

Н.А. Марута, д.м.н., профессор, отдел неврозов и пограничных состояний, ГУ «Институт неврологии психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков

Проблемы раннего вмешательства в психоз: фармакологические и психосоциальные технологии

Вопросы оказания помощи больным с первичным психотическим эпизодом (ППЭ) имеют огромное медико-социальное значение. Установлено, что раннее вмешательство в психоз приводит к уменьшению тяжести заболевания, обеспечивает ускорение наступления ремиссии, снижает риск развития когнитивного дефицита и суицидального поведения, обуславливает восстановление социального функционирования, предотвращает хронизацию патологии, снижает количество госпитализаций и их продолжительность [2, 11, 13, 20].

Социальный аспект проблемы обусловлен тем, что, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), острый психоз является третьим из наиболее инвалидирующих состояний, приводящим к уменьшению продолжительности жизни в среднем на 10 лет. Начало заболевания приходится, как правило, на молодой возраст, что нарушает общественную, профессиональную и семейную активность, формирует значительное бремя для семьи и общества. Депрессивные расстройства, наркотическая зависимость и личностные дисфункции, сопровождающие ППЭ, существенно ухудшают исход заболевания, что обуславливает необходимость раннего вмешательства [7, 9, 24].

Эффективность раннего вмешательства объясняется, с одной стороны, обратимостью психопатологических изменений, с другой – развитием новых технологий фармакотерапии и психосоциальной реабилитации.

В современных условиях все чаще обсуждаются проблемы диагностики продромальных состояний. В новой американской классификации (DSM-5, секция III) выделен раздел, позволяющий диагностировать продромальные проявления психоза. Критерии продромального психотического состояния включают бредовые идеи, галлюцинации, дезорганизованную речь. Из перечисленных критериев должен регистрироваться хотя бы один, по частоте и степени тяжести привлекающий клиническое внимание.

Проявления продромального состояния должны отвечать следующим требованиям.

- Симптом(ы) должен присутствовать хотя бы один раз в неделю в течение предыдущего месяца.
- Симптом(ы) должен был начаться или ухудшиться в предшествующем году.
- Симптом(ы) является достаточно стрессогенным и/или инвалидирующим для пациента и/или лица, осуществляющего уход, для того чтобы обратиться за помощью.

- Симптом(ы) не объясняется другим психическим нарушением, включая депрессивное или биполярное расстройство с психотическими чертами, а также не должен приписываться физиологическому воздействию какого-либо вещества или быть проявлением другого медицинского состояния.

- Симптом(ы) никогда не отвечал критериям психотического нарушения.

Потенциальным преимуществом вмешательства на продромальной стадии психоза является предотвращение нейротоксичности и социотоксичности, что позволяет ослабить прогрессирование заболевания (шизофрени) и уменьшить страдания пациента и его окружения. При этом доказанным является факт, что вмешательство с использованием антипсихотических средств, антидепрессантов, омега-3-жирных кислот, когнитивно-поведенческой терапии и клинического мониторинга позволяет предотвратить переход продрома в манифестную стадию психоза [3, 4, 5].

В многочисленных исследованиях доказано снижение риска такой трансформации на 52% при наличии ранней интервенции в течение 12 мес [18, 19]. В то время как интервенция на протяжении 24–48 мес снижает риск перехода лишь на 35% [30]. Исследования, проведенные в группах высокого клинического риска, показывают, что с течением времени риск трансформации продрома в манифест возрастает (рис. 1).

Как свидетельствуют представленные на рисунке данные, через 6 мес риск трансформации продрома в манифест составляет 18%, через 1 год – 22%, через 2 года – 29%, а через 3 года – 36%.

Новые фармакологические подходы в терапии ППЭ условно делятся на три группы:

- использование новых препаратов с известным механизмом действия;
- применение новых лекарственных средств с инновационным механизмом действия (в виде монотерапии и дополнительного лечения);
- назначение известных лекарственных средств с новыми формами введения

(оральные растворы, быстро растворимые таблетки и депонированные инъекции).

Новые формы введения лекарственных препаратов базируются на применении депо-антипсихотиков (рисперидон-имплант, рисперидон замедленного высвобождения и др.). Метаанализы исследований, посвященных противорецидивной эффективности антипсихотиков замедленного высвобождения по сравнению с оральными препаратами, свидетельствуют в пользу депонированных препаратов, достоверно снижающих риск развития рецидива [16].

Высокая эффективность антипсихотиков замедленного высвобождения (LAIS) подтверждена многочисленными рандомизированными контролируруемыми исследованиями, зеркальными и когортными исследованиями [8].

Негативная симптоматика является одной из главных психопатологических причин, нарушающих восстановление социального функционирования пациентов с ППЭ. Особое место при этом отводится стойким негативным симптомам (СНС) [13, 14].

В процессе исследования нами проведено сравнение пациентов с СНС и пациентов с наличием социального функционирования хотя бы одного негативного симптома умеренной или выраженной тяжести на момент начала лечения и после 1 года терапии. С этой целью обследовано 345 пациентов с ППЭ (рис. 2).

Как свидетельствуют данные на рисунке 2, на момент начала лечения средний балл по шкале GAF в группе с СНС составил 38,4 балла, без СНС – 40,0 балла. После 12 мес лечения средний балл по шкале GAF в группе с СНС составлял 59,0 балла, без СНС – 80,0 балла, что отображает ограничение социального функционирования пациентов с СНС.

