

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРЕПАРАТА «СЕРДОЛЕКТ» (СЕРТИНДОЛ) ПРИ НЕВРОЗОПОДОБНОЙ ШИЗОФРЕНИИ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ В КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СИМПТОМОВ АСТЕНИИ

А. С. Аведисова, К. О. Чахава, В. В. Ястребова

ФГУ «ГНЦССП им. В. П. Сербского Росздрава», Москва

Проблема разграничения позитивных и негативных расстройств, особенно в связи с появлением на фармацевтическом рынке атипичных антипсихотиков с их предположительным аффинитетом к негативной симптоматике, требует особого внимания и обсуждения. Действительно, возможно легче определить присутствие некоторых форм аномального поведения, эмоций, чувственного познания или перцепционного опыта (то есть, позитивных симптомов), чем относительное отсутствие нормальных чувств (то есть дефицитарных признаков). Некоторые из перечня рассматриваемых в настоящее время негативных симптомов (некоммуникабельность или пассивно-апатическая социальная отгороженность) в большей степени определены и очерчены, чем другие, такие как, например, астения, которая оценивается разными авторами, то как позитивный (астенические расстройства при шизофрении), то как негативный (шизоастения) симптом. С одной стороны, указывается, что малопродигиентные относительно благоприятные формы шизофрении отличаются неспецифичностью проявлений заболевания [3], и наряду с обсессивно-фобической, деперсонализационной, ипохондрической и психопатоподобной симптоматикой [9], могут быть представлены симптомами астении, которая доминирует в клинической картине болезни [2]. С другой стороны, приводятся данные, что астения способна выступать в рамках дефекта по типу соматопсихической хрупкости [1] или по типу явлений аутохтонной астении с нарушениями самосознания активности [4, 5]. Можно предположить, что астения (впрочем, как и когнитивные нарушения) занимает в дихотомической классификации симптоматики шизофрении особое двойственное положение и напомнить, что еще в 1973 году W.T.Carpenter, J.S.Strauss и J.J.Bartko [7] выделили 4 кластера симптомов, среди которых, наряду с позитивными и негативными симптомами, выделялся смешанный кластер позитивных и негативных расстройств. Рассмотрение астении в рамках

этого смешанного кластера предоставляет возможность выделить специфическую цель для синтеза новых психотропных препаратов, выявляющих тропность к смешанным расстройствам, и изучения возможной тропности к этим проявлениями уже существующих антипсихотиков. В этом контексте более широкий спектр рецепторного воздействия атипичных антипсихотиков предполагает включение в спектр своего влияния не только позитивных, но и смешанных расстройств.

Сертиндол (сердолект, производимый компанией «Лундбек», Дания) является атипичным антипсихотиком с преимущественным воздействием на дофаминовые D_2 -рецепторы, серотониновые $5-HT_2$ - и α_1 -адренорецепторы. В ряде исследований была показана клиническая эффективность сертиндола, соответствующая уровню других препаратов второго поколения, при этом было отмечено его преимущество при воздействии на негативную симптоматику шизофрении [6], а также способность снижать выраженность когнитивных нарушений [8, 9]. Среди явных достоинств препарата отмечается минимальное влияние на нигростриальную и тубероинфудибулярную области мозга, что выражается в отсутствии гиперпролактинемии и экстрапирамидных расстройств.

Целью проведенного исследования являлась оценка эффективности и переносимости сертиндола (сердолекта) у больных с неврозоподобной шизофренией с преобладанием в клинической картине заболевания астенической симптоматики.

Исследование было проведено в отделе пограничной психиатрии ФГУ «ГНЦССП им В.П.Сербского Росздрава», расположенном на базе московской городской психиатрической больницы № 12.

В исследование включались больные в возрасте 18–60 лет с диагнозом неврозоподобной шизофрении (F21.3 по МКБ-10) с преобладанием в клинической картине заболевания симптомов астении. Тот факт, что у таких пациентов состояние определяется именно астеническими нарушениями, позволяет

расценивать их как адекватную целевую группу для изучения влияния антипсихотиков на астеническую симптоматику при шизофрении.

