длительность терапии — 6 месяцев. Полученные результаты показали высокую эффективность препарата при лечении шизофрении и заболеваний шизофренического спектра. Наиболее часто врачи при назначении препарата ориентировались на молодой возраст и присутствие аффективной симптоматики в структуре приступа. Обсуждены ограничения, которые связаны с дизайном исследования.

Ключевые слова: шизофрения, антипсихотики, сертиндол.

Experience of sertindole application in patients with schizophrenia spectrum disorders

Neznanov N.G.¹, Mazo G.E.^{1,2}, Ganzenko M.A.³

¹ St. Petersburg Psychoneurological Research Institute named V.M. Bekhterev,

² St. Petersburg State University

³ St. Petersburg State psychoneurological dispensary №3

Summary. The aim of research is to evaluate the clinical data of sertindole prescription to patients with schizophrenia chosen by clinicians.

The study involved 18 physicians with long experience of sertindole application in their clinical practice. The therapy results of 192 schizophrenia patients was analyzed. Therapy duration was 6 months. The results demonstrated high sertindole efficacy in the treatment of schizophrenia spectrum disorders. Most common data of sertindole prescription were young age and affective symptoms.

The limitation related with design of research were also discussed.

Key words: schizophrenia, antipsychotics, sertindole.

Выбор оптимального антипсихотика при терапии больных шизофренией — одна из наиболее сложных задач в современной психиатрии. Это определяется в первую очередь клиническим разнообразием заболевания — различным соотношением позитивной и негативной симптоматики, присутствием аффективных и невротических симптомов в структуре актуального психопатологического состояния, наличием двигательных симптомов (заторможенности и возбуждения). Кроме того, успешность лечения зачастую ограничивается широким спектром побочных эффектов, влияющих на субъективное состояние пациентов (седация, гиперсаливация, сухость, акатизия, тремор, сексуальные нарушения), определяющих соматическое состояние пациентов (ортостатическая гипотензия, фармакогенная прибавка веса, аллергические реакции, гиперпролактинемия, пролонгация QT интервала) и побочные эффекты опасные для жизни (злокачественный нейролептический синдром и агранулоцитоз) (Edlinger M., Hofer A. et al., 2009). Побочные эффекты вне зависимости от их клинической значимости могут негативно влиять на успешность терапии шизофрении и способствовать отказу пациентов от лечения.

В настоящее время несмотря на проведение большого количества исследований, соответствующих принципам доказательной медицины, не так много четких, обоснованных рекомендаций для выбора конкретного антипсихотика при шизофрении. Пожалуй, наиболее доказательным можно считать применение клозапина у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией (Elkis H., 2007). Второе положение: рассматривать атипичные антипсихотики в качестве препаратов первого выбора у пациентов с первым приступом шизофрении (National Institute for Clinical Excellence, 2008), при этом не указывается, какие именно из этих препаратов предпочтительны.

Таким образом, практическому врачу достаточно не просто выбрать конкретный препарат для конкретного пациента. С одной стороны имеется множество факторов как связанных с состоянием пациента, так и с особенностями терапевтической активности и переносимости препарата, которые необходимо проанализировать. С другой — отсутствуют четкие клинические ориентиры, на которые можно было бы опираться при выборе антипсихотика. Еще более неоднозначен вопрос в случаях необходимости замены антипсихотика, т.к. большинство рекомендаций, обсужда-

емых в литературе базируется не столько на проведении конкретных исследований, сколько на достижении консенсуса между экспертами (Sartorius N. et al., 2002).

На современном этапе развития науки, в котором базисная концепция — доказательная медицина, говорить о врачебной интуиции не принято. И действительно, интуиция, которую в толковом словаре Ожегова определяют как «непосредственное, без обоснования доказательствами постижение истины» не может рассматриваться как способ выбора лечения. Но существуют другие, более обоснованные категории, которые способствуют выбору лечения. К ним относятся хорошее знание особенностей действия препарата, основанное на достаточном опыте его применения в повседневной клинической практике.

Именно поэтому было предпринято исследование с целью оценить ориентировки, которые выбирают практические врачи для назначения сертиндола больным шизофренией,

Метод исследования

18 врачам, имеющим длительный опыт использования сертиндола в клинической практике, было предложено отобрать не менее 3-х пациентов, соответствующих диагностическим критериям МКБ-10 для заболеваний шизофренического спектра, которым, по их мнению, длительное использование сертиндола (до 6 месяцев) может оказаться эффективным. Препарат мог назначаться на разных этапах лечения, как курирующая, стабилизирующая и противорецидивная терапия. Титрование сертиндола врачи проводили в зависимости от клинической оценки состояния больного и переносимости. При необходимости допускалась сочетанная терапия как с антипсихотиками, так и с препаратами других групп. Была разработана специальная карта, включающая особенности течения заболевания, психопатологическую структуру состояния, побочные эффекты терапии, причины назначения или перевода с другого антипсихотика на сертиндол. Для оценки динамики состояния использовались шкалы CGI. Было предусмотрено 5 оценочных визитов в течение 6 месяцев.

