На правах рукописи

ОЛЕНЕВА Екатерина Валериевна

КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЭСТ И АТИПИЧНЫХ АНТИПСИХОТИКОВ ДИБЕНЗОДИАЗЕПИНОВОГО РЯДА ПРИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ШИЗОФРЕНИИ

14.01.06 – психиатрия (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2010

Работа выполнена в отделе терапии психических заболеваний Федерального государственного учреждения «Московский научно-исследовательский институт психиатрии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор **Мосолов Сергей Николаевич**

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, профессор **Войцех Владимир Федорович**
доктор медицинских наук **Колюцкая Елена Владимировна**

Ведущая организация: Московская медицинская академия им.И.М.Сеченова

Защита состоится «__» _____ 2010г. в 14 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.044.01 при Федеральном государственном учреждении «Московский научно-исследовательский институт психиатрии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 107076, г.Москва, ул.Потешная, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава».

Автореферат разослан «___» _____ 2010г.

Ученый секретарь Диссертационного совета,
доктор медицинских наук Т.В.Довженко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Актуальность данного исследования, в первую очередь, определяется неисчерпаемостью проблемы преодоления терапевтической резистентности, в частности, при шизофрении. Несмотря на изменение границ самого понятия терапевтической резистентности, появление новых антипсихотических препаратов, разработку специальных методик, призванных воздействовать на резистентность, количество больных, не реагирующих на медикаментозное лечение, остается постоянным (Мосолов С.Н., 2002; Kane J., 1988; Conley R., 1997).

Современные алгоритмы фармакотерапии резистентных психозов, разрабатываемые на основании систематизированных анализов контролируемых исследований и консенсусных решений, предлагают две терапевтические стратегии.

В первую очередь, это лечение антипсихотиками с ожидаемым воздействием на резистентность. Другой стратегией является усиление эффекта антипсихотической терапии (использование комбинаций нейролептиков, назначение высоких дозировок, метод «зигзага» и т.д.), либо применение так называемой «аугментации» или «наслаивания» (комбинирование нейролептиков с препаратами других групп).

Еще одним терапевтическим направлением при резистентной шизофрении является применение нелекарственных методов, имеющих особые традиции в отечественной психиатрии.

Нелекарственные методы включают «шоковые методы» и специальные методики, способные изменять реактивность организма и усиливать терапевтический ответ (гемосорбция, плазмаферез).

Так называемые "шоковые методы" (инсулинокоматозная и электросудорожная терапия) имеют более давнюю историю применения при резистентной шизофрении. Изначально, теоретическим обоснованием применения ЭСТ при шизофрении была известная концепция об антагонистическом влиянии эпилептических припадков на психотическую симптоматику и в целом на прогредиентность течения шизофрении. Однако, оказалось, что эффективность

ЭСТ как монотерапии при резистентной шизофрении невысока - эффект достигался у 5-10% резистентных больных (Morrison D., 1996). В настоящее время ЭСТ не рассматривается как метод, применяемый при лечении резистентной шизофрении. В качестве отдельных показаний к применению ЭСТ при шизофрении являются тяжелая депрессия и кататоническая симптоматика.

"Золотым стандартом" противорезистентного антипсихотика является клозапин. По данным разных авторов, клозапин эффективен примерно у трети резистентных больных шизофренией (Kane J. et al., 1988; Breier A., 1993; Marder S., Schooler N. et al. 1995; Conley R., 1998).

Однако очевидны определенные ограничения применения клозапина в высоких дозах и длительными курсами, в первую очередь из-за риска возникновения агранулоцитоза и гранулоцитопении, метаболических нарушений, а также появления спонтанной судорожной активности и изменений на ЭКГ.

Сходство химической структуры, а также близкий спектр нейрохимической активности клозапина и оланзапина позволяют предположить их сходные терапевтические возможности в качестве антипсихотиков с противорезистентной активностью. К настоящему времени противорезистентная активность оланзапина, применяемого в виде монотерапии, показана во многих исследованиях (Мосолов С.Н., Наливкина Е.А, 2002; Зеленина Е.А., 2002; Chouinard G. et al., 1993; Smith R. et al., 1996; Breier A., 1999; Volavka J. et al., 2004, и др.).

С начала 90-х годов в литературе наблюдается определенный интерес к комбинированной терапии нейролептиками и ЭСТ, в частности комбинированного применения ЭСТ и клозапина (Fink M., 1990; Meltzer H.Y., 1990). Предполагается, что при их комбинировании происходит взаимное потенцирование терапевтического эффекта, о чем косвенно свидетельствуют некоторые общие механизмы действия, выявляемые в нейрофизиологических исследованиях (Fink M., 2000). Близкий спектр нейрохимической активности клозапина и оланзапина гипотетически предполагает их сходные терапевтические возможности в качестве антипсихотиков с противорезистентной активностью, причем применение оланзапина представляется предпочтительным в плане безопасности проводимой терапии. Анализ литературы показывает, что данные специальных исследований по применению терапии клозапин-ЭСТ достаточно противоречивы, в имеющихся

публикациях описывается применение данной методики на крайне малых группах больных, а также отдельные клинические наблюдения (Benatov R. et al., 1996; Lurie S., 1996; Petrides G., Sharif Z., 1998; Chanpattana W. et al., 1999; James D., Gray N., 1999; Chanpattana W., 2000; Mendelowitz A., 2000; Kupchik M. et al., 2000). Исследований, посвященных комбинированному применению ЭСТ и оланзапина, не проводилось.

Цель и задачи исследования

Целью исследования являлась оценка клинической эффективности и переносимости комбинированной терапии оланзапином и ЭСТ и клозапином и ЭСТ при резистентной шизофрении.

В задачи исследования входило:

1. Отработка методики комбинированной терапии оланзапин-ЭСТ и клозапин-ЭСТ у больных шизофренией, резистентных к психофармакотерапии.