Из исследования исключались больные с неврастениями или астениями другой природы (соматогенной, цереброгенной и т. д.), при наличии беременности и кормления грудью, аллергических реакций на сердолект в анамнезе, злоупотреблении психоактивными веществами, эпилепсии и судорожных состояний в анамнезе, любых клинически значимых соматических заболеваний: почек, печени, сердечно-сосудистой, дыхательной системы, цереброваскулярных расстройств в стадии декомпенсации или других прогрессирующих заболеваний, аритмий или брадикардий (меньше 50 ударов в минуту). Препарат не должен был назначаться больным с врожденным синдромом удлиненного QT интервала или при наличии этого синдрома у родственников больного, а также в случаях приобретенного удлиненного QT интервала (свыше 450 мсек у муж. и 470 мсек у жен.), а также при высокой вероятности отказа от выполнения условий наблюдения.

Помимо общего клинико-психопатологического обследования, использовались следующие шкалы для оценки состояния больных: PANSS-N (негативные симптомы), CGI (шкала общего клинического впечатления), ВАШ (визуально-аналоговая шкала для оценки астении), MFI-20 (шкала субъективной оценки астении), шкала социальной адаптации Шихана и шкала UKU (шкала побочной симптоматики). Регулярно контролировались сердечный пульс и АД. В начале (фон) и в конце (8-я неделя) исследования проводились: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, анализ крови на сахар и ЭКГ (в начале, на 14 и 56 день). Общая длительность лечения в рамках проведенного исследования составляла 8 недель. Диапазон назначаемых доз сердолекта варьировал от 12 до 16 мг/сутки. Для статистической обработки данных применяли компьютерную программу «SPSS». Оценка динамики терапии проводилась с использованием непараметрического критерия для парных групп данных с различным распределением (критерий Уилкоксона).

В исследование было включено 30 больных (66,7% жен. и 33,3% муж.). Средний возраст больных составил $35,0 \pm 7,5$ лет.

Во всех случаях в клинической картине преобладали симптомы астении с присутствием симптомов как умственной, так и физической утомляемости, приобретающих черты «псевдоневрастении». На протяжении всего периода заболевания на фоне преобладающей астенической симптоматики наблюдались деперсонализационные, обсессивно-фобические, психопатоподобные, транзиторные бредоподобные и ипохондрические состояния разной степени выраженности.

Анамнестические сведения указывали на то, что в продромальном и инициальном периоде болезни

больные имели астеническую симптоматику, выступающую в форме транзиторных или затяжных фаз с пониженным настроением, нарушением внимания, ослаблением памяти. Отмечалась усталость, головные боли, слабость и повышенная утомляемость на фоне незначительных нагрузок, как в физической, так и в эмоциональной сфере.

В активной стадии болезни (21 чел. на момент включения в исследование) в статусе были выражены явления, так называемой шизоастении (по А.Б.Смулевичу, 1999) в виде спонтанной или аутохтонной астении. Протекая континуально, она обычно обострялась в виде фаз с усилением жалоб астенического свойства. Больные отмечали непроходящую слабость и утомляемость в течение всего дня, нарушения сна, снижение концентрации внимания, рассеянность. При этом, в отличие от обычной астении, в эти периоды нарастали сенесто-ипохондрические явления с чувством неполноценности мышления, ощущением опустошенности, деперсонализационными переживаниями, ощущением неполноты действий, жалобами на нарушение общей «телесной целостности». В периоды вне обострений или во время лечения спонтанность астении преобразовалась в клишированные астенические реакции на психоэмоциональные перегрузки.

На резидуальной стадии (9 чел. на момент включения в исследование) с формированием астенического дефекта, симптомы астении «обрастали» негативными расстройствами в виде общей апатии, пассивности, активной социальной изоляции, снижения инициативности, круга интересов, анергии, нарушений мышления, сужения спектра активности. Клиническая картина болезни принимала в части поведения гротесковый или нелепый характер с формированием аномального охранительного, щадящего поведения в целях предотвращения ухудшения самочувствия. Пациенты ограничивали себя как в эмоциональном, так и в физическом плане, приобретая в поведении эксплуативные и манипулятивные черты.

Полностью завершили лечение 30 пациентов. Отказов от лечения на протяжении исследования не отмечалось. 21 человек принимали сертиндол в дозе 12 мг и 9 человек – 16 мг.

Общая эффективность терапии сердолектом оценивалась по шкале общего клинического впечатления (CGI). Критерием эффективности по CGI являлось достижение оценки «улучшение» и «значительное улучшение».