Результаты исследования

Всего врачами было отобрано 292 пациентов (157 мужчин и 135 женщин). 286 пациентов (97,9%) в течение 6 месяцев принимали сертиндол. Выбыли из исследования 6 больных: 2 отзыва согласия на исследование; 1 выбывание из поля зрения врача; 1 был исключен в интересах безопасности пациента; у 2 пациенток препарат был отменен в связи с беременностью. В окончательную обработку были включены 286 пациентов.

Учитывая, что исследование проводили врачи, работающие как в психиатрических стационарах, так и в амбулаторном звене, была проанализирована частота назначения сертиндола. При стационарном ведении пациентов сертиндол был назначен 130 пациентам (45,45% от общего количе-

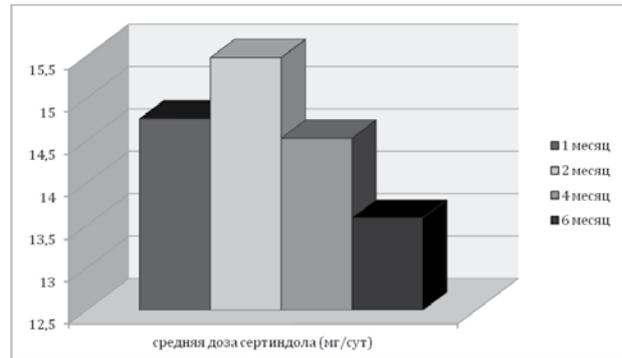


Рис. 1. Дозы сертиндола в период 6-месячного наблюдения

ства наблюдений), в условиях дневного стационара — 22 пациентам (7,69%), при амбулаторном лечении — 134 пациентам (46,85%).

Только у 49 пациентов (17,13%) сертиндол выбирался в качестве стартовой терапии. В большинстве случаев врачи назначали этот препарат после неудачных попыток лечения: у 127 пациентов (44,41%) из-за недостаточной эффективности; у 97 пациентов (33,92%) из-за нежелательных эффектов, сопряженных с приемом других антипсихотиков; у 62 пациентов (21,68%) как причина назначения сертиндола была выделена плохая compliance*.

Назначение сертиндола проводилось на различных этапах терапии. Преобладали пациенты, у которых назначение данного препарата было проведено на ранних этапах лечения приступа в качестве купирующей терапии — 121 пациент (41,96%) и 106 пациентов (37,41%) на этапе стабилизирующей терапии. В 20,6% (59 человек) сертиндол использовался как препарат для поддерживающего лечения.

Сертиндол назначался однократно перорально, в соответствии с инструкцией по применению. Доза препарата могла варьировать в пределах от 4 до 24 мг/сут. Учитывая, что особенности данного исследования допускали гибкое изменение дозы препарата на протяжении всего наблюдения, проведен анализ, средних используемых дозировок сертиндола на разных сроках лечения (рис. 1).

Как видно из рисунка №1, доза препарата наращивалась в течение первых двух месяцев лечения. Начиная с 4 месяца терапии, часть пациентов нуждались в корректировке дозы в сторону уменьшения, что может быть свидетельством стабилизации состояния.

На рисунке №2 представлен анализ сопутствующей терапии в течение 6-месячной терапии сертинделом. В первый месяц терапии большинству пациентов были отменены традиционные и атипичные антипсихотики. Именно этот срок (до 29 дней), врачи выделяют как необходимый для перевода пациентов на новый антипсихотик. Боль-

* Суммарное количество превышает 100%, т.к. врачи могли указать более одной причины замены.