2. Сравнительная оценка эффективности и анализ безопасности комбинированной оланзапин-ЭСТ и клозапин-ЭСТ терапии у больных резистентной шизофренией.

3. Разработка дифференцированных показаний к применению комбинированной оланзапин-ЭСТ и клозапин-ЭСТ терапии при резистентной шизофрении.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка эффективности комбинированной терапии клозапин-ЭСТ и оланзапин-ЭСТ у тяжелого контингента резистентных к терапии больных шизофренией на основании клинико-психопатологических закономерностей его биологического воздействия. Отработана и успешно применена на практике методика использования комбинированной терапии клозапин-ЭСТ и оланзапин-ЭСТ в преодолении терапевтической резистентности больных шизофренией. Установлено, что совместное применение атипичных антипсихотиков (клозапина и оланзапина) и ЭСТ способствует более быстрому достижению более выраженного эффекта в случаях терапевтически резистентной шизофрении. В ходе проведенного исследования были определены показания к присоединению ЭСТ к терапии атипичным антипсихотиком, а также предикторы эффективности комбинированной терапии. Было выявлено, что присоединение

ЭСТ к терапии клозапином и оланзапином способствует редукции негативной и кататонической симптоматики, а также эффективно воздействует на расстройства аффективного круга. На основе кластерного анализа симптомов PANSS была создана оригинальная трехфакторная модель симптоматики резистентной шизофрении.

Практическая значимость

Практическая значимость определяется терапевтической направленностью работы и задействованностью в исследовании специфического контингента больных шизофренией – в том числе с ранним началом, страдающих различными формами ядерной шизофрении, с тяжелым течением и крайней малокурабельностью. Был разработан способ терапевтического воздействия, повышающего эффективность лечения больных шизофренией, приводящего к преодолению терапевтической резистентности и увеличению чувствительности к психофармакотерапии. Проведенное исследование позволило разработать систему дифференцированного применения комбинированной терапии клозапин-ЭСТ и оланзапин-ЭСТ в зависимости от преобладающего в клинической картине заболевания синдрома. Результаты исследования могут быть использованы в качестве практических рекомендаций по применению комбинированной терапии клозапин-ЭСТ и оланзапин-ЭСТ в психиатрической практике.

Внедрение результатов работы

Результаты работы внедрены в практическую деятельность Федерального государственного учреждения «Московский научно-исследовательский институт психиатрии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» и Психиатрической клинической больницы №4 им.П.Б.Ганнушкина г.Москвы.

Апробация диссертации

Диссертация апробирована на заседании Проблемной комиссии «Терапия психических заболеваний» ФГУ «МНИИП Росздрава», протокол от 16 июня 2009г. Материалы диссертации доложены на 9 конференциях. По материалам диссертации опубликовано 15 работ, получено 2 патентных свидетельства.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов. Работа содержит 21 таблицу, 16 рисунков, иллюстрирована 4 клиническими наблюдениями. Библиографический список представлен 183 источниками, из которых 115 на иностранных языках.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение комбинированной терапии клозапин-ЭСТ и оланзапин-ЭСТ способствует достижению более выраженного эффекта в более короткие сроки по сравнению с монотерапией антипсихотиками, при этом присоединение к терапии атипичными антипсихотиками ЭСТ не отражается на безопасности лечения.
2. Отработана методика комбинированной терапии оланзапин-ЭСТ и клозапин-ЭСТ у больных шизофренией, резистентных к психофармакотерапии с учетом преобладающего в клинической картине синдрома. Целесообразно проведение минимально необходимого количества сеансов (4-12) через достаточные промежутки времени, 2 раза в неделю.
3. Применение комбинированной терапии клозапин - ЭСТ и оланзапин-ЭСТ приводит к углублению антинегативного действия антипсихотиков.
4. Применение комбинированной терапии клозапин-ЭСТ и оланзапин-ЭСТ при различных синдромах в рамках терапевтически резистентной шизофрении имеет свои клинико-динамические закономерности, что позволяет сформулировать рекомендации по дифференцированному применению указанных методик на практике. Использование комбинированной терапии оправдано в случаях преобладания кататонической и дефицитарной симптоматики, а также депрессии в клинической картине заболевания. Степень воздействия на симптоматику продуктивного или негативного спектра зависит от продолжительности курса комбинированной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с основной целью, в исследование включались больные шизофренией, резистентные к адекватной антипсихотической фармакотерапии, находившиеся на лечении в отделениях психиатрической больницы № 4, а также отделении интенсивной терапии МНИИП Росздрава.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Диагноз шизофрении по МКБ 10.
2. Резистентность к проводимой ранее нейролептической терапии, под которой подразумевалось отсутствие терапевтического ответа на последовательно проводившееся лечение двумя антипсихотиками различных химических классов. При этом суточные дозы препаратов должны были быть не ниже 700 мг/сут аминазинового эквивалента, а продолжительность курса терапии составлять не менее 6 недель каждым препаратом.
3. Суммарная выраженность симптоматики на момент включения - не менее 60 баллов по шкале PANNS.
4. Оценка по шкале Глобального Клинического впечатления (CGI) - не менее 4 баллов.
5. Отсутствие противопоказаний к ЭСТ и лечению клозапином.

