

# СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ антипсихотической терапии

Н.А. Марута,  
ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины»,  
г. Харьков

**Р**аспространенность и заболеваемость психотическими расстройствами в Европе колеблется от 0,2 до 3,5 % и от 0,01 до 0,035 % соответственно, при этом число болеющих прогрессивно возрастает. Так, в 2005 году эта цифра составляла 0,8 % населения, а в 2011-м — 1,2 % [29, 32].

Помимо высоких показателей инвалидизации, социальные последствия психозов включают значительный риск смертности (в 2 раза выше, чем в популяции), а также ауто- и гетероагрессивное поведение, характерное для данной категории пациентов. Во многих случаях низкая эффективность терапевтических и реабилитационных мероприятий становится причиной описанных медико-социальных последствий психоза [8, 18, 42].

Негативные симптомы и психосоциальные последствия психотических расстройств во многих случаях обуславливают то, что такое относительно нечастое заболевание занимает шестое место по показателю лет жизни с поправкой на инвалидность среди взрослого населения Европы и третье — от всех заболеваний по всему миру (ЕРА, 2015).

Аналогичная тенденция прослеживается и в Украине, где низкие показатели заболеваемости и распространенности психозов регистрируются на фоне растущих показателей инвалидности (рис. 1, 2, 3).

Основной формой эндогенных психотических расстройств является шизофрения. Поэтому оптимизация помощи пациентам с психотическими расстройствами, прежде всего, ассоциируется с решением этих вопросов в сфере терапии и реабилитации больных шизофренией. К тому же повышение эффективности лечения любой патологии требует детального анализа этиопатогенетических факторов её формирования [1, 4, 32].

Шизофрения — полигенное заболевание с вариабельной фенотипической экспрессией и наличием внешне-средовых влияний. Иными словами, в ее генезе значительная роль принадлежит сочетанию биологических (эндогенных) и внешне-средовых (экзогенных) факторов. Подтвердить роль наследственности, перинатальных, социальных и «поздних» факторов риска в генезе шизофрении позволили результаты метаанализов, которые указаны в таблице [9, 10, 14].

Согласно представленным данным, к наследственным факторам развития психоза относятся психозы или аффективные расстройства у родителей, а также зрелый возраст родителей при зачатии; к перинатальным — нарушения внутриутробного развития, гестационные инфекции, осложнения беременности и родов; к социальным — первое или второе поколение мигрантов, урбанизация.

В метаанализе выделены также «поздние» факторы риска психоза, включающие инфекции, травмы мозга, дефицит витамина D, табакокурение, употребление каннабиса, детскую травму и преморбидно низкий IQ [14].

Кроме того, в исследованиях выделены различия между заболевшими шизофренией и общей популяцией здоровых. Такими дифференциальными критериями являются:

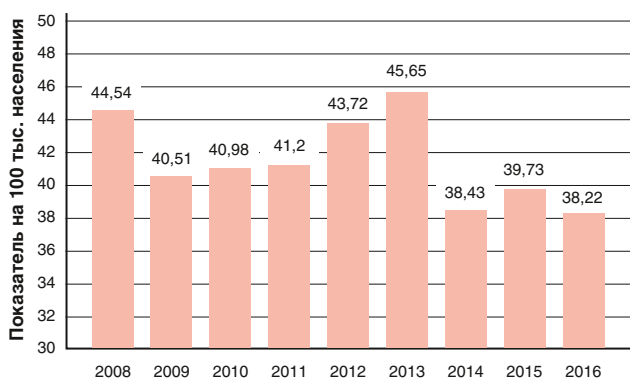
- позднее двигательное развитие;
- выраженные речевые проблемы в детском возрасте;
- недостатки интегративного развития и «мягкие симптомы» неврологического дефицита;
- более низкие показатели образовательных тестов в детстве и юношестве;
- предпочтение играм в одиночестве;
- тревога в социальных ситуациях и другие поведенческие проблемы [3, 39].

