

УДК 616.895.8–085

## РЕМИССИИ И РЕЦИДИВЫ У АМБУЛАТОРНЫХ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ: 3-ЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИСХОДОВ У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ (SOHO)\*

Дж. М. Харо<sup>1</sup>, Д. Новик<sup>2</sup>, Д. Суарез<sup>1</sup>, Дж. Алонсо<sup>1</sup>, Дж. П. Лепин<sup>3</sup>,  
М. Ратклифф<sup>1</sup> и исследовательская группа SOHO

<sup>1</sup>Испания, <sup>2</sup>Великобритания, <sup>3</sup>Франция

### Введение

Рандомизированные клинические исследования, которые считаются эталонными в контексте методологии оценки эффективности терапии психических заболеваний, таких как шизофрения, обычно направлены на анализ показателей эффективности кратковременной психофармакотерапии, основанных на измерениях тяжести психопатологической симптоматики. Хотя оценка редукции симптомов, несомненно, полезна для сравнительного анализа эффективности разных методов лечения, ее результаты не удастся представить в общих терминах клинического исхода, крайне важных для пациентов и их родственников. Более того, сравнение данных разных исследований затруднено в связи с различиями в тяжести состояния пациентов, включаемых в эти исследования. В последнее время осознание этих проблем стимулировало повышение интереса исследователей к оценке ремиссии как показателя исхода шизофрении, который может использоваться в качестве универсального параметра в разных исследованиях и тесно связан с общим уровнем благополучия пациента (1).

При заболеваниях, поддающихся излечению, ремиссию можно квалифицировать как полное отсутствие симптомов. Однако для психического расстройства часто характерно стойкое персистирование симптомов в интервалах между периодическими обострениями, несмотря на эффективную терапию. При тревожных и депрессивных расстройствах ремиссию можно определить как самый минимальный уровень симптомов с мало выраженной дезадаптацией (4, 18, 27). В то же время следует констатировать, что число исследований ремиссии у пациентов с хроническими психическими заболеваниями, к которым относится шизофрения, крайне ограничено. В недавно опу-

бликованной обзорной статье N.C. Andreasen и соавт. (1) представили экспертное заключение по критериям ремиссии при шизофрении. Авторы предлагают квалифицировать симптоматическую ремиссию на основании стабильно низкого уровня симптоматики – меньше или эквивалентно легкой степени тяжести по показателям шкалы PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), SANS (Scale for the Assessments of Negative Symptoms) и SAPS (Scale for Assessment of Positive Symptoms) в течение минимум 6 месяцев по трем категориям симптомов шизофрении: психотизм, дезорганизация и негативные симптомы.

Помимо ремиссии к числу наиболее надежных показателей исхода шизофрении относится рецидив. Предотвращение рецидивов позволяет добиться качественной и стойкой ремиссии. Рецидив оказывает выраженное негативное влияние на пациента и его родственников, а также связан с большими медицинскими и социальными потерями (29). Соответственно целью терапии должно быть предотвращение рецидивов. Рецидив обычно определяется как значительное утяжеление симптомов, снижение уровня социального функционирования или изменение модуса медицинской помощи, например, госпитализация (13, 21).

Недавно завершилось исследование SOHO, которое было основано на 3-летнем катамнестическом наблюдении большого числа больных шизофренией. Это исследование обеспечивает уникальную возможность анализа показателей ремиссии и рецидива в условиях стандартной помощи больным шизофренией. Настоящая публикация посвящена результатам оценки частоты ремиссии и рецидивов у амбулаторных больных шизофренией, участвовавших в исследовании SOHO, а также связанных с этими показателями социально-демографических и клинических факторов. В большинстве предыдущих длительных катамнестических исследований ремиссии и рецидивов не предусматривалось анализа влияния фармакотерапии на эти показатели.

\* Расширенный реферат статьи, опубликованной в J. Clin. Psychopharmacol. – 2006. – Vol. 3.

Поскольку в исследовании SOHO регистрировались подробные данные по терапии, нам представилась возможность включить фармакотерапию в анализ факторов, предположительно связанных с исходом шизофрении.

### Методы *Дизайн исследования SOHO*

Исследование SOHO проводилось как международное проспективное наблюдательное исследование в 10-ти европейских странах. В исследовании участвовало 1 096 психиатров, каждый из которых включил минимум одного пациента. Преобладали психиатры, работающие в государственных (46,9%) или совмещенных государственных/частных (37,2%) учреждениях.

Исследование было одобрено во всех странах на учрежденческом, региональном или национальном уровне в зависимости от местных требований. Бланки информированного согласия составлялись в соответствии с местными требованиями каждой страны. От всех пациентов было получено, как минимум, устное согласие. Письменные информированные согласия были получены в Дании, Италии, Португалии, Испании, Ирландии и Великобритании. Участвовавшие в исследовании психиатры отбирали пациентов в соответствии со следующими критериями: назначение или замена антипсихотика для терапии шизофрении; лечение пациента в условиях стандартной амбулаторной помощи или стационара, но при условии плановой госпитализации для подбора первого антипсихотика или замены предыдущего антипсихотика с предполагаемой выпиской в пределах 2-х недель; возраст минимум 18 лет; пациенты, не участвующие в исследованиях терапии. Больные включались в исследование независимо от причины замены терапии (то есть недостаточная эффективность, побочные эффекты и пр.) и независимо от целей назначения антипсихотика – в качестве замены предыдущего, как дополнение к уже проводимой терапии, в качестве первого препарата антипсихотической терапии или после периода без приема фармакотерапии.