После проведения скрининга и получения информированного согласия пациенты рандомизированно распределялись в 4 терапевтические группы: монотерапии оланзапином или клозапином и комбинированной клозапином с ЭСТ и оланзапином с ЭСТ. Распределение пациентов проводилось по методу простой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел. Исследование являлось сравнительным, открытым, по дизайну параллельных групп. В течение первых 7 дней производилась замена ранее проводившегося лечения на исследуемый препарат. В случаях, если перед включением проводилась терапия дюрантными нейролептиками, препараты назначались не ранее 30 дней после последней инъекции. Продолжительность периода активной терапии составила 10 недель. Оланзапин и клозапин назначались в адекватных терапевтических дозах с учетом индивидуальной переносимости: оланзапин - в диапазоне 10-20 мг, клозапин - 200-900 мг в сутки. Суточные дозы исследуемых препаратов в группах комбинированной терапии во время всего курса оставались неизменными. В группах комбинированной терапии пациентам проводился курс из 8-18 сеансов ЭСТ с билатеральным наложением электродов (2 сеанса в неделю). Процедуры ЭСТ проводились на аппарате ЭЛИКОН-01 под общей анестезией. В качестве анестетика использовался дeприван (пропофол) в дозах от 100 до 140 мг, при этом доза депривана рассчитывалась индивидуально анестезиологом. С целью

осуществления контроля судорожной активности после введения в наркоз на плечо больного накладывалась манжета и внутривенно в контралатеральную конечность вводился миорелаксант. В качестве миорелаксанта использовался листенон (хлорид сукаметона), в стандартной дозировке 100 мг. После наступления миорелаксации дыхание пациента осуществлялось при помощи аппарата ИВЛ. Во время всей процедуры осуществлялся мониторинг артериального давления, пульса и уровня сатурации.

Оценка выраженности симптоматики производилась на скрининге, в конце 1-й, 2-й, 4-й, 6-й,8-й и 10-й недели терапии по шкалам PANSS, CGI и MOSES (Monitoring Of Side Effects Scale, Kalachnik J.E. 1988). Основным критерием эффективности являлась редукция симптоматики по шкале PANSS более 20% от исходного уровня.

Всего в исследование были включены 92 больных шизофренией. В большинстве случаев пациенты выбывали из исследования из-за развития побочных эффектов антипсихотиков в первые дни приема терапии. Если длительность приема терапии на момент исключения была меньше 1-й недели, данные по этим пациентам не включались в анализ исследования (таким образом выбыли 12 больных). Показатели состояния больных, выбывших из исследования на более поздних этапах, обрабатывались методом LOCF (перенос последнего наблюдения). В окончательный анализ настоящего исследования вошли данные по 80 больным, из них 21 пациент входил в группу клозапина, 21 пациент - в группу оланзапина, 19 пациентов - в группу клозапин + ЭСТ, 19 - в группу оланзапин + ЭСТ.

Диагноз шизофрении был выставлен в соответствии с критериями МКБ-10, подавляющее большинство пациентов (67) страдали параноидной шизофренией (F 20.0), у 7 больных был выставлен диагноз простой формы (F 20.6), у 2 - гебефренной (F 20.1), у 2 -кататонической (F 20.2), и у 2 - недифференцированной (F 20.3).

Средний возраст составил 32,2±11,6 лет. По полу пациенты распределились следующим образом: 44 мужчин и 36 женщин. Длительность заболевания варьировалась от 3 до 20 лет (в среднем - 10,5±4,85 лет). Как правило, заболевание имело непрерывное течение (49 случаев), в 15 случаях наблюдалось эпизодическое

течение с развитием дефекта, в 16 - эпизодическое со стабильным дефектом (по МКБ-10). В зависимости от длительности заболевания, все больные получали ранее нейролептическую терапию той или иной продолжительности, 73 пациента (91,25%) лечились классическими нейролептиками, 30 больных (37,5%) ранее получали атипичные нейролептики, у 43 пациентов (54%) лечение проводилось дюрантными формами традиционных нейролептиков.

В целом группы были сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам.

Обработка полученных данных проводилась в соответствии с общепринятыми в медицине методами одномерной и многомерной статистики. Межгрупповые статистические различия для количественных признаков, выраженных в абсолютных значениях, рассчитывались по ординарному t-критерию Стьюдента, для относительных величин - по критерию F (Фишера); для качественных признаков - по коэффициенту сопряженности $\chi 2$ или по критерию U (Манна-Уитни). Для поиска предикторов терапевтической эффективности монотерапии и комбинированной терапии были проведены корреляционный и множественный регрессионный анализы. С целью проверки возможности применения полученного уравнения при прогнозировании эффективности терапии при резистентной шизофрении, были набраны две проверочные группы, в каждую из которых вошли 10 резистентных к фармакотерапии больных шизофренией, удовлетворяющих критериям включения в исследование и не имеющих значимых клинико-демографических различий с основной группой монотерапии. По данным пациентов этих групп был проведен корреляционный анализ между прогнозируемым и фактическим результатом.

Обработка данных происходила с использованием программ BIOSTAT ("программа БИОСТАТИСТИКА для WINDOWS и DOS IBM-PC") и Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

К моменту окончания исследования (10 неделя) во всех терапевтических группах была достигнута достоверная редукция среднего балла по PANSS, что позволило сделать вывод об эффективности всех рассматриваемых способов преодоления резистентности.

К 10-й неделе терапии редукция по PANSS>20% была достигнута у 67% больных в группе оланзапина, 57% - в группе клозапина, 74% в группе комбинированной оланзапин+ЭСТ терапии и 67% больных в группе клозапин+ЭСТ терапии. Различия между группами не достигали уровня статистической достоверности. При использовании в качестве критерия эффективности редукции по PANSS>30%, в группах комбинированной терапии более выраженный эффект был достигнут у большего числа пациентов (в группе клозапина определилось 14,2% респондеров, оланзапина - 19,04%, клозапин+ЭСТ - 52,6%, оланзапин+ЭСТ - 57,8%, $p<0,05$). Это соотношение сохраняется и при анализе числа пациентов, у которых редукция симптоматики по PANSS была равна или превысила 50% от исходной - 0% в группе клозапина, 21% - в группе клозапин-ЭСТ, 9,5 % - в группе оланзапина и 26,31% в группе оланзапин-ЭСТ ($p<0,001$). Кроме того, 1 пациент в группе клозапина, 4 пациента в группе клозапин-ЭСТ, 3 пациента в группе оланзапина и 5 пациентов в группе оланзапин-ЭСТ на момент окончания исследования достигли уровня симптоматической ремиссии по критериям Andreasen N. (Andreasen N. et al, 2005). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что присоединение ЭСТ к терапии оланзапином или клозапином способствует усилению терапевтического эффекта.

