

Полипрагмазия или ЭСТ? Сравнительная характеристика побочных эффектов у больных с резистентной шизофренией

Д. С. Зубов, врач-психиатр, м.н.с. отделения биологической терапии психически больных

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Polypharmacy or ECT? Side effects profile comparison in patients with resistant schizophrenia

D.S. Zubov

National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Работа посвящена анализу выраженности и частоты встречаемости побочных эффектов у пациентов, страдающих терапевтически резистентной шизофренией. При помощи шкалы UKU проведено сравнение спектра и степени выраженности побочных эффектов между двумя группами пациентов: получающих комплексную электросудорожную терапию (ЭСТ) и антипсихотики и только медикаментозное лечение. Выявлено, что у пациентов, получающих комплексную терапию ЭСТ и антипсихотиками, определенные группы побочных эффектов имеют меньшую степень выраженности и большую степень редукции в процессе терапии по сравнению с пациентами, получающими только медикаментозное лечение.

Ключевые слова: электросудорожная терапия, антипсихотические средства, побочные эффекты, переносимость, безопасность.

Summary

The data about treatment resistant paranoid schizophrenia patients getting electroconvulsive therapy (ECT) together with antipsychotic agents and about the patients receiving combined antipsychotics treatment only is observed in the article. The side effects spectrum is analyzed with the help of UKU standardized scale. Patients getting combined ECT and antipsychotics treatment have less intensity and greater reduction of some specific side effects groups during the course of antipsychotic treatment.

Key words: electroconvulsive therapy, antipsychotic agents, side effects, tolerability, safety.

Введение

На сегодняшний день шизофрения остается одним из основных инвалидизирующих заболеваний среди всех психических расстройств, на лечение которого расходуются почти 3 % ресурсов мирового здравоохранения. Согласно современным данным Всемирной организации здравоохранения 1,1 % случаев нетрудоспособности по всем нозологиям приходится именно на шизофрению [1, 2, 3].

Внедрение в 1959 году в клиническую практику хлорпромазина, открывшего эру психофармакотерапии, постоянный рост количества антипсихотических средств нового поколения, купирующих различные симптомы шизофренического процесса, не только вывели психиатрию на новый уровень, значительно улучшив качество жизни пациентов, но и привели к появлению ряда проблем, которые остаются актуальными почти 60 лет. Перед психиатрами по-прежнему стоит задача поиска более безопасных, эффективных и одновременно экономически менее затратных схем терапии.

Безопасность психотропной терапии традиционно определяется отсутствием или незначительной выраженностью побочных эффектов, свойственных определенной группе антипсихотиков, появляющихся в процессе их длительного приема. К наиболее распространенным и выраженным побочным эффектам антипсихотической терапии относится экстрапирамидная симптоматика, проявляющаяся в ригидности скелетной мускулатуры и различных двигательных расстройствах, нередко приводящая к таким тяжелым неврологическим нарушениям, как поздняя дискинезия. Появление ЭПС связано с широким спектром дофаминоблокирующей активности, что дало основание к использованию в отношении данных лекарственных препаратов термина «неройлептики» или «типованные антипсихотические средства» [4]. Во многом именно развитие экстрапирамидной симптоматики привело к внедрению в терапевтическую практику атипичных антипсихотических средств.

В большинстве современных исследований описывается весьма высокая эффективность атипичных антипсихотиков в отношении как психопротективной, так и негативной симптоматики шизофрении, лучшая их переносимость [4, 5]. Частота применения препаратов данной группы неуклонно растет: так, в США три четверти выписываемых антипсихотических средств относятся именно к ААС [6]. Изначально рассматриваемые как более безопасные, ААС, однако, оказались не лишены побочных явлений, а наиболее диагностируемыми из них стали увеличение массы тела, сахарный диабет второго типа, гиперпролактин- и гиперлипидемия, пролонгация интервала QT, миокардиты, снижение либидо и эректильная дисфункция, повышение внутриглазного давления, а также экстрапирамидные побочные эффекты, ранее приписываемые только ТАС [7].

Вместе с проблемой безопасности актуальными остаются вопросы, связанные с эффективностью антипсихотических лекарственных средств

Список использованных сокращений: ЭСТ — электросудорожная терапия; ПФТ — психофармакотерапия; ЛС — лекарственные средства; ТАС — типичные антипсихотические средства; ААС — атипичные антипсихотические средства; ТР — терапевтическая резистентность; ЭПС — экстрапирамидная симптоматика.

различных фармакологических групп. На начальных этапах использования антипсихотиков количество больных шизофренией, не реагировавших на проводимое лечение, достигало 60% [8]. По современным оценкам, число пациентов, не реагирующих на терапию, по-прежнему держится на высоком уровне и составляет от 5 до 60%, в среднем около 30% [9, 10]. Открытым остается вопрос отсутствия долгосрочной редукции психопродуктивной и негативной симптоматики в процессе лечения в соответствии с имеющимися терапевтическими тактиками [4, 11].