Поскольку в аспекте терапии главной целью исследования SOHO было сравнение оланзапина с другими антипсихотиками, планом исследования предусматривалось формирование общей выборки из двух примерно равных по объему групп пациентов: 1) группа оланзапина – пациенты, получающие оланзапин в качестве первого антипсихотика или замены предыдущего антипсихотика; 2) группа не-оланзапина – пациенты, получающие другой антипсихотик в качестве первого антипсихотика или замены предыдущего антипсихотика. Для достижения равного количества пациентов, получающих терапию оланзапином и не-оланзапином, в каждую группу включались разные количества больных, получающих тот или иной антипсихотик. В результате была сформирована неравномерная выборка со значительным преобладанием пациен-

тов, получавших оланзапин. Однако, для анализа, результаты которого представлены в данной публикации, пациенты, получавшие не-оланзапин, были разделены по подгруппам в зависимости от назначенного антипсихотика.

Специальные усилия предпринимались для достижения максимального соответствия условиям реальной клинической практики. Рекомендовалось сначала принимать решение о выборе антипсихотика независимо от исследования и только после назначения конкретного препарата решать вопрос о соответствии пациента критериям отбора в исследование. Период отбора был преднамеренно длительным, а исследователи не были ограничены минимальным необходимым числом включенных пациентов.

Схема терапии пациента определялась исключительно участвующим в исследовании психиатром. Исследователи не получали никаких инструкций по терапии пациентов, участвующих в исследовании.

Сбор данных по исследованию осуществлялся во время визитов, которые назначались в рамках стандартной системы оказания помощи пациентам. Обычный амбулаторный визит, на котором пациент включался в исследование, далее рассматривался как инициальный визит исследования с регистрацией исходных данных. В последующем данные регистрировались через 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 месяцев. Для каждого запланированного месяца очередной регистрации данных предусматривалось 2-х месячное окно – 1 месяц до и один месяц после запланированного месяца. Пациенты, которые в условиях стандартной практики не подвергались оценке в установленные протоколом сроки, не исключались из последующей регистрации данных по исследованию.

Тяжесть состояния пациентов оценивали с помощью инструмента, основанного на Шкале общего клинического впечатления – CGI (7), который использовали для измерения позитивных, негативных, депрессивных и общих психопатологических симптомов на каждом визите. В последующем этот инструмент был расширен и валидизирован как Шкала общего клинического впечатления – Шизофрения – CGI-SCH (11) для оценки тяжести симптомов за неделю до дня измерения. Шкалы CGI и CGI-SCH предназначены для заполнения врачом. Оценки выполняются в баллах от 1 (не болен) до 7 (наиболее тяжелое заболевание).

Более подробную информацию о дизайне исследования SOHO и результатах 6-ти и 12-месячной оценки можно найти в других источниках (8–10, 14, 25, 26).

### *Определение ремиссии*

Определение ремиссии основано на дефиниции, предложенной N.C.Andreasen и соавт. (1), в соответствии с которой ремиссия квалифицируется как период продолжительностью не менее 6 месяцев с минимальной тяжестью по каждой из основных

категорий симптомов шизофрении (позитивные или психотизм, негативные и дезорганизация) по показателям шкал (например, PANSS или BPRS). В данном исследовании ремиссию определяли как  $\leq 3$  баллов (легкая степень) из возможных 1–7 баллов по каждой из шкал CGI, включая CGI – общая тяжесть, CGI – позитивные симптомы, CGI – негативные симптомы и CGI – когнитивные симптомы, стойко сохраняющиеся в течение 6 месяцев и дольше. Дополнительным условием было отсутствие госпитализаций по поводу шизофрении.

### **Определение рецидива**

Рецидивы регистрировались только у пациентов, достигших ремиссии в соответствии с изложенными выше критериями. Иными словами, рецидив был возможен только у пациентов с легкой степенью заболевания по CGI – общая тяжесть (то есть  $\leq 3$  балла). В нашем исследовании рецидивом считали увеличение балла CGI-тяжесть на  $\geq 2$  балла в периоде катамнестического наблюдения, приводящее к определению состояния как умеренно тяжелого или тяжелого (балл  $\geq 4$ ), либо необходимость госпитализации. При выявлении рецидива на основании увеличения балла тяжести заболевания по CGI в ходе оценки на очередном визите считалось, что рецидив развился на этом визите. Если рецидив определялся на основании госпитализации в интервале между двумя визитами, датой рецидива считался день в середине интервала между этими визитами. Дефиниция рецидива соответствует критериям, которые использовались ранее в исследованиях I. Gaertner и соавт. (6) и D. Robinson и соавт. (21).

### **Статистический анализ**

Число (%) пациентов, обследованных на каждом из предусмотренных этапов оценки, составило: исходно – 10 218 (100%); 6 месяцев – 9 273 (90,8%); 12 месяцев – 8 848 (86,6%); 18 месяцев – 8 386 (82,1%); 24 месяца – 7 913 (77,4%); 30 месяцев – 7 432 (72,7%); 36 месяцев – 7 112 (69,6%). В анализ включались только пациенты без пропусков визитов или пропустившие не более одного визита. Для пациентов, пропустивших один визит, данные предыдущего выполненного визита переносились без изменений на дату пропущенного визита.