Клиническая картина шизофрении характеризуется наличием четырех групп симптомов: позитивных, негативных, когнитивных и аффективных. К позитивным симптомам указанного заболевания принадлежат бред, расстройства мышления, галлюцинации, возбуждение, идеи величия, подозрительность и враждебность. Негативные (дефицитарные) симптомы включают широкий спектр проявлений, таких как эмоциональная тупость, эмоциональная отчужденность, некоммуникабельность, социальная демотивация, нарушения спонтанности речи.

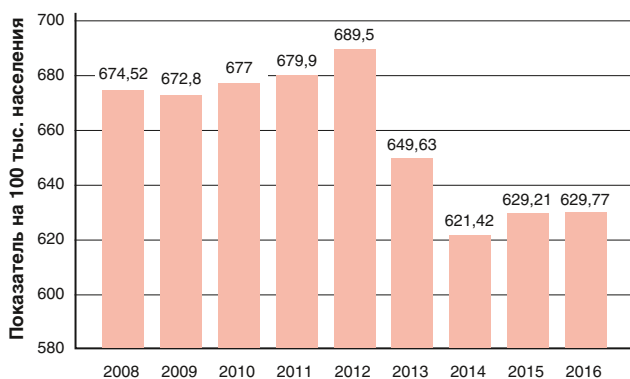
**Таблица. Внешнесредовые факторы риска развития психоза**

Факторы риска	Ассоциация с психозом
1. Наследственные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• психоз или аффективное расстройство у родителей</li> <li>• зрелый возраст родителей при зачатии</li> </ul>
2. Перинатальные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• осложнения беременности и родов</li> <li>• нарушения внутриутробного развития</li> <li>• гестационные инфекции</li> <li>• сезон рождения</li> </ul>
3. Социальные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• принадлежность к минорным типам</li> <li>• первое или второе поколение мигрантов</li> <li>• урбанизация</li> </ul>
4. Поздние	<ul style="list-style-type: none"> <li>• инфекции</li> <li>• травмы мозга</li> <li>• дефицит витамина D</li> <li>• табакокурение</li> <li>• употребление каннабиса</li> <li>• детская травма</li> <li>• преморбидно низкий IQ</li> </ul>

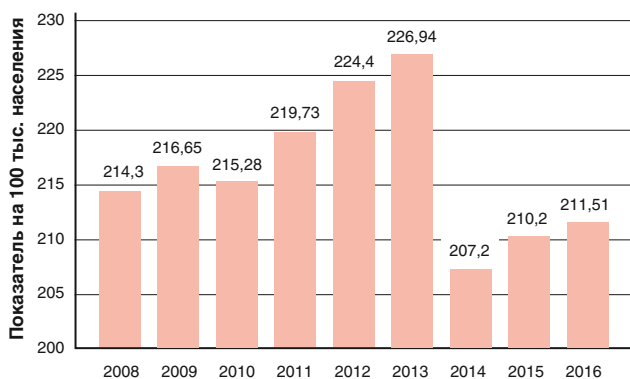
Адаптировано согласно P. Fusar-Poli et al. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview // World Psychiatry. — 2017. — V. 16. — P. 251–265.



**Рисунок 1. Заболеваемость психическими расстройствами психотического характера в Украине**



**Рисунок 2. Распространенность психических расстройств психотического характера в Украине**

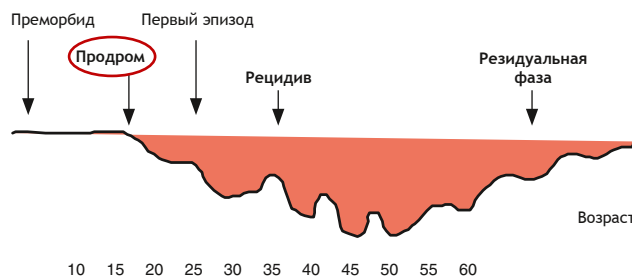


**Рисунок 3. Инвалидность вследствие шизофрении, шизотипических и бредовых расстройств в Украине**

Аффективные признаки проявляются наличием депрессии, тревоги и ажитации. К наиболее частым когнитивным расстройствам при шизофрении относят дефицит внимания, патологии памяти, нарушения абстрактного мышления [5, 6, 15, 21].