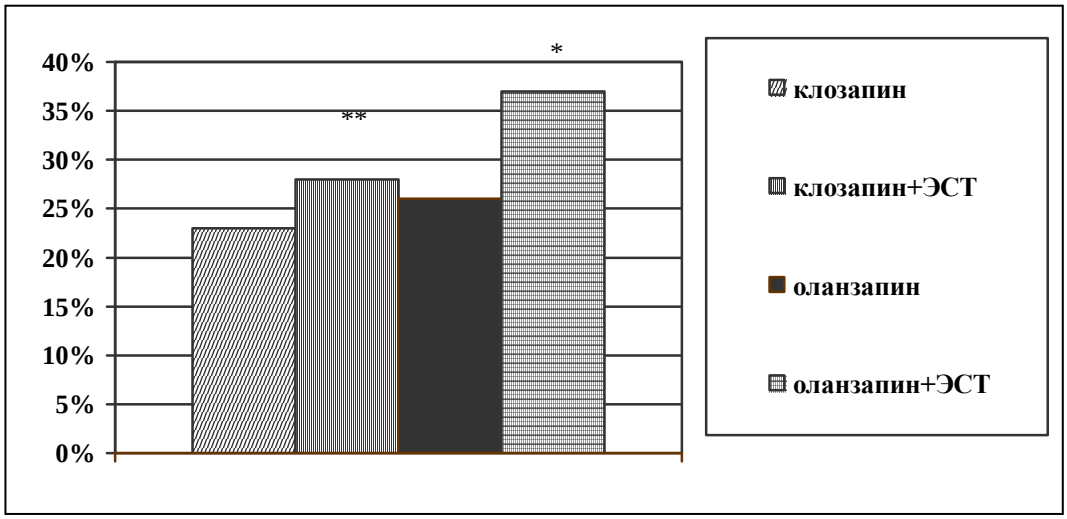
Первые респондеры определились уже на первой неделе терапии во всех группах, исключая клозапин. В дальнейшем прирост числа респондеров происходил более интенсивно в группе комбинированной терапии, и лишь к 10-й неделе разрыв между группами немного сократился.

Во всех группах уже на первой неделе терапии наблюдалось достоверное уменьшение общего балла по PANSS по сравнению с фоном (в группе клозапина $p<0,05$, в группе клозапин-ЭСТ $p<0,01$, в остальных - $p<0,001$). Если между группами клозапина и клозапина-ЭСТ различие выявилось на первой неделе ($p<0,05$), то между группами оланзапина и оланзапин-ЭСТ различие приобрело достоверность лишь к 6-й неделе ($p<0,05$). В целом, эффект в группах комбинированной терапии нарастал быстрее и был более выраженным, не достигая, впрочем, уровня критической редукции. На момент окончания терапии (10 неделя) были получены следующие данные по PANSS: в группе клозапина

редукция составила 25,7%, клозапин-ЭСТ - 28,26% (p<0,05), в группе оланзапина - 26,3%, оланзапин-ЭСТ - 37,6 (p<0,01) (рис. 1).

В той или иной мере редукции подвергались показатели всех подшкал шкалы PANSS.

Рисунок 1. **Степень редукции общего балла по PANSS на момент окончания терапии**

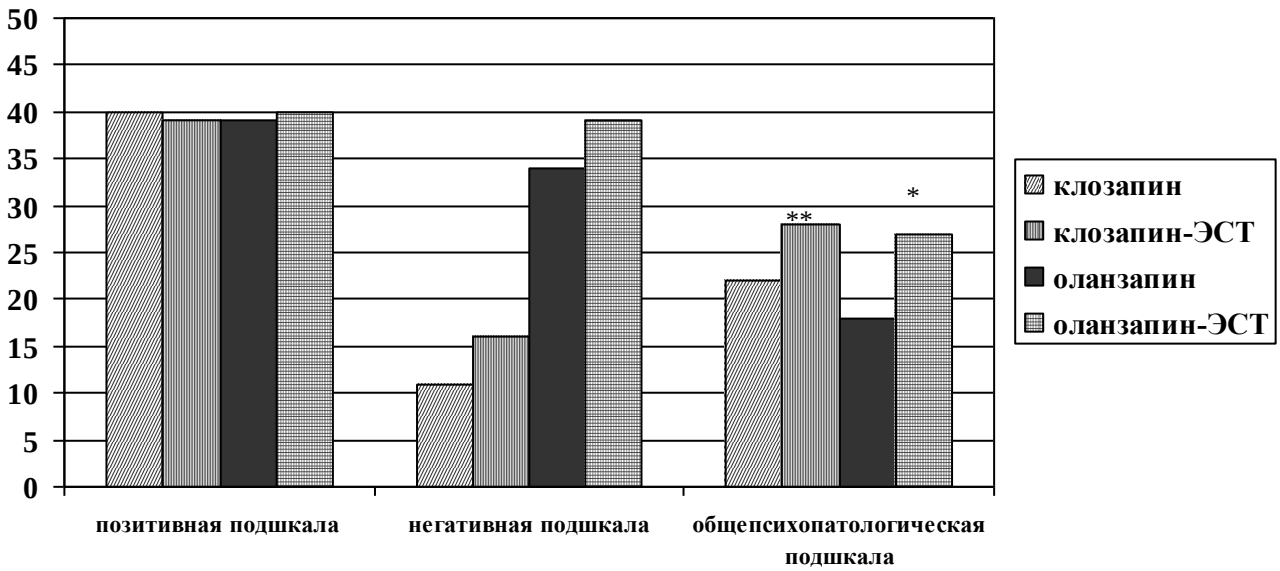


* - p<0,01 по сравнению с группой монотерапии;

