

Методологические подходы к оценке негативной симптоматики при шизофрении в процессе психофармакотерапии

Д.м.н., проф. Б.Д. ЦЫГАНКОВ¹, д.м.н., проф. С.А. ОВСЯННИКОВ, А.Н. ХАННАНОВА

Methodological approaches to assessment of negative symptoms during pharmacotherapy of schizophrenia

B.D. TSYGANKOV, S.A. OVSYANNIKOV, A.N. KHANNANOVA

Кафедра психиатрии, психотерапии и наркологии факультета постдипломного образования Московского государственного медико-стоматологического университета

Ключевые слова: психофармакотерапия, психометрические шкалы, негативная симптоматика, шизофрения.

Key words: psychopharmacology, psychometric scales, negative symptoms, schizophrenia.

В настоящее время опубликовано значительное количество работ как отечественных, так и зарубежных авторов, посвященных негативным расстройствам при шизофрении. Классики учения о шизофрении относили к негативным расстройствам изменения структуры самой личности («основные» или «телесные» расстройства по Е. Блейлеру). Однако в последнее время основной признана концепция W. Carpenter и соавт. [24] о разделении негативной симптоматики на первичную (связанную с болезнью) и вторичную (обусловленную наличием продуктивной симптоматики, паркинсонизмом и другими побочными эффектами нейролептиков, депрессией и явлениями госпитализма). Первые составляют основу негативных расстройств, являясь прежде всего дефицитарной психопатологической симптоматикой. Вторые могут представлять собой, например снижение уровня социального функционирования по причине продуктивных бредовых расстройств или в результате неврологических побочных эффектов фармакотерапии. Считается, что первичная негативная симптоматика практически не поддается коррекции, а вторичная — может быть в той или иной мере редуцирована. Все больше появляется работ, в которых показана большая эффективность атипичных нейролептиков в редукции негативных симптомов по сравнению с классическими. Однако подобные результаты могут быть связаны не только с фармакологическими свойствами атипичных нейролептиков, но и с особенностями методологии построения исследований, а также с интерпретацией их результатов. Многие авторы справедливо указывают на методологические ошибки сравнительных исследований антипсихотических препаратов.

В данном обзоре отечественной и зарубежной литературы проведен анализ методологических особенностей оценки негативной симптоматики в исследованиях, посвященных влиянию на нее антипсихотических препаратов.

Психометрические шкалы. Для психометрической оценки симптомов шизофрении применяются следующие шкалы: PANSS (Шкала оценки позитивных и негативных симптомов), SANS (Шкала оценки негативных симптомов), BPRS (Краткая шкала оценки психического состояния), в основе которых лежит оценка ряда симптомов, чья выраженность не всегда однозначно соответствует клиническим критериям диагностики. Традиционной для использования в фармакологических исследованиях считают шкалу PANSS.

По мнению Н. Möller и соавт. [44], введение в исследование стандартизированных валидизированных опросников помогло справиться со многими методологическими ограничениями по изучению влияния нейролептиков на негативную симптоматику. Однако актуален вопрос, насколько отраженные в PANSS и SANS негативные симптомы являются ключевыми и необходимо ли учитывать их все при выявлении действия на них нейролептиков. Так некоторые авторы [3, 25] отмечают избирательное влияние атипичных нейролептиков на определенные подшкалы негативных симптомов в опросниках, например в разделе «безволие—апатия». Следовательно, говорить об универсальном антидефицитарном эффекте атипичных нейролептиков на всю негативную симптоматику нельзя.

Европейская организация по оценке лекарственных препаратов (European Medicines Evaluation Agency — EMEA) в 1997 г. [29] опубликовала детальный отчет, посвященный проблемам и трудностям, возникающим при оценке типичных и атипичных антипсихотических препаратов. В данной работе шкалы PANSS и SANS были признаны адекватными и валидными, а выявляемые с их помощью изменения состояния пациентов могут быть, по мнению авторов, преобразованы в общие клинические полезные результаты. Однако, по мнению EMEA, при интерпретации результатов клинических испытаний, прово-

© Коллектив авторов, 2009

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2009;109:11:101

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ, 11, 2009

¹ e-mail:psymgms@yandex.ru

димых с использованием психометрических шкал, существует ряд особенностей, которые должны быть учтены. В частности, данные об эффективности и безопасности, полученные при исследовании пациентов с острой психопатологической симптоматикой, нельзя экстраполировать на поддерживающее лечение и наоборот.