По шкале CGI перед началом терапии сердолектом у 12 больных (40%) общая выраженность психопатологических проявлений оценивалась как средняя и у 18 (60%) – как тяжелая. Согласно данным этой шкалы (табл. 1), начиная с 14 дня терапии, постепенно увеличивалось количество больных, достигших положительного эффекта лечения. Статистически значимые изменения наблюдались со второй недели приема исследуемого препарата. При этом уже к 28 дню клиническое «улучшение» и

Общая эффективность терапии сердолектом по шкале общего клинического впечатления (CGI-I)

	14 день		28 день		42 день		56 день	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
CGI («очень значительное и значительное улучшение»)	4	13,3	15	50***	18	60***	23	73,3***

Примечания: *** – $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем.

«значительное улучшение» наблюдалось у 50%, к 42 дню у 60% и в конце терапии у 73,3 % больных. К концу 8-й недели лечения у 23 пациентов выраженность психических нарушений имела легкий или пограничный уровень и только у 7 больных отмечалась средняя степень выраженности заболевания.

Исходный суммарный балл по шкале PANSS-N (негативные симптомы) на момент включения в исследование составлял $24,5 \pm 2,22$ (мин. 18, макс. 28). Его редукция к моменту окончания исследования достигла в среднем 27,5% ($p \leq 0,0005$).

Оценка динамики PANSS-N по пунктам с 1 по 7 не выявила преимуществ ни одного из показателей. В сфере негативных симптомов на протяжении всего исследования наблюдалось плавное и гармоничное улучшение. Клинически это выражалось в улучшении эмоциональности, выразительности мимики, повышении интереса к жизни, доступности и контактности больных, а также гармонизации когнитивных функций.

Статистически значимое снижение общего балла по шкале PANSS-N (рис. 1, табл. 2) было отмечено на 3-й неделе терапии ($p < 0,0005$). При этом общее

Таблица 2

Динамика PANSS («негативные симптомы») в процессе терапии сердолектом

	14 день		28 день		42 день		56 день	
	Среднее значение в баллах (%)	Динамика в %	Среднее значение в баллах (%)	Динамика в %	Среднее значение в баллах (%)	Динамика в %	Среднее значение в баллах (%)	Динамика в %
PANSS-N	22 (89,7)	10,3%	19,9 (81,1)	18,9%***	18,4 (75)	25%***	17,8 (72,5)	27,5%***

Примечания: *** – $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем.