Состояние, характеризующееся незначительным терапевтическим ответом или его полным отсутствием в ходе последовательного использования как минимум двух антипсихотических ЛС в максимально допустимых терапевтических дозировках в течение 1,0–1,5 месяца, оценивается как терапевтическая резистентность [9].

Методом, наиболее часто используемым для преодоления терапевтической резистентности у больных шизофренией, в частности, параноидной формой, является назначение клозапина в качестве монотерапии или применение антипсихотиков нескольких фармакологических групп в различной комбинации. Частота использования подобной тактики достигает 40% среди всех назначений ААС, причем около 70% пациентов получают антипсихотические средства в сочетании с другими психотропными препаратами [12, 13]. Эффективность монотерапии клозапином, как и сочетанного применения антипсихотиков различных групп, остается довольно спорной: так, при первом терапевтическом «подходе» доля пациентов, не реагирующих на данную терапию, составляет 40–70% [14]. Стоит учитывать также и то, что сочетанное применение лекарственных средств нередко оказывается эффективным лишь на короткий период [15]. Много вопросов вызывает безопасность полипрагмазии по сравнению с монотерапией антипсихотиками в связи с тем, что одновременное назначение нескольких антипсихотических средств нередко приводит к развитию и потенцированию побочных эффектов, в особенности таких, как ЭПС

и метаболические нарушения, при этом полипрагмазия в 6,5 раза экономически более затратна [13, 15].

В связи с имеющимися проблемами преодоления терапевтической резистентности психофармакологическими средствами все большее внимание клиницистов направлено в сторону традиционной противорезистентной методики — электросудорожной терапии (ЭСТ). Эффективность ЭСТ в качестве метода терапии шизофрении может достигать 60% [16], а положительный ответ отсутствует только у 10% пациентов [17]. Данная методика характеризуется низким риском развития побочных эффектов, летальность составляет всего 0,001% [18, 19]. Проведенные клинические исследования позволяют рассматривать ЭСТ как один из самых безопасных методов противорезистентной терапии, не имеющей абсолютных противопоказаний для применения и обладающей хорошей переносимостью [19].

Несмотря на высокие показатели эффективности и безопасности, применение ЭСТ остается крайне ограниченным. Так, в США лишь 8% психиатров используют этот метод в своей практике [20]. Во многом это связано с высокой стигматизацией электросудорожной терапии: около 30% студентов-медиков из США и Великобритании и около 20% врачей из РФ считают метод ЭСТ болезненным и опасным [21, 22].

Опасения врачей-психиатров перед усилением выраженности и появлением новых побочных явлений при присоединении к лечению психотропными средствами электросудорожной терапии, необоснованное применение тактик полипрагмазии, нередко ведущих к потенцированию побочных эффектов от ЛС, обладающих спорной эффективностью у больных, страдающих резистентной шизофренией, явились основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования

Оценка спектра и степени выраженности побочных эффектов комбинированного применения ЭСТ и психофармакотерапии у больных, страдающих параноидной шизофренией, осложненной терапевтической резистентностью.

Материалы и методы исследования

Набор клинического материала осуществлялся в отделении биологической терапии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт имени В. М. Бехтерева» Минздрава России с 2013-го по 2016 год.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст 18–60 лет; диагноз «параноидная шизофрения» в соответствии с критериями F20.0 по МКБ 10; наличие терапевтической резистентности к психотропным лекарственным методам лечения. Критериями исключения служили: возраст до 18 лет и старше 60 лет; отказ пациента от участия в исследовании и проведении курса сеансов ЭСТ; пароксизмальная активность, выявленная при помощи ЭЭГ; наличие серьезных тяжелых хронических заболеваний в стадии обострения; наличие органического заболевания головного мозга.

Основанием для диагностики терапевтической резистентности являлось: полное отсутствие редукции или незначительная редукция продуктивной психопатологической симптоматики после последовательных курсов терапии двумя и более антипсихотиками различных генераций в течение 6–8 недель с их применением в средне- или максимально допустимых терапевтических дозах [23].

В соответствии с задачами исследования все пациенты (98 человек, 64 мужчины и 34 женщины) были разделены на сопоставимые по демографическим показателям группы. Основную группу составили больные, получавшие сочетанную электросудорожную и психофармакологическую терапию (ЭСТ + ПФТ), — 66 человек; контрольная группа была представлена пациентами, получавшими только медикаментозную терапию психотропными средствами (ПФТ), — 32 человека. Средний возраст пациентов составлял $33,2 \pm 8,7$ года, средняя длительность заболевания — $6,6 \pm 5,1$ года.