Для анализа факторов, связанных с длительностью ремиссии, использовался метод логистической регрессии. Поскольку критерием ремиссии была легкая степень заболевания в течение минимум 6 месяцев, катамнестические оценки разделялись интервалами по 6 месяцев (6–12 месяц, 12–18 месяц, 18–24 месяц, 24–30 месяц и 30–36 месяц). Каждый 6-месячный период включался в статистическую модель в качестве наблюдения. В качестве ковариант в модель включались исходные социально-демографические и клинические переменные (социально-демографические: пациент, страна, пол; клинические: возраст на момент первого назначения терапии шизофрении, период вре-

мени после первого назначения терапии, зависимость от алкоголя, злоупотребление психоактивными веществами, суицидальные попытки, CGI-общая, CGI-позитивные симптомы, CGI-негативные симптомы, CGI-депрессивные симптомы, CGI-когнитивные симптомы, враждебность, комплаентность, индекс массы тела; социальное функционирование: брачный статус, независимость проживания, наличие оплачиваемой работы, наличие социальной активности; экстрапирамидные симптомы; аменорея; гинекомастия; импотенция; галакторея; поздняя дискинезия; фармакотерапия: назначение сопутствующей терапии (антихолинэргические препараты, антидепрессанты, анксиолитики, нормотимики); визит и препарат, принимаемый в начале каждого периода, определяемый как препарат, назначенный пациенту последним. Редукция модели осуществлялась выведением из модели недостоверных переменных при уровне достоверности 0,05.

Кривые выживаемости Kaplan-Meier использовались для оценки периода времени до развития рецидива. Отправной точкой для каждого пациента было достижение критерия легкой степени заболевания по шкале CGI – общая тяжесть. Модель пропорциональных рисков Кокса с варьирующими во времени ковариантами использовалась для анализа факторов, связанных с рецидивом в рамках каждого из 6-месячных периодов. В модель включались те же коварианты, которые использовались для анализа ремиссии и принимаемых препаратов в каждом 6-месячном периоде (препараты относились к варьирующим во времени ковариантам). Для редукции модели использовался ступенчатый метод с уровнем достоверности 0,05. Все статистические анализы выполнялись с применением программного обеспечения SAS версии 9.0 от Statistical Software.

### **Результаты**

В анализ ремиссии было включено 6 516 пациентов, пропустивших не более одного визита (табл. 1). Мужчины составляли большинство (57,6%). Средний возраст в выборке равнялся 40,2 годам. 9,6% пациентов никогда не принимали антипсихотиков до включения в исследование, в большинстве случаев регистрировалась значительная длительность заболевания (период времени от первого назначения терапии 11,8 лет). На момент включения примерно 1 из каждых 5 пациентов имел оплачиваемую работу, 29% имели супруга или партнера.

Из 6 516 пациентов, включенных в анализ, 4 206 (64,6%) достигли ремиссии в течение 3-х лет катамнестического наблюдения, остальные 2 310 (35,4%) не достигли ремиссии. В течение первого года наблюдения ремиссии достигли 38,24% больных. В сравнении с пациентами, не достигшими ремиссии за 3 года наблюдения, пациенты, которые достигли ремиссии за тот же период, характеризовались

Таблица 1

**Исходные клинические и социально-демографические характеристики пациентов, достигших ремиссии, и пациентов без ремиссии в периоде катамнестического наблюдения**

	С ремиссией (N=4 206)	Без ремиссии (N=2 310)	Все пациенты (N=6 516)
Возраст первого назначения терапии шизофрении (годы) <sup>a</sup>	28,7 (10,2)	28,0 (10,2)	28,5 (10,2)
Число лет после первого назначения терапии шизофрении <sup>a</sup>	10,6 (10,4)	14,0 (11,7)	11,8 (11,0)
Балл общей тяжести по CGI <sup>a</sup>	4,2 (1,0)	4,8 (0,8)	4,4 (1,0)
Балл тяжести позитивных симптомов по CGI <sup>a</sup>	3,6 (1,4)	4,1 (1,4)	3,8 (1,4)
Балл тяжести негативных симптомов по CGI <sup>a</sup>	3,8 (1,3)	4,6 (1,1)	4,1 (1,3)
Балл тяжести когнитивных симптомов по CGI <sup>a</sup>	3,5 (1,3)	4,2 (1,3)	3,8 (1,3)
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	26,0 (4,6)	26,7 (5,1)	26,3 (4,8)
Мужской пол <sup>b</sup>	55,2	62,1	57,6
Никогда не получавшие терапии до включения в SOHO <sup>b</sup>	11,7	5,8	9,6
Наличие супруга или партнера на момент включения <sup>b</sup>	32,5	23,7	29,4
Независимость проживания <sup>b</sup>	50,0	41,5	47,0
Наличие оплачиваемой работы на момент включения <sup>b</sup>	24,4	10,7	19,6
Наличие социальных контактов в течение 4-х недель до включения <sup>b</sup>	72,5	60,4	68,2
Суицидальные попытки в течение 6 месяцев до включения <sup>b</sup>	4,3	4,3	4,3
Прием анксиолитиков после включения <sup>b</sup>	33,7	41,9	36,6
Прием антидепрессантов после включения <sup>b</sup>	18,1	17,6	17,9
Прием нормотимиков после включения <sup>b</sup>	8,6	10,7	9,4
Экстрапирамидные симптомы <sup>b</sup>	36,1	43,1	38,6
Злоупотребление алкоголем на момент включения <sup>b</sup>	2,0	3,5	2,5
Злоупотребление психоактивными веществами на момент включения <sup>b</sup>	2,1	2,3	2,2