** - p<0,05 по сравнению с группой монотерапии.

Обращает на себя внимание то, что присоединение к антипсихотической терапии ЭСТ не вызывает значимого увеличения степени редукции позитивной симптоматики, но позволяет проследить тенденцию к более выраженному уменьшению негативных проявлений и приводит к достоверной редукции симптоматики общепсихопатологической подшкалы (рис. 2)

Рисунок 2. **Степень редукции симптоматики по подшкалам PANSS в терапевтических группах**

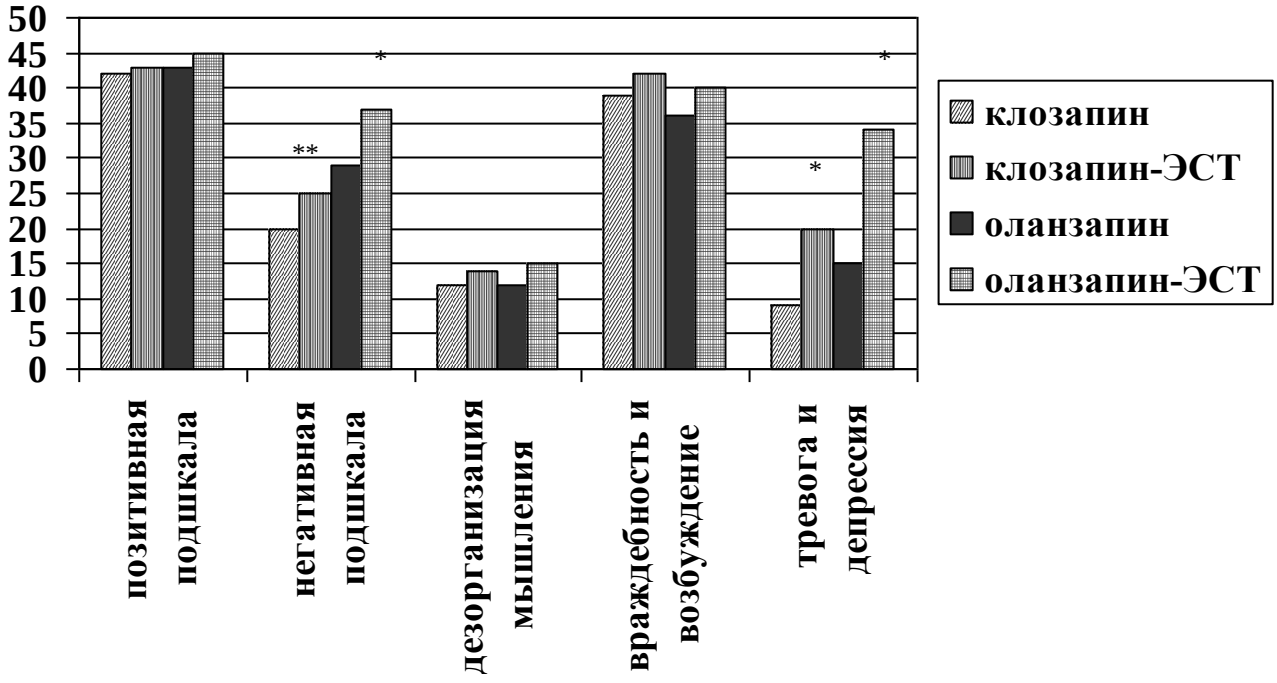


* - p<0,01 по сравнению с группой монотерапии;

** - p<0,05 по сравнению с группой монотерапии.

С целью возможной спецификации клинического эффекта ЭСТ при резистентной шизофрении в исследовании был проведен сравнительный анализ эффективности по пятифакторной модели PANSS (Lindenmayer et al, 1995) (рис. 3). Комбинированная терапия превосходила монотерапию в эффективности воздействия на "негативную симптоматику", а также "тревогу и депрессию", и не имела преимуществ по отношению к "продуктивной симптоматике". Симптоматика "враждебности и возбуждения" и "дезорганизации мышления" подверглась большей редукции в группах комбинированной терапии, но различия не достигали уровня статистической значимости. Таким образом, из симптомов общепатологической подшкалы трехфакторной PANSS, по всей видимости, наиболее чувствительной к комбинированной терапии является депрессия, и она же определяет появление различий степени редукции в группах моно- и комбинированной терапии по этой подшкале.

Рисунок 3. **Степень редукции симптоматики по факторам в терапевтических группах (пятифакторная модель PANSS)**



** - $p<0,05$ по сравнению с группой монотерапии;

* - $p<0,01$ по сравнению с группой монотерапии.

Учитывая сопоставимость групп монотерапии и отсутствие значимых различий по эффективности между группами комбинированной терапии, был проведен анализ объединенной группы монотерапии (оланзапин + клозапин) в сравнении с объединенной группой комбинированной терапии (оланзапин-ЭСТ + клозапин-ЭСТ). Помимо повышения статистической мощности исследования, целью этого анализа являлось выявление прогностических факторов, влияющих на эффективность присоединения ЭСТ к клозапину и оланзапину.

Количество пациентов, у которых редукция по PANSS составила 20 и более процентов, было сопоставимо в обеих группах ($p=0,4$) - в группе монотерапии определилось 26 респондеров (62%), в группе комбинированной терапии – 27 (71%). Количество пациентов с редукцией симптоматики более 30 %, а также более 50% было достоверно больше в группе комбинированной терапии. Необходимо отметить, что достоверность различий при оценке количества пациентов с редукцией симптоматики более 30% была выше ($p<0,001$), нежели при оценке количества респондеров с редукцией более 50% ($p<0,01$)

Большую глубину эффекта в группе комбинированной терапии отражает также и степень редукции по PANSS. В группе монотерапии редукция составила 26%, в группе комбинированной терапии - 33%($p < 0,001$).