Кроме того, установлено, что лица с ППЭ, у которых имеют место СНС, чаще подвержены самостоятельному прекращению лечения, чем пациенты без СНС (65 и 30% соответственно; $p < 0,01$). Представленные данные еще раз подтверждают тот факт, что негативные симптомы в наибольшей степени влияют на социальное функционирование, основными составляющими которого являются самостоятельное проживание, межличностные взаимодействия, активный отдых, работа или учеба [13, 14].

Одно из наиболее перспективных современных направлений коррекции негативных симптомов базируется на теории нарушенного обмена глутатиона у больных шизофренией. Основой теории являются данные о том, что в группе пациентов с шизофренией уровень глутатиона в крови в 3 раза ниже по сравнению с контрольной группой, аналогичное снижение выявлено у больных с биполярным расстройством и депрессией (рис. 3).

В этом же исследовании показано, что уровень глутатиона обратно пропорционален общему баллу шкалы общего клинического впечатления (CGI). Анализ причин снижения уровня глутатиона позволил выделить основной фактор, приводящий к его истощению. Таким фактором является N-ацетилцистеин.

Нейробиологические свойства N-ацетилцистеина



Н.А. Марута

включают его влияние на предотвращение апоптоза, восстановление массы клеточных мембран, редукцию негативного влияния оксидантного стресса. Клиническими коррелятами вышеописанных свойств являются устранение когнитивного дефицита, индуцированного митохондриальной дисфункцией; улучшение рабочей памяти; регресс социальной изоляции. Эти свойства N-ацетилцистеина были подтверждены на экспериментальных моделях, что позволило перейти к их клиническому применению.

В проведенном рандомизированном двойном слепом мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании, в котором изучалась эффективность N-ацетилцистеина (в дозе 1 г 2 раза в сутки в течение 24 нед в качестве дополнительной терапии к существующим антипсихотическим препаратам с последующим 4-недельным вымыванием), приняли участие 140 пациентов. Для оценки результатов испытания применялись шкалы PANSS (позитивных и негативных симптомов), шкала CGI-S (общего клинического впечатления тяжести заболевания) и шкала CGI-I (общего клинического впечатления улучшения течения заболевания). Оценивались также экстрапирамидные побочные эффекты и общее функционирование.

Как показано на рисунке 4, у пациентов с шизофренией под влиянием N-ацетилцистеина отмечалось достоверное улучшение по таким параметрам, как CGI-S, PANSS (негативная и общая симптоматика, а также общий балл), проявления акатизии в сравнении с плацебо.

Проблемным моментом раннего вмешательства при ППЭ является выработка подходов к определению сроков антипсихотической терапии (АТ), что тесно связано с необходимостью профилактики рецидивов у пациентов с ППЭ. Результаты проведенных исследований отражают разноплановые данные в отношении рецидивирования симптоматики у пациентов с ППЭ (табл. 1).

Представленные данные показывают, что частота рецидивов зависит от длительности приема и сроков прекращения АТ. Через 9 мес рецидивы регистрировались у 82% пациентов, через 12 мес в диапазоне от 41 до 79%, через 18 мес – у 43%, через 24 мес – от 62 до 96%. В целом, полученные результаты свидетельствуют о том, что частота развития рецидивов после прекращения АТ у пациентов с ППЭ является высокой. У многих больных рецидив возникает сразу же после отмены АП, при этом длительность предшествующей терапии не снижает риск рецидивирования. Тяжесть симптомов быстро возвращается к исходной, а эффективность повторных воздействий часто бывает сниженной [9].

В рамках исследования проводилось изучение эффективности пероральной формы антипсихотической терапии при ППЭ. Основным критерием оценки был временной показатель в месяцах, в течение которого принимался препарат, т.е. период до прекращения лечения. Было отмечено, что после 12 мес лечения прекращение терапии происходило значительно реже среди пациентов, которые принимали антипсихотики второго

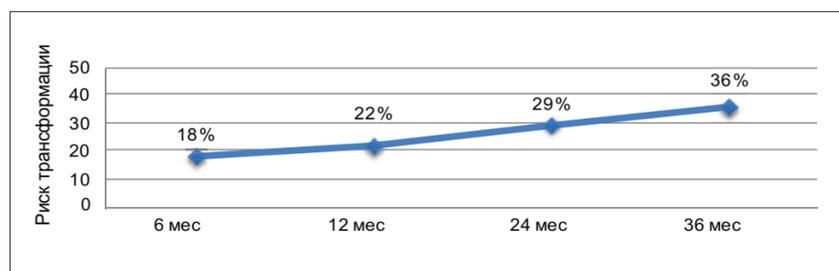


Рис. 1. Риск трансформации продрома в манифест психоза с течением времени

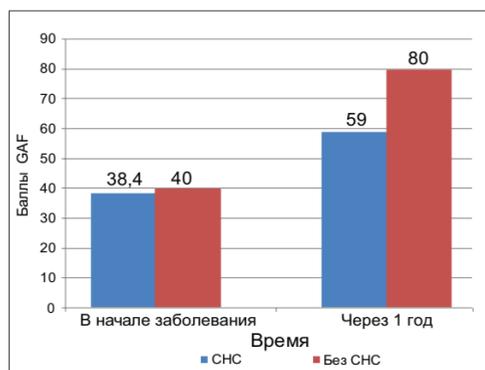


Рис. 2. Различия между группами и изменения показателей шкалы GAF в динамике лечения у пациентов с СНС

