Влияние побочных эффектов и осложнений вызываемых атипичными нейролептиками на эффективность терапии у больных шизофренией

К.м.н. Д.С. ДАНИЛОВ

Effect of side-effects and complications caused by atypical neuroleptics on the effectiveness of therapy in patients with schizophrenia

D.S. DANILOV

Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова; кафедра психиатрии и медицинской психологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Обследовали 434 больных, которым проводилась купирующая терапия клозапином, рисперидоном, оланзапином, кветиапином или типичными нейролептиками. Выделены основные виды нежелательных явлений (побочных эффектов и осложнений), влияющих на эффективность лечения каждым из нейролептиков. Установили, что снижение эффективности может быть связано с необходимостью пересмотра схемы лечения по жизненным показаниям, этическим соображениями, из-за необходимости поддержания терапевтического сотрудничества или из-за негативного отношения к терапии родных. Полученные данные свидетельствуют о различном значении побочных эффектов для эффективности лечения при применении рассмотренных атипичных антипсихотических средств и типичных нейролептиков.

Ключевые слова: *шизофрения, лечение, антипсихотические средства, типичные и атипичные нейролептики, побочные эффекты, осложнения.*

434 patients were treated with clozapine, risperidone, olanzapine, quetiapine or typical neuroleptics. Main types of undesirable effects (side-effects and complications) that affected the effectiveness of treatment were singled out. It has been shown that the reduction of effectiveness may lead to the revision of treatment plan on life-saving indications or due to ethical considerations, the maintenance of therapeutic collaboration or the negative attitude of relatives to treatment. The data obtained suggest a different effect of side-effects on the effectiveness of treatment with atypical and typical antipsychotic drugs.

Key words: *schizophrenia, treatment, antipsychotic drugs, typical and atypical neuroleptics, side-effects, complications.*

Хорошо известно, что нейролептическая терапия сопровождается развитием побочных эффектов и осложнений со стороны различных систем организма. Многочисленные исследования посвящены их описанию, оценке риска, изучению механизмов развития и разработке методов коррекции. Некоторые осложнения, которые развиваются остро вследствие повышенной индивидуальной чувствительности (злокачественный нейролептический синдром, агранулоцитоз, пируэтная тахикардия, миокардит и др.), представляют угрозу для здоровья и жизни больных [8, 9, 15, 18, 26]. Побочные эффекты играют роль в развитии хронических соматических заболеваний [3, 4, 19, 20, 24]. Нежелательные явления вызывают у больных субъективный дискомфорт, приводящий к нарушению режима терапии [5—7, 23, 25]. Перечисленные нарушения могут значительно снижать эффективность лечения. Однако этот вопрос изучен мало.

Целью настоящего исследования была попытка оценки значения нежелательных явлений, развивающихся при применении клозапина, рисперидона, оланзапина и кветиапина для эффективности купирующей терапии шизофрении.

Задачи исследования были следующие: 1) оценить частоту и тяжесть нежелательных явлений при купирующей терапии шизофрении и сопоставить полученные результаты с данными литературы; 2) провести анализ механизмов взаимосвязи между переносимостью и эффективностью купирующей терапии шизофрении; 3) определить основные виды нежелательных явлений, снижающих эффективность купирующей терапии шизофрении; 4) определить особенности психического состояния больных, при которых снижение эффективности купирующей терапии из-за ее плохой переносимости наиболее вероятно; 5) сравнить значение побочных эффектов и осложнений в ограничении возможности проведения эффективного лечения при терапии различными атипичными нейролептиками; 6) на основании анализа полученных данных предложить классификацию побочных эффектов и осложнений, снижающих эффективность купирующей терапии шизофрении.

При изучении поставленного в исследовании вопроса мы подробно не останавливались на определении частоты и анализе динамики побочных эффектов антипсихотической терапии, поскольку эти данные подробно представлены в литературе [5, 11, 13, 16, 17, 22].

© Д.С. Данилов, 2010

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2010;110:3:48

e-mail: clinica2001@inbox.ru

Материал и методы

Обследовали 434 больных шизофренией, протекающей с преобладанием продуктивной симптоматики в состоянии обострения или острых приступов заболевания.

Больные были разделены на 5 групп в зависимости от атипичного нейролептика, которым проводилось лечение: клозапином (1-я группа), рисперидоном (2-я группа), оланзапином (3-я группа) или кветиапином (4-я группа), а при параноидной шизофрении — также высокопотентными типичными антипсихотическими средствами (5-я группа). Их характеристика представлена в табл. 1.

Купирующая терапия обычно проводилась в стационаре. В некоторых случаях (начальные проявления острых психозов, подострые состояния, «стертые» обострения непрерывной параноидной шизофрении, обострения вялотекущей формы) лечение могло проводиться амбулаторно. Дозы нейролептиков подбирались индивидуально с учетом тяжести состояния и ее динамики. Длительность наблюдения при шизофрении, протекающей в форме приступов, и вялотекущей — составила 10 нед (2,5 мес), при параноидной — 12 нед (3 мес).