Примечания: <sup>a</sup> – значения представлены как среднее (SD); <sup>b</sup> – значения представлены как %; CGI – Шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression)

Таблица 2

**Дозы препаратов на момент включения для всех пациентов, а также дозы на момент включения и через 36 месяцев для пациентов, продолжавших прием назначенного при включении антипсихотика (завершившие исследование)**

Антипсихотик		N	Среднее	SD	Медиана
Оланзапин	Исходно	3 335	10,8	5,3	10,0
	Исходно у завершивших	2 072	10,8	5,3	10,0
	36 месяцев у завершивших	2 072	12,2	6,4	10,0
Рisperидон	Исходно	1 244	4,3	2,3	4,0
	Исходно у завершивших	694	4,4	2,4	4,0
	36 месяцев у завершивших	694	4,8	2,8	4,0
Кветиапин	Исходно	472	247,2	174,6	200,0
	Исходно у завершивших	143	249,8	180,1	200,0
	36 месяцев у завершивших	143	439,5	242,6	400,0
Амисульприд	Исходно	185	347,3	243,2	300,0
	Исходно у завершивших	83	363,9	257,7	300,0
	36 месяцев у завершивших	83	439,2	283,0	400,0
Клозапин	Исходно	215	154,1	124,5	100,0
	Исходно у завершивших	141	156,2	124,6	100,0
	36 месяцев у завершивших	141	256,5	153,7	300,0

Примечания: SD – стандартное отклонение.

более высоким процентом женщин, более поздним началом шизофрении, меньшей длительностью заболевания, меньшей тяжестью заболевания и хорошим уровнем социального функционирования на момент включения в исследование (то есть чаще имели оплачиваемую работу, супруга или партнера, проживали независимо) (табл. 1). Среди больных, достигших ремиссии, также было в два раза больше пациентов, никогда не получавших терапии

антипсихотиками до начала исследования (11,7% против 5,8%, соответственно).

В результате сравнения средних доз препаратов исходно и через 36 месяцев терапии у пациентов, оставшихся на исходно назначенном препарате (табл. 2), установлено повышение доз всех препаратов. Такое увеличение дозы было сравнительно малым при терапии оланзапином и рisperидоном и более выраженным в случае кветиапина и клозапина.

По данным регрессионного анализа уровень социального функционирования на момент включения в исследование (наличие супруга или партнера, наличие оплачиваемой работы и социальных контактов) является одним из наиболее важных факторов наступления симптоматической ремиссии (табл. 3). Пациенты, никогда ранее не получавшие терапии по поводу шизофрении до включения в исследование SOHO, также характеризовались достоверно более высокой вероятностью достижения ремиссии (отношение шансов (OR)=1,60, 95%CI=1,32–1,93,  $p<0,0001$ ). В свою очередь, более длительное течение заболевания (несколько лет после первого назначения терапии шизофрении) и мужской пол были связаны с неблагоприятным прогнозом (табл. 3). Большая тяжесть заболевания, как общая, так и по категориям позитивных, негативных и когнитивных симптомов, также коррелировала с достоверно более низкой вероятностью достижения ремиссии (табл. 3). Терапия оланзапином была связана с более высокой частотой ремиссии в сравнении со всеми другими антипсихотиками. Терапия нормотимиками или анксиолитиками/гипнотиками на момент включения в исследование была связана с неблагоприятным прогнозом.

На рисунке представлены кривые Kaplan-Meier, рассчитанные для оценки рецидивов в периоде катamnестического наблюдения у пациентов, достигших критерия ремиссии (то есть не более чем легкая степень по шкале CGI – общая тяжесть). Как

можно видеть, за 3 года наблюдения рецидивы развивались примерно у 25% пациентов, причем уровень рецидивов оставался постоянным на протяжении всего периода наблюдения.

Факторы, связанные с более низким риском рецидива, включали более длительное течение заболевания и наличие оплачиваемой работы (табл. 4). Применение нормотимиков, суицидальные попытки, враждебное поведение и злоупотребление психоактивными веществами были связаны с повышенным риском рецидива. Еще одним прогностическим фактором рецидива оказался тип антипсихотика. В сравнении с оланзапином у пациентов, принимавших стандартные антипсихотики (депонированные или пероральные формы), кветиапин и рисперидон, выявлен достоверно более высокий риск рецидива (табл. 4).