Установлено, что именно негативные и когнитивные нарушения, собственно их выраженность и скорость прогрессирования, определяют исход шизофрении (тяжесть инвалидизации). Также отмечено, что когнитивный дефицит при шизофрении у 90 % пациентов фиксируется в одном домене, у 75 % — минимум в двух.

Когнитивные нарушения при указанном заболевании тесно связаны с негативной симптоматикой, характеризуются стабильностью и проявляются даже в состоянии ремиссии, а именно регистрируются уже в продромальном периоде, обнаруживаются у родственников первой



**Рисунок 4. Шизофрения — динамика развития**

линии и представляют собой компонент генетической уязвимости [19, 26, 27].

Сложность диагностики шизофрении преимущественно определяется отсутствием патогномичных симптомов и специфических маркеров (биохимических, нейрофизиологических, функциональных, морфологических, генетических) [11, 16].

Развитие заболевания предполагает различную роль описанных проявлений в клинической картине и разнобразную их выраженность. Этапы развития психоза в целом и шизофрении в частности включают периоды преморбиды, продрома, первого психотического эпизода, рецидива (единичный или множественный) и резидуальную фазу (рис. 4) [13, 17].

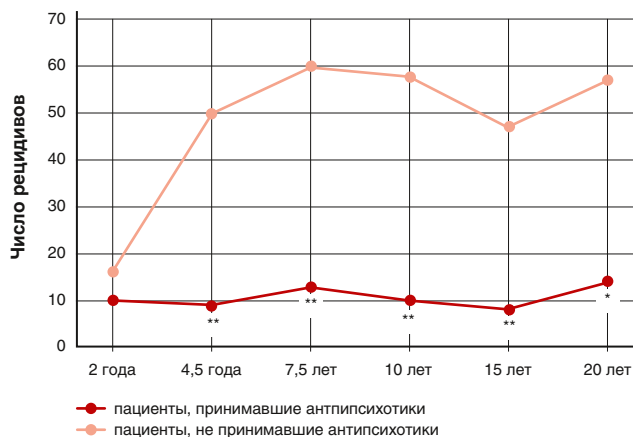
Оценка динамики и исходов психоза в нынешних условиях претерпела определенную трансформацию. Если ранее ключевое значение отводилось именно регрессу клинических проявлений, ослаблению выраженности психопатологических расстройств, то на сегодняшний день основная роль при оценке исходов принадлежит функциональному (работа, быт, друзья, общение) и психологическому восстановлению (возвращение контроля чувств и эмоций) [12].

Исходы психоза в современных концепциях оценивают в единстве социальных, клинических и личностных критериев. Среди клинических выделяют ремиссию, контроль симптомов и частоту госпитализаций. Личностные — объединяют благополучие (физическое, психологическое, духовное), а также поведение в стрессовых ситуациях. Важное место в этой комплексной оценке отводится социальным результатам, которые включают трудоустройство, взаимоотношения (в семье и на работе), самостоятельное проживание, культуральную конгруэнтность [23, 38, 41].

Традиционно симптоматическая ремиссия не рассматривается в качестве облигатного условия восстановления социального функционирования. Наряду с этим подчеркивается, что ремиссия может быть предиктором хороших социальных исходов, но в большинстве случаев это условие не обязательно [5, 45, 43].

К тому же изучение реальных предикторов социального восстановления позволило выявить факторы негативного влияния на функциональные исходы, а именно: большая длительность нелеченого психоза, ранний возраст манифестации, низкий уровень преморбидной адаптации, низкое качество терапии, непродолжительная ремиссия [27, 40].