Нежелательные явления (побочные эффекты, осложнения), развивающиеся в процессе терапии оценивались клинически и при необходимости их тяжесть оценивалась по шкале UKU [12, 21]. Исследовали клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ. При необходимости применяли другие лабораторные и инструментальные методы обследования. Проводили анализ влияния нежелательных явлений на эффективность лечебного процесса. Оценивали риск для здоровья (жизни) больных, учитывали количество больных, у которых побочные эффекты и осложнения стали причиной изменения схемы лечения (врачом или самим пациентом) с потерей его эффективности.

Статистический анализ полученных данных проводили при помощи методов параметрической и непараметрической статистики (расчет 95% доверительного интервала для средних значений, вычисление величины «*p*» по методам «χ^2», «χ^2» с поправкой Йетса или двустороннему точному критерию Фишера).

Результаты

Частота основных нежелательных явлений при лечении клозапином, рисперидоном, оланзапином, кветиапином и типичными нейролептиками, выявленная в настоящем исследовании, представлена в табл. 2. Она соответствовала полученным ранее результатам. Ни у одного больного при оценке по шкале UKU не наблюдалось побочных эффектов «тяжелой степени» (3 балла) длительностью более 10 дней. Это было связано со своевременной коррекцией терапии (изменение дозы нейролептика, назначение корректоров).

Основное внимание в настоящем исследовании было сосредоточено на изучении влияния развивающихся в процессе терапии нежелательных явлений на ее эффективность. Как показал анализ изученного материала, побочные эффекты и осложнения могли значительно снижать эффективность лечебного процесса из-за необходимости пересмотра схемы лечения. Во-первых, некоторые нежелательные явления представляли определенного рода угрозу для соматического состояния больных. В этих случаях пересматривать схему лечения приходилось по «жизненным показаниям». Во-вторых, при развитии побочных эффектов больные могли испытывать в той или иной степени дискомфорт, ухудшающий их общее состо-

Таблица 1. **Характеристика групп больных с разными формами шизофрении и проводимой терапии**

Характеристика	1-я группа клозапин	2-я группа рисперидон	3-я группа оланзапин	4-я группа кветиапин	5-я группа типичные нейролептики
			Непрерывная параноидная шизофрения:		
Число больных	33	32	31	30	31
Возраст, годы	38,5±3,1[1]	38,4±2,9	39,0±3,8	37,0±3,0	37,2±3,3
Длительность болезни, годы	8,4±2,8	8,0±3,3	8,9±3,0	8,0±2,9	8,2±2,8
PANSS positive, баллы	29,6±2,1	29,0±2,2	28,7±2,1	27,4±2,0	29,0±2,1
PANSS global, баллы	50,9±2,6	49,9±2,7	50,2±2,5	48,9±2,7	50,0±2,6
Средние дозы нейролептиков, мг/сут	280,6	5,7	23,3	480,3	галоперидол 20,5 мг/сут; трифлуоперазин 21,7 мг/сут, флуфеназин-депо 50 мг/2нед, зуклопентиксол 54,2 мг/сут
			Шубообразная и реккурентная шизофрения:		
Число больных	38	37	35	35	—
Возраст, годы	31,8±2,7	29,5±3,3	30,6±3,0	32,5±2,9	—
Длительность болезни, годы	7,8±2,4	6,9±2,7	8,0±2,2	7,2±2,4	—
PANSS positive, баллы	25,8±2,2	27,1±2,1	26,4±1,8	25,1±2,2	—
Средние дозы нейролептиков, мг/сут	349,3	6,1	25,6	490	—
			Вялотекущая шизофрения:		
Число больных	35	35	31	31	—
Возраст, годы	32,8±3,0	33,9±3,5	34,8±3,9	32,9±3,0	—
Длительность болезни, годы	4,7±2,0	3,9±1,9	4,1±2,0	4,8±2,1	
PANSS positive, баллы	17,8±1,5	17,1±1,7	17,5±1,7	16,4±1,4	—
PANSS global, баллы	44,2±2,9	43,2±2,5	44,8±2,8	42,9±1,9	—
Средние дозы нейролептиков, мг/сут	101,4	2,5	9,9	234,7	—

Таблица 2. **Частота основных побочных эффектов при применении атипичных нейролептиков**

