

ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
АРИПИПРАЗОЛА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Тимур Рустемович Газизуллин, Каусар Камилевич Яхин

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»,
кафедра психиатрии и наркологии, 420012, г.Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: yakhin@bk.ru

Реферат: Выявлены и изучены основные биологические, социально-гигиенические и клинические предикторы эффективного применения арипипразола при лечении шизофрении. Предложен новый методический подход к оценке и прогнозированию эффективности терапии арипипразолом.

Ключевые слова: шизофрения, психофармакотерапия, нейролептики, атипичные нейролептики, арипипразол, натуралистические исследования, эффективность лечения, предиктор эффективности лечения.

ШИЗОФРЕНИЯНЕ Д•ВАЛАГАНДА АРИПИПРАЗОЛНЫ
Н•ТИ•ЛЕ КУЛЛАНУ ПРЕДИКТОРЛАРЫ

Тимур Рөстәм улы Газизуллин, Кәүсәр Камил улы Яхин
Казан дәүләт медицина университеты, психиатрия һәм
наркология кафедрасы, 420012, Казан ш.һ.ре, Бутлеров
урамы, 49, e-mail: yakhin@bk.ru

Шизофренияне д•валаганда арипипразолны н•ти•ле куллануны• төп биологик, социаль-гигиена һәм клиник предикторлары ачыклана һәм өйр•нел•. Арипипразол бел•н д•валауны• н•ти•лелеген алдан •йтү һәм б•ял•үг• методик яктан я•ача якин килерг• т•къдим ител•.

Төп төшенч•ләр: шизофрения, психофармакотерапия, нейролептиклар, атипик нейролептиклар, арипипразол, натуралистик тикшеренүләр, д•валауны• н•ти•лелеге, д•валау н•ти•лелеге предикторы.

PREDICTORS OF ARIPIPRAZOL USAGE
EFFECTIVENESS AT SCHIZOPHRENIA

Timur Rustemovich Gazizullin, Kausar Kamilovich Jakhin
«Kazan State Medical University of Russian Health
Ministry», chair of psychiatry and narcology, 420012,
Kazan, Butlerov Street, 49, e-mail: yakhin@bk.ru

There were revealed and studied basic biological, social-hygienic and clinical predictors of effective usage of aripiprazol in schizophrenia therapy. It was offered new methodological approach for evaluating and forecasting effectiveness of aripiprazol therapy.

Key words: schizophrenia, psychopharmacotherapy, neuroleptics, atypical neuroleptics, aripiprazol, natural research, therapeutic effectiveness, predictor of therapeutic treatment.

За последние десять лет в арсенале врача-психиатра появилось достаточно большое количество препаратов нового поколения, применяющихся в лечении шизофрении, — атипичных нейролептиков. Эффективность и безопасность данных препаратов обоснована результатами многочисленных многоцентровых рандомизированных исследований, однако их реальный выбор в клинической практике, исходя из индивидуальных особенностей каждого больного, остается достаточно сложной задачей. Подобные обстоятельства делают актуальным разработку новых исследований терапевтической эффективности атипичных нейролептиков, приближенных к естественным условиям (или натуралистических исследований), которые позволили бы сформулировать более точные клинические показания к их применению [1].

В соответствии с изложенными представлениями нами было проведено исследование эффективности арипипразола (абилифай, BMS, США) как одного из современных представителей атипичных нейролептиков в лечении шизофрении. Арипипразол является частичным агонистом и антагонистом дофаминовых D²-рецепторов; т.е. в условиях дофаминергической гиперактивности он действует как антагонист, а в условиях дефицита дофамина — как агонист. Подобная способность уравновешивать содержание дофамина представляет его особую терапевтическую ценность при лечении шизофрении, так как обеспечивает возможность устранения побочных эффектов, обусловленных блокадой дофаминовых рецепторов, и позволяет влиять на негативную психопатологическую симптоматику [5].

Целью исследования было выявление предикторов индивидуальной чувствительности к лечению данным препаратом у больных с шизофренией, что включало оценку общей эффективности лечения арипипразолом при

параноидной шизофрении, изучение биологических, социально-гигиенических, нозологических характеристик у пациентов — респондеров и нонреспондеров*, анализ динамики структуры основных психопатологических синдромов в процессе лечения, сравнительный анализ динамики структуры психопатологической симптоматики у респондеров и нонреспондеров.