По мнению EMEA, оценка негативных симптомов с помощью PANSS и SANS вызывает определенные трудности, поскольку негативные симптомы могут быть вторичными, т.е. обусловленными другими состояниями или факторами, например психотической симптоматикой, депрессией, экстрапирамидными симптомами, последствиями госпитализации. Поэтому благоприятное изменение показателей оценочных шкал само по себе еще не отражает непосредственного действия препарата на дефицитарную симптоматику; терапевтическое воздействие на негативные симптомы проявляется, как правило, несколько позже. Рекомендуемая EMEA длительность клинических испытаний составляет 8 нед (многие из опубликованных исследований продолжались 6 нед или меньше); в случае острого приступа шизофрении трудно отличить негативные феномены от других симптомов. Поэтому клинические испытания с участием пациентов, находящихся в состоянии острого психоза, дают лишь косвенные результаты действия на негативные симптомы.

Таким образом, нельзя считать интерпретацию и приводимые данные клинических испытаний однозначными. Далеко не все исследования проводятся согласно рекомендациям EMEA. Кроме того, существует ряд других сложностей, выявляемых при анализе методологии проводимых исследований. Модели построения исследований и способы интерпретации результатов значительно различаются в разных статьях. Результаты различных исследований часто с трудом сопоставимы между собой. Выводы, полученные в разных исследованиях по сравнению эффективности препаратов, неоднозначны и нередко противоречат друг другу.

Дифференцированный подход к первичной и вторичной негативной симптоматике. Опираясь только на показатели опросников, сложно определить первичная или вторичная негативная симптоматика была редуцирована в процессе лечения. Необходимо учитывать факторы, оказывающие влияние на формирование вторичной негативной симптоматики, в первую очередь наличие продуктивной симптоматики, экстрапирамидный синдром, депрессию и явления госпитализма. Для этого необходимо оценивать не только степень редукции негативных симптомов, но и ее корреляцию с одновременной редукцией продуктивных симптомов, явлений экстрапирамидных расстройств, депрессии. В литературе [40] справедливо указывается на то, что в некоторых работах редукция первичной и вторичной негативной симптоматики оценивается совместно, что снижает значимость сделанных в них выводов об эффективности препаратов.

Н. Möller [44], изучив методологию проведения фармакологических исследований, пришел к выводу, что однозначно решить, влияют ли атипичные нейролептики на первичные негативные симптомы или действуют опосредованно, невозможно. В качестве основных сложностей для проведения сравнительного анализа нейролептиков автор называет невозможность учитывать их влияние на депрессивный синдром (зависит от самого нейролептика и эффекта его взаимодействия с другими препаратами),

экстрапирамидные расстройства (зависит от нейролептика и их влияния на антихолинэргическую систему), продуктивную симптоматику.

В современных исследованиях [16, 42] для дифференцированного подхода параллельно с оценкой негативной симптоматики используют опросники для определения выраженности экстрапирамидных расстройств и уровня депрессии, что позволяет учитывать их влияние на оценку негативных признаков. Однако и такая методика не дает возможность делать однозначные выводы. Так, по мнению R. Rosenheck [48], во многих фармакологических исследованиях имеется серьезный недостаток, искажающий результаты исследования. Часто типичные антипсихотические препараты применялись без профилактического назначения холиноблокаторов, что приводило к повышению частоты возникновения экстрапирамидного синдрома. Кроме того, баллы в опроснике по оценке экстрапирамидных расстройств не всегда отражают их истинный уровень. Так, одним из проявлений экстрапирамидного синдрома являются акинезия и акинетическая депрессия, часто возникающие без изменений мышечного тонуса. Соответственно они чаще всего не диагностируются и принимаются за негативную симптоматику, искажая оценку результатов терапии.

В некоторых исследованиях [32] об эффективности препарата судят, основываясь на динамике обобщенной оценки (так называемая общая психопатологическая симптоматика), которая включает и негативную, и продуктивную. На сегодняшний день взаимоотношение наличия негативной и позитивной симптоматики изучено не до конца. При исследовании PANSS была доказана независимость ее соответствующих оценочных шкал [30, 36]. Однако насколько редукция позитивной симптоматики ведет к уменьшению негативной в патогенезе шизофрении остается неясным. В то же время очевидно, что адекватно оценить выраженность негативных симптомов в остром психотическом состоянии, как это часто делается в исследованиях, невозможно. Особенно это замечание касается статей, в которых предпринимается попытка выявить влияние атипичных нейролептиков на первичные негативные симптомы у пациентов, находящихся в психозе.

Критерии оценки редукции симптомов. Общепринятых критериев оценки редукции негативной симптоматики нет. Во многих исследованиях по изучению эффективности атипичных нейролептиков наступлением улучшения считали, если редукции подвергалось не менее 20% симптоматики по шкале PANSS, что не является показателем достаточной эффективности [13, 49]. В другой работе за критерий эффективности при лечении кветиапином принималось не менее 30% редукции симптоматики по шкале PANSS [47]. Таким образом, при использовании более жестких критериев эффективности доля больных с положительными результатами терапии будет снижаться.