### Обсуждение

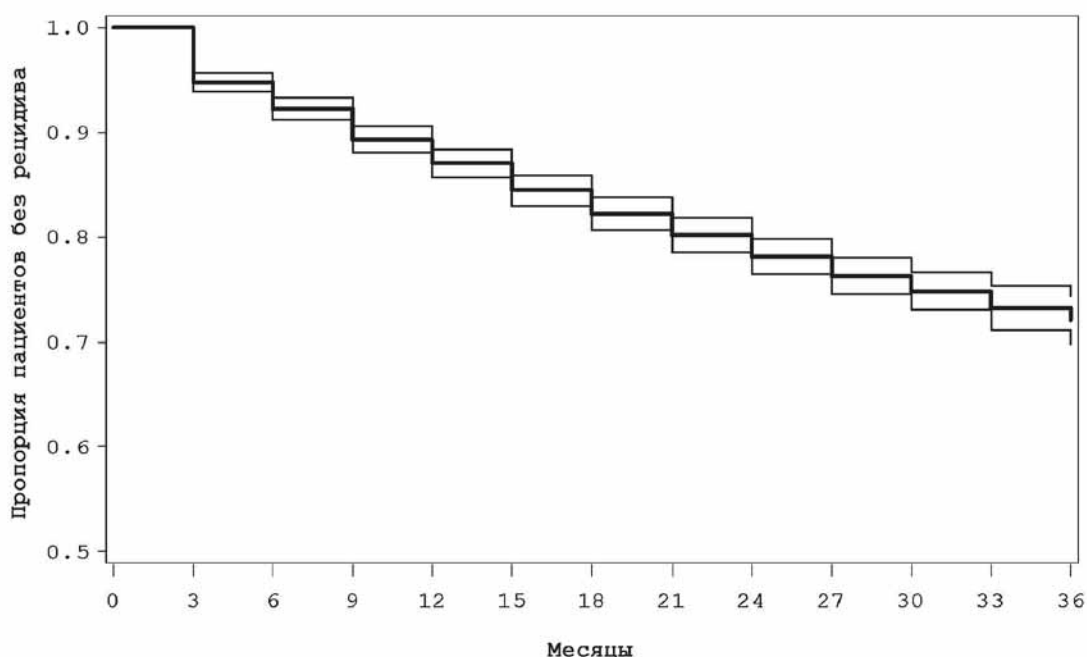
Насколько нам известно, на сегодня SOHO является самым крупным когортным исследованием терапии амбулаторных больных шизофренией. В этом исследовании когорты из более десяти тысяч пациентов оставались под наблюдением в течение 3-х лет. Наша публикация является первым сообщением результатов 3-х летнего катamnестического наблюдения. Нами установлено, что примерно 2/3 пациентов достигли ремиссии за период минимум 6 месяцев. Женский пол, хороший уровень социаль-

Таблица 3

**Факторы, связанные с достижением ремиссии в течение 3-х лет катamnестического наблюдения. Значения представлены как отношения шансов (OR; odds ratios), установленные на модели логистической регрессии методом для повторных измерений**

	OR	Ниже 95% CI	Выше 95% CI	Значение p
Число лет после первого назначения терапии шизофрении	0,98661	0,98175	0,99149	<,0001
Возраст первого назначения терапии шизофрении	0,99411	0,98913	0,99911	0,0211
Мужской пол	0,79112	0,71578	0,87438	<,0001
Никогда не получавшие терапии до включения в SOHO	1,60109	1,32500	1,93471	<,0001
Индекс массы тела	0,98287	0,97274	0,99311	0,0011
Наличие супруга или партнера при включении	1,23997	1,11058	1,38444	0,0001
Наличие оплачиваемой работы при включении	1,49185	1,31589	1,69134	<,0001
Наличие социальных контактов в течение 4 недель до включения	1,25894	1,13211	1,39999	<,0001
Прием анксиолитиков или гипнотиков при включении	0,77664	0,69985	0,86187	<,0001
Прием нормотимиков при включении	0,72196	0,60964	0,85498	0,0002
Исходный балл общей тяжести по CGI	0,75982	0,70028	0,82442	<,0001
Исходный балл тяжести позитивных симптомов по CGI	0,90807	0,86956	0,94828	<,0001
Исходный балл тяжести негативных симптомов по CGI	0,77447	0,73677	0,81409	<,0001
Исходный балл тяжести когнитивных симптомов по CGI	0,89327	0,85326	0,93517	<,0001
Оланзапин	1,00000			
Амисульприд	0,72563	0,56131	0,93806	0,0144
Клозапин	0,78397	0,64940	0,94642	0,0113
Депонированные типичные антипсихотиков	0,59180	0,50518	0,69328	<,0001
Пероральные типичные антипсихотики	0,63606	0,54823	0,73797	<,0001
Кветиапин	0,65664	0,56294	0,76593	<,0001
Рисперидон	0,74007	0,66099	0,82861	<,0001
Терапия 2 и более антипсихотиками	0,63702	0,57720	0,70305	<,0001

Примечания: CGI – Шкала общего клинического впечатления; CI – доверительный интервал; OR<1 указывает на снижение вероятности ремиссии.