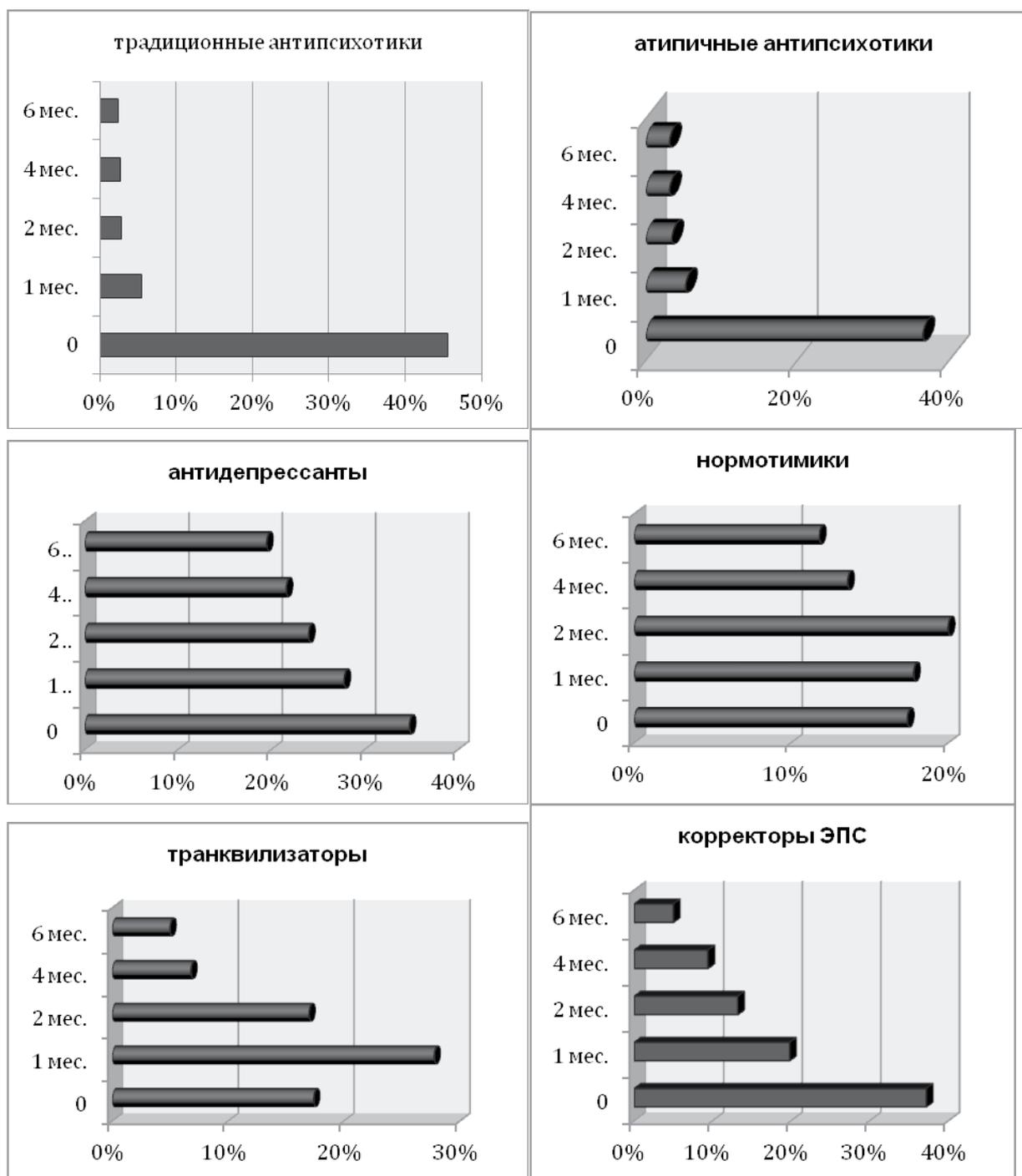


Рис. 2. Анализ сопутствующей терапии в процессе 6-недельного лечения сертиндолом

шинство врачей предпочли перевод на сертиндол осуществлять «методом перекреста», предполагающим постепенную отмену ранее используемого антипсихотика и постепенное наращивание дозы сертиндола, начиная со стартовой дозы 4 мг/сут. Необходимо отметить, что небольшое количество пациентов (около 3%) нуждались в дополнитель-

ной антипсихотической терапии вплоть до окончания шестимесячного срока.

При назначении сертиндола большое количество пациентов (34,8%) получали терапию антидепрессантами. Начиная со второго месяца приема сертиндола у части пациентов антидепрессивная терапия была отменена, и к окончанию 6 ме-

сяцев только 19% нуждались в ее продолжении. Возможно, это может дать основание предположить, о существовании у сертиндола тимоаналептической активности.

Количество пациентов, нуждающихся в дополнительной терапии нормотимиками, мало изменялось в течение курса лечения сертиндолом, хотя начиная с 4-го месяца несколько снизилось.

Данные, представленные врачами указывают, что в течение первого месяца существенно возрастает количество пациентов, нуждающихся в дополнительном приеме транквилизаторов, хотя уже спустя 1 месяц потребность в этом препарате у большинства из них отпадает. Можно отметить, что уже в течение первых месяцев приема сертиндола существенно снижается количество пациентов, принимавших корректоры ЭПС.

Был проведен анализ возрастных групп пациентов, включенных в исследование (Рисунок №3). Средний возраст составил 34,48 лет ±10,57 лет, при этом, как следует из рисунка №3, преобладали пациенты молодого возраста. Только 26% пациентов, которым проводилось назначения сертиндола были старше 40 лет. При этом преобладающая группа — пациенты молодого возраста (52% до 30 лет.)

В таблице №1 представлены диагнозы, выставленные на основании критериев МКБ-10 в анализируемой группе пациентов.

Как видно, в исследовании преобладали пациенты с параноидной формой шизофрении. Достаточно часто врачи назначали как препарат выбора сердолект при диагностике шизотипического расстройства. Реже этот антипсихотик использовали при диагностике шизоаффективного расстройства, но при этом обращает на себя внимание, что преобладали назначения препарата при присутствии депрессивного радикала, т.е. при депрессивном и смешанном типе шизоаффективного расстройства.