Особенности подбора доз. Нередко большая эффективность атипичных нейролептиков обусловлена отсутствием побочных экстрапирамидных эффектов, главным образом паркинсонизма. С другой стороны, при применении типичных нейролептиков в оптимальном режиме доз и назначении корректоров эффективность может быть сравнима с атипичными. В исследованиях не всегда уделяется должное внимание оптимальному подбору доз. Так, в исследованиях [10—12, 25, 52] атипичный нейро-

лептик в разных дозах сравнивается с типичным в какой-то одной дозе. Соответственно атипичный нейролептик приобретает ряд своих преимуществ за счет более оптимального подбора доз.

В ряде случаев нарастание экстрапирамидной симптоматики при применении атипичных нейролептиков также пропорционально увеличению их суточной дозы. Так, при применении рисперидона в суточной дозе 16 мг частота побочных экстрапирамидных эффектов была примерно такой же, как при применении галоперидола в суточной дозе 10 мг. В то же время в большинстве исследований в группе сравнения используется галоперидол в дозе 20 мг в день, что превышает оптимальную дозу. S. Marder и соавт. [43] изучали сравнительную эффективность внимания рисперидона и галоперидола на негативную симптоматику. Оказалось, что наибольшее влияние на негативную симптоматику достигается при суточной дозе рисперидона 6 мг. При применении доз 10 и 16 мг результаты были хуже.

Подбор препаратов для группы сравнения. Ряд авторов [26, 35] считают неадекватным в качестве препарата сравнения эффективность атипичных нейролептиков использовать сильнодействующие бутирофеноны (галоперидол), так как они вызывают выраженные экстрапирамидные расстройства, часто не отличимые по клинике от негативной симптоматики. Для объективизации сравнения предлагается [26, 35] использовать антипсихотики с минимально выраженными экстрапирамидными расстройствами, например, фенотиазины.

Значимость плацебо-эффекта. В психофармакологических исследованиях выводы об антипсихотическом (в том числе антинегативном) эффекте препаратов обычно делаются на основе сравнения с плацебо. Между тем величина выраженности плацебо-эффекта в некоторых из работ оказывается сопоставимой с эффектом активного препарата. Так, в одной из работ [50] доля респондеров к концу 6-й недели терапии при применении плацебо составила 25%, а кветиапина — 28%. Это может говорить либо о недостаточно высоком уровне доз препарата, либо о легкой выраженности психотической симптоматики, для которой оказалось достаточным эффектом плацебо.

Отбор больных в исследования. Вопрос выбора критериев при составлении групп больных для психофармакологических исследований также решается неоднозначно. Часто при первоначальном отборе больных в исследование стараются не включать лиц с явлениями резистентности к традиционным нейролептикам [13]. Это в полной мере относится и к исследованиям, касающимся негативной симптоматики в остром периоде психоза. R. Vuchanan и соавт. [23] считают, что для выявления чистого влияния атипичных нейролептиков на негативную симптоматику необходимо составлять выборку из больных с выраженной негативной симптоматикой и минимально выраженной продуктивной. Однако исследований по эффективности атипичных нейролептиков у больных с преобладающей негативной симптоматикой крайне мало. В.В. Калинин [9] изучал эффективность оланзапина у больных шизофренией: после проведения корреляционного анализа исходных показателей шкалы PANSS до начала терапии с выраженностью эффективности курсовой терапии оказалось, что между этими параметрами существует статистически значимая отрицательная корреляция ($r = -0,43$; $p < 0,05$), т.е. изначально высокая выраженность негатив-

ной симптоматики у больных шизофренией предопределяет в последующем более низкие значения эффективности терапии оланзапином и наоборот, более высокие результаты терапии могут быть получены в случае изначально низкой выраженности негативной симптоматики.

В работах последних лет отмечается более дифференцированный подход к отбору больных в отношении выраженности негативных симптомов, с учетом того, что реакция на терапию больных разными типами шизофрении (по МКБ-10 и DSM) различна. Большая часть исследований выполнена при исследовании больных параноидной формой этого заболевания. Вопрос, можно ли экстраполировать полученные данные на другие формы шизофрении остается открытым. Недостаточно адекватным считают [19, 29] формирование групп одновременно из больных шизофренией и шизоаффективными расстройствами, как это делается в большинстве исследований.