Кривые Kaplan-Meier (95% доверительные интервалы) периодов (месяцы) до развития рецидивов у пациентов, достигших ремиссии

Таблица 4

**Факторы, связанные с развитием рецидивов в течение 3-х лет катamnестического наблюдения. Значения представлены как отношения рисков (относительный риск)**

	Относительный риск	Нижняя 95% CL	Верхняя 95% CL	Значение p
Мужской пол	1,110	0,982	1,254	0,0939
Число лет после первого назначения терапии шизофрении	0,992	0,986	0,998	0,0071
Возраст первого диагностирования шизофрении	0,994	0,989	1,000	0,0447
Суицидальная попытка	1,980	1,236	3,173	0,0045
Наличие оплачиваемой работы на момент включения	0,828	0,718	0,956	0,0098
Прием нормотимиков	1,422	1,189	1,701	0,0001
Текущее злоупотребление психоактивными веществами	1,771	1,269	2,471	0,0008
Минимум CGI пограничная степень (балл=2)	0,938	0,691	1,273	0,6807
Минимум CGI легкой степени (балл=3)	0,726	0,542	0,972	0,0318
Враждебное поведение	1,296	1,042	1,612	0,0197
Оланзапин	1,000			
Амисульприд	1,375	0,995	1,899	0,0533
Клозапин	1,091	0,777	1,530	0,6157
Депонированные типичные антипсихотики	1,689	1,306	2,184	<,0001
Пероральные типичные антипсихотики	1,655	1,316	2,081	<,0001
Кветиапин	2,147	1,711	2,695	<,0001
Рisperидон	1,297	1,094	1,539	0,0028
Терапия 2 и более антипсихотиками	1,283	1,073	1,534	0,0063

Примечания: относительный риск <1 указывает на снижение риска рецидива; CL – граница доверительного интервала

ного функционирования, меньшая длительность заболевания и терапия оланзапином оказались достоверными факторами становления ремиссии. Мы также проанализировали частоту рецидивов у пациентов, достигших ремиссии (то есть с редукцией симптоматики до минимального уровня), и обнаружили, что за весь период катamnестического наблюдения рецидивы развивались у одной четверти таких пациентов. Меньшая длительность за-

болевания, враждебное поведение и злоупотребление психоактивными веществами были связаны с повышением риска рецидива, тогда как хороший уровень социального функционирования и терапия оланзапином (в отличие от терапии рisperидоном, кветиапином и амисульпридом), напротив, обнаруживали связь со снижением риска рецидива. Достоверных различий между оланзапином и клозапином не обнаружено.

В течение первого года исследования SOHO доля пациентов, достигших ремиссии, составила 38,2%, а на некоторых этапах исследования этот показатель достигал 64,6%, что значительно превышает аналогичные показатели, установленные в других исследованиях. Например, в выборке амбулаторных больных шизофренией, которые оставались под наблюдением в течение одного года, 31,8% пациентов соответствовали критериям ремиссии исходно и еще 20,8% достигли ремиссии в течение минимум 6 месяцев терапии (15). По данным D.G.Robinson и соавт. (22) 47,2% из 118 пациентов с шизофренией достигли ремиссии в течение первых 5 лет после начала шизофрении. Частота рецидивов в исследовании SOHO также оказалась ниже, чем в других исследованиях (19, 23, 28). Эти различия можно было бы объяснить особенностями выборки, отобранной из числа амбулаторных пациентов и, вероятно, меньшей тяжестью заболевания в сравнении с пациентами, участвовавшими в других исследованиях.

Важным представляется тот факт, что риск рецидивов оставался неизменным в течение всех 3-х лет катamnестического наблюдения, следовательно, несмотря на достижение ремиссии лечение шизофрении необходимо продолжать в течение длительного времени (3). Мы установили, что длительность заболевания оказывает влияние как на вероятность ремиссии, так и рецидива; увеличение продолжительности заболевания оказалось связанным со снижением риска и рецидива. Эти данные подтверждают, что шизофрения характеризуется прогрессирующим течением, в рамках которого вероятность ремиссии неуклонно снижается по мере увеличения длительности заболевания, но в то же время снижается частота и тяжесть рецидивов (5, 12).

Сообщается, что социальная интеграция и социальная активность являются высоко значимыми прогностическими факторами благоприятного течения шизофрении (20). Известно, что предшествующий (относительно начала наблюдения) уровень социальной адаптации является достоверным предиктором уровня социального функционирования больного шизофренией в будущем (22). Однако наши результаты также подтверждают, что уровень социального функционирования является также и достоверным предиктором исхода на симптоматическом уровне. Этот факт можно объяснить защитной функцией социального окружения (проживание в браке, наличие социальных контактов) (2).

Один из наиболее важных аспектов дизайна исследования SOHO заключается в сборе подробной информации о психофармакотерапии. Это позволило провести всесторонний анализ амбулаторной терапии в естественных условиях клинической практики (частая смена препаратов, назначение комбинированной терапии и пр.). В результате анализа установлено, что терапия оланзапином была связана с более высокой частотой ремиссии в сравнении с применением других антипсихотиков –

амисульприда, клозапина, кветиапина и рисперидона. Хотя это согласуется с результатами предыдущих анализов данных исследования SOHO об улучшении исхода заболевания при терапии оланзапином в сравнении с типичными и некоторыми другими атипичными антипсихотиками (10), неожиданным оказался тот факт, что применение клозапина не обеспечивало максимально благоприятного исхода. В предыдущих исследованиях клозапин неизменно превосходил другие антипсихотики по эффективности в терапии резистентных пациентов (17). Полученные нами данные, возможно, объясняются тем, что в силу особенностей состояния пациенты, которым назначался клозапин, характеризовались более низкой вероятностью ремиссии, чем пациенты, получавшие оланзапин, потому что врачи целенаправленно выбирали клозапин для лечения тяжелых и резистентных к другим антипсихотикам пациентов, у которых клозапин мог улучшить состояние, но его эффективность все-таки была недостаточной для достижения ремиссии. Это предположение подтверждается нашими данными о сопоставимости риска рецидива у больных, получавших оланзапин и клозапин.