Исследование проводилось на базе 6-го мужского отделения РКПБ им. акад. В.М. Бехтерева МЗ РТ с 2007 по 2009 г. Критериями включения являлись наличие информированного согласия на участие пациента в данном исследовании, верифицированная диагностика параноидной шизофрении в соответствии с критериями МКБ-10, обострения заболевания в момент обследования и наличие в анамнезе частичной резистентности к предыдущим схемам лечения. К критериям исключения относились тяжёлые соматоневрологические заболевания, требующие лечения в условиях соматического отделения, а также основные противопоказания к назначению арипипразола, указанные производителем.

Все пациенты перед назначением терапии прошли соматоневрологическое обследование: общий анализ крови, мочи, биохимическое исследование крови, консультации терапевта и невролога (табл. 1).

Суточную дозу арипипразола подбирали индивидуально, исходя из тяжести психического состояния больного. Средняя терапевтическая доза составляла $25,66 \pm 6,75$ мг. Исходя из принципов натуралистического исследования, арипипразол использовали в монотерапии как осевой препарат, на фоне которого при необходимости дополнительно назначали другие психотропные средства, — транквилизаторы, антидепрессанты, нормотимики, небольшие дозы корректоров, препараты соматического профиля, но не нейролептики. Продолжительность курсовой терапии достигала 70 дней. Оценка велась на 1, 7, 14, 28, 42, 56, 70-й дни исследования.

Основными методами исследования являлись клиничко-анамнестический и клиничко-психопатологический. Для унифицированной

Таблица 1

Общая характеристика обследованных пациентов

| Показатели | Абс. (чел.) | % |
|--|-------------------|------|
| Число больных | 62 | 100 |
| Средний возраст, лет | $35,57 \pm 11,6$ | |
| Средний возраст начала заболевания, лет | $21,68 \pm 6,77$ | |
| Средняя длительность заболевания, лет | $13,89 \pm 8,84$ | |
| Наследственность по эндогенным заболеваниям | 9 | 14,5 |
| Наличие психопатических черт в преморбиде | 35 | 56,4 |
| Количество госпитализаций до исследования | $10,26 \pm 10,04$ | |
| Продолжительность госпитализаций, дней | $63,63 \pm 41,82$ | |
| Продолжительность ремиссии, мес | $9,29 \pm 9,25$ | |
| Наличие соматоневрологической, наркологической отягощенности | 22 | 35,5 |
| Наличие социальной опеки | 54 | 87,0 |
| Социальный статус: | | |
| учится/ работает | 3 | 4,8 |
| не учится/ не работает | 59 | 95,2 |
| Наличие инвалидности | 47 | 75,8 |
| Образование | | |
| среднее | 31 | 50 |
| среднеспециальное | 17 | 27,4 |
| высшее | 14 | 22,6 |
| Ведущий синдром | | |
| острый бредовый | 2 | 3,2 |
| аффективно-параноидный | 18 | 29 |
| кататонно-параноидный | 6 | 9,6 |
| галлюцинаторно-параноидный | 20 | 32,2 |
| полиморфно-дефицитарный | 16 | 26 |

оценки выраженности и динамики психопатологической симптоматики под влиянием терапии использовались общая синдромальная шкала [2], а также шкала позитивных и негативных синдромов (PANSS), [3, 4]. Количественный анализ полученных данных проводили с помощью статистических методов — непараметрического критерия Стьюдента и Ф-теста. Результаты исследования обрабатывали при помощи статистических программ Statistica 6.0 и MS Excel 2003.

Исходя из редукции среднего балла PANSS, все пациенты были подразделены на категории респондеров (редукция 20% и более) и нонреспондеров (редукция 19% и менее) [6]. Результаты эффективности лечения арипипразолом приведены на рис. 1.

Представленные результаты показывают, что 54% (33 пациента) от общего числа обследованных являются респондерами; у них наблюдался

* Респондер и нонреспондер (от англ. responder) — пациент, у которого соответственно развивается или не развивается положительный ответ на прием препарата.