Особенности статистической обработки данных. Н. Möller [44] считает, что создать условия эксперимента предполагающего учет влияния продуктивных симптомов, депрессии и экстрапирамидного синдрома практически невозможно. Единственным выходом автор полагает применение статистических методов (например линейный анализ, учитывающий межсиндромальную корреляцию), позволяющих вычислить влияние других отдельных факторов.

Н. Möller и Н. Müller [45] подробно обсуждают возможности и недостатки корреляционного анализа при изучении действия нейролептиков. Основное ограничение линейного анализа, основанного на корреляции, по мнению авторов, — невозможность установить основную причину взаимоотношения вероятностей. Одна и та же корреляция может быть интерпретирована по-разному. Так Н. Möller и соавт. [46] повторно проанализировали исследования по рисперидону, проведенные в Северной Америке. Корреляционный анализ показал, что преимущества рисперидона над галоперидолом при лечении негативной симптоматики не всегда обусловлены только меньшим влиянием на экстрапирамидную систему и более эффективным купированием продуктивных расстройств. После подробного анализа авторы пришли к выводу, что прямое влияние препарата на негативную симптоматику возможно. Однако могут быть и другие основанные на статистическом методе выводы. Например, невыраженность негативной симптоматики зависит от проявления продуктивной, а наоборот. Обратное соотношение в математических корреляциях будет выглядеть точно также. Автор подчеркивает необходимость аккуратно относиться к выводам, сделанным в фармакологических исследованиях на основе регрессионного анализа.

К проблеме интерпретации данных регрессионного анализа можно также отнести серьезное допущение о существовании линейной зависимости между переменными. Однако анализ представленных в фармакологических исследованиях данных показал, что может иметь место гораздо более низкая значимость коэффициента регрессии, если предикторы имеют высокую корреляцию между собой. Подробный анализ нескольких фармакологических исследований, посвященных влиянию на негативную симптоматику, показал, что интерпретация приведенной статистики может быть весьма неоднозначной [34, 45].

Оптимизация времени для оценки негативной симптоматики. Анализ различных исследований по редукции негативной симптоматики показывает, что оценка симптомов производится в разное время: в остром состоянии до начала лечения, после купирования психоза, в ремиссии, на фоне лечения классическими нейролептиками или без них. Это, естественно, затрудняет сравнительный анализ результатов.

Что касается оценки негативных симптомов, то в методологических разработках рекомендуют ее начинать в период ремиссии, когда выраженность негативной симптоматики не зависит от наличия продуктивной. Однако и в структуре ремиссий важно дифференцировать резидуальные симптомы психотических состояний, симптомы дефекта (негативные симптомы шизофрении), сохранившиеся качества преморбидной личности и компенсаторные образования [17, 18]. В то же время критерии наступления ремиссии весьма размыты. На сегодняшний день в исследованиях часто используется либо временной критерий наступления ремиссии или исчисляемое в процентах улучшение относительно определенного исходного уровня. Временной показатель наиболее прост для использования, но не всегда однозначно соотносится с клиническими показателями, особенно при различном течении заболевания. Процентный способ оценки улучшения не является объективным и не дает возможности проводить прямые сравнения между исследованиями. Кроме того, термин «ремиссия» в работах часто путают с понятиями «выздоровление» и «исход».

Классики учения о шизофрении Э. Крепелин и Е. Блейлер допускали при выздоровлении не только предрасположения к новым приступам болезни, но и явления психической слабости, пониженной активности, выносливости и сопротивляемости к внешним факторам. Современные авторы перечисленные состояния к выздоровлению не относят. И.В. Лазарев и Т.И. Юдин [15] исключали из понятия ремиссии состояния больных с дефектом и основным признаком ремиссии считали полную трудоспособность в промежутках между приступами. В.А. Гиляровский [4] и Г.В. Зеневич [6] «ремиссию» и «выздоровление» считали равнозначными понятиями. Ю.К. Тарасов считал ремиссией такое состояние больного, при котором он может самостоятельно жить и работать. Г.В. Зеневич [6, 7] к необходимым признакам ремиссии относил развитие компенсаторных механизмов с восстановлением трудоспособности и социальной приспособляемости. Другие авторы [8, 20] включают в понятие ремиссии случаи внутрибольничного улучшения, ремиссии со слабоумием и полной потерей трудоспособности.

Ремиссия может наступить в силу особых закономерностей течения заболевания (спонтанная ремиссия) или в связи с терапевтическими воздействиями (терапевтическая). Кроме того, выделяют несколько клинических вариантов ремиссии. По В.М. Морозову и Ю.К. Тарасову [18] к таким вариантам относят: гиперстенический — с педантизмом, аккуратностью, повышенной работоспособностью при однообразных условиях; астенический — с повышенной утомляемостью и потребностью в частом отдыхе; параноидный — с подозрительностью, недоверчивостью, возникновением бредовых идей при утомлении; ипохондрический.