Побочный эффект[1]	Клозапин	Рисперидон	Оланзапин	Кветиапин
Эмоциональная индифферентность (1.10)[2]	6 (5,7%)[3]	19 (18,3%)	4 (4,1%)	1 (1%)
	рисперидон > клозапин (χ^2 с поправкой Йетса=6,8, p=0,009) рисперидон > оланзапин (p=0,002, метод Фишера) рисперидон > кветиапин (p=0,0000, метод Фишера)			
Экстрапирамидные расстройства (2.1—2.6)	8 (7,5%)	**37 (35,6%)**	**19 (19,6%)**	9 (9,4%)
	рисперидон > клозапин (χ^2 с поправкой Йетса=22,86, p=0,0000) рисперидон > оланзапин (χ^2=6,38, p=0,01) рисперидон > кветиапин (χ^2 с поправкой Йетса=17,9, p=0,0000) оланзапин > клозапин (χ^2 с поправкой Йетса=5,37, p=0,02)			
	63 (59,4%)	6 (5,8%)	10 (10,3%)	5 (5,2%)
Гиперсаливация (3.2)	клозапин > рисперидон (χ^2 с поправкой Йетса=66,12, p=0,0000) клозапин > оланзапин (χ^2=53,08, p=0,0000) клозапин > кветиапин (χ^2 с поправкой Йетса=63,93, p=0,0000)			
Сухость во рту (3.3)	20 (18,9%)	16 (15,4%)	**31 (32%)**	18 (18,8%)
	оланзапин > клозапин (χ^2=4,61, p=0,03) оланзапин > рисперидон (χ^2=7,7, p=0,006) оланзапин > кветиапин (χ^2=4,44, p=0,04)			
Запоры (3.6)	**54 (50,9%)**	15 (14,4%)	**29 (29,9%)**	12 (12,5%)
	клозапин > рисперидон (χ^2=28,54, p=0,0000) клозапин > оланзапин (χ^2=9,28, p=0,002) клозапин > кветиапин (χ^2=30,67, p=0,0000) оланзапин > рисперидон (χ^2=7,03, p=0,008) оланзапин > кветиапин (χ^2=8,73, p=0,003)			
	37 (34,9%)	10 (9,6%)	**19 (19,6%)**	**19 (19,8%)**
Ортостатическая гипотензия (3.9)	клозапин > рисперидон (χ^2=19,33, p=0,0000) клозапин > оланзапин (χ^2=5,95, p=0,01) клозапин > кветиапин (χ^2=5,74, p=0,02) оланзапин > рисперидон (χ^2=4,04, p=0,04) кветиапин > рисперидон (χ^2=4,17, p=0,04)			

Примечание. Полужирным шрифтом выделены значения максимальной частоты побочного эффекта, для которой выявлены статистически значимые различия по сравнению с другими группами.

[1] Частота развития лекарственной седации не приводится, т.к. в большинстве случаев она рассматривалась как лечебный, а не побочный эффект; [2] здесь и далее пункты шкалы UKU (скобки в первой графе); [3] здесь и далее представлен % от общего числа пациентов, принимавших тот или иной нейролептик.

яние. Эти нежелательные явления не представляли опасности для здоровья, однако их появление иногда требовало пересмотра схемы лечения по этическим соображениям. Эффективность лечебного процесса в этом случае также снижалась из-за затруднения формирования терапевтического сотрудничества, негативного отношения больных к приему лекарств. В-третьих, побочные эффекты могли вызывать негативное отношение к лечению родственников, их вмешательству в процесс терапии и даже отказу от ее продолжения.

Отмеченные в проведенном исследовании опасные для здоровья (жизни) *осложнения* развивались как последствие типичных побочных эффектов нейролептиков, которые сами по себе угрозы не представляли. К таким осложнениям в обследованной выборке относились пневмонии и ортостатические коллапсы. Других осложнений, в т.ч. развивающихся вследствие повышенной индивидуальной чувствительности (злокачественный нейролептический синдром, поражение крови, печени, сердца и др.), отмечено не было, возможно, из-за относительно небольшой численности обследованных больных.

Развитие пневмоний было отмечено у 4 больных, принимавших клозапин (3,8%). Им всем назначались высокие дозы нейролептика (400—550 мг/сут). Эти пациенты входили в группу шизофрении, протекающей в форме приступов, а их состояние характеризовалось развернутыми острыми психозами с выраженным возбуждением, негативизмом, агрессией и отказом от принятия медицинской помощи. Во всех случаях проводилось быстрое наращивание дозы нейролептика в пределах 2—5 дней до обозначенной выше. Пневмония проявлялась на 5-й — 7-й дни терапии. Она развивалась по аспирационному и гипостатическому механизмам из-за аспирации слюны при выраженной гиперсаливации (2—3 балла по шкале UKU) и ограничения подвижности больных вследствие длительного медикаментозного сна или механической фиксации. Проведение специфического лечения во всех случаях приводило к быстрому разрешению осложнения без каких-либо дальнейших последствий, в т.ч. отдаленных, для здоровья больных. При приеме рисперидона, оланзапина, кветиапина или типичных нейролептиков развития пневмоний отмечено не было. Статистически значимых различий между группами не выявлялось, что, однако, могло быть связано с редкостью данного осложнения при относительной малочисленности изученной выборки. Необходимо отметить, что ранее лишь единичные авторы сообщали о возможности развития пневмоний при проведении терапии типичными нейролептиками [1]. Механизм ее развития связывался со снижением двигательной активности больных, нарушением глотания и кашлевого рефлекса, но не с гиперсаливацией. Наблюдений пневмоний при приеме атипичных нейролептиков в литературе не приводится.

Ортостатические коллапсы наблюдались у 7 (6,7%) больных принимавших клозапин, у 1 (0,96%) — рисперидон, у 2 (2,1%) — оланзапин, у 2 (2,1%) — кветиапин, и в 1 (3,2%) случае терапии типичными нейролептиками (зуклопентиксол). Статистически значимых различий между группами выявлено не было. У всех больных синкопальные состояния наблюдались однократно. Потеря сознания длилась в течение 30—90 с. Показателем краткосрочности этих состояний был тот факт, что время потери сознания было недостаточным для принятия мер к измерению АД. Ортостатические коллапсы развивались на 2—5-й дни терапии на фоне быстрого повышения дозы нейролептиков. Им предшествовали жалобы на головокружение, слабость, мелькание мушек, дурноту или тошноту, появлявшиеся при перемене положения тела (2—3 балла по шкале UKU). Ортостатические обмороки наблюдались как при острых психозах, так и обострениях вялотекущей или параноидной шизофрении (но во всех случаях при небольшой длительности заболевания и истории его лечения).