Проведен анализ длительности заболевания и количества обострений до начала исследования. Эти данные представлены в таблице 2.

Заметно, что при достаточно большой средней длительности заболевания (более 7 лет), количество обострений у включенных больных было не велико. Дополнительный анализ показал, что 1 приступ был зарегистрирован у 47 человек (16,3%), от 2-х до 5-и приступов перенесли — 189 (65,8%), более 5 приступов перенесли только 51 пациент (17,7%). Такое распределение указывает на то, что врачи предпочитали назначать сердолект пациентам с редкими обострениями заболевания, что может свидетельствовать о более благоприятном течении, и, возможно, о лучшей терапевтической доступности.

В клинической психиатрии наиболее частой тактикой выбора препарата является оценка психопатологической структуры состояния пациентов. Действительно, именно с этим связана теория симптомов-мишеней, разработка спектра психотропной активности антипсихотических препаратов (Авруцкий Г.Я., Недува А.А. 1988., Мосо-

Возраст пациентов, включенных в исследование

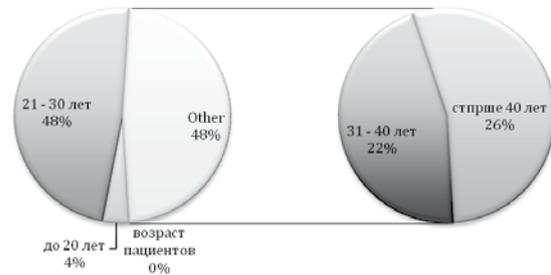


Рис. 3.

Диагноз	Количество пациентов (N/%)
Шизофрения параноидная	189 (64,8%)
Шизофрения гебефреническая	3 (1,05%)
Шизофрения недифференцированная	3 (1,05%)
Постшизофреническая депрессия	3 (1,05%)
Шизофрения кататоническая	3 (1,05%)
Шизофрения резидуальная	1 ((0,35%)
Шизофрения простая	10 (3,48%)
Другие формы шизофрении	3 (1,05%)
Шизотипическое расстройство	46 (16,02%)
Острое психотическое расстройство с симптомами шизофрении	5 (1,74%)
Шизоаффективное расстройство маниакальный тип	4 (1,39%)
Шизоаффективное расстройство депрессивный тип	14 (4,88%)
Шизоаффективное расстройство смешанный тип	5 (1,74%)

	Всего	мужчины	женщины
Ср. длительность заболевания, мес	86,06	94,47	76,26
Количество обострений	3,69	3,77	3,60

лов С.Н., 1996), выделение 5-факторной модели шизофрении, основанной на пяти подшкалах PANSS [Lindenmayer J.P. et al., 1995]. Вместе с тем, в клинических исследованиях, соответствующих принципам доказательной медицины, этот вопрос чаще всего обходят стороной, а весьма неоднородная по клиническим проявлениям когорта больных шизофренией рассматривается как одно

целое. И это понятно, ведь клиническая структура весьма мозаичная, одновременно может сосуществовать разнообразная симптоматика, не всегда оцениваемая в современных психометрических шкалах. Но в практической деятельности при постановке диагноза, выборе терапии, оценке прогноза заболевания врач в первую очередь опирается именно на синдромальную структуру заболевания и симптоматическую оценку. Именно поэтому мы посчитали необходимым проанализировать, при каких психопатологических нарушениях врачи считали целесообразным назначать сертиндол.

При оценке синдромальной структуры как преобладающей, врачи выделяли галлюцинаторно-параноидную (96 наблюдений, 33,4%) аффективно-бредовую (74 наблюдений, 25,7%). Использование препарата у пациентов с шизотипическим расстройством, определяет частую регистрацию невротоподобного (45 пациентов, 15,7%) и психопатоподобного (23 пациента, 8%) синдромов. Но достаточно редко врачи отмечали негативный синдром при назначении сертиндола (только 11,4%). Возможно, это связано с выраженностью психического состояния, когда более яркие продуктивные симптомы маскируют проявления негативного симптомокомплекса. Другое объяснение — это включение пациентов с благоприятным течением заболевания, когда негативные симптомы контурируются не так отчетливо.

Отдельно были рассмотрены конкретные психопатологические симптомы, на которые, возможно, ориентировались врачи при назначении сертиндола.

При симптоматической оценке наиболее часто регистрировались нарушения мышления, которые выделялись в 181 случаев (63,1%). Вторыми по частоте были выделены симптомы аффективного круга (тревога была зарегистрирована в 50,5% наблюдений, депрессия — в 40,4%). Как редкое событие можно рассматривать назначение сертиндола при присутствии экспансивной симптоматики — 7 пациентов (2,4%). Из продуктивных симптомов наиболее часто регистрировались галлюцинации (32,4%) и бредовая симптоматика (29,9%). Обращает на себя внимание, что сертиндол назначался врачами при регистрации в структуре состояния растерянности (21,6%) и агрессивности (21,6%), присутствие которых косвенно свидетельствует об остроте заболевания.