Вопрос о том, как именно соотносятся критерии ремиссии с ее клиническим вариантом, временем и причи-

ной наступления до конца не решен. В стационарах и в настоящее время применяется созданная более 50 лет назад шкала ремиссий М.Я. Серейского (ремиссии А—Д) [20]. В литературе неоднократно подвергалась критике суммарная оценка в ней клинического, социального и трудового статуса [1, 7]. Было показано, что данные параметры у больных шизофренией непараллельны и далеко не всегда соответствуют друг другу. Попытки модифицировать шкалу Серейского привели, в основном, к уточнению отдельных характеристик ремиссии и более точному разделению выделенных М.Я. Серейским вариантов. Так, для практики социальной реадaptации критерии были разработаны Д.Е. Мелеховым [17]. Они основаны на оценке степени затихания симптомов активного процесса, полноты и стойкости ремиссии, наличия или отсутствия дефекта в ее структуре, типа дефекта и степени его компенсации. Д.Е. Мелехов выделил следующие варианты ремиссий: компенсации дефекта нет; из-за частых рецидивов компенсация не может быть достигнута; полные и стойкие ремиссии без дефекта, граничащие с выздоровлением (ремиссия А по Серейскому); стойкие ремиссии с дефектом, с негативными симптомами шизофрении или резидуальными, ставшими привычными симптомами процессуального периода (ремиссия В и С по Серейскому); стойкая ремиссия с дефектом.

Г.Я. Авруцкий [1], подчеркнув диссоциированный характер клинического, социального и трудового аспектов, предложил трехмерную клиническую типологию ремиссий, включавшую разную выраженность дефицитарной, продуктивной симптоматики и тип синдрома ремиссии. Этот подход он использовал и в работах, связанных с оценкой терапии психических болезней [2].

Сложность в установлении ремиссии связана не только с разнообразием ее типов, но и их сходством с некоторыми другими стадиями болезни. Такие трудности возникают, в частности, при длительном приступе с затяжным подострым течением, когда состояние больных относительно стабилизируется и симптоматика теряет яркость. С.С. Корсаков [14] по этому поводу писал, что в таких состояниях аффекты и действия больных становятся монотонными, однообразными. Такое состояние иногда определяют как «дефектное». Однако Д.Е. Мелехов считал это неверным, т.к. в этот период оценить истинные размеры дефекта сложно из-за ложного принятия фиксированных симптомов активного процесса за проявления необратимого дефекта. С.Г. Жислин и И.Г. Равкин [5] установили, что больные с затяжным подострым течением составляют 50—60% всех больных с шизофренией в стационарах, их состояние большей частью диагностируется как исходное или дефектное, однако авторы показали возможность выхода из таких состояний путем активного лечения классическими нейролептиками.

Д.Е. Мелехов, кроме общепринятых понятий (ремиссия и выздоровление), выделял такую переходную стадию выздоровления, как затихание подострых явлений и стабилизация ремиссий. Изучая катамнезы больных, автор пришел к выводу, что даже при литическом выходе больного из приступа переход от подострого периода стойкой ремиссии (стабильного постпроцессуального дефектного состояния) совершается далеко не сразу и в этом переходном периоде имеются свои клинические особенности. Он указывает, что такую ремиссию А.В. Снежневский называл «условной», а А.И. Плотичер — «диссоциированной».

Он также указывал, что Maуз при описании длительности такой ремиссии говорил о днях или неделях периода реконвалесценции. Однако, по мнению Д.Е. Мелехова, она может длиться месяцами, а иногда и годами. При простой форме шизофрении остаются элементы тревоги, растерянности, несобранности внимания, неясности восприятия, расплывчатости мышления. При кататонической — эпизодические двигательные расстройства, расстройства настроения, признаки заторможенности, скованности в движениях, отдельные импульсивные поступки. При бредовой шизофрении имеются еще в это время галлюцинационные и бредовые переживания, которые очень медленно теряют свою аффективную насыщенность. Подобные состояния переходного периода также могут влиять на проявление негативных симптомов, поэтому оценка их выраженности должна происходить по завершении этого периода.

В исследованиях зарубежных авторов [21, 33, 41] с появлением валидных психометрических шкал ремиссию стали диагностировать с их помощью. Обычно использовали суммарный балл по всем пунктам SANS, CGI или BPRS. Стремление сделать критерии оценки наступления ремиссии более объективными часто приводило к игнорированию дифференцированного клинического подхода в их диагностике, хотя следует признать, что количественные показатели трудно соотносить со степенью стабильности ремиссии, ее типом и тем более с течением самого заболевания.