При развитии пневмоний и ортостатических коллапсов нейролептическая терапия не отменялась, не проводилось и «смены» нейролептика. Осуществлялось лишь временное (от нескольких дней до 2 нед) снижение его суточной дозы по «жизненным показаниям». Этого было достаточно для снижения тяжести гиперсаливации, седативного и гипотензивного действия. В дальнейшем дозы нейролептиков вновь повышались, но более медленно. Повторно описанные осложнения не развивались. Важно, что развитие описанных осложнений в большой степени было связано с недостаточно тщательным вниманием к состоянию больных врачей и медицинского персонала, поскольку предвидеть их развитие можно было заранее по жалобам пациентов или при объективном наблюдении. Подтверждением этому было отсутствие случаев стойкого пареза кишечника или кишечной непроходимости — осложнений, являющихся следствием влияния нейролептиков с холинолитической активностью на желудочно-кишечный тракт. Это объясняется тем, что медицинский персонал и врачи были более внимательны к этой проблеме и своевременно принимали необходимые меры.

Необходимо повторно подчеркнуть, что все случаи перечисленных осложнений завершились благоприятно. Применение специфических методов лечения приводило к быстрому улучшению состояния больных. Каких либо отдаленных последствий отмечено не было. Возможно, это связано с тем, что большинство пациентов были молоды и соматически здоровы. Можно предположить, что при сопутствующей соматической патологии или у пожилых больных описанные нежелательные явления протекали бы не столь безболезненно, на что ранее указывалось рядом авторов [10, 14].

Другим фактором (помимо осложнений), ограничивающим эффективность купирующей терапии, было появление у больных *субъективного дискомфорта*, вызванного плохой переносимостью нейролептиков. Он определялся типичными побочными эффектами, представленными в табл. 1. При лечении клозапином к таким эффектам относились повышенное слюноотделение, запоры и головокружение. Наибольший дискомфорт вызывала сильная сонливость, наблюдавшаяся в первые недели терапии. У больных с возбуждением или тревогой она, безусловно, выступала в качестве лечебного эффекта, но самими больными обычно рассматривалась как тягостное нежелательное явление. Негативное восприятие сонливости было свойственно всем больным, но его последствия были различны. При небольшой выраженности продуктивных расстройств (обычно у больных с сохранной критикой или хотя бы сознанием болезни) проведение рациональной психотерапии методами убеждения и косвенного внушения обычно позволяло в полном объеме сохранить терапевтическое сотрудничество. В случаях выраженной продуктивной симптоматики и отсутствия критики терапевтическое сотрудничество обычно нарушалось. Больные пытались активно противодействовать медицинской помощи, хотя в условиях стационара это было не столь значимо.

При приеме рисперидона к побочным эффектам, вызывающим дискомфорт, относились заложенность носа и головокружение (обычно у пожилых больных или молодых женщин при вялом течении шизофрении). Однако чаще всего дискомфорт или испуг вызывали непроизвольные движения. Необходимо обратить внимание на довольно частое развитие при приеме рисперидона (обычно в дозе 4 мг/сут и выше) экстрапирамидной симптоматики в виде острой дистонии или акатизии, значительно превышающей ее риск при терапии другими атипичными нейролептиками (см. табл. 1).

При лечении оланзапином больные чаще всего жаловались на сонливость, головокружение, сухость во рту и запоры. Терапия кветиапином приводила к развитию сонливости и головокружения. Прием традиционных нейролептиков чаще всего вызывал появление неконтролируемых движений, запоров, иногда головокружения.

Большинство случаев нежелательных явлений, вызывающих дискомфорт (за исключением гиперсаливации и ортостатической гипотензии), не представляли опасности. Возможно, это объяснялось преобладанием в обследованной группе молодых соматически здоровых пациентов, тщательным контролем над их состоянием для предотвращения развития осложнений и рациональным подбором доз нейролептиков. Однако выраженный дискомфорт иногда требовал пересмотра схемы лечения по этическим соображениям с потерей его эффективности. В проведенном исследовании изменение схемы терапии ограничивалось снижением доз нейролептиков. Случаев «смены» антипсихотических средств не было. Число наблюдений снижения доз нейролептиков было невелико и составило 6 (5,7%), 3 (2,9%), 5 (5,2%), 0 и 3 (9,7%) больных, принимавших клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин и типичные средства (за исключением случаев снижения доз при пневмонии и коллапсах). Несмотря на то что при лечении клозапином и типичными нейролептиками число таких больных было несколько большим, чем при приеме других средств, эта разница достигала статистической значимости только по сравнению с группой больных, принимавших кветиапин (p=0,03, метод Фишера и p=0,01, метод Фишера).

Снижение доз нейролептиков во всех случаях проводилось в течение первых 2—4 нед терапии, поскольку в дальнейшем тяжесть большинства субъективно неприятных нежелательных реакций ослабевала самопроизвольно. Такое «самопроизвольное» ослабление тяжести неврологических и соматовегетативных нежелательных явлений (развитие адаптации) хорошо известно и было описано в литературе ранее [1, 2, 5, 13].