В конечном итоге выздоровление регистрируется у 10–25 % пациентов с шизофренией, в то время как отвечают на терапию 80 %, а ремиссии достигают — 50 % [9, 14].



Примечание: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ .

**Рисунок 5. Взаимосвязь между выздоровлением и приемом антипсихотиков при шизофрении**

Решение проблемы функциональных исходов шизофрении и других психозов во многом определяется эффективностью проводимой антипсихотической терапии. Данные многочисленных исследований подтверждают необходимость ее проведения [7, 20, 22, 23, 24, 31, 35, 37, 40].

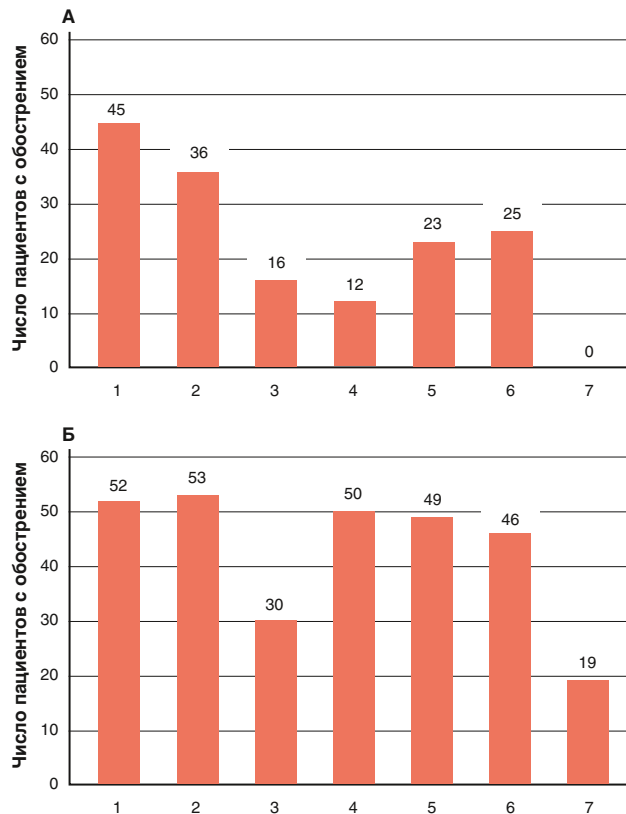
Анализ результатов относительно исходов шизофрении у 489 больных, среди которых были выделены группы пациентов, принимавших антипсихотическую терапию, и тех, которые ее не принимали, показал в последней — достоверное преобладание числа умерших (43,2 и 29,6 % соответственно,  $p < 0,05$ ). При этом в группе, где пациенты получали антипсихотическую терапию, достоверно чаще встречались больные, которые находились в частичной ремиссии (34,1 и 16,4 %,  $p < 0,001$ ). Дизайн исследования базировался на 14-летнем катамнестическом наблюдении [25].

В Чикагском 20-летнем исследовании, изучая взаимосвязь между числом рецидивов и приёмом антипсихотических препаратов (АП), обнаружено, что в группе, где пациенты принимали АП, число рецидивов было достоверно меньшим (рис. 5) [22, 32].

Установлено, что прерывистое лечение, по сравнению с непрерывным, сопровождается более частыми рецидивами (рис. 6) [28, 33].

Одним из важных компонентов терапии шизофрении являются АП, поскольку указанные препараты действуют на позитивные симптомы, уменьшают риск обострения и избирательно влияют на негативную симптоматику. Подавляющая часть исследователей свидетельствует о том, что различия АП в большей мере обусловлено их побочными проявлениями, чем их эффективностью. Именно спектр побочных эффектов позволяет, с одной стороны, категорировать все АП, а с другой — проводить выбор препарата при соответствующем назначении [37, 38].