Для облегчения оценки эффективности терапии, улучшения структуры клинических исследований и обеспечения сопоставимости их результатов в апреле 2003 г. в Америке была создана согласительная группа по разработке критериев ремиссии при шизофрении [22]. Целью работы группы стала выработка единого определения ремиссии шизофрении и критериев ее диагностики. Рабочая группа определила ремиссию как «состояние, в котором у пациентов отмечается ослабление основных симптомов до такой степени, что любые остаточные симптомы заболевания имеют такую слабую выраженность, что не оказывают значимого влияния на поведение пациента, при этом выраженность этих симптомов ниже того порога, который обычно необходим для постановки начального диагноза шизофрении». Авторы уточнили, что ремиссия не означает выздоровление, которого достичь труднее и которое включает другие показатели профессиональной и социальной реабилитации, обуславливающей необходимость высокого уровня функциональной полноценности. Характеристики были выработаны с помощью статистических методов факторного анализа. Было также предложено оценивать симптомы по трем измерениям: негативные, психотические и дезорганизация. Эти три группы соответствуют пяти отдельным категориям симптомов по диагностическим критериям DSM-IV и МКБ-10.

В качестве инструментов для оценки указанных симптомов были предложены шкалы PANSS, SANS, BPRS и SAPS. В шкале PANSS опросник ориентирован на 8 симптомов (в скобках приведены номера вопросов в опроснике): 1) бред (P1); 2) мысли необычного содержания (G9); 3) галлюцинаторное поведение (P3); 4) концептуальная дезорганизация (P2); 5) манерность и поза (G5); 6)

уплощение аффекта (N1); 7) социальная отгороженность (N4); 8) нарушение спонтанности и плавности. Для диагноза стадии ремиссии у пациента все эти симптомы должны быть выражены не более, чем на 3 балла из 7 на протяжении не менее 6 мес. Таким образом, в этой модели используются четкие пороговые показатели для определения улучшения.

В 2006 г. Европейская рабочая группа одобрила модель ремиссии без учета социальных, трудовых факторов и оценки когнитивного дефицита. Эта группа согласилась с тем, что предложенные 8 пунктов опросника PANSS являются наиболее диагностически специфичными для шизофрении. Ограничение критериев ремиссии данными пунктами способствует повышению их специфичности и чувствительности. Рабочая группа также согласилась с временным критерием, равным 6 мес. В то же время было отмечено, что критерии ремиссии могут быть применены только к пациентам, у которых диагноз шизофрении был установлен на основании общепринятых критериев.

Практическое применение приведенных критериев показало их хорошие результаты при применении в практической медицине. Так, в исследовании R. Lasset и соавт. [37] около $\frac{2}{3}$ пациентов, считавшихся клинически стабильными, не удовлетворяли критериям ремиссии, но 30% из них достигали ее в течение года при продолжении адекватной терапии.

Дальнейшие исследования подтвердили хороший уровень валидности, чувствительности и специфичности предложенных критериев [28, 31, 38, 39, 51]. А.Б. Смуглевич и соавт. [21], изучая клинические особенности ремиссий при шизофрении в условиях диспансера, предложили для адаптации международных критериев к российской выборке использовать в качестве границы в опроснике 4 балла из 7, так как большая часть выборки не соответствовала критериям, разработанным европейской и американской рабочими группами.