Субъективный дискомфорт, вызванный терапией, мог влиять на отношение к ней больных. Это проявлялось снижением доверия больных к врачу, появлением или усилением их негативного отношения к лекарствам, попытками нарушения режима приема терапии. Последний фактор, впрочем, при стационарном лечении не играл важной роли, но имел большое значение, если терапия проводилась амбулаторно. У некоторых больных дискомфорт, вызванный купирующей терапией, отражался на терапевтическом сотрудничестве в период последующего поддерживающего лечения. К этой категории относились больные с невысоким качеством сформированных ремиссий, особенно при их параноидном варианте в рамках различных форм заболевания, при преобладании в структуре состояния невротической ипохондрии или психопатоподобной симптоматики. У пациентов с высоким качеством ремиссий субъективный дискомфорт обычно в меньшей степени отражался на терапевтическом сотрудничестве при дальнейшем поддерживающем лечении. В этом отношении наиболее показательны случаи острых (вернее «острейших») психозов, при которых дискомфорт от приема нейролептиков в начале купирующей терапии резко усиливал негативизм, протест против лечения, нарушал доверие больных к врачу вплоть до полного отказа от общения. Однако по мере ослабления психопатологической симптоматики, появления сознания болезни, а затем и критики, наблюдалось формирование полноценного терапевтического сотрудничества с высоким уровнем доверия и правильным соблюдением схемы приема лекарств, несмотря на сохраняющиеся неприятные ощущения.

Особого внимания заслуживают случаи выраженного субъективного дискомфорта из-за индивидуальной непереносимости одного из нейролептиков или психофармакотерапии в целом. При первом варианте назначение даже небольших доз нейролептика приводило к развитию выраженных побочных эффектов, причиняющих больным сильный дискомфорт. В нашем наблюдении таких больных было 5 (1,2% от их общего числа). У 2 пациентов, принимавших рисперидон, наблюдались тяжелые формы острой дистонии (3 балла по шкале UKU) в виде окулогирных кризов и выраженных торсионных спазмов. Дозы рисперидона составляли 2 и 4 мг/сут. Развитие дистонии потребовало снижения дозировки нейролептика по этическим соображениям, поскольку высокие дозы тригексифенидила (до 16 мг/сут) были малоэффективны. Психическое состояние этих больных характеризовалось «стертыми» обострениями, развившимися на фоне длительного течения шубообразной шизофрении с признаками перехода в непрерывный тип. У 2 больных, принимавших оланзапин (7,5 мг/сут и 10 мг/сут), развилась выраженная акатизия (3 балла по шкале UKU) с преобладанием тревожного компонента. Эти случаи относились к вялотекущей шизофрении. У 1 больного параноидной шизофренией, принимавшего кветиапин, наблюдалось появление двух твердых, болезненных образований размерами с однокопеечную монету в районе одного из сосков, но не сливающихся с ним. В этом случае терапия кветиапином была отменена, однако не только из-за этого нежелательного явления, но и по причине ее низкой эффективности. При дальнейшем динамическом наблюдении описанные образования исчезли в течение 2 нед после отмены нейролептика. Случаи ортостатических коллапсов, которые можно расценивать как повышенную индивидуальную чувствительность больных к гипотензивному эффекту, были рассмотрены выше. Интерес также представляют наблюдения 4 больных, у которых, по данным анамнеза, «применение традиционных нейролептиков сопровождалось развитием тяжелой экстрапирамидной симптоматики при недостаточной эффективности применения корректоров. При включении в данное исследование им был назначен рисперидон (1 наблюдение), оланзапин (1) и кветиапин (2). После начала терапии больные описывали появление субъективно тягостного ощущения «приковывания» взгляда в одну точку или непроизвольного длительного «рассматривания предметов» в пределах ограниченной зоны. После назначения корректоров наступало значительное облегчение, что свидетельствовало о связи описанного симптома с экстрапирамидными нарушениями.

К более тяжелому варианту индивидуальной непереносимости относились случаи развития выраженных побочных эффектов при назначении различных нейролептиков, т.е. психофармакотерапии в целом. У таких больных ее проведение было значительно затруднено, поскольку они испытывают сильнейший дискомфорт при приеме многих антипсихотических средств. В настоящем исследовании таких наблюдений не было. Однако индивидуальная непереносимость психофармакотерапии была установлена по данным анамнеза на этапе включения в исследование 5 пациентов (1,2% от их общего числа). Эти наблюдения относились к вялотекущей (4 наблюдения) и параноидной (1) шизофрении. В прошлом больные принимали рисперидон, оланзапин, флупентиксол, зуклопентиксол, перфеназин, трифлуоперазин, галоперидол, клозапин. Все нейролептики, даже в небольших дозах, вызывали развитие выраженных побочных эффектов, плохо поддающихся коррекции. Это приводило к формированию негативного отношения больных к приему лекарств и его обрыву в амбулаторных условиях. В рамках настоящего исследования всем больным был назначен кветиапин исходя из данных литературы об относительно благоприятном профиле его побочных эффектов. Терапия переносилась хорошо. При вялотекущей шизофрении она была успешной. У больного с параноидной формой эффективность лечения была невысокой, но оно было продолжено исходя из соображения, что невысокая эффективность лечения более полезна, чем его полная неэффективность при отказе больного от приема лекарств (соотношение «польза/риск»).