Собственно побочные эффекты — одна из наиболее частых причин прекращения лечения. По данным проведенных исследований, 60 % пациентов прерывают антипсихотическую терапию: 24 % — из-за недостаточной ее эффективности, 15 % — в результате неудовлетворительной переносимости, 21 % — по другим причинам [36, 43].



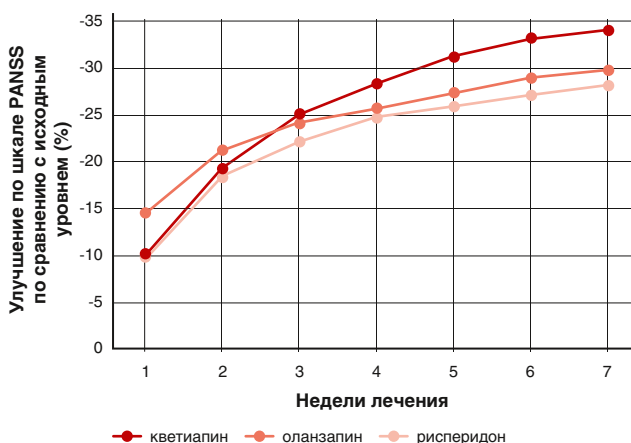
**Рисунок 6. Взаимосвязь непрерывного (А) и прерывистого (Б) лечения с числом рецидивов**

В рекомендациях Национального института здоровья и клинического совершенствования (NICE, 2014) по терапии психозов и шизофрении приводят аргументы в пользу необходимости применения АП на всех этапах развития психоза: при лечении его первого эпизода, острого эпизода (обострения), раннего постпсихотического периода и у нон-респондеров [28].

Особое значение в практической деятельности врача-психиатра имеет решение об отмене или продолжении приёма АП после перенесенного первого психотического эпизода [14, 25].

Сравнивая постепенное прекращение АП с постоянным приёмом у пациентов с первым психотическим эпизодом в динамике (18 месяцев), было отмечено, что 22 % больных успешно прекратили приём препаратов, 32 % — прервали, а потом снова возобновили терапию, а 46 % — не прекращали вовсе [33].

Кветиапин является одним из мультифункциональных антипсихотических препаратов, благодаря его способности модифицировать дофаминергическую, серотонинергическую и норадренергическую трансмиссию. Невыраженный тропизм к дофаминовым D2-рецепторам определяет низкий риск экстрапирамидных расстройств и гиперпролактинемии, а средне выраженный — к 5-HT<sub>2A</sub> серотониновым рецепторам обеспечивает снижение явлений гипофронтальности и объясняет возможность влияния препарата на негативную симптоматику. Высокое сродство к гистаминовым и менее выраженное к  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторам обуславливает наличие неспецифического седативного эффекта кветиапина. Указанные эффекты опосредованы как основным действующим



**Рисунок 7. Эффективность кветиапина в острой фазе шизофрении**

Адаптировано согласно M. Riede et al. Quetiapine in the treatment of schizophrenia and related disorders // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2007. – V. 3, № 2. – P. 219–235.

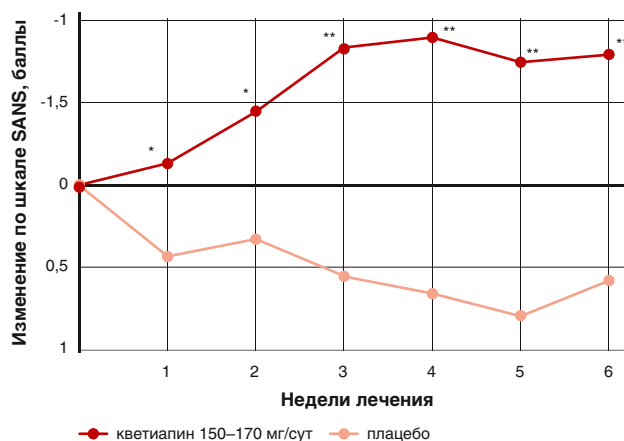
веществом, так и его активным метаболитом — норкветиапином [7, 20, 44].