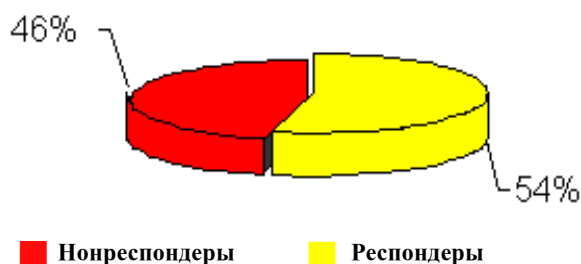


Рис. 1. Результаты эффективности лечения арипипразолом.

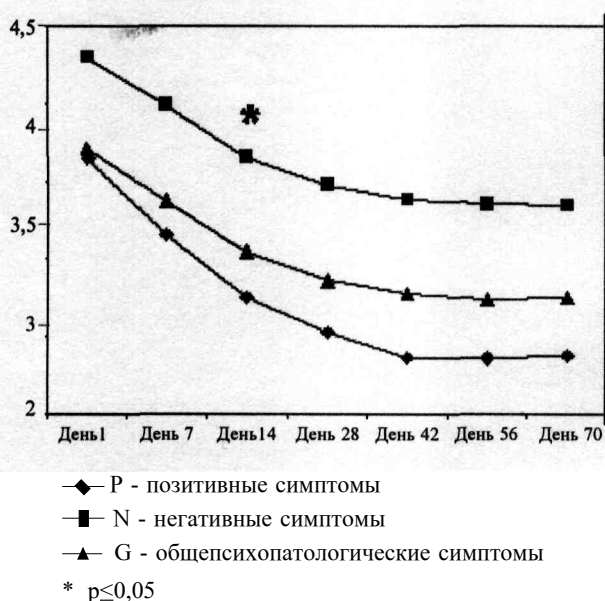


Рис. 2. Изменение основных показателей PANSS у респондеров.

терапевтический ответ в виде редукции шизофренической симптоматики, не достигавшийся ранее при лечении традиционными нейролептиками. 46% (29) пациентов были нонреспондерами, эффективность лечения арипипразолом у них оказалась незначительной.

Динамические характеристики средних значений основных подшкал PANSS у респондеров представлены на рис. 2, из которого видно, что с 1-го дня лечения у пациентов-респондеров прослеживалась редукция позитивных, негативных и общесихопатологических симптомов. До 14-го дня она наращивала темп и достигла к этому времени статистически достоверных значений ($p \leq 0,05$). С 14 по 28-й дни происходило дальнейшее снижение значений всех подшкал PANSS, однако не столь выраженное, как в начале лечения. К 42-му дню состояние стало

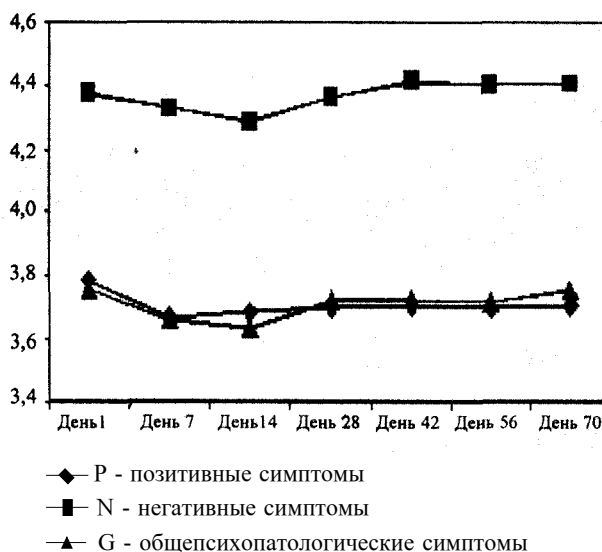


Рис. 3. Динамика основных показателей PANSS у нонреспондеров.

стабильным и после этого динамики психопатологических синдромов не наблюдалось.