Наши данные согласуются с результатами опубликованного недавно Клинического исследования эффективности антипсихотиков CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) (16), которое проводилось как рандомизированное, двойное-слепое сравнение разных антипсихотиков. В исследовании CATIE также было показано, что в терапии амбулаторных больных шизофренией оланзапин превосходил по эффективности другие атипичные антипсихотики и перфеназин. Однако дозы антипсихотиков, назначавшиеся в рамках CATIE, отличаются от доз, использовавшихся в исследовании SOHO. В предыдущем 28-недельном рандомизированном сравнительном исследовании оланзапина и рисперидона также установлено, что оланзапин обеспечивает достоверно более длительные ремиссии, чем рисперидон (40% против 31% соответственно,  $p=0,03$ ) (24).

В нашем исследовании комбинированное использование анксиолитиков и нормотимиков оказалось связанным со снижением частоты ремиссий, а применение нормотимиков в отдельности – с повышением вероятности рецидива. По видимому, сопутствующая терапия назначалась пациентам с дополнительными непсихотическими симптомами. При этом следует подчеркнуть, что тревожные симптомы связаны с ухудшением клинического прогноза (30).

Учитывая наблюдательный характер исследования SOHO, следует остановиться на нескольких важных аспектах такого метода. Несмотря на то, что в регрессионные модели вносились поправки на различия между пациентами, получавшими разные антипсихотики, приведенные в данной публикации корреляции между изученными переменными и влияющими на них факторами не обязательно отражают причинно-следственные связи между

явлениями – они лишь отражают реалии амбулаторного лечения больных шизофренией. Во-вторых, мы использовали критерии ремиссии, основанные на шкале CGI, которая является валидным, но менее специфичным инструментом измерения клинической тяжести шизофрении в сравнении с критериями, предложенными N.C.Andreasen и соавт. (1). В-третьих, оценка пациентов проводилась только на предусмотренных визитах, которые проводились с 6-месячными интервалами. Очевидно, что рецидивы или менее выраженные обострения симптоматики могли развиваться в интервалах между этими визитами и могли регистрироваться только в случае госпитализации. Наконец, дизайн исследования не предусматривал специальной оценки ремиссий и рецидивов при шизофрении, а был ориентирован на результаты терапии. Следовательно представленные здесь данные по оценке ремиссий и рецидивов могут рассматриваться исключительно как данные дополнительного (вторичного) анализа. Другие ас-

пекты дизайна и анализов в исследовании SOHO уже обсуждались в предыдущих публикациях (10).