Анализ хода терапевтического процесса был проведен на основании данных шкалы CGI. При оценке эффективности сертиндола по шкале CGI-S средняя оценка тяжести состояния до начала терапии составляла 4,52 балла (от 1 до 7). К концу 6-ти месячного курса терапии она уменьшилась до 2,30 баллов (от 1 до 5). Учитывая, что, согласно условиям исследования, сертиндол назначался на разных этапах терапии, мы сочли корректным провести анализ изменения тяжести состояния пациентов отдельно на этапах купирующего, стабилизирующего и поддерживающего этапа. Для оптимизации анализа, по тяжести состоя-

ния пациенты на основании данных шкалы CGI-S были разделены на 3 группы (Таблица №3)

Данные об изменении тяжести состояния пациентов в процессе 6 месяцев использования сертиндола в зависимости от этапа лечения приведены в таблице №4

Из приведенных в таблице №4 данных видно, что на всех этапах лечения преобладали пациенты с умеренными нарушениями. Тяжелые нарушения регистрировались только в группах пациентов, получавших купирующую и стабилизирующую терапию сертинделом. Причем, уже спустя 1 месяц от старта терапии, в группе пациентов, находящихся на этапе купирующего лечения, количество больных с тяжелыми нарушениями уменьшилось с 21,5% до 4,1%. К окончанию 4 месяца лечения тяжелые нарушения не регистрировались. Причем, наиболее значимые изменения по уменьшению тяжести болезненных проявлений произошли именно в первые 4 месяца терапии на всех ее этапах — купирующем, стабилизирующем и поддерживающем. Именно к этому времени преобладали пациенты, чьи нарушения рассматривались как легкие. Но при этом, обращает на себя внимание, что к этому времени (4 месяца терапии) пациентов с умеренными нарушениями было больше в группе, находящейся на поддерживающем этапе лечения.

В принципе, разбор поддерживающего этапа терапии требует отдельного обсуждения. Одно из правил, которому следует большинство практических врачей — поддерживающая терапия должна включать те препараты, на которых было купировано психическое состояние. И действительно, замена лекарственного средства — всегда сопряжено с риском ухудшение психического состояния. Но в приведенных результатах обращает на себя внимание существенное улучшение в состоянии пациентов в процессе лечения сертинделом — уменьшение количества пациентов с умеренными нарушениями от 88,1% до 15,2%. Возможно, это можно объяснить тем, что, как правило, изменение терапии на поддерживающем этапе сопряжено с вопросами переносимости. Шкала CGI, на основании которой проводилась оценка, дает возможность регистрировать общее клиническое состояние, которое определяется не только психическими нарушениями, но и выраженностью побочных эффектов терапии.

Благоприятный профиль переносимости сертиндола, и здесь в первую очередь следует обратить внимание на отсутствие седативного компонента, возможно, влечет за собой те улучшения, которые регистрировали врачи. Хотя, нельзя полностью исключать, что и антипсихотический эффект препарата играет свою роль, а длительный прием (в течение 6 месяцев) способствует улучшению и в психическом состоянии.

Динамика в состоянии пациентов была оценена на основании данных шкалы CGI-I (Таблица № 5)

Оценка общей тяжести состояния пациентов	Соответствие CGI-S
Легкие нарушения (1 группа)	1 балл — нормальное 2 балла — пограничное 3 балла — легкие нарушения
Умеренные нарушения (2 группа)	4 балла — умеренные нарушения 5 баллов — значимые нарушения
Тяжелые нарушения (3 группа)	6 баллов — тяжелые нарушения 7 баллов — крайне тяжелые нарушения

Купирующая терапия											
	До терапии		месяц1		месяц2		месяц4		месяц6		
	всего	%	всего	%	всего	%	всего	%	всего	%	
1 гр.	6	4,96	22	18,18	57	47,11	105	86,78	114	94,21	
2 гр.	89	73,55	94	77,78	62	51,24	16	13,22	7	5,79	
3 гр.	26	21,49	5	4,13	2	1,65	0	0,00	0	0,00	
Стабилизирующая терапия											
1 гр.	5	4,72	27	25,47	63	59,43	92	86,79	100	94,34	
2 гр.	92	86,79	76	71,7	43	40,57	14	13,21	6	5,66	
3 гр.	9	8,49	3	2,83	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
Поддерживающая терапия											
1 гр.	7	11,86	15	25,42	33	55,93	46	77,97	50	84,75	
2 гр.	52	88,14	44	74,58	26	44,07	13	22,03	9	15,25	
3 гр.	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	