Динамика основных показателей PANSS у нонреспондеров представлена на рис. 3. Из этого рисунка видно, что в группе пациентов-нонреспондеров в первые 14 дней терапии арипипразолом наблюдалось статистически недостоверное снижение уровня позитивных, негативных и общесихопатологических симптомов по PANSS с последующим их возвращением на 28-й день лечения к исходным значениям. В дальнейшем, в ходе исследования проводился отдельный сравнительный анализ между пациентами-респондерами и нонреспондерами по биологическим, социально-гигиеническим, соматическим и клиническим факторам. Общая характеристика представлена в табл. 2.

Согласно приведенным данным, установлено статистически значимое ($p \leq 0,05$) отличие групп пациентов-респондеров и нонреспондеров по возрасту, длительности заболевания, наличию социальной поддержки, инвалидности и уровню образования. Среди респондеров было больше пациентов, возраст которых приходился на начало третьего десятилетия жизни с продолжительностью болезни не более 11 лет. Большинство пациентов-нонреспондеров были более старшего возраста (конец третьего десятилетия) с длительностью болезни свыше 15 лет. Фактор социальной поддержки со стороны родственников

Таблица 2

Биологическая, социально-гигиеническая, соматическая характеристика пациентов респондеров и нонреспондеров

| Показатели | Респондеры | | Нонреспондеры | | Т-тест p= |
|--|-------------|-------|---------------|--------|--------------|
| | абс. (чел.) | % | абс. (чел.) | % | |
| Средний возраст, лет | 33,01±10,23 | | 38,70±12,24 | | 0,03* |
| Средний возраст начала заболевания, лет | 22,13±6,24 | | 21,67±7,45 | | 0,40 |
| Средняя длительность заболевания, лет | 10,87±7,23 | | 17,02±8,71 | | 0,00* |
| Наследственность по эндогенным заболеваниям | 4 | 12,12 | 5 | 17,24 | 0,29 |
| Наличие психопатических черт в преморбиде | 17 | 51,52 | 16 | 55,17 | 0,39 |
| Количество госпитализаций до исследования | 9,33±9,21 | | 10,72±8,70 | | 0,28 |
| Продолжительность госпитализаций, дней | 62,81±30,49 | | 67,34±54,54 | | 0,35 |
| Продолжительность ремиссии, мес | 10,62±10,58 | | 7,53±7,10 | | 0,09 |
| Наличие соматоневрологической, наркологической отягощенности | 13 | 39,39 | 6 | 20,69 | 0,06 |
| Наличие социальной опеки | 29 | 87,88 | 20 | 68,97 | 0,04* |
| Социальный статус: | | | | | |
| учится/ работает | 3 | 9,09 | 0 | 0,00 | |
| не учится/ не работает | 30 | 90,91 | 29 | 100,00 | 0,07 |
| Наличие инвалидности | 22 | 66,67 | 25 | 86,21 | 0,03* |
| Образование | | | | | |
| среднее | 14 | 42,42 | 17 | 58,62 | 0,10 |
| среднеспециальное | 12 | 36,36 | 5 | 17,24 | 0,05* |
| высшее | 7 | 21,21 | 7 | 24,14 | 0,39 |

* p≤0,05.

Таблица 3

Синдромальная характеристика пациентов респондеров и нонреспондеров до начала лечения

| Синдромы | Респондеры | | Нонреспондеры | | Т-тест p= | Ф-тест p= |
|----------------------------|------------|------|---------------|------|--------------|--------------|
| | абс. | % | абс. | % | | |
| Острый бредовый | 2 | 6,1 | 0 | 0,0 | | |
| Аффективно-параноидный | 14 | 42,4 | 4 | 13,8 | <0,05 | 0,02 |
| Кататано-параноидный | 0 | 0,0 | 5 | 17,2 | | |
| Галлюцинаторно-параноидный | 11 | 33,3 | 9 | 31,0 | >0,05 | 0,00 |
| Полиморфно-дефицитарный | 5 | 15,2 | 11 | 37,9 | <0,05 | 0,02 |
| Всего | 33 | 100 | 29 | 100 | | |