Из типичных антипсихотических средств в обеих группах наблюдения наиболее часто применялись галоперидол и клопиксол, из препаратов атипичного ряда у больных основной и контрольной групп — оланzapин, кветиапин, арипипразол, палиперидон, клозапин. У пациентов основной

группы наблюдения лекарственная нагрузка на фоне проведения процедур ЭСТ согласно современным рекомендациям снижалась.

ЭСТ назначали решением клинико-экспертной комиссии. Процедуру проводили с согласия пациента по современной модифицированной методике в присутствии врача-реаниматолога, с предшествующей премедикацией, в процедурном кабинете, оборудованном средствами для оказания реанимационной помощи. Больной оставался под наблюдением врача-реаниматолога до стабилизации общего состояния. При процедуре ЭСТ использовался аппарат «ЭСТЕР». Параметры стимуляции в каждом конкретном случае подбирались индивидуально. Состоявшимся считался припадок, моторные проявления которого длились не менее 20 секунд. Общее количество процедур ЭСТ у пациентов основной группы составляли 3–6 процедур у 21,2%, 7–11 у 63,6% больных, 12 и более процедур получили 15,2% пациентов.

Для оценки клинического состояния больных использовались катамнестический метод и метод клинико-школьной оценки с использованием шкалы PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) для оценки актуального психического состояния пациентов и выделения характерных патопсихологических паттернов и групп [24]. Данные шкалы PANSS, определяемые в динамике, позволяли оценить эффективность проводимой терапии в группах наблюдения.

Применение в исследовании шкалы оценки побочных эффектов UKU Side Effects Rating Scale позволило оценить спектр возникающих побочных эффектов и безопасность проводимой терапии [25].

Обработка клинического материала проводилась с использованием программного пакета Microsoft Excel 2013, пакета статистических программ IBM SPSS Statistics версии 20.0.

Результаты

Показатели клинической эффективности сочетанного применения лекарственной и электросудорожной терапии у больных с резистентной шизофренией

При поступлении в стационар пациенты обеих групп находились

в остром психотическом состоянии, причем значение общего балла по шкале PANSS у больных основной группы наблюдения было выше и составило $117,42 \pm 17,83$ балла для группы ЭСТ + ПФТ и $108,98 \pm 15,57$ балла для группы больных, получавших только ПФТ. Выраженность позитивной (П), негативной (Н) и общей психопатологической (О) симптоматики у больных контрольной группы при поступлении была выше. Так, позитивная симптоматика по шкале PANSS имела значения $26,55 \pm 1,47$ и $25,67 \pm 1,63$, негативная — $31,33 \pm 0,60$ и $29,11 \pm 0,21$, а общая психопатологическая — $59,54 \pm 0,81$ и $54,2 \pm 0,69$ балла для группы ЭСТ + ПФТ и ПФТ соответственно.

При выписке из стационара у пациентов основной группы наблюдения отмечалась более выраженная редукция позитивной, негативной и общей психопатологической симптоматики в отличие от больных группы контроля. Данные показатели имели следующие значения: $15,97 \pm 0,76$ и $18,97 \pm 1,50$ балла (П), $21,57 \pm 0,29$ и $24,68 \pm 0,15$ балла (Н), $42,84 \pm 0,65$ и $53,89 \pm 0,92$ балла (О) соответственно. В целом группа пациентов, получавших комбинированную терапию ЭСТ + ПФТ, продемонстрировала более выраженный положительный ответ на проводимое лечение. Так, общий балл по шкале PANSS на момент выписки у больных основной группы составил $80,38 \pm 14,18$ в отличие от группы контроля, где эти значения оставались довольно высокими и были равны $97,54 \pm 18,73$ балла. У больных, получавших ЭСТ + ПФТ, редукция позитивной симптоматики по шкале PANSS составила 39,5%, негативной — 31,2%, общей психопатологической — 28,1%, общего балла — 31,6%, в то время как аналогичные показатели для группы больных, получавших ПФТ, равнялись 26,1, 15,2, 0,5 и 10,6% соответственно.

Профиль и динамика побочных эффектов как критерий безопасности проводимой терапии

Пациенты, включенные в исследование, как правило, имели довольно богатый опыт приема психотропных средств, которые вызывали различные по структуре и степени выраженности побочные эффекты, зависящие от фармакологической группы препаратов,

их дозировок, конституциональных особенностей больного и активности его метаболизма. Общий профиль и выраженность побочных эффектов оценивались при помощи шкалы UKU.

Психические побочные эффекты

При поступлении в стационар у больных основной и контрольной групп наблюдения профиль психических побочных эффектов имел наибольшую степень выраженности по таким параметрам, как «напряжение», «эмоциональная индифферентность», «астения», «нарушение внимания», отличия между группами были не значительными и статистически недостоверными. Обращает на себя внимание имеющаяся тенденция к более выраженным нарушениям когнитивной сферы у больных, получавших только ПФТ: памяти ($0,46 \pm 0,66$ балла — основная группа, $0,75 \pm 0,84$ — контрольная) и внимания ($1,56 \pm 0,96$ и $1,75 \pm 0,95$ соответственно), табл. 1.