Из таблицы видно, что вне зависимости от этапа терапии, в течение первого месяца преобладали пациенты с минимальными улучшениями или состояния которых было без существенных изменений. Положительная динамика в состоянии пациентов нарастает на всем протяжении терапии. В группе с купирующей терапией к окончанию лечения наибольшее количество пациентов, изменение в состоянии которых было расценено как «очень выраженное улучшение» — 38% против 22,6% при стабилизирующей терапии и 18,6% при поддерживающей терапии. Врачи редко фиксировали ухудшение в процессе терапии сертиндолом. Причем, наиболее выраженные ухудшения в состоянии (особенно на начальных этапах лечения) регистрировались у пациентов, назначение сертиндола у которых проводилось на стабилизирующем этапе терапии. Действительно, это очень нестабильный этап, при котором состояние еще подвержено колебаниям, и возможны спонтанные ухудшения. Полученные данные свидетельствуют, что перевод на другую терапию (в частности сертиндолом) требует внимательного отношения к происходящим изменениям. После 6 месяцев терапии среди тех, кто не выбыл из иссле-

дования, оставались пациенты, динамика которых оценивалась «небольшое ухудшение» — 3 человека и «большое ухудшение» — 1 человек, а так же 4 человека без перемен в состоянии. При анализе терапевтической динамики, можно отметить, что в группе пациентов, находящихся на этапе поддерживающего лечения, выраженность изменений менее значима, что отражает, в принципе меньший вероятностный диапазон изменений.

Обсуждение

В настоящее время существует 40 антипсихотических препаратов (Ellenbroek B., 2011), но принципы, на которые мог бы опираться врач при их выборе, не определены. Современные исследования оценивают эффективность препарата, но в меньшей степени останавливаются на конкретных показаниях к его назначению. Опубликованные сравнительные исследования как атипичных антипсихотиков с традиционными антипсихотиками, так и между отдельными представителями атипичных антипсихотиков в своем большинстве регистрируют сравнимую эффективность препаратов и демонстрируют их различия только по спектру побочных эффектов (Davis J.M., Chen N.,

Таблица 5. Оценка динамики состояния пациентов в течение 6 месяцев терапии								
Купирующая терапия								
CGI-I, баллы	месяц1		месяц2		месяц4		месяц6	
	чел	%	чел	%	чел	%	Чел	%
1 очень большое улучшение	0	0,00	2	1,65	19	15,70	47	38,84
2 большое улучшение	7	5,79	36	29,75	78	64,46	65	53,72
3 небольшое улучшение	69	57,02	73	60,33	23	19,01	7	5,79
4 состояние без перемен	42	34,71	10	8,26	1	0,83	2	1,65
5 небольшое ухудшение	3	2,48	0	0,00	0	0,00	0	0,00
6 большое ухудшение	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
7 очень большое ухудшение	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Стабилизирующая терапия								
1 очень большое улучшение	1	0,94	2	1,89	11	10,38	24	22,64
2 большое улучшение	8	7,55	29	27,36	56	52,83	65	61,32
3 небольшое улучшение	48	45,28	57	53,77	33	31,13	14	13,21
4 состояние без перемен	43	40,57	16	15,09	3	2,83	0	0,00
5 небольшое ухудшение	4	3,77	0	0,00	1	0,94	2	1,89
6 большое ухудшение	0	0,00	1	0,94	2	1,89	1	0,94
7 очень большое ухудшение	2	1,89	1	0,94	0	0,00	0	0,00
Поддерживающая терапия								
1 очень большое улучшение	1	1,69	0	0,00	2	3,39	11	18,64
2 большое улучшение	1	1,69	7	11,86	27	45,76	33	55,93
3 небольшое улучшение	24	40,68	43	72,88	26	44,07	12	20,34
4 состояние без перемен	33	55,93	9	15,25	3	5,08	2	3,39
5 небольшое ухудшение	0	0,00	0	0,00	1	1,69	1	1,69
6 большое ухудшение	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
7 очень большое ухудшение	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00

Glick I.D., 2003; Leucht S., Komossa K., Rummel-Kluge C., 2009; Leucht S., Arbter D., Engel R.R. et al., 2009; Мосолов С.Н., Капилетти С.Г., Цукарзи Э.Э., 2012).

Настоящее исследование нацелено на выявление подходов врачей к успешному использованию сертиндола. Обычно, для выяснения мнения врачей используют специальные опросы, которые позволяют определить, на какие показатели ориентируются врачи при проведении той или иной терапии. Дизайн данного исследования нетипичен. Здесь предложено врачам на практике использовать препарат в случаях, когда, по их мнению, можно получить положительный результат, т.е., вместо обычно принятой для проведения исследования рандомизации (случайного назначения), врачам было предложено использовать свой опыт, свои знания для выбора

наиболее оптимальной терапии. Полученные данные позволяют говорить о сертиндоле, как эффективном антипсихотическом средстве, назначение которого целесообразно на различных этапах терапии заболеваний шизофренического спектра — купирующем, стабилизирующем и в качестве поддерживающей терапии. Специфический дизайн проведенного исследования позволил выделить ряд вопросов для обсуждения.