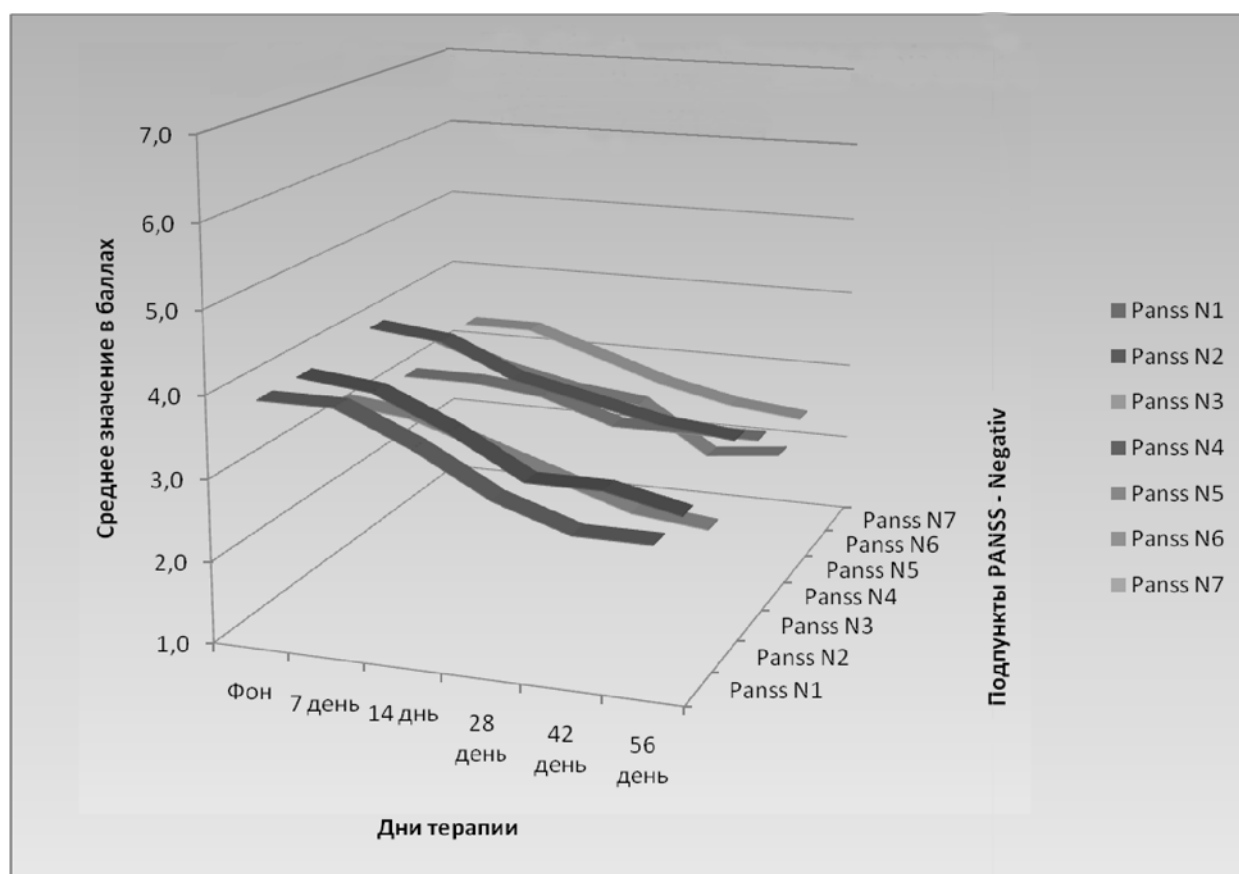


Рис 1. Динамика PANSS-N в процессе терапии сердолектом

Динамика астении по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в процессе терапии сердолектом

	14 день		28 день		42 день		56 день	
	Среднее значение в баллах (%)	Динамика в %	Среднее значение в баллах (%)	Динамика в %	Среднее значение в баллах (%)	Динамика в %	Среднее значение в баллах (%)	Динамика в %
ВАШ	6,5 (83,5)	16,5	5,09 (65,4)	34,6***	4,46 (57,3)	42,7***	4,05 (52)	48***

Примечания: *** – $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем.

число респондеров (не менее 25% редукции симптоматики по PANSS-N) к концу 8-й недели исследования составило 19 человек (63,3%).

Улучшение субъективной оценки астении по ВАШ (табл. 3) претерпевало статистически значимые изменения уже на четвертой неделе терапии, снижаясь на 34,6%, а к концу наблюдения – на 48% по сравнению с исходным уровнем.

Динамика астении по шкале субъективной оценки MFI-20 (табл. 4, рис. 2) коррелировала с изменениями по ВАШ, имея значимое улучшение, начиная с 28 дня (31,6%), а также на 42 (36%) и 56 день (38,3%) лечения по субшкале «Общая астения». Кроме того, достоверное улучшение наблюдалось по субшкалам «Физическая астения» на 56 день (59,6%), «Снижение мотивации» на 42 день (32,6%)

Таблица 4

Динамика астении по шкале субъективной оценки MFI-20 в процессе терапии сердолектом

	14 день		28 день		42 день		56 день	
	Ср. значение шкалы (%)	Динамика в %	Ср. значение шкалы (%)	Динамика в %	Ср. значение шкалы (%)	Динамика в %	Ср. значение шкалы (%)	Динамика в %
Общая астения	15,4 (88)	12%	11,97 (68,4)	31,60%***	11,2 (64)	36%***	10,8 (61,7)	38,30%***
Пониженная активность	14,63 (90,1)	9,9%	12,73 (78,4)	21,6%	10,93 (67,3)	32,7%	10,1 (62,2)	37,8%
Физическая астения	14,77 (85,7)	14,13%	12,3 (75,5)	24,5%	10,83 (62,9)	37,1%	10,4 (60,4)	39,6***
Психическая астения	13,57 (87,1)	12,9%	11,7 (75,1)	24,9%	10,47 (67,2)	32,8%	10,33 (66,3)	33,7%
Снижение мотивации	14,1 (88,6)	11,4%	12,3 (77,3)	22,7%	10,73 (67,4)	32,6%***	10,37 (65,2)	34,8%***

Примечания: *** – $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем.