Изложенные в данной статье 3-летние результаты исследования SOHO свидетельствуют, что при шизофрении становление ремиссии возможно в любые сроки, но вероятность ремиссии снижается по мере увеличения длительности заболевания. Также установлена стабильность риска рецидивов на протяжении всего периода наблюдения, что подтверждает целесообразность продолжительной поддерживающей терапии антипсихотиками. В данном когортном исследовании применение стандартных нейролептиков, а также рисперидона и кветиапина было связано с менее благоприятным исходом терапии в сравнении с оланзапином. Достоверных различий между оланзапином и клозапином не обнаружено. Интерпретация результатов требует определенной осторожности в связи с наблюдательным нерандомизированным методом проведения исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Andreasen N.C., Carpenter W.T.Jr., Kane J.M. et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus // *Am. J. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – P. 441–449.
2. Auslander L.A., Jeste D.V. Sustained remission of schizophrenia among community-dwelling older outpatients // *Am. J. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 161. – P. 1490–1493.
3. Bosveld-van Haandel L.J., Slooff C.J., van den Bosch R.J. Reasoning about the optimal duration of prophylactic antipsychotic medication in schizophrenia: evidence and arguments // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2001. – Vol. 103. – P. 335–346.
4. Doyle A.C., Pollack M.H. Establishment of remission criteria for anxiety disorders // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64, Suppl. 15. – P. 40–45.
5. Eaton W.W., Bilker W., Haro J.M. et al. Long-term course of hospitalization for schizophrenia: Part II. Change with passage of time // *Schizophr. Bull.* – 1992. – Vol. 18. – P. 229–241.
6. Gaertner I., Gaertner H.J., Vonthein R. et al. Therapeutic drug monitoring of clozapine in relapse prevention: a five-year prospective study // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2001. – Vol. 21. – P. 305–310.
7. Guy W. Clinical global impression // ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised. – Rockville, MD: National Institute of Mental Health, 1976.
8. Haro J.M., Edgell E.T., Frewer P. et al. The European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes Study: baseline findings across country and treatment // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2003. – Vol. 107, Suppl. 416. – P. 1–9.
9. Haro J.M., Edgell E.T., Jones P.B. et al. The European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) Study: rationale, methods and recruitment // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2003. – Vol. 107. – P. 222–232.
10. Haro J.M., Edgell E.T., Novick D. et al. Effectiveness of antipsychotic treatment for schizophrenia: 6-month results of the Pan-European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2005. – Vol. 111. – P. 220–231.
11. Haro J.M., Kamath S.A., Ochoa S. et al. The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2003. – Vol. 107, Suppl. 416. – P. 16–23.
12. Huber G. The heterogeneous course of schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 1997. – Vol. 28. – P. 177–185.
13. Lader M. What is relapse in schizophrenia? // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1995. – Vol. 9, Suppl. 5. – P. 5–9.
14. Lambert M., Haro J.M., Novick D. et al. Olanzapine vs. other antipsychotics in actual out-patient settings: six months tolerability results from the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2005. – Vol. 111. – P. 232–243.
15. Lasser R.A., Bossie C.A., Gharabawi G.M. et al. Remission in schizophrenia: Results from a 1-year study of long-acting risperidone injection // *Schizophr. Res.* – 2005. – Vol. 77. – P. 215–217.
16. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 1209–1223.
17. Mauri M.C., Volonteri L.S., Dell’Osso B. et al. Predictors of clinical outcome in schizophrenic patients responding to clozapine // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 660–664.
18. Nierenberg A.A., Wright E.C. Evolution of remission as the new standard in the treatment of depression // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 60, Suppl. 22. – P. 7–11.
19. Ohmori T., Ito K., Abekawa T. et al. Psychotic relapse and maintenance therapy in paranoid schizophrenia: a 15 year follow up // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 1999. – Vol. 249. – P. 73–78.
20. Perkins D.O., Lieberman J.A., Gu H. et al. Predictors of antipsychotic treatment response in patients with first-episode schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders // *Br. J. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 185. – P. 18–24.
21. Robinson D., Woerner M.G., Alvir J.M.J. et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 56. – P. 241–247.
22. Robinson D.G., Woerner M.G., McMeniman M. et al. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 161. – P. 473–479.
23. Schooler N.R. Relapse and rehospitalization: comparing oral and depot antipsychotics // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Suppl. 16. – P. 14–17.
24. Sethuraman G., Taylor C.G., Enerson M. et al. A retrospective comparison of cumulative time spent in remission during treatment with olanzapine or risperidone among patients with schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2005. – Vol. 79. – P. 337–340.
25. Tenback D.E., van Harten P.N., Slooff C.J. et al. Effects of antipsychotic treatment on tardive dyskinesia: a 6-month evaluation of patients from the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66. – P. 1130–1133.
26. Tenback D.E., van Harten P.N., Slooff C.J. et al. Evidence that early EPS predicts later tardive dyskinesia. A prospective analysis of 10,000 outpatients with schizophrenia in Europe (SOHO study) // *Am. J. Psychiatry* (in press).
27. Thase M.E. Redefining antidepressant efficacy toward long-term recovery // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 60, Suppl. 6. – P. 15–19.
28. Uçok A., Polat A., Cakir S. et al. One year outcome in first episode schizophrenia. Predictors of relapse // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2006. – Vol. 256. – P. 37–43.
29. Weiden P.J., Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1995. – Vol. 21. – P. 419–429.
30. Wetherell J.L., Palmer B.W., Thorp S.R. et al. Anxiety symptoms and quality of life in middle-aged and older outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64, Suppl. 12. – P. 1476–1482.



## REMISSION AND RELAPSE IN THE OUTPATIENT CARE OF SCHIZOPHRENIA: 3-YEAR RESULTS FROM THE SCHIZOPHRENIA OUTPATIENT HEALTH OUTCOMES (SOHO) STUDY

J. M. Haro, D. Novick, D. Suarez, J. Alonso, J. P. Lepine, M. Ratcliffe, and the SOHO Study Group

Remission and relapse are clinical outcomes of increasing interest in schizophrenia. We analyzed remission and relapse, and the socio-demographic and clinical factors associated with these outcomes, in the usual care of schizophrenia using the 3-year follow-up data from a large cohort of outpatients suffering from schizophrenia taking part in the prospective, observational, European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. Of the 6,516 patients analyzed for remission, 4206 (64.6%) achieved remission during the 3-year follow-up period. Logistic regression analysis revealed that being female, having a good level of social functioning at study entry and a shorter duration of illness were factors significantly associated with achieving remission. Treatment with olanzapine was also associated with a higher frequency of remission compared with other antipsychotic agents. A Kaplan-Meier survival curve estimated that relapse occurred in approximately 25% of the patients who

achieved remission, with the risk of relapse remaining constant during the follow-up period. Shorter duration of illness, having hostile behaviors and substance abuse were factors associated with a higher risk of relapse, whereas good level of social functioning and the use of olanzapine and clozapine were associated with a lower risk of relapse. In conclusion, the 3-year results of the SOHO study indicate that the likelihood of remission decreases over the longitudinal course of schizophrenia but risk of relapse is maintained even after three years of achieving remission severity levels. Results suggest that treatment with olanzapine is associated with a better chance of achieving remission than other antipsychotics, moreover the use of olanzapine and clozapine is associated with a lower risk of relapse compared to risperidone, quetiapine, and typical antipsychotics. The results should be interpreted conservatively due to the observational non randomized study design.