В первую очередь — это высокая эффективность терапии сертиндола, даже с учетом того, что проводилось целевое назначение препарата на основании опыта врачей. 97,9% пациентов прошли 6-месячный курс лечения, и у большинства были зарегистрированы в той или иной степени выраженности положительные изменения. В научных исследованиях много обсуждают плаце-

бо-эффект. Причем, эти обсуждения практически всегда касаются реакции пациента на проводимое лечение. Но существует и плацебо-эффект, который относится и к оценке врачами результативности использования того метода лечения, которому они доверяют. Такой плацебо-эффект можно расценить как «отраженный» плацебо-эффект, когда врач в своих обсуждениях с пациентом настаивает на продолжение терапии и на ожидание положительных изменений. Любой плацебо-эффект имеет положительную сторону. В случае данного исследования, возможно, именно «отраженный» плацебо-эффект позволял удерживать пациентов длительное время в исследовании и формировал доверие к терапии. Таким образом, можно предположить, что именно длительность терапевтического курса (6 месяцев) дала возможность получить такие высокие показатели. Ведь до сих пор нет убедительных данных, которые могли бы ответить на вопрос: что более результативно — длительное использование одного выбранного препарата с изменением доз в процессе лечения, или смена препарата на альтернативный.

Полученные данные показали, что из числа пациентов, у которых врачи прогнозировали хороший терапевтический эффект при использовании сердолекта преобладали пациенты молодого возраста (до 30 лет). В научной литературе имеются данные, что более молодые пациенты лучше реагируют на прием атипичных антипсихотиков (Hamann J. et al., 2004; Hoblyn J. et al., 2006). Причем, преимущество атипичных антипсихотиков объясняют не только лучшей переносимостью, но и эффективностью. Возможно, большая фармакологическая доступность у этой группы пациентов определяется не только возрастными особенностями, но и меньшей длительностью заболевания или меньшим количеством перенесенных болезненных приступов, о чем свидетельствуют и результаты проведенного исследования. И эти результаты еще раз подтверждают точку зрения о целесообразности использования атипичных антипсихотиков у пациентов с первым психотическим эпизодом (Гурович И.Я., Шмуkler А.Б., 2010).

Врачи назначали сертиндол не только при различных формах шизофрении, но и при заболеваниях шизофренического спектра, таких как шизотипическое расстройство и шизоаффективное расстройство. Но особый интерес представляет оценка тех психопатологических нарушений, которые были выделены при назначении этого препарата. В работе Ю.А. Александровского [2004] указывается на отсутствие нозотропности у современных психотропных препаратов. Однако автор подчеркивает, что «максимальный терапевтический эффект достигается в том случае, когда психотропность препарата находит наиболее благоприятную почву в характере психопатологической структуры состояния». Применение препаратов с определенной селективностью в механизме действия, а также сопоставление их действия с клиническим эффектом дает возможность пред-

полагать избирательно-патогенетическое влияние. Но даже при использовании современных препаратов не удается выделить конкретные симптомы — «симптомы — мишени». Так в исследовании М.А. Морозовой [2003] при применении атипичных антипсихотиков для терапии острых и ремиссионных состояний, показано, что фармакогенная доступность клинического проявления в большей степени зависит от того, в какой психопатологической конфигурации оно находится.

При анализе синдромальной структуры и отдельных симптомов, наиболее часто регистрируемых врачами, обращает внимание высокая представленность нарушений аффективного круга — тревоги и депрессии. Проявления тревоги, которые сочетались с растерянностью и враждебностью свидетельствуют об остроте состояния пациентов, которым назначался сертиндол. Возможно, именно это влекло за собой нарастание на первых этапах терапии применения транквилизаторов. Но тревога может быть связана и с собственно депрессивной симптоматикой. Влияние депрессии на терапевтический прогноз у больных шизофренией расценивается неоднозначно. Существует мнение, что депрессия при шизофрении определяет хорошую терапевтическую доступность (Вовин Р.Я., 1989) и противоположное — резистентный симптом, присутствие которого ухудшает течение заболевания (Siris S.G., Bench C., 2003; Resnick S.G., Rosenheck R.A., Lehman A.F., 2004). Но терапевтическая доступность может определять не наличие или отсутствие депрессии, а взаимодействие депрессии с другими составляющими психопатологического пространства. При сочетании депрессии с конгруэнтной продуктивной симптоматикой больше вероятность терапевтической доступности болезненного состояния. В случаях, когда четко контурируется связь депрессии с негативными симптомами, существенно возрастает вероятность отрицательного ответа при использовании атипичных антипсихотиков. Такой подход позволяет предположить, что определенные комплексные психопатологические образования, включающие депрессивный компонент, обладают различными патогенетическими особенностями или отражают различную степень дисфункции, имеющую различную доступность для атипичного антипсихотика (Мазо Г.Э., 2006). В анализируемом исследовании обращает на себя внимание высокая представленность депрессивных нарушений у пациентов с положительными результатами при использовании сертиндола, причем в этой группе пациентов проявления негативного круга регистрируются редко. Но для более убедительных выводов, касающихся влияния сертиндола на депрессивную симптоматику у больных шизофренией, необходимо проведение дополнительных исследований с использованием специфических психометрических инструментов, позволяющих оценивать уровень и структуру депрессивных проявлений.