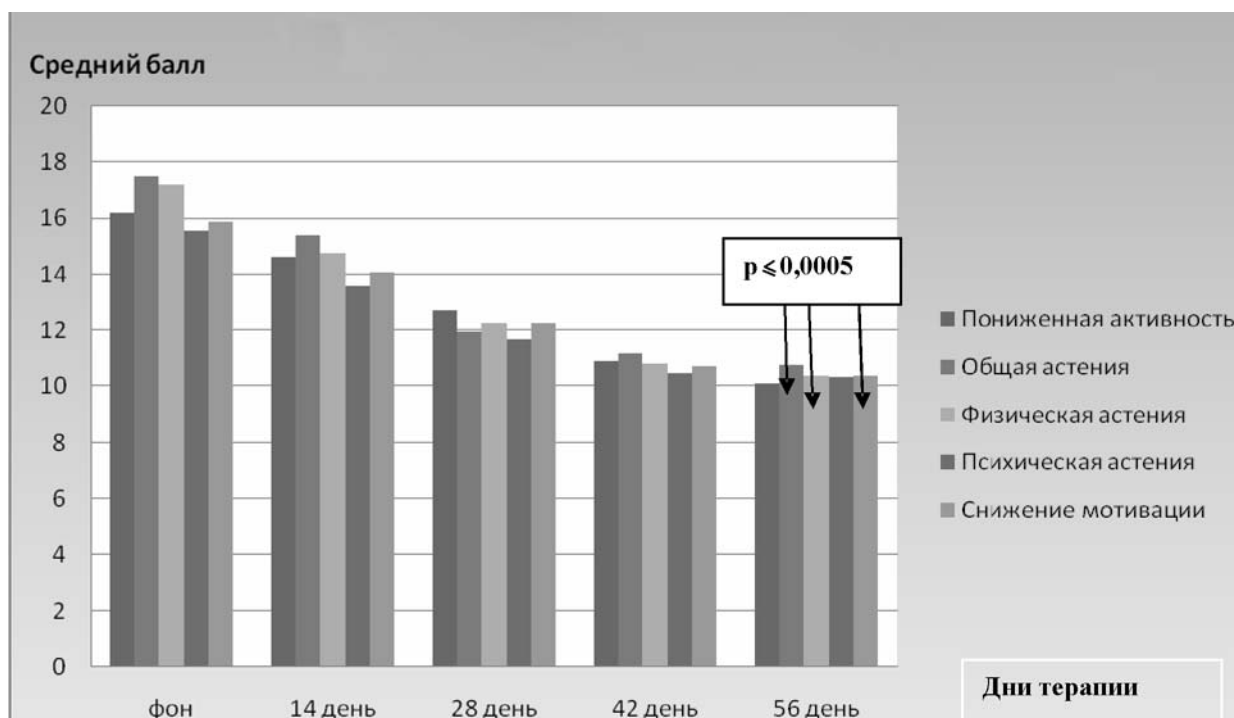


Рис. 2. Динамика астении по MFI-20

Динамика параметров социальной адаптации по шкале Шихана в процессе терапии сердолектом

Социальная адаптация по шкале Шихана	Фон		28 день		56 день	
	Среднее значение в баллах (%)	Динамика в %	Среднее значение в баллах (%)	Динамика в %	Среднее значение в баллах (%)	Динамика в %
Работа (профессиональная жизнь)	6,23 (100)	0%	5,33 (85,5)	14,5%	3,67 (59,9)	40,1%
Общественная жизнь и досуг	6,23 (100)	0%	5,07 (81,3)	18,7%	3,60 (57,7)	42,3%
Семейная жизнь и обязанности	6,00 (100)	0%	4,93 (82,1)	17,9%	3,53 (58,8)	41,2%

и на 56 день терапии (34,8%). Клинически это выражалось в снижении чувства психической и физической усталости, утомляемости на фоне повышения уровня бодрствования, работоспособности, общей активности, улучшения внимания, памяти и мотивации. Во время терапии уменьшались жалобы на диффузные или локальные телесные сенсации, начиная от головных болей и заканчивая болями и тяжестью в различных частях тела.