Объединение групп комбинированной терапии в одну не сказалось на статистической достоверности степени редукции показателей позитивной и общепатологической подшкал. Не было отмечено достоверного различия между группой комбинированной терапии и группой монотерапии по воздействию на симптоматику позитивной подшкалы ($p=0,69$), тогда как воздействие на симптоматику общепатологической подшкалы характеризовалось высокой степенью достоверности ($p<0,001$). Интересно, что межгрупповые различия по воздействию на негативную симптоматику, на примере отдельных групп терапии демонстрирующие лишь тенденцию к различию, после объединения групп приобрели характер различия значимого ($p=0,033$).

Оценка показателей пятифакторной шкалы PANSS показала, что значимые различия между группой монотерапии и группой комбинированной терапии были достигнуты при воздействии на негативную симптоматику ($p<0,001$), а также факторы «тревога и депрессия» ($p<0,001$) и «враждебность и возбуждение» ($p<0,05$). Значимых различий в степени редукции позитивной симптоматики и симптомов фактора «дезорганизация мышления» отмечено не было.

Таким образом, анализ пятифакторной модели подтвердил большую эффективность комбинированной терапии в отношении негативной симптоматики и симптомов депрессии, однако не вполне прояснил ситуацию с результативностью в отношении факторов «дезорганизация мышления» и «враждебность и возбуждение».

Учитывая неоднозначность результатов, полученных при анализе пятифакторной модели PANSS, была выдвинута гипотеза, что в рассматриваемой выборке резистентных больных симптомы PANSS объединяются в факторы, отличные от общепринятых. Кроме того, определенный интерес представляет выделение синдромальных клинических групп исследуемой выборки. Для ответа на эти вопросы был проведен кластерный анализ по методу К средних. Таким образом, было выделено 3 кластера.

- Кластер №1 - "притупление аффекта", "эмоциональная отстраненность", "трудности в общении", "пассивно- апатическая социальная отстраненность", "трудности в абстрактном мышлении", "недостаток спонтанности и плавности беседы", "стереотипность мышления", "соматическая озабоченность", "тревога", "чувство вины", "напряжение", "депрессия", "моторная заторможенность", "активный социальный уход".
- Кластер №2 - "манерность и поза", "некооперативность", "мысли с необычным содержанием", "дезориентация", "трудности концентрации внимания", "волевые нарушения", "недостаточный контроль импульсивности", "отрешенность от реальности".
- Кластер №3 - "бред", "концептуальную дезорганизация", "галлюцинаторное поведение", "возбуждение", "идеи величия", "подозрительность", "враждебность", "снижение рассудительности и осознания болезни".

Выделенные кластеры в известной мере представляют собой групповую классификацию больных шизофренией с терапевтической резистентностью, и примерно соответствуют следующим клиническим вариантам:

1. С преобладанием негативной и/или аффективной симптоматики.
2. С преобладанием кататоно-гебефренной симптоматики.
3. С преобладанием параноидной симптоматики (затяжные галлюцинаторно-бредовые состояния).

Главным отличием представленной групповой классификации от трехфакторной модели PANSS является выделение в отдельный кластер симптоматики, характеризующей полиморфизм клинических проявлений у больных раноначавшейся шизофренией, а также объединение негативной и депрессивной симптоматики в единую группу признаков. Выделение негативной и депрессивной симптоматики в один кластер, по всей видимости, иллюстрирует несовершенство PANSS как инструмента для дифференцировки подобных расстройств, так как формальный подход, обязательный при использовании этой шкалы, не позволяет дифференцировать схожую по проявлениям негативную и депрессивную симптоматику и не учитывает субъективные переживания больного. Это должно стать основой для более глубокого изучения проблемы с использованием специализированных чувствительных шкал (например, Calgary Depression Scale for Schizophrenia — CDSS; Addington J., Addington D. et al., 1993). Выделение кластера симптоматики, характеризующей раноначавшуюся шизофрению, говорит о том, что у больных резистентной шизофренией симптоматика общей дезорганизации имеет большее значение, чем при шизофрении в целом. Перечисленные кластеры вряд ли могут быть использованы для оценки всей совокупности случаев резистентной шизофрении, так как были выделены при рассмотрении небольшого числа клинических случаев. Однако сам факт их несовпадения с общепримениимыми трех- и пятифакторными моделями симптоматики шизофрении заставляет задуматься о необходимости более углубленного изучения симптоматологического профиля резистентной шизофрении в целом.

Говоря об эффективности комбинированной терапии относительно общепринятых клинических форм шизофрении, необходимо отметить, что

наилучший эффект применения комбинированной терапии был отмечен у больных с кататонической, гебефренной, недифференцированной и простой формами шизофрении. Эффективность присоединения ЭСТ к терапии клозапином и оланзапином в случаях параноидной шизофрении напрямую зависела от удельного веса в клинической картине депрессивной и негативной симптоматики, а также кататоно-гебефренных включений (в случаях раноначавшейся параноидной шизофрении). Четких закономерностей относительно эффективности комбинированной терапии при разных типах течения заболевания выявлено не было.

С целью выявления прогностической значимости отдельных клинических симптомов PANSS у больных резистентной шизофренией были проведены корреляционный и регрессионный анализы.

Построение корреляционной матрицы объединенной группы монотерапии выявило следующие закономерности. Отсутствуют значимые связи между достижением эффекта (то есть редукцией симптоматики по PANSS более 20%) и основными клинико-демографическими показателями, такими как возраст больных (как текущий, так и возраст начала заболевания), длительность течения заболевания, отягощенная наследственность и т.п.. По всей видимости, это объясняется сформированной резистентностью всей рассматриваемой выборки больных, что изначально сводит на нет влияние предиктивных связей подобного рода. Сопоставимость эффективности клозапина и оланзапина подтверждается отсутствием корреляции между достижением эффекта и методом терапии.