Трактовка результатов данного исследования имеет множество ограничений с учетом особен-

ностей его дизайна. Все полученные результаты мы рассматриваем как тенденцию и основные для выделения существующих проблемных вопросов. Это вопросы, касающиеся как эффективности препарата у пациентов с определенными социодемографическими показателями, особенностей психотропной активности сердолекта (его влияние на аффективную составляющую

психопатологического состояния), так и определение оптимальных сроков применения препарата для реализации его потенциальных возможностей. Но проведение таких исследований должно основываться на принципах доказательной медицины.

Литература

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. — М.: Медицина. — 1988. — 528 с.
2. Александровский Ю.А. Психиатрия и психофармакотерапия. Избранные лекции и выступления. — М. — 2004. — 427 с.
3. Вовин Р.Я. Клинические эффекты при психофармакологическом лечении. / В монографии «Фармакотерапевтические основы реабилитации психически больных». — М. — 1989. — С.10-35.
4. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б. Первый психотический эпизод (проблемы и психиатрическая помощь). Медпрактика-М. — Москва. — 2010. — 544 с.
5. Мазо Г.Э. Депрессивные нарушения в клинике эндогенных психозов (клинико-фармакотерапевтическое исследование) Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М. — 2005. — 44 с.
6. Мерозова М.А. Атипичные антипсихотики в терапии приступообразной-прогредиентной шизофрении: структурно динамический анализ. / Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М. — 2003. — 25с.
7. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. — М. — Восток. — 1996. — 288 с.
8. Мосолов С.Н., Капилетти С.Г., Цукарзи Э.Э. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям. В сб. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина — клинической практике) под ред. С.Н. Мосолова. — М. — 2012. — С. 11 — 60.
9. Davis, J.M., Chen, N., Glick, I.D., (2003), A meta-analysis of the efficacy of second generation antipsychotics. *Archives of General Psychiatry* — V.60. — P. 553-564.
10. Edlinger M., Hofer A. et al (2009), Factors influencing the choice of new generation antipsychotic medication in the treatment of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. — 2009. — V. 113. — P. 246–251.
11. Elkis, H. (2007), *Treatment-resistant schizophrenia. Psychiatr. Clin. North Am.* 30 (3), 511–533.
12. Ellenbroek B. Psychopharmacological treatment of schizophrenia: What do we have, and what could we get? *Neuropharmacology*. — 2011. — V. 1. — P.10.
13. Hamann J. et al. Medical decision making in antipsychotic drug choice for schizophrenia *Am. J. Psychiatry*. — 2004. — V. 161. — P. 1301-1304.
14. Hoblyn J. et al. (2006), Factors in choosing atypical antipsychotics: toward understanding the bases of physicians' prescribing decisions *J. Psychiatr. Res.* — V.40. — P. 160–166.
15. Leucht, S., Arbter, D., Engel, R.R., et al., 2009. How effective are second generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol. Psychiatry* — V14. P. — 429–447.
16. Leucht, S., Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Corves, C., Hunger, H., Schmid, F., Asenjo Lobos, C., Schwarz, S., Davis, J.M., (2009). A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* — V-166.-P. 152-163
17. Lindenmayer J.P. et al., (1995). Five factor model of schizophrenia: replication across samples // *J Schizophr. Res.* -V. 14 — P.229-234.
18. National Institute for Clinical Excellence, (2008). Schizophrenia, Full national clinical guideline on core interventions in primary and secondary care. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=42460>.
19. Resnick, S.G., Rosenheck, R.A., Lehman, A.F., (2004). An exploratory analysis of correlates of recovery. *Psychiatr. Serv.* -V.55 (5) — P.540–547.
20. Sartorius, N., et al., (2002). The usefulness and use of second-generation antipsychotic medications. *Curr. Opin. Psychiatry*. — 15 (Suppl.1). — P.1–51.
21. Siris, S.G., Bench, C., (2003). Depression and Schizophrenia, In: Hirsch, S.R., Weinberger, D.R. (Eds.), *Schizophrenia, 2nd ed.* Blackwell Science. — Malden, Massachusetts. — P. 142–167.

Сведения об авторах

Незнанов Николай Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, директор НИПНИ им. В.М.Бехтерева. E-mail: spbinstb@bekhterev.ru

Мазо Галина Элевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель Группы эндокринологической психиатрии НИПНИ им. В.М. Бехтерева, профессор кафедры психиатрии СПбГУ. E-mail: Galina-mazo@yandex.ru

Ганзенко Мария Аркадьевна — врач-психиатр медико-реабилитационного отделения СПбГБУЗ ПНД №3. E-mail: maga_85@mail.ru