В отдельную группу целесообразно выделить больных, у которых индивидуальная «непереносимость» проявлялась ухудшением психического состояния из-за необычной трактовки побочных эффектов. В данном случае необходимо отметить некоторую условность термина «непереносимость», поскольку она возникала вследствие индивидуальной «психопатологической переработки» субъективного дискомфорта, вызванного побочными эффектами. Таких больных было 10 (2,3%). 2 пациента, страдающих параноидной шизофренией с ее длительным течением ближе к безремиссионному, принимавших клозапин, воспринимали терапию как «отравление организма». Эти высказывания в прямом смысле не свидетельствовали о бреде отравления, а скорее о бредоподобных фантазиях. Таким способом они выражали свое отношение к проводимой терапии как к «тяжелой», дискомфортной. Еще 4 больных, 2 из которых принимали клозапин, а 2 — олан-

запин, встраивали «нейролептический дискомфорт» в бредовую систему и скрывались под маской сенсорного психического автоматизма и бреда воздействия. Наконец у 4 больных (1 — рисперидон, 1 — оланзапин и 2 — галоперидол) с бредовой ипохондрией неприятные телесные ощущения, вызванные приемом нейролептиков, встраивались в систему ипохондрического бреда. Во всех перечисленных случаях усиление тяжести побочных эффектов приводило к ухудшению психического состояния больных, несмотря на проведение эффективной терапии. Обращало внимание появление тревоги или возбуждения. Причем в данном случае нельзя было говорить об имитации побочными эффектами психопатологической симптоматики, как это бывает в случае усиления кататонических гиперкинезов при люцидной кататонии или недоступности при параноидной шизофрении при применении высоких и сверхвысоких доз нейролептиков. Описанные ухудшения психического состояния были связаны с «внутренней», «психопатологической» переработкой субъективно тягостного телесного дискомфорта.

Возможность проведения эффективной психофармакотерапии в ряде случаев ограничивалось тем, что из-за развития побочных эффектов больных возникало или усиливалось *негативное отношение их родственников* к лечению. Наблюдений, при которых побочные эффекты играли большую роль в формировании негативного отношения родных к лечению, было 19 (4,4% от числа обследованных пациентов). К побочным эффектам, чаще всего вызывающим негативное отношение родных, относились непроизвольные движения, сильная сонливость и заторможенность, слюнотечение. Однако, поскольку протест против лечения возникал у родственников определенного психологического типа, такую их реакцию могли вызвать даже жалобы больных на незначительный дискомфорт. Обычно при изначальной претенциозности их высказываний беседа, обсуждение значения и последствий нежелательных явлений успокаивало членов семьи. Однако иногда, несмотря на эти меры, родные активно вмешивались в процесс терапии или отказывались от ее проведения. В этих случаях приходилось активно пользоваться методами психообразования и рациональной психотерапии родных, в т.ч. с привлечением других врачей, что позволило продолжить купирующую терапию во всех случаях. Однако в период дальнейшей поддерживающей терапии, когда контроль врача над ее проведением значительно ослабевал, негативное отношение к ней родных приводило к быстрому обрыву лечения.

В табл. 3. представлены суммарные данные о количестве больных, у которых по перечисленным выше причинам было проведено снижение дозы нейролептика. Наиболее часто это требовалось при терапии клозапином и типичными средствами, реже всего — при лечении кветиапином. Обращает внимание отсутствие статистически значимых различий между группами пациентов, принимавших оланзапин, клозапин и типичные нейролептики. Значимой разницы не определялось и при сравнении групп больных, принимавших оланзапин, рисперидон и кветиапин. Эти наблюдения позволяют сделать вывод, что значение побочных эффектов в ограничении возможности проведения эффективного лечения убывает в ряду типичные нейролептики и клозапин—оланзапин—рисперидон и кветиапин.

Обсуждение

Из изложенного видно, что нежелательные явления, развивающиеся при применении атипичных и традиционных нейролептиков, снижают эффективность купирующей терапии, ограничивая возможность ее проведения. В этих случаях возникает необходимость пересмотра схемы лечения по «жизненным показаниям» (из-за развития опасных осложнений), этическим соображениям для поддержания терапевтического сотрудничества (в случае испытываемого больными субъективного дискомфорта) или по настоянию родственников (из-за их негативного отношения к терапии, обычно при развитии побочных эффектов).

Опасные для здоровья (жизни) осложнения при проведении нейролептической терапии довольно редки. В изученной выборке отмечены случаи развития пневмоний при приеме клозапина и ортостатических коллапсов при лечении всеми нейролептиками. Эти нежелательные реакции развиваются как последствия типичных побочных эффектов (гиперсаливация, седация, ортостатическая гипотензия). Большое значение в их развитии имеет недостаточно тщательное внимание к состоянию больных, поскольку предугадать риск их развития можно заранее по жалобам и при объективном наблюдении. Для молодых соматически здоровых пациентов перечисленные осложнения при условии их адекватной специфической терапии, тщательного динамического наблюдения и реабилитационных мероприятий угрозы не представляют.