Выявлена положительная достоверная взаимосвязь эффекта (редукции симптоматики по PANSS более 20%) и единственного признака – возбуждение. Тогда как отрицательная достоверная корреляция с эффектом терапии выявлена при оценке взаимосвязи таких признаков, как притупление аффекта и депрессия Наличие положительной корреляции с возбуждением, по всей видимости, объясняется наличием выраженного седативного действия у обоих препаратов группы. Такой пункт шкалы PANSS, как возбуждение клинически тесно ассоциирован с кататоно-гебефренной симптоматикой, большая часть которой подвергается редукции под действием антипсихотиков с мощным глобальным антипсихотическим и седативным действием.

Наличие взаимосвязи с такими симптомами, как депрессия и притупление аффекта, вновь возвращает нас к вопросу о чувствительности PANSS к дифференцировке негативной и депрессивной симптоматики. Как уже было сказано, используемая шкала не дает возможности достоверно разграничить столь близкую по своим проявлениям симптоматику. Требуемый при заполнении PANSS формальный подход к оцениваемому симптому, невозможность трактовать то, что видишь, приводит к необходимости при наличии депрессивной симптоматики высоко оценивать такие пункты негативной подшкалы PANSS, как «притупленный аффект», «эмоциональная отстраненность», «трудности в общении», нередко – «пассивно-апатическая социальная отгороженность». То есть при оценке по PANSS возможно изолированное существование негативной симптоматики без симптомов депрессии, но невозможно наличие депрессии без негативной симптоматики.

Таким образом, получение отрицательной корреляции между достижением эффекта, депрессией и притуплением аффекта, по всей видимости, связано с малой выраженностью у рассматриваемых антипсихотиков антидепрессивного действия. Судить о наличии или отсутствии влияния на негативную симптоматику не представляется возможным.

Для более точной оценки параметров, влияющих на возможность ответа на монотерапию атипичными антипсихотиками, была использована модель пошаговой обратной множественной регрессии (Backward stepwise).

Всего в анализ было включено 42 пациента, получавших терапию клозапином и оланзапином. Были получены следующие значимые переменные: депрессия, притупление аффекта, возбуждение.

Уравнение множественной регрессии в этом случае выглядит следующим образом: Y= 0,618x (возбуждение) - 0,42x (притупление аффекта) - 0, 22 x (депрессия).

В целом данная модель показала предиктивные значения признаков в 79 % случаев и объяснила 59 % наблюдаемой дисперсии. Остальные переменные не достигли уровня статистической значимости. Значение F критерия для модели в целом было равно 11,02, статистическая значимость $p < 0,001$.

Результаты проверки полученного регрессионного уравнения на проверочной группе показали их достаточно высокую сопоставимость, корреляция между прогнозируемым и фактическим значением составила 0, 78 ($p<0,001$).

Построение корреляционной матрицы объединенной группы комбинированной терапии выявило следующие закономерности. Как и при оценке группы монотерапии, отсутствуют значимые связи между достижением эффекта (то есть редукцией симптоматики по PANSS более 20%) и основными клинико-демографическими показателями, а также достижением эффекта и применяемым препаратом.

Значимые положительные корреляции с достижением эффекта были достигнуты по следующим признакам, представленным пунктами шкалы PANSS: возбуждение, притупление аффекта, эмоциональная отгороженность, трудности в общении, манерность, депрессия, заторможенность. Другими словами, эффект присоединения ЭСТ был взаимосвязан с фоновыми проявлениями возбуждения, кататонии (манерность), депрессии или негативной симптоматики (притупление аффекта, эмоциональная отгороженность, трудности в общении). Таким образом, можно выделить три условных группы признаков, связанных с достижением эффекта при использовании комбинированной терапии (возбуждение является общим с группой монотерапии предиктором эффективности) – группа кататонических расстройств, группа симптомов депрессии и тесно переплетенная с ней группа негативных нарушений.

Необходимо отметить, что нарушения, в отношении которых выявлена эффективность комбинированной терапии, по всей видимости, имеют общие патогенетические корни. Предполагается, что и кататония, и депрессия, и негативная симптоматика ассоциированы со снижением уровня дофамина в различных структурах мозга, в отличие от продуктивных нарушений, связанных с гиперпродукцией дофамина (Carlsson A., 2001; Мосолов С.Н., 2006). Учитывая, что одним из основных возможных механизмов действия ЭСТ считается усиление дофаминергической передачи, становится понятной большая эффективность комбинированной терапии именно в отношении симптомов, при которых наблюдается дефицит дофамина. Эта гипотеза также не исключает эффективность ЭСТ при первичной негативной симптоматике.

По результатам обратной пошаговой множественной регрессии были получены следующие значимые переменные: эмоциональная отгороженность, манерность и возбуждение. Уравнение множественной регрессии в этом случае выглядит следующим образом: Y=0,521x (возбуждение) + 0,406x (эмоциональная отгороженность) + 0,326 x (манерность).

В целом данная модель показала предиктивные значения признаков в 69 % случаев и объяснила 44% наблюдаемой дисперсии. Остальные переменные не достигли уровня статистической значимости для прогноза.

Значение F критерия для модели в целом было равно 10,59, статистическая значимость p=0,000046.

Результаты проверки полученных регрессионных уравнений показали их высокую сопоставимость (коэффициент корреляции между прогнозируемым и фактическим значением - 0,75 ($p<0,05$)).

Таким образом, присоединение к терапии атипичным антипсихотиком ЭСТ оправдано при наличии в клинической картине терапевтически резистентного больного депрессивной, негативной или кататонической симптоматики.