и близких, заключающийся в уходе за больным, контроле приема поддерживающей терапии, регулярного наблюдения у участкового психиатра, также чаще присутствовал среди респондеров (у 87,8% респондеров и 68,9% нонреспондеров). 3 пациента-респондера продолжали обучение (2 чел.) и работу (один), тогда как все нонреспондеры были незанятыми вследствие трудовой дезадаптации и имели большой показатель инвалидизации ($p \leq 0,05$). Распространенность среди групп пациентов среднего (в том числе неполного среднего) и высшего образования статистически не различалась, тогда как среднее специальное (во всех случаях техническое) образование превалировало у пациентов-респондеров ($p \leq 0,05$). Сопутствующая отягощенность соматоневрологическими и наркологическими заболеваниями встречалась чаще у пациентов-респондеров (39,39% и 20,69%; $p = 0,06$).

На следующем этапе исследования проводился анализ клинических факторов в группе респондеров и нонреспондеров. Результаты сравнения синдромальной психопатологической структуры у пациентов респондеров и нонреспондеров до начала лечения представлены табл. 3.

С точки зрения синдромальной оценки, в группе респондеров преобладали пациенты с острой продуктивной психотической симптоматикой, доминировали аффективно-параноидный ($p \leq 0,05$) и острый бредовый синдромы. У большинства таких пациентов продолжительность заболевания не превышала 10 лет, адекватный уход со стороны родственников, тип течения их заболевания были эпизодическими.

Психическое состояние двух пациентов с острым параноидным синдромом характеризовалось тревожно-бредовыми обострениями с

идеями преследования, инсценировки, метаморфозы, которые возникали по типу «озарения», сопровождались серьезными поведенческими нарушениями, тревожностью и ажитацией, требующих стационарного лечения. В ходе их лечения с 14-го дня наблюдалась дезактуализация болезненных переживаний с возвращением частичной критики к болезни.

Аффективно-параноидный синдром, который наблюдался у 14 респондеров, характеризовался бредовыми идеями преследования, воздействия, величия, самоуничтожения, миссионерства в сочетании с конгруэнтным фабуле бреда маниакальным или депрессивным фоном настроения. В ходе лечения пациентов с аффективно-параноидной симптоматикой наблюдалась дезактуализация бредовых переживаний (14-й день терапии) с последующей нормализацией настроения (21-й день терапии).

Галлюцинаторно-параноидные приступы у 11 респондеров характеризовались преимущественно галлюцинаторным вариантом синдрома Кандинского—Клерамбо с преобладанием истинных вербальных обманов восприятия чаще угрожающего содержания, элементов психического автоматизма по типу «открытости мыслей», эхомыслия, «сделанного настроения» и бредовых идей воздействия и преследования. У большинства таких пациентов на 14-й день терапии наблюдалась редукция галлюцинаторного синдрома и психических автоматизмов с частичной дезактуализацией идей воздействия и преследования в течение последующей терапии (с 14 по 28-й день).

У 5 пациентов-респондеров психическое состояние было квалифицировано как полиморфно-дефицитное с сочетанием психотических синдромов (аффективных, галлюцинаторных, бредовых), где выделить ведущий не представлялось возможным, и эмоционально-волевых нарушений. Зачастую этих пациентов интересовали нерациональные области, которые приобретали для них сверхценный характер (изучение древних языков, коллекционирование и проч.) в ущерб повседневному функционированию. Несмотря на то что навыки к самообслуживанию и работоспособность сохранялись, больные не находили в этом смысла, не испытывали потребности в дальнейшей трудовой деятельности.

Среди мыслительных нарушений преобладал аутистический тип с многочисленными, но невыраженными ассоциативными нарушениями. Терапия аripипразолом, у пациентов с данной симптоматикой влияла на анергические симптомы: у больных появлялось желание к деятельности, повышался уровень резонанса на эмоционально значимые для них события. Пациенты отмечали «прилив сил», участвовали в трудотерапии, просили врача и дальше лечить этим лекарством. Статистически значимая редукция симптомов эмоционально-волевого дефицита наблюдалась на 28-48-й дни терапии. Влияние лечения на галлюцинаторно-параноидную симптоматику (наблюдающуюся в структуре полиморфно-дефицитного синдрома) у больных данной группы было менее выраженным. В то же время, несмотря на сохраняющиеся резидуальные обманы восприятия, больные начинали высказывать по отношению к ним формальную критику; имеющиеся бредовые переживания становились менее актуальными, теряли свое влияние на поведение.