Изучение эффективности кветиапина в острой фазе шизофрении проводилось по данным многочисленных, многоцентровых двойных слепых контролируемых плацебо исследований. По результатам одного из них, 16-недельного многоцентрового рандомизированного исследования в параллельных группах с применением кветиапина (600 мг/сут), оланзапина (15 мг/сут), рисперидона (5 мг/сут), уже по истечении 8 недель терапии фиксировалось улучшение суммы баллов по шкале оценки позитивных и негативных симптомов (PANSS) на 31, 25 и 21 % соответственно (рис. 7) [31].

Также доказана результативность кветиапина в отношении негативной симптоматики шизофрении. Данные метаанализа четырех рандомизированных клинических исследований (n = 953) свидетельствуют о том, что кветиапин достоверно эффективнее плацебо в отношении негативной симптоматики при указанном заболевании (улучшение по шкале оценки негативных симптомов (SANS) на 44,2 %) (рис. 8) [37].

Кроме этого, кветиапин влияет на восстановление когнитивного функционирования и качества жизни у пациентов с шизофренией. В проспективном двойном исследовании 86 пациентов были рандомизированы в две группы, получающие кветиапин и оланзапин (длительность терапии 12 месяцев). Сопоставление эффективности лечения в обеих группах продемонстрировало преимущества кветиапина в отношении когнитивного кластера шкалы PANSS, субшкал комплаентности и шкалы отношения пациентов к терапии (DAI), а также субъективной переносимости приема препарата. При этом выявлено достоверное улучшение показателей социального функционирования и качества жизни больных [40].

Отмечено достоверное улучшение показателей по четырем шкалам при изучении социального познания в двух группах пациентов с шизофренией, которые принимали оланзапин (n = 117) и кветиапин (n = 106) в 6-месячном двойном слепом рандомизированном исследовании. Позитивная динамика зарегистрирована как



**Рисунок 8. Эффективность кветиапина в отношении негативной симптоматики шизофрении**

Адаптировано согласно M. Riede et al. Quetiapine in the treatment of schizophrenia and related disorders // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2007. – V. 3, № 2. – P. 219–235.

Примечание: \*p < 0,05, \*\*p < 0,01 против плацебо.

при приеме кветиапина (средняя суточная доза — 455,8 ± 156,3 мг), так и оланзапина (средняя суточная доза — 15,6 ± 4,3 мг) [30].

Результаты исследований подтверждают также эффективность кветиапина как в виде монотерапии, так и в качестве дополнительного лечения при биполярном аффективном расстройстве (БАР). Так, в систематическом обзоре, посвященном эффективности и переносимости кветиапина в лечении пациентов с острой биполярной депрессией, при анализе 3 тыс. 488 больных (включая детей и подростков) установлено, что достоверные изменения по шкале депрессии получены в группе, которая принимала кветиапин, в отличие от группы плацебо, где изменения были менее выраженными и статистически незначимыми.

Начиная с первой недели, позитивные изменения фиксировались по шкалам общего клинического впечатления (CGI), качества жизни, качества сна, тревоги и социального функционирования [7, 22, 36, 46].

В процессе изучения было установлено, что кветиапин в целом хорошо переносится больными. Большинство исследований не подтверждают изменения массы тела пациентов, хотя в клинической практике такие побочные явления встречаются. Помимо того, не были отмечены и какие-либо экстрапирамидные или антихолинергические побочные эффекты [26].

Таким образом, восстановление социального функционирования у пациентов с психозами требует применения АП, позволяющих эффективно воздействовать не только на позитивные и негативные симптомы, но и когнитивные функции, и социальное функционирование. Учитывая длительность терапии АП, огромное значение при выборе указанных средств имеет их переносимость.

Результаты метаанализов свидетельствуют о перспективности применения кветиапина в качестве препарата первого выбора для эффективного лечения и реабилитации больных шизофренией и другими психозами.

Список литературы находится в редакции.