ВЫВОДЫ

1. Комбинированная терапия ЭСТ с атипичными антипсихотиками (клозапином или оланзапином) в сравнении с монотерапией этими препаратами при терапевтически резистентной шизофрении позволяет добиться более глубокой редукции симптоматики у сопоставимого числа пациентов.
2. Использование комбинированной терапии приводит к более быстрому наступлению эффекта в случаях терапевтически резистентной шизофрении.
3. Наиболее результативным является применение комбинированной терапии у пациентов с преобладанием негативных, кататонических и депрессивных расстройств. Степень воздействия на продуктивную симптоматику комбинированной терапии сопоставима с эффективностью монотерапии атипичными антипсихотиками.
4. Выбор продолжительности курса ЭСТ при проведении комбинированной терапии должен осуществляться в зависимости от ведущей симптоматики.

а) проведение короткого курса (6-8 процедур) целесообразно при большом удельном весе депрессивных симптомов, а также для купирования продуктивных расстройств.

б) проведение длительного курса (до 12 процедур) оправдано при превалировании в клинической картине негативной симптоматики.

5. Выбор антипсихотика для комбинированной терапии определяется ведущим психопатологическим синдромом. Комбинированное применение ЭСТ и клозапина целесообразно в случаях высокого риска агрессии и аутоагрессии, а также выраженной степени тяжести психоза. При преобладании в клинической картине депрессивной и негативной симптоматики наиболее результативным является комбинирование ЭСТ и оланзапина.
6. Комбинированная терапия ЭСТ с атипичными антипсихотиками (клозапином или оланзапином) эффективна у больных с кататонической, гебефренной, недифференцированной и простой формой фармакорезистентной шизофрении.

Практические рекомендации

Результаты исследования позволят повысить эффективность лечения больных шизофренией, резистентных к психофармакотерапии, в том числе в случаях прогнозируемой низкой курабельности. Наиболее перспективным является применение комбинированной терапии ЭСТ и атипичных антипсихотиков дибензодиазепинового ряда у больных с кататонической, гебефренной, недифференцированной и простой формой фармакорезистентной шизофрении.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Комбинированное применение атипичных нейролептиков и ЭСТ при терапевтически резистентной шизофрении // XI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» Тезисы докладов. М., 2004, с.260 (в соавт. с Мосоловым С.Н., Цукарзи Э.Э.).
2. Исследование динамики ДГЭА - С у больных резистентной шизофренией при проведении курса ЭСТ // Материалы Всероссийской научно-практической конференции памяти профессора А.И.Белкина, Москва, 2004, с.67 (в соавт. с Шиховым С.Н., Цукарзи Э.Э.).

3. Комбинированное применение оланзапина и электросудорожной терапии при резистентной шизофрении // XII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» Тезисы докладов. М., 2005, с.495 (в соавт. с Мосоловым С.Н., Цукарзи Э.Э.).
4. Combined olanzapine - ECT therapy for resistant schizophrenia. //European Neuropsychopharmacology, 2005, vol.15, suppl.2, №4, p.131 (coautors: Mosolov S., Tsukarzi E.).
5. Комбинированное применение ЭСТ и атипичных антипсихотиков при терапевтически резистентной шизофрении // XIV Съезд психиатров России (материалы съезда), М., 2005, с.281 (в соавт. с Мосоловым С.Н., Цукарзи Э.Э.).
6. **Способ оценки эффективности комбинированного лечения атипичными нейролептическими средствами и электросудорожной терапией шизофрении (соавт. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э.). – Патент на изобретение № №2256181. Опубликовано: 10.07.05. , Бюл. № 19.**
7. **Способ лечения негативных расстройств при шизофрении (соавт. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э.). – Патент на изобретение № 2266120. Опубликовано: 20.12.05, Бюл. №35.**
8. Комбинированное применение ЭСТ и атипичных антипсихотиков при терапевтически резистентной шизофрении // Материалы Российской конференции «Современные принципы терапии и реабилитации психически больных», М., 2006, с.54 (в соавт. с Мосоловым С.Н., Цукарзи Э.Э.).
9. Комбинированное применение ЭСТ и атипичных антипсихотиков при терапевтически резистентной шизофрении: сравнительная оценка эффективности // Материалы Российской конференции «Взаимодействие науки и практики в современной психиатрии», М., 2007, с.390 (в соавт. с Мосоловым С.Н., Цукарзи Э.Э.).
10. Комбинированное применение ЭСТ и атипичных антипсихотиков у больных шизофренией, резистентных к терапии. ("Социальная и клиническая психиатрия", 2007, выпуск 4 , с.28-33) (в соавт. с Мосоловым С.Н., Цукарзи Э.Э.).

11. Combined olanzapine - ECT therapy for resistant schizophrenia // The International Journal of Neuropsychopharmacology m., 2008, vol.11, suppl.1, p.151 (coautors: Mosolov S., Tsukarzi E.).
12. Кластерный анализ симптоматики терапевтически резистентной шизофрении // Материалы общероссийской конференции / Реализация подпрограммы «Психические расстройства» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально – значимыми заболеваниями (2007-2011 гг.)», Москва, 2008, с.424-425 (в соавт. с Мосоловым С.Н., Цукарзи Э.Э.).
13. Терапевтическая резистентность при психиатрии // Проблемы и перспективы развития стационарной психиатрической помощи, С-П, 2009, т.1, с.449-456 (в соавт. с Мосоловым С.Н., Цукарзи Э.Э.).
14. **Прогноз эффективности применения ЭСТ у резистентных к фармакотерапии больных шизофренией и некоторые методологические сложности использования шкалы PANSS // Журнал Обозрение психиатрии и медицинской психологии им.В.М. Бехтерева, 2009, №4, с.42-46. (в соавт. с Мосоловым С.Н., Цукарзи Э.Э.).**
15. Прогностические факторы, влияющие на эффективность присоединения ЭСТ к клозапину и оланзапину у резистентных к фармакотерапии больных шизофренией // Материалы Российской конференции «Взаимодействие специалистов в оказании помощи при психических расстройствах», М., 2009, с.284 (в соавт. с Мосоловым С.Н., Цукарзи Э.Э.).