Улучшение параметров социальной адаптации согласно оценке шкалы Шихана имело гармоничную динамику по всем показателям и к концу терапии составило 40,1% для «Профессиональной занятости», 42,3% для «Общественной жизни и досуга» и 41,2% для «Семейной жизни и обязанностей» (табл. 5).

Характерной особенностью обратной динамики астенической симптоматики для пациентов с неврозоподобной шизофренией являлось существенно опережающее время ее наступления по сравнению со временем восстановления социальной адаптации пациентов. Такая несогласованная редукция показателей шкал, отражающих уровень психопатологической симптоматики и степень восстановления функционального состояния, наблюдающаяся у исследованных пациентов, отличает их от больных с неврастенией, у которых отмечается одновременная нормализация этих значений. Особенно отчетливое отставание показателей, характеризующих социальное функционирование, отмечалось у пациентов, у которых астения превалировала на резидуальной стадии заболевания, сопровождаемая стойким охранительным, щадящим поведением. Ограничение настоящего исследования восьминедельными временными рамками позволяет предположить, что при увеличении периода терапии будет наблюдаться дальнейшее улучшение параметров социальной адаптации.

Согласно непараметрической оценке с использованием критерия Манна-Уитни, статистически значимых различий в динамике между пациентами, принимавшими дозы 12 и 16 мг, не наблюдалось ни по одной из используемых шкал.

Нежелательные явления (НЯ), возникавшие на фоне приема препарата, в большинстве случаев (92%) были преходящими и не оказывали существенного влияния на состояние больных. К наиболее распространенным НЯ относились: заложенность носа (26,6%), усиление аппетита (16,6%), головокружение (6,6%).

Заключение

Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую эффективность сердолекта при терапии больных с симптомами астении в структуре неврозоподобной шизофрении – в целом 73,3% пациентов достигли очень большого или большого улучшения. Улучшение состояния отмечалось у пациентов как при астении, наблюдающейся в течении активной фазы болезни, в которой симптомы астении формировали продуктивную симптоматику, так и на резидуальной стадии болезни, в структуре которой астения приобретала черты негативных расстройств. Улучшение социального функционирования, хотя и отмечалось лишь к концу исследования, предполагает необходимость продолжения терапии данным препаратом для достижения нормализации этого показателя. Особо следует отметить хорошую переносимость терапии сердолектом, а также полную комплаентность исследованных пациентов, что достаточно редко наблюдается на фоне монотерапии. Результаты исследования указывают на применимость предпринятого подхода для изучения астении как расстройства, относящегося к смешанному кластеру негативных и позитивных симптомов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Внуков В.А. О дефекте при шизофреническом процессе // Труды 2-го Всесоюзного съезда психиатров и невропатологов. М., 1937. С. 466–470.
2. Горчакова Л.Н. Вялотекущая шизофрения с преобладанием астенических расстройств // Ж. Невропат. Психиатр. им. С.С. Корсакова. 1988. Т. 88, № 5. С. 76–82.
3. Снежневский А.В. Шизофрения. Цикл лекций 1964 г. / под ред. В.С. Ястребова. 2008.
4. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б. Астения и коморбидные психические расстройства // Психиатрия и психофармакотерапия. 2009. №4. С. 28–35.
5. Смулевич А.Б. К психопатологической характеристике вялотекущей шизофрении // Ж. Невропат. Психиатр. им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109, № 11. С. 4–15.
6. Azorin J.-M., Strub N., Loft H. A double-blind, controlled study of sertindole versus risperidone in the treatment of moderate-to-severe schizophrenia // Int. Clin. Psychopharmacol. 2006. Vol. 21. P. 49–56.
7. Carpenter W.T., Strauss J.S., Bartko J.J. Flexible system for the diagnosis of schizophrenia: Report from the WHO International Pilot Study of Schizophrenia // Science. 1973. Vol. 182. P. 1275–1277.

8. Kanejm S., Potkin S., Buckley P. Safety and efficacy of sertindole and risperidone in treatment of resistant patients with schizophrenia (abstract and poster) // 10th International Congress on Schizophrenia Research. Savannah, GA, 2005.