В группе пациентов-нореспондеров преобладали ($p < 0,05$) более выраженные эмоционально-волевые нарушения (11 пациентов) с достаточно стойкими, социально дезадаптирующими эмоционально-волевыми, мыслительными, когнитивными и интеллектуальными нарушениями. Терапевтически значимой динамики в их психическом статусе на фоне терапии аripипразолом не наблюдалось. У 2 больных произошло обострение галлюцинаторно-параноидной симптоматики, что явилось основанием для смены антипсихотической терапии.

Галлюцинаторно-параноидный синдром встречался у нореспондеров с частотой, близкой к таковой у респондеров (31% нореспондеров, 33% респондеров), но характеризовался более выраженными, оформленными и многочисленными бредовыми переживаниями, а содержание обманов восприятия часто не соотносилось с содержанием бреда.

Кататонические нарушения у нореспондеров (5 пациентов) сопровождались манерностью, элементами дурашливости, шутовства, вычурными моторными стереотипиями, симптомами «восковой гибкости».

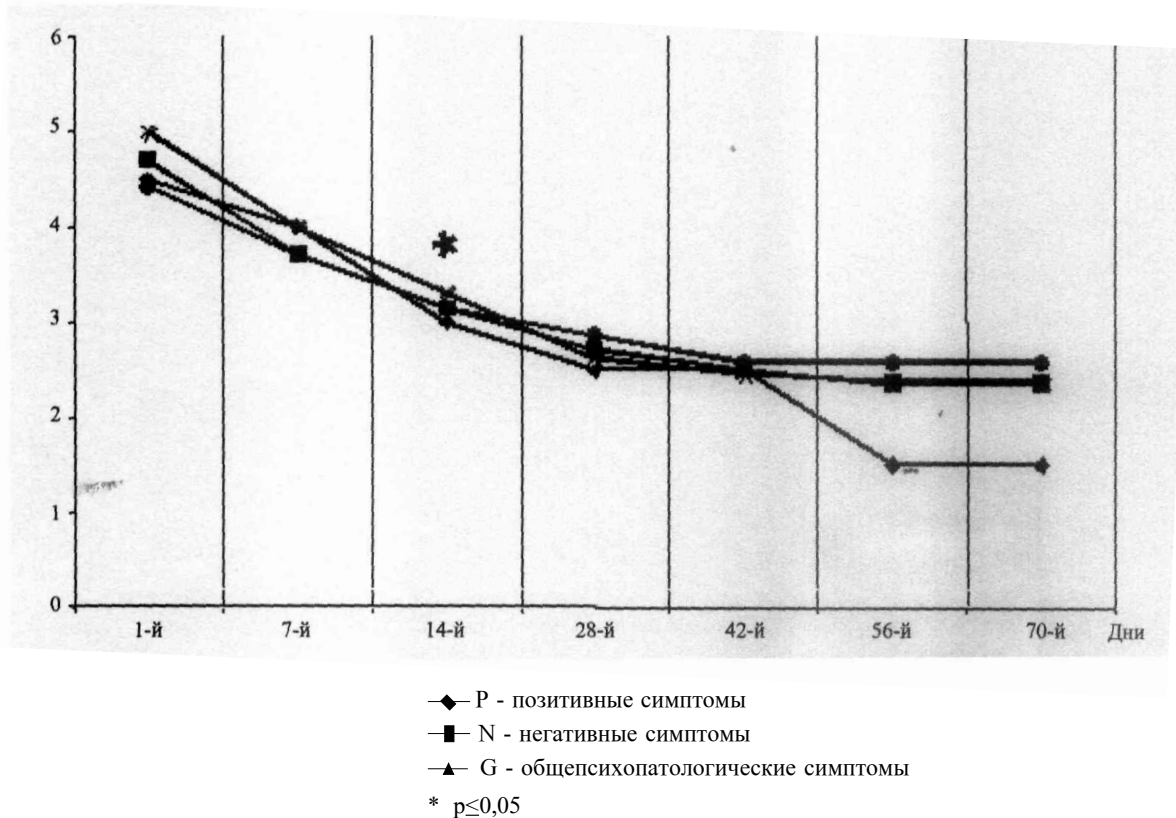


Рис. 4. Показатели синдромальной шкалы в ходе лечения арипипразолом у респондеров.