Выводы. Для адекватного сравнения влияния атипичных и классических нейролептиков на негативную симптоматику шизофрении необходим методологический подход, определяющий возможность четкого и единообразного сопоставления сравнительных данных. Выводы из многочисленных исследований по данной тематике, проведенных как у нас, так и за рубежом, с учетом поправки на методику их проведения не могут быть окончательными. Необходима разработка общепринятой модели по проведению подобных фармакологических исследований с учетом необходимости создания однородной группы больных с однотипным диагнозом (шизофрения, шизоаффективное расстройство) и типом течения заболевания, проведения долгосрочных исследований с установлением временных рамок, учитывающих прежде всего клиническую динамику (а не жестко регламентированный срок наблюдения), оценки выраженности негативной симптоматики в период ремиссии для исключения влияния на нее продуктивной симптоматики, дифференцированного подхода к первичной и вторичной негативной симптоматике с учетом выраженности депрессивных расстройств, экстрапирамидного синдрома, адекватного подбора доз, как атипичного, так и классического нейролептика для снижения риска возникновения побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Авруцкий Г.Я.* О клинике ремиссий и особенностях течения шизофрении с преобладанием бредовых явлений. В кн.: Вопросы клиники и лечения шизофрении. М 1957.
2. *Авруцкий Г.Я., Недуева А.А.* Лечение психических больных. М: Медицина 1981.
3. *Вовин Р.Я., Иванов М.В. и др.* Опыт применения флюанксола в терапии негативного симптомокомплекса и депрессивных нарушений при эндогенных психозах. Соц и клин психиат 1999; 4: 68—72.
4. *Гиляровский В.А.* Клинические лекции по психиатрии. М 1954.
5. *Жислин С.Г., Равкин И.Г.* К клинической дифференциации и патогенеза затяжных форм шизофрении с неблагоприятным течением. В сб.: Вопросы клиники, патогенеза и лечения шизофрении. М 1958.
6. *Зеневич Г.В.* Шизофренические ремиссии и организация диспансерного наблюдения за больными в этом периоде. Л 1957.
7. *Зеневич Г.В.* Ремиссии при шизофрении. Л: Медицина 1964; 215.
8. *Зыков З.И.* Поздняя шизофрения. Журн невропатол и психиат 1958; 6.
9. *Калинин В.В.* Применение препарата зипрекса (оланзапин) для лечения шизофрении. Соц и клин психиат 1998; 1: 126—135.
10. *Калинин В.В.* Сероквель — атипичный нейролептик: особенности психотропного эффекта и показания. Психиат и психофармакотер 2001; 3: 5.
11. *Калинин В.В., Рыбкин П.В.* Атипичные нейролептики в психиатрии: правда и вымысел. Психиат и психофармакотер 1999; 1.
12. *Кинкулькина М.А.* Сравнительное исследование рисперидона, галоперидола и клоzapина при лечении острых психотических состояний у больных шизофренией и шизоаффективным психозом. Соц и клин психиат 2002 (приложение).
13. *Кинкулькина М.А.* Атипичный антипсихотик кветиапин при лечении острых психотических состояний у больных эндогенными заболеваниями — сравнительное исследование. Психиат и психофармакотер 2004; 5: 232—235.
14. *Корсаков С.С.* Курс психиатрии. М 1913; 514.
15. *Лазарев И.В., Юдин Т.И.* Катамнез шизофреников, поступивших в Харьковскую психиатрическую больницу в 1907 г. Киев—Харьков: Советская психоневрология 1934.
16. *Мазо Г.Э.* Влияние терапии сероквелом на депрессивную симптоматику в структуре шизофрении. Психиат и психофармакотер 2003; 5: 6.
17. *Мелехов Д.Е.* Клинические основы прогноза трудоспособности при шизофрении. М: Государственное изд-во медицинской литературы 1963.
18. *Морозов В.М., Тарасов Ю.К.* Некоторые типы спонтанных ремиссий при шизофрении. Журн невропатол и психиат 1951; 4: 44—47.
19. *Мосолов С.Н., Кабанов С.О., Сулимов Г.Ю.* Коррекция нейрокогнитивного дефицита у больных с впервые выявленной шизофренией в процессе длительной терапии рисперидоном и галоперидолом (открытое сравнительное рандомизированное исследование). Соц и клин психиат 2002 (приложение).
20. *Серейский М.Я.* К вопросу о методике учета терапевтической эффективности при лечении психических заболеваний. Труды Института им. Ганнушкина. М 1939; 4.
21. *Смулевич А.Б., Андрющенко А.В., Бескова Д.А.* Проблема ремиссии при шизофрении: клинико-эпидемиологическое исследование. Журн неврол и психиат 2007; 5: 107.
22. *Andreason N.C., Carpenter Jr.W.T., Kane J.M. et al.* Remission in schizophrenia: proposed rationale and criteria for consensus. Am J Psychiat 2005; 162: 441—449.
23. *Buchanan R.W., Breier A., Kirkpatrick B. et al.* Positive and negative symptom response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficit syndrome. Am J Psychiat 1998; 155: 751—760.
24. *Carpenter W.T.Jr., Heinrichs D.W., Alphas L.D.* Treatment of negative symptoms. Schizophr Bull 1985; 11: 3: 440—452.
25. *Chouinard G., Jones B., Remington G. et al.* A Candian multicentre placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol 1993; 13: 25—28.