9. Perquin L, Steinert T. A review of the efficacy, tolerability and safety of sertindole in clinical trials // CNS Drugs. 2004. Vol. 18, Suppl. 2. P. 19–30.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРЕПАРАТА «СЕРДОЛЕКТ» (СЕРТИНДОЛ) ПРИ НЕВРОЗОПОДОБНОЙ ШИЗОФРЕНИИ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ В КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СИМПТОМОВ АСТЕНИИ

А. С. Аведисова, К. О. Чахава, В. В. Ястребова

Целью проведенного исследования являлась оценка эффективности и переносимости сертиндола (сердолекта) у больных с неврозоподобной шизофренией с преобладанием в клинической картине заболевания астенической симптоматики.

В исследование было включено 30 больных. Использовались следующие шкалы для оценки состояния пациентов: PANSS-N (негативные симптомы), CGI (шкала общего клинического впечатления), ВАШ (визуальная аналоговая шкала), MFI-20 (шкала субъективной оценки астении), шкала социальной адаптации Шихана и шкала UKU (шкала побочной симптоматики). Регулярно контролировались сердечный пульс и АД. В начале (фон) и в конце (8-я неделя) исследования проводились: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, анализ крови на сахар и ЭКГ. Общая длительность лечения составляла 8 недель. Диапазон назначаемых доз сердолекта варьировал от 12 до 16 мг/сут. Для статистической обработки данных применяли ком-

пьютерную программу «SPSS». Оценка динамики терапии проводилась с использованием непараметрического критерия для парных групп данных с различным распределением (критерий Уилкоксона).

Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую эффективность сердолекта при терапии больных с симптомами астении в структуре неврозоподобной шизофрении: 73,3% пациентов достигли очень выраженного или выраженного улучшения. Улучшение социального функционирования, хотя и отмечалось лишь к концу исследования, предполагает необходимость продолжения терапии данным препаратом для достижения нормализации этого показателя. Особо следует отметить хорошую переносимость терапии сердолектом, а также полную комплаентность исследованных пациентов, что достаточно редко наблюдается на фоне монотерапии.

Ключевые слова: неврозоподобная шизофрения, астения, сертиндол.

EFFICACY OF SERDOLECT (SERTINDOLE) AND TOLERABILITY FOR IT IN PATIENTS WITH NEUROTIC-LIKE SCHIZOPHRENIA WITH SEVERE ASTHENIC SYMPTOMS

A. S. Avedisova, K. O. Chakhava, V. V. Yastrebova

The aim of this trial was evaluation of efficacy and tolerability for Serdolect (Sertindole) in patients with neurotic-like schizophrenia with severe asthenic symptoms in the clinical picture. Instruments used for measuring the patients' condition: PANSS-N (negative symptoms), CGI (Clinical Global Impression Scale), VAS (Visual Analogue Scale), MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory), the Shihan scale for social adjustment and the UKU side effects rating scale. Besides, the heart rate and blood pressure were checked on regular basis. Also, at the beginning (baseline) and the end (week 8) of the trial standard blood and urine tests were made, along with biochemical blood test, measuring glucose in blood, and the ECG. Total duration of medication was 8 weeks. Serdolect was prescribed in doses from 12 to 16 mg per day. For statistical analysis,

the researchers used the SPSS program, and in their evaluation of therapeutic effect they applied the Wilcoxon nonparametric criterion for similar groups with different distribution. Material: 30 patients.

The results of this trial showed high efficacy of Serdolect in the treatment of patients with asthenic symptoms as a part of the structure of neurotic-like schizophrenia: 73.3% patients showed prominent or very noticeable improvement. Social functioning happened to improve only by the end of the medication period studied, and it would make sense to continue the treatment with this drug until this parameter has reached normal levels. The medication was well tolerated, and all the patients were compliant i.e. followed medical recommendations, which was quite uncommon for monotherapy.

Key words: neurotic-like schizophrenia, asthenia, Sertindole.

Аведисова Алла Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения новых средств и методов терапии ФГУ «ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П.Сербского Росздрава»; e-mail: aavedisova@mail.ru

Чахава Константин Отарович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения новых средств и методов терапии ФГУ «ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П.Сербского Росздрава»

Ястребова Валерия Владимировна – кандидат медицинских наук, врач-психиатр ФГУ «ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П.Сербского Росздрава»