В аффективно-параноидной симптоматике часто наблюдался «отрыв» между содержанием бредовых переживаний и фоном настроения.

Данное описание клинических отличий подтверждается при сравнительном анализе разнородности массивов синдромальных подгрупп у пациентов-респондеров и нонреспондеров с использованием F-теста. Согласно результатам этого теста, имеется максимальное статистически значимое различие респондеров и нонреспондеров по отношению к галлюцинаторно-параноидной (высокодостоверное отличие), а также к полиморфной дефицитарной и аффективно-параноидной симптоматике ($p=0,02$).

С целью количественной оценки выраженности основных психопатологических синдромов в процессе лечения нами была применена общая синдромальная шкала [2]. На рис. 4 представлено изменение показателей данной шкалы у пациентов-респондеров в ходе лечения арипипразолом.

Наиболее подверженными к терапии арипипразолом в данной группе оказались больные с психотической симптоматикой: с острым

бредовым (снижение выраженности на 77,7%), галлюцинаторно-параноидным (52,1%) и аффективно-параноидным (49,9%) синдромом. Начиная с 28-го дня исследования, по мере купирования психотических симптомов, статус респондеров определялся полиморфно-дефицитарным синдромом (представленным главным образом легкими или умеренными апатико-абулическим изменениями с резидуальными психотическими включениями), который стабильно сохранялся на протяжении всей последующей терапии. Снижение выраженности данного синдрома составило 42,0%, что указывало на его максимальную терапевтическую инертность.

По отношению ко всем психопатологическим синдромам у пациентов-респондеров достигалась достоверная и высокодостоверная динамика на 14—28-й дни лечения ($p \leq 0,001$). В группе пациентов-нонреспондеров статистически значимого изменения в выраженности основных психопатологических синдромов не наблюдалось ($p \geq 0,05$).

Выводы

1. Среди биологических и социально-гигиенических факторов предикторами эффективного лечения арипипразолом может быть молодой возраст пациента, продолжительность заболевания не более 10 лет, наличие социальной опеки и более высокий уровень образования.

2. Группа респондеров характеризуется преобладанием среди больных аффективно-бредовой и острой бредовой симптоматики, группа нонреспондеров — полиморфно-дефицитарным и кататоно-параноидным синдромом. Распространенность галлюцинаторно-параноидного синдрома в обеих группах пациентов одинакова, однако среди респондеров преобладал его галлюцинаторный, а у нонреспондеров — бредовый вариант.

3. Использование арипипразола для лечения больных шизофренией в условиях стационара с относительной терапевтической резистентностью показало его достаточную эффективность — группа респондеров составила 53%

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аведисова, А.С.* Новые проблемы психофармакотерапии. — М., 2005. — 205 с.
2. *Ануфриев, А.К. и соавт.* Глоссарий психопатологических синдромов и состояний. — М., 1990. — 107 с.
3. *Мосолов, С.Н.* Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. — М.: Новый цвет, 2001. — С. 35—38.
4. *Kay, S.R.* The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia / S.R. Kay, A. Fiszbein, L.A. Opler // *Schizophrenia Bulletin*. — 1987. — Vol.13. — P. 261—276.
5. *Petrie, J.L.* Aripiprazole, a new atypical antipsychotic: phase II clinical trial result. / J.L. Petrie, J.P. McEvoy // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 1997. — Vol. 7 (suppl. 2). — P. 227—230.
6. *Schmauss M.* Эффективность и безопасность пролонгированного инъекционного респиридона у пациентов со стабильными психотическими симптомами, ранее получавших лечение пероральным респиридоном / M. Schmauss, E. Sacchetti, J-P. Kahn, R. Medori // *Современная терапия психических расстройств*. — 2007. — №3. — С. 15—23.

Поступила 29.03.10.