Многие типичные побочные эффекты вызывают у больных субъективный дискомфорт. Его роль в ограничении возможности проведения эффективного лечения определяется этическим фактором (ослабление страдания больного) или практическими соображениями (поддержание терапевтического сотрудничества). В последнем случае при рассмотрении вопроса о пересмотре схемы лечения необходимо ориентироваться не только на переносимость терапии, но и на тяжесть психического состояния больного. Пациенты с выраженной продуктивной симптоматикой и отсутствием критики более негативно воспринимают побочные эффекты, чем больные с сохранной

Таблица 3. **Количество больных абс. и в (%), у которых проводилось снижение доз нейролептиков из-за развития побочных эффектов**

Клозапин	Рисперидон	Оланзапин	Кветиапин	Типичные
21 (19,8)	7 (6,7)	12 (12,4)	4 (4,2)	5 (16,1)
	клозапин > рисперидон (χ^2 с поправкой Йетса=6,68, p=0,01)			
	клозапин > кветиапин (p=0,001, метод Фишера)			
	типичные > кветиапин (p=0,04, метод Фишера)			

Примечание. Полужирным шрифтом выделены максимальные значения, для которых выявлены статистически значимые различия по сравнению с другими группами. В скобках даны % от общего числа больных.

Таблица 4. **Классификация нежелательных явлений, снижающих эффективность нейролептической терапии**

Вид нежелательных явлений	Механизм ограничения эффективности терапии	Собственные наблюдения
Опасные для здоровья осложнения		
Осложнения как последствие типичных побочных эффектов[1]	Изменение схемы терапии по жизненным показаниям	Клозапин (пневмония, коллапс) Рисперидон (коллапс) Оланзапин (коллапс) Кветиапин (коллапс) Зуклопентиксол(коллапс)
Редкие «самостоятельные» осложнения нейролептической терапии, возникающие по типу «гиперчувствительности»		Нет собственных наблюдений. В литературе описаны поражения сердца, печени, системы крови и других органов
Побочные эффекты, вызывающие дискомфорт		
Типичные побочные эффекты различной тяжести[2]	Изменение схемы терапии по этическим соображениям или для поддержания терапевтического сотрудничества	Представлены в табл. 3
Выраженная индивидуальная непереносимость одного или нескольких нейролептиков в виде типичных побочных эффектов[2]		Клозапин (пневмония, коллапс) Рисперидон (коллапс, дистония) Оланзапин (коллапс, акатизия) Кветиапин (коллапс, гинекомастия) Зуклопентиксол (коллапс)
Индивидуальная «непереносимость» в виде ухудшения психического состояния из-за необычной трактовки больными побочных эффектов, их «вплетения» в психопатологические переживания[3]		Клозапин Рисперидон Оланзапин Галоперидол
Побочные эффекты, вызывающие негативное отношение к терапии родственников		
Различные нежелательные явления, особенно проявляющиеся во внешнем виде	Изменение терапии по настоянию родственников или для поддержания терапевтического сотрудничества	Клозапин Рисперидон Оланзапин Галоперидол

Примечание. [1] Риск зависит от величины дозы нейролептика, скорости ее повышения и тщательности наблюдения за состоянием больного. [2] Снижение эффективности терапии наиболее вероятно при невысоком качестве ремиссий, особенно их параноидном варианте, при психопатоподобной симптоматике и ипохондрии в рамках вялотекущего процесса и в структуре ремиссий при других формах шизофрении. [3] Наиболее вероятно при хроническом бреде, в т.ч. воздействия и ипохондрического содержания, сенсорных психических автоматизмах.

критикой или сознанием болезни. При купирующей терапии в стационаре возможность нарушения режима приема лекарств невелика, но необходимо учитывать, что больной в будущем будет принимать лекарства амбулаторно. При наличии перспективы значительного улучшения психического состояния субъективно тягостными побочными эффектами, развивающимися при купирующей терапии, до определенной степени можно пренебречь. Напротив, если ожидается, что улучшение будет незначительным, схему лечения необходимо пересмотреть для избежания отказа больного от психиатрической помощи, в т.ч. приема нейролептиков, вне стационара. В этих случаях лучше назначить другой нейролептик, пусть менее эффективный, или снизить его дозу, руководствуясь принципом: невысокая эффективность лечения более полезна, чем полное отсутствие эффективности при отказе больного от него. Необходимо учитывать, что переносимость терапии значительно улучшается в течение нескольких недель после начала ее приема из-за явления адаптации к побочным эффектам. Поэтому субъективный дискомфорт со временем ослабевает.

Наиболее терапевтически «трудную» группу составляют больные с индивидуальной непереносимостью нейролептиков и пациенты, у которых побочные эффекты ухудшают психическое состояние из-за их необычной трактовки, «психопатологической переработки». В этих случаях эффективность лечебного процесса значительно снижается из-за невозможности назначения адекватной эффективной терапии как по этическим соображениям (в большой степени!), так и с позиции поддержания терапевтического сотрудничества. После «перебора» различных нейролептиков целесообразно продолжить терапию средством с наилучшей переносимостью даже в урон эффективности лечения.

Развитие побочных эффектов может вызвать противодействие медицинскому вмешательству родственников больных. В большинстве случаев избежать этого помогает простая беседа. Однако с определенной категорией родных для поддержания терапевтического сотрудничества приходится активно проводить психотерапию и психообразование.

Значение побочных эффектов и осложнений в ограничении возможности проведения эффективного лечения убывает в ряду типичные нейролептики и клозапин—оланзапин—рисперидон и кветиапин.