26. *Cooper S.J., Raniwalla J., Welch C.* Zotepine in acute exacerbation of schizophrenia: a comparison versus chlorpromazine and placebo. Eur Neuropsychopharmacol 1996; 6: Suppl 3: 148.
27. *Curtis C.E., Calkins M.E., Grove W.M. et al.* Saccadic disinhibition in patients with acute and remitted schizophrenia and their first-degree biological relatives. Am J Psychiat 2001; 158: 100—106.
28. *De Hert M., van Winkel R., Wampers M. et al.* Remission criteria for schizophrenia: evaluation in a large naturalistic cohort. Schizophr Res 2007; 92: 1—3: 68—73.
29. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee For Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia (paper CPMP/EWP/559/95). London 1997.
30. *Feinberg S.S., Kay S.R., Eljovich L.R. et al.* Pimozide treatment of the negative schizophrenic syndrome: an open trial. J Clin Psychiat 1988; 49: 6: 235—258.
31. *Helldin L., Kane J., Karilampi U. et al.* Remission and cognitive ability in a cohort of patients with schizophrenia. J Psychiat Res 2006; 40: 8: 738—745.
32. *Hirsch S., Link C., Goldstein J. et al.* JCI 204636: A new atypical antipsychotic drug. Br J Psychiat 1996; 168: Suppl 29: 45—56.
33. *Ho B.C., Andreasen N.C., Flaum M. et al.* Untreated initial psychosis: its relation to quality of life and symptom remission in first-episode schizophrenia. Am J Psychiat 2000; 157: 808—815.
34. *Hoffman W.F., Labs S.M., Casey D.E.* Neuroleptic-induced parkinsonism in older schizophrenics. Biol Psychiat 1987; 22: 427—439.
35. *Kane J.M., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H.Y.* Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison versus chlorpromazine/benzotropine. Arch Gen Psychiat 1988; 48: 789—796.
36. *Kay S.R., Opler L.A., Lindenmayer J.P.* Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. Psychiat Res 1988; 23: 1: 99—110.
37. *Lasser R.A., Bossie C.A., Gharabawi G.M., Kane J.M.* Remission in schizophrenia: results from a 1-year study of long-acting risperidone injection. Schizophr Res 2005; 77: 215—227.
38. *Lasser R.A., Bossie C.A., Zhu Y. et al.* Long-acting risperidone in young adults with early schizophrenia or schizoaffective illness. Ann Clin Psychiat 2007; 19: 2: 65—71.
39. *Lasser R.A., Nasrallah H., Helldin L. et al.* Remission in schizophrenia: applying recent consensus criteria to refine the concept. Schizophr Res 2007; 96: 1—3: 223—231.
40. *Leucht S., Wahlbeck K., Hamann J., Kissling W.* New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2003; 361: 1581—1589.
41. *Lieberman J., Jody D., Geisler S. et al.* Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. Arch Gen Psychiat 1993; 50: 369—376.
42. *Lindenmayer J.P., Khan A., Iskander A. et al.* A randomized controlled trial of olanzapine versus haloperidol in the treatment of primary negative symptoms and neurocognitive deficits in schizophrenia. J Clin Psychiat 2007; 68: 3: 368—379.
43. *Marder S.R., Meibach R.C.* Risperidone in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiat 1994; 151: 6: 825—835.
44. *Möller H.J.* Atypical neuroleptics: a new approach in the treatment of negative symptoms. Eur Arch Psychiat Clin Neurosci 1999; 249: Suppl 4: 99—107.
45. *Möller H.J., Müller H.* Statistical differentiation between direct and indirect effects of neuroleptics on negative symptoms. Eur Arch Psychiat Clin Neurosci 1997; 247: 1—5.
46. *Möller H.J., Müller H., Borison R.L. et al.* A path-analytical approach to differentiate between direct and indirect drug effects on negative symptoms in schizophrenia patients. A re-evaluation of the North American risperidone study. Eur Arch Psychiat Clin Neurosci 1995; 245: 45.
47. *Riedel M., Spellmann I., Strassnig M. et al.* Effects of risperidone and quetiapine on cognition in patients with schizophrenia and predominantly negative symptoms. Eur Arch Psychiat Clin Neurosci 2007; 257: 6: 360—370.
48. *Rosenheck R., Perlick D., Bingham S. et al.* Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290: 2693—2702.
49. *Ruhrmann S., Kissling W., Lesch O.M. et al.* Efficacy of flupentixol and risperidone in chronic schizophrenia with predominantly negative symptoms. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat 2007; 31: 5: 1012—1022.
50. *Small J.G., Hirsch S.R., Arvanitis L.A. et al.* Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Group. Arch Gen Psychiat 1997; 54: 6: 549—557.
51. *van Os J., Burns T., Cavallaro R. et al.* Standardized remission criteria in schizophrenia. Acta Psychiat Scand 2006; 113: 2: 91—95.
52. *Zhang X.Y., Zhou D.F., Cao L.Y. et al.* Cortisol and cytokines in chronic and treatment-resistant patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics. Neuropsychopharmacology 2005; 30: 8: 1532—1538.