Статистически значимые различия между группами на первом этапе исследования были обнаружены по параметру «сонливость». При поступлении у пациентов группы ЭСТ + ПФТ отмечались более высокие значения данного показателя, чем у больных, получавших только ПФТ ($p < 0,05$). Однако в ходе наблюдения в результате проведенной терапии степень выраженности параметра «сонливость» по шкале UKU в основной группе наблюдения снизилась в 4,2 раза, в то время как в контрольной группе данный показатель остался без изменений ($p < 0,001$), табл. 1.

Проведенная терапия привела к снижению практически всех показателей профиля психических побочных эффектов у больных, получавших ЭСТ в сочетании с ПФТ. Исключение составил показатель «нарушение памяти», который в процессе терапии вырос с $0,46 \pm 0,66$ до $0,62 \pm 0,67$ балла. Однако повышение уровня показателя находилось в границах нормы, не достигая даже легкой степени выраженности и результатов аналогичного критерия у больных, получавших лечение только ПФТ, определяемого при поступлении ($0,75 \pm 0,84$ балла), а выявленные изменения были статистически недостоверными ($p > 0,05$), табл. 1.

Присоединение ЭСТ к ПФТ, сопровождавшееся одновременно уменьшением лекарственной нагрузки, в четыре раза снизило рейтинговую шкалу таких показателей, как «сонливость», «напряжение» ($p < 0,001$); в три раза — «нарушение внимания» ($p < 0,001$), «астения» ($p < 0,001$), «депрессия» ($p < 0,05$), «изменение сна» как в сторону увеличения, так и уменьшения ($p < 0,001$); «эмоциональная индифферентность» снизилась на 36,9%, табл. 1.

Лечение только психотропными препаратами не привело к столь значительной редукции побочных психических эффектов, более того, по таким показателям, как «сонливость», «нарушения памяти», «увеличение сна» и «сновидения», балльная оценка по шкале UKU увеличилась или не изменилась, табл. 1.

Достоверные различия между группами ЭСТ + ПФТ и ПФТ при выписке обнаруживались по таким нежелательным явлениям, как нарушения внимания ($p < 0,001$), астения ($p < 0,001$), депрессивная симптоматика ($p < 0,05$), напряжение ($p < 0,001$), расстройства сна в виде гиперсомнии ($p < 0,001$) и усиление яркости сновидений ($p < 0,05$), а также эмоциональная индифферентность ($p < 0,05$), табл. 1. Выраженность психических побочных явлений у пациентов группы контроля, вероятно, была связана с большей психофармакологической загрузкой, необходимой для поддержания относительно стабильного состояния пациентов.

Неврологические побочные эффекты

У больных основной и контрольной групп при поступлении побочные эффекты, относимые к профилю неврологических, имели выраженность, приближающуюся к легкой степени тяжести. Наиболее высокие показатели по шкале UKU у пациентов, получавших ЭСТ и ПФТ, имели (в порядке уменьшения балльного рейтинга критерия) «гипокинезия / акинезия», «тремор», «дистония», «риgidность». Профиль лидирующих неврологических побочных эффектов у больных, получавших только ПФТ, был несколько иным: наибольшую выраженность так же, как и у больных основной группы, имела «гипо-

Таблица 1
Психические побочные эффекты по шкале UKU (выраженность в баллах)

Показатели	ЭСТ + ПФТ при поступлении	ПФТ при поступлении	ЭСТ + ПФТ при выписке	ПФТ при выписке
Нарушение внимания	1,56 ± 0,96	1,75 ± 0,95	0,47 ± 0,61**	1,31 ± 0,86**
Астения	1,76 ± 0,90	1,5 ± 1,05	0,61 ± 0,76**	1,44 ± 0,88**
Сонливость	1,26 ± 0,98*	0,72 ± 0,68*	0,3 ± 0,55**	0,72 ± 0,58**
Нарушения памяти	0,46 ± 0,66	0,75 ± 0,84	0,62 ± 0,67	0,78 ± 0,83
Депрессия	1,26 ± 0,97	1,06 ± 0,98	0,39 ± 0,60*	0,81 ± 0,78*
Напряжение	2,0 ± 0,93	1,91 ± 1,09	0,5 ± 0,71**	1,41 ± 1,01**
Увеличение сна	0,94 ± 1,11	0,63 ± 0,94	0,29 ± 0,55**	0,84 ± 0,88**
Уменьшение сна	0,62 ± 0,96	0,56 ± 0,84	0,2 ± 0,50	0,44 ± 0,76
Сновидения	0,76 ± 0,99	0,94 ± 1,05	0,61 ± 0,82*	1,19 ± 1,03*
Эмоциональная индифферентность	1,98 ± 0,67	1,71 ± 0,73	1,25 ± 0,54*	1,56 ± 0,67*

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$.

Таблица 2
Неврологические побочные эффекты по шкале UKU (выраженность в баллах)

Показатели	ЭСТ + ПФТ при поступлении	ПФТ при поступлении	ЭСТ + ПФТ при выписке	ПФТ при выписке
Дистония	0,8 ± 0,81*	0,59 ± 0,71*	0,38 ± 0,60*	0,63 ± 0,61*
Ригидность	0,66 ± 0,78*	0,53 ± 0,67*	0,32 ± 0,50*	0,56 ± 0,56*
Гипокинезия / акинезия	1,39 ± 0,91	1,19 ± 0,78	0,52 ± 0,56	1,03 ± 0,59
Гиперкинезия	0,38 ± 0,72*	0,63 ± 0,79*	0,26 ± 0,54*	0,47 ± 0,62*
Тремор	0,94 ± 0,84	0,78 ± 0,83	0,53 ± 0,56	0,94 ± 0,76
Акагизия	0,59 ± 0,88*	0,97 ± 0,97*	0,27 ± 0,45*	0,81 ± 0,82*
Парестезии	0,39 ± 0,72	0,31 ± 0,78	0,18 ± 0,39	0,34 ± 0,79

кинезия / акинезия», затем «акагизия», «тремор» и «гиперкинезия». Причем, гиперкинезия у больных основной группы диагностировалась достоверно реже ($p < 0,05$), чем у больных контрольной группы, в то время как дистония и ригидность — достоверно чаще, табл. 2.

У больных основной группы наблюдения в результате проведенного лечения и присоединения к психотропной терапии электросудорожной отмечалось уменьшение степени выраженности всех неврологических побочных эффектов, причем в два раза, согласно шкале UKU, уменьшилась балльная оценка таких побочных эффектов, как дистония ($p < 0,05$), мышечная ригидность ($p < 0,05$), акагизия ($p < 0,05$), гипокинезия / акинезия ($p > 0,05$) и парестезии ($p > 0,05$); гиперкинезия уменьшилась на 31,6% ($p < 0,05$), тремор на 43,6% ($p > 0,05$). У больных контрольной группы, получавших терапию только психотропными средствами, в процессе лечения отмечалась тенденция к усилению таких неврологических побочных эффектов, как дистония, ригидность, тремор и парестезии; гипокинезия / акинезия снизилась на 13%, гиперкинезия на 25,4%, акагизия на 15,5%, табл. 2.

Сравнительный анализ результатов терапевтических тактик, направленных на преодоление резистентных состояний, у больных основной и контрольной групп выявил следующие различия: присоединение ЭСТ к психоформакотерапии приводило к достоверному снижению степени выраженности таких неврологических побочных эффектов, как дистония ($p < 0,05$), ригидность ($p < 0,05$), гиперкинезия ($p < 0,05$), акагизия ($p < 0,05$); степень выраженности гипокинезии / акинезии, тремора и парестезий у больных основной группы была почти в два раза меньше, чем у пациентов группы контроля, но выявленные различия были недостоверны ($p > 0,05$), табл. 2.

Вегетативные побочные эффекты

При поступлении в стационар вегетативные побочные явления у большей части исследованных пациентов не диагностировались либо их выраженность не выходила за пределы легкой степени. По шкале UKU лидирующие позиции у больных основной группы занимали следующие показатели: «ортостазизм», «тахикардия», «сухость во рту», «нарушения аккомодации» и «гиперсаливация». У больных контрольной группы наибольшую

Таблица 3
Вегетативные побочные эффекты по шкале UKU (выраженность в баллах)

Показатели	ЭСТ + ПФТ при поступлении	ПФТ при поступлении	ЭСТ + ПФТ при выписке	ПФТ при выписке
Нарушения аккомодации	0,38 ± 0,67	0,22 ± 0,49	0,26 ± 0,56	0,31 ± 0,59
Гиперсаливация	0,38 ± 0,72	0,31 ± 0,69	0,27 ± 0,54	0,5 ± 0,92
Сухость во рту	0,42 ± 0,80	0,34 ± 0,75	0,21 ± 0,48	0,41 ± 0,76
Тошнота / рвота	0,3 ± 0,66	0,16 ± 0,37	0,09 ± 0,29*	0,31 ± 0,54*
Диарея	0,2 ± 0,47	0,16 ± 0,45	0,03 ± 0,17	0 ± 0,0
Запоры	0,33 ± 0,71	0,47 ± 0,80	0,21 ± 0,48*	0,72 ± 0,89*
Задержка мочеиспускания	0,17 ± 0,48	0,16 ± 0,37	0,11 ± 0,43	0,19 ± 0,47
Усиление мочеиспускания	0,14 ± 0,43	0,09 ± 0,30	0,12 ± 0,41	0,13 ± 0,34
Ортостатизм	0,7 ± 0,84	0,66 ± 0,70	0,41 ± 0,61*	0,75 ± 0,76*
Тахикардия	0,58 ± 0,70	0,53 ± 0,67	0,36 ± 0,54	0,5 ± 0,57
Гипергидроз	0,26 ± 0,47	0,13 ± 0,34	0,18 ± 0,43	0,06 ± 0,25

Таблица 4
Автономные побочные эффекты по шкале UKU (выраженность в баллах)

Показатели	ЭСТ + ПФТ при поступлении	ПФТ при поступлении	ЭСТ + ПФТ при выписке	ПФТ при выписке
Кожные высыпания	0,27 ± 0,54	0,31 ± 0,59	0,26 ± 0,51	0,38 ± 0,66
Характер высыпаний	0,62 ± 1,24	0,53 ± 0,95	0,61 ± 1,24	0,63 ± 1,04
Зуд	0,16 ± 0,37	0,12 ± 0,45	0,12 ± 0,24	0,16 ± 0,47
Светочувствительность	0,08 ± 0,32	0 ± 0,0	0,08 ± 0,32	0 ± 0,0
Гиперпигментация	0,13 ± 0,24	0,06 ± 0,34	0,06 ± 0,24	0,13 ± 0,34
Прибавка в весе	0,14 ± 0,43*	0,47 ± 0,72*	0,42 ± 0,66**	1,22 ± 0,79**
Потеря в весе	0,09 ± 0,34	0,06 ± 0,25	0,17 ± 0,41	0,09 ± 0,30
Менорагия	0,06 ± 0,39	0 ± 0,0	0,05 ± 0,37	0 ± 0,0
Гипоменорея	0,27 ± 0,71	0,38 ± 0,83	0,24 ± 0,68	0,22 ± 0,71
Галакторея	0,02 ± 0,12	0 ± 0,0	0,02 ± 0,12	0 ± 0,0
Гинекомастия	0,06 ± 0,24	0,19 ± 0,64	0,06 ± 0,24	0,19 ± 0,64
Усиление сексуального влечения	0,21 ± 0,64	0,34 ± 0,75	0,12 ± 0,38	0,25 ± 0,67
Ослабление сексуального влечения	1,44 ± 1,28	1,78 ± 1,13	0,98 ± 1,14*	1,72 ± 1,14*
Эректильная дисфункция	0,52 ± 0,96	0,75 ± 1,08	0,43 ± 0,85	0,78 ± 1,01
Нарушения эккуляции	0,03 ± 0,25	0 ± 0,0	0,02 ± 0,12	0 ± 0,0
Нарушения оргазма	0 ± 0,0	0,03 ± 0,18	0 ± 0,0	0,03 ± 0,18
Вагинальная сухость	0 ± 0,0	0 ± 0,0	0 ± 0,0	0 ± 0,0
Головные боли	0,62 ± 0,84	0,5 ± 0,88	0,59 ± 0,58	0,3 ± 0,87
Характер головной боли	0,53 ± 0,68	0,31 ± 0,47	0,29 ± 0,58	0,41 ± 0,56

выраженность имели «ортостатизм», «тахикардия», «запоры» и «сухость во рту»; выявленные незначительные различия между группами были недостоверны ($p > 0,05$), табл. 3.

В результате проведенной терапии у больных, получавших курсы ЭСТ на фоне ПФТ, снизились все показатели вегетативных побочных эффектов, диагностируемых по шкале UKU: наиболее значительно, в 6,7 раза — диарея ($p > 0,05$); в 3,3 раза — тошнота / рвота ($p < 0,05$); в два раза — сухость во рту ($p > 0,05$); достоверно ($p < 0,05$), на 41,4% — ортостатизм и на 36,4% — запоры, табл. 3.

У больных, получавших только психофармакотерапию, в процессе лечения, напротив, вегетативные побочные эффекты имели тенден-

цию к нарастанию, за исключением тахикардии, диареи и гипергидроза. Более интенсивно клинически стали проявляться запоры, тошнота / рвота и гиперсаливация, табл. 3.

В результате проведенной терапии перед выпиской пациентов из стационара значимые различия ($p < 0,05$) между группами наблюдались по таким параметрам, как «запоры», «симптомы ортостатизма», «тошнота и рвота», которые появлялись при лечении больных резистентной шизофренией высокими дозами психотропных препаратов или одновременно несколькими антипсихотиками, табл. 3. Такие симптомы, как тахикардия, гиперсаливация, расстройства мочеиспускания и диарея, не имели достоверных различий между группами. Снижение риска развития ве-

гетативных побочных эффектов от приема антипсихотиков при применении электросудорожной терапии совместно с ПФТ свидетельствует также о ее хорошей переносимости.

Автономные побочные эффекты

При поступлении в стационар у большинства пациентов обеих групп клинические проявления автономных побочных эффектов не достигали даже легкой степени выраженности. Профиль наиболее значимых, согласно данным шкалы UKU, автономных побочных эффектов для больных основной группы был представлен следующими показателями: «ослабление сексуального влечения», «головные боли» и «характер высыпаний», «характер головной боли» и «эректильная дисфункция». Для больных контрольной группы лидирующие позиции балльного рейтинга также занимали «ослабление сексуального влечения» и «эректильная дисфункция», однако эти показатели были выше, чем в основной группе наблюдения ($p > 0,05$). Среди автономных побочных эффектов значимые различия между группами на начальном этапе исследования были выявлены по параметру «прибавка в весе» ($p < 0,05$), табл. 4.

Согласно показателям шкалы UKU, автономные побочные эффекты, в отличие от психических, неврологических и вегетативных, оказались наименее чувствительны к воздействию электросудорожной терапии: только по 8 параметрам из 19 отмечалось снижение балльной оценки, по 2 — увеличение, 9 остались практически без изменений. Достоверно снизился показатель «ослабление сексуального влечения» ($p < 0,05$); в 1,7–2,0 раза ($p > 0,05$) — «гиперпигментация», «характер головной боли», «усиление сексуального влечения»; на 11–25% ($p > 0,05$) — «зуд», «гипоменорея» и «эректильная дисфункция». Как прибавка ($p < 0,001$), так и потеря веса ($p > 0,05$) привели к увеличению значений данных показателей по шкале UKU при выписке, табл. 4.

У больных, получавших только психофармакотерапию, в процессе лечения, напротив, по 8 параметрам из 19 отмечалось нарастание автономных побочных эффектов при выписке («кожные высыпания», «характер высыпаний», «зуд», «гиперпигментация», «прибавка

в весе», «потеря в весе», «эректильная дисфункция», «характер головной боли»), 7 показателей остались без изменений и только 4 снизились («гиноменорея», «усиление сексуального влечения», «головные боли», «ослабление сексуального влечения»), табл. 4.

Хотя на момент выписки из стационара увеличение показателя «прибавка в весе» отмечалось в обеих группах наблюдения, однако у больных основной группы он составил $0,42 \pm 0,66$ балла, что было ниже того значения, которое определялось у пациентов группы контроля при поступлении ($0,47 \pm 0,72$ балла). У больных, получавших только ПФТ, нарушения веса были более выражены и клинически достигали легкой степени тяжести ($1,22 \pm 0,79$ балла; $p < 0,001$), что объясняется сохранением высокой лекарственной нагрузки атипичными психотропными средствами, табл. 4.

Пациенты, получавшие терапию антипсихотическими средствами (ПФТ), на завершающем этапе предъявляли жалобы на ослабление сексуального влечения, доходившего до умеренной степени выраженности ($1,72 \pm 1,14$ балла), которое не купировалось в процессе лечения. У пациентов, получавших комбинированную электросудорожную и психофarmacотерапию, либидо, напротив, усилилось, а имеющиеся нарушения расценивались как легкие ($0,98 \pm 1,14$ балла), данные различия были статистически значимы ($p < 0,05$), табл. 4.

Выводы

Сочетанное применение электросудорожной и психофarmacотерапии на фоне сниженной лекарственной нагрузки у больных, страдающих параноидной шизофренией, осложненной терапевтической резистентностью, приводит к более выраженному улучшению общего психического состояния пациентов и редукции психопатологической симптоматики, что подтверждается клинически и при помощи рейтинговых шкал.

Присоединение электросудорожной терапии к лечению психотропными средствами у больных с резистентной шизофренией не приводит к усилению степени выраженности побочных эффектов, сформировавшихся у пациентов в процессе психофarmacотерапии.

Электросудорожная терапия, которая проводится в сочетании с психофarmacотерапией, способствует снятию у больных чрезмерного напряжения, выравниванию аффективного фона, нормализует сон и когнитивные функции (внимание), оказывает стимулирующий эффект, уменьшая выраженность негативной симптоматики (астении и эмоционального снижения) и психических побочных эффектов в целом.

Проведение электросудорожной терапии в сочетании с психофarmacотерапией приводит к уменьшению интенсивности всего профиля неврологических побочных эффектов, при том, что лечение больных с резистентной шизофренией только психотропными препаратами ведет к нарастанию дистонии, ригидности, tremora и парестезий, диагностируемых клинически и посредством рейтинговых шкал.

Сочетанное применение электросудорожной и психофarmacотерапии снижает риск развития вегетативных побочных эффектов, в то время как тактика лечения больных резистентной шизофренией одновременно несколькими антипсихотиками, напротив, его достоверно увеличивает по таким показателям шкалы UKU, как «тошнота / рвота», «запоры», «ортостазизм».

Комплексное лечение больных, страдающих резистентной шизофренией, электросудорожной и психофarmacотерапией, приводит к редукции автономных побочных эффектов, связанных с половой функцией, нормализуя у больных сексуальное влечение и эректильную функцию.

Использование электросудорожной терапии у больных, страдающих параноидной шизофренией, осложненной терапевтической резистентностью, способствует более выраженной редукции всех групп побочных эффектов (психических, неврологических, автономных, вегетативных), чем длительная психофarmacотерапия.

Список литературы

- McGrath J., Saha S., Chant D. et al. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. // Epidemiologic Reviews.—2008.—Vol.30.—P. 67–76.
- Bailey R. First person account: schizophrenia. // Schizophrenia Bulletin.—1996.—Vol. 22 (4).—P. 727–729.
- Altamura C., Fagiolini A., Galderisi S. et al. Schizophrenia today: epidemiology, diagnosis, course and models of care // Journal of Psychopathology.—2014.—Vol. 20.—P. 223–243.
- Caccia S., Invernizzi R.W., Nobili A. et al. A new generation of antipsychotics: pharmacology and clinical utility of cariprazine in schizophrenia. // Ther Clin Risk Manag.—2013.—Vol. 9.—P. 319–328.
- Abbott C. C., Jaramillo A., Wilcox C. E. et al. Antipsychotic Drug Effects in Schizophrenia: A Review of Longitudinal fMRI Investigations and Neural Interpretations. // Curr Med Chem.—2013.—Vol. 20 (3).—P. 428–437.
- Gallini A., Huskamp H. A., Donohue J. M. Technology diffusion in the antipsychotic market: a comparison of France and the USA between 1998 and 2008. // Psychiatric Services.—2013.—Vol. 64 (7).—P. 680–687.
- Hirsch L., Yang J., Bresee L. et al. Second-Generation Antipsychotics and Metabolic Side Effects: A Systematic Review of Population-Based Studies. // Drug Safety.—2017.
- Seong S. Shim. Treatment-Resistant Schizophrenia. // Psychiatric times.—2009.
- Kane J., Honigfeld G., Singer J. et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. // Archives of General Psychiatry.—1988.—Vol. 45 (9).—P. 789–796.
- Молосов С. Н. Резистентность к психофarmacотерапии и методы её преодоления. // Психиатрия и психофarmacотерапия.—2002.—Том 4, № 4.
- Nasrallah H. A. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. // Molecular Psychiatry.—2008.—Vol. 13 (1).—P. 27–35.
- Englisch S., Zink M. Treatment-resistant Schizophrenia: Evidence-based Strategies. // Mens Sana Monographs.—2012.—Vol. 10 (1).—P. 20–32.
- Combination and High-Dose Atypical Antipsychotic Therapy in Patients with Schizophrenia: Systematic Review. // CADTH Technol Overv.—2012.—Vol. 2 (3).
- Mossaheb N., Kaufmann R. M. Role of aripiprazole in treatment-resistant schizophrenia. // Neuro-psychiatr Dis Treat.—2012.—Vol. 8.—P. 235–244.
- Ortiz-Orendain J., Castiello-de Obeso S., Colunga-Lozano L.E. et al. Antipsychotic combinations for schizophrenia. // The Cochrane Database of Systematic Reviews.—2017.
- Greenhalgh J., Knight C., Hind D. et al. Clinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: systematic reviews and economic modelling studies.—2005.
- Dabrowski M., Parnowski M. Clinical analysis of safety and effectiveness of electroconvulsive therapy. // Psychiatria Polska.—2012.—Vol. 46 (3).—P. 345–360.
- Watts B. V., Groft A., Bagian J. P. et al. An examination of mortality and other adverse events related to electroconvulsive therapy using a national adverse event report system. // The Journal of ECT.—2011.—Vol. 27 (2).—P. 105–108.
- Andrade C., Arumugham S. S., Thirthalli J. Adverse Effects of Electroconvulsive Therapy. // The Psychiatric Clinics of North America.—2016.—Vol. 39 (3).—P. 513–530.
- Payne N. A., Prudic J. Electroconvulsive Therapy Part I: A Perspective on the Evolution and Current Practice of ECT. // J Psychiatr Pract.—2009.—Vol. 15 (5).—P. 346–368.
- McFarquhar T.F., Thompson J. Knowledge and attitudes regarding electroconvulsive therapy among medical students and the general public. // The Journal of ECT.—2008.—Vol. 24 (4).—P. 244–253.
- Голенков А. В. Отношение разных групп населения к электросудорожной терапии. // Медицинская психология в России.—2011.—№ 5 (10).
- American Psychiatric Association Practice and Guidelines for the Psychiatric Evaluation for Adults.—2004.
- Kay S. R., Fiszbein A., Opler L. A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. // Schizophrenia Bulletin.—1987.—13 (2).—261–76.
- Lingjaerde O., Ahlfors U. G., Bech P., et al. UKU Side Effects Rating Scale // Acta Psychiatr Scand.—1987.—76; Suppl. 334.