На основании полученных данных можно предложить классификацию нежелательных явлений (побочных эффектов и осложнений), снижающих эффективность купирующей терапии шизофрении, а вернее ограничивающих возможность ее проведения (табл. 4).

В заключение необходимо отметить, что настоящее исследование было проведено в условиях университетской клиники с возможностью тщательного индивидуального подхода к их лечению (тщательное динамическое наблюдение, своевременная коррекция терапии, психотерапия больных и их родственников). Можно предположить, что в условиях обычной клинической практики влияние побочных эффектов на эффективность лечебного процесса может быть более серьезным.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В.* Фармакотерапия психических заболеваний. М: Медицина 1974; 472.
2. *Авруцкий Г.Я., Недува А.А.* Лечение психически больных. М: Медицина 1988; 528.
3. *Бурлаков А.В.* Аспекты эффективности и безопасности применения антипсихотиков у больных шизофренией с сопутствующей соматической патологией. Симпозиум «Фармакотерапия психозов и расстройств настроения с сопутствующей соматической патологией». Материалы. Психические расстройства в общей медицине 2006; 1: 2: 40—42.
4. *Горобец Л.Н.* Нейроэндокринные дисфункции у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством в условиях современной антипсихотической терапии (клинико-биохимическое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2007.
5. *Данилов Д.С.* Влияние поддерживающей психофармакотерапии на качество жизни больных шизофренией с приступообразным течением: Дис. ... канд. мед. наук. М 2005; 151.
6. *Данилов Д.С.* Предикторы нонкомплаенса и дифференцированный подход к оптимизации терапевтического сотрудничества больных шизофренией. Психиат и психофармакотер 2008; 10: 3: 16—22.
7. *Данилов Д.С., Хохлова В.А., Лапина И.А., Данилова Л.М.* Соматические побочные эффекты современной антипсихотической терапии: механизмы развития, клинические проявления, роль в ограничении эффективности лечения шизофрении и методы коррекции. Рос мед вести 2008; 13: 3: 23—33.
8. *Дробижев М.Ю., Добровольский А.В., Долецкий А.А.* Кардиологические и психопатологические аспекты безопасности комбинированной кардио- и психотропной терапии. Психиат и психофармакотер 2005; 3: 7: 132—137.
9. *Малин Д.И., Козырев В.Н., Равилов Р.С., Спивак Б.* Злокачественный нейролептический синдром (эпидемиология, факторы риска, клиника, диагностика, патогенез, терапия). Психиат и психофармакотер 2000; 2: 5: 138—141.
10. *Морозова В.Д.* Особенности клиники шизофрении, сочетающейся с церебральной сосудистой патологией. М 1987; 24.
11. *Мосолов С.Н.* Полвека антипсихотической фармакотерапии: основные итоги и новые рубежи. В кн.: Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей. Пер. с англ. Под ред. С.Н. Мосолова. London — New York 2004; 14—49.
12. *Смулевич А.Б.* Шкала оценки побочных эффектов UKU. В кн.: Депрессии в общей медицине. М: МИА 2001; 207—222.
13. *Читая Н.Н.* Нейролептический синдром при использовании типичных и атипичных нейролептиков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2009; 22.
14. *Штернберг Э.Я.* Особенности побочного действия психотропных средств в позднем возрасте. В кн.: Всероссийский съезд невропатологов и психиатров, 2-й. М 1967; 552—553.
15. *Abdelmawla N., Mitchel A.J.* Sudden cardiac death and antipsychotics. Part 1: Risk factors and mechanisms. Advances in Psychiat Treatment 2006; 12: 1: 35—44.
16. *Alvarez E., Ciudad A., Olivares J. et al.* A randomized, 1-year follow-up study of olanzapine and risperidone in the treatment of negative symptoms in outpatients with schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2006; 26: 3: 238—249.
17. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia (2nd ed.). Am J Psychiat 2004; 161: 2: 1—114.
18. *Flanagan R.J., Dunk L.* Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. Human Psychopharmacol 2008; Suppl 1: 27—41.
19. *Haddad P.M.* Antipsychotics and diabetes: review of non-prospective data. Br J Psychiat 2004; Suppl 47: 80—86.
20. *Leon J., Susce M.T., Johnson M. et al.* A clinical study of the association of antipsychotics with hyperlipidemia. Schizophr Res 2007; 92: 1—3: 95—102.
21. *Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P.* The UKU side-effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and cross-sectional study of side-effects in neuroleptic treated patients. Acta Psychiat Scandinavica 1987; 334: Suppl: 1—100.
22. *McEvoy J.P., Lieberman J.A., Perkins D.O. et al.* Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. Am J Psychiat 2007; 164: 1050—1060.
23. *Olfson M., Mechanic D., Hansell S. et al.* Predicting medication noncompliance after hospital discharge among patients with schizophrenia. Psychiat Services 2000; 51: 2: 216—222.
24. *Osby U., Correia N., Brandt L. et al.* Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. Schizophr Res 2000; 45: 1—2: 21—28.
25. *Perkins D.O.* Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. J Clin Psychiat 2002; 63: 12: 1121—1128.
26. *Stöllberger C., Huber J.O., Finsterer J.* Antipsychotic drugs and QT prolongation. Int Clin Psychopharmacol 2005; 20: 5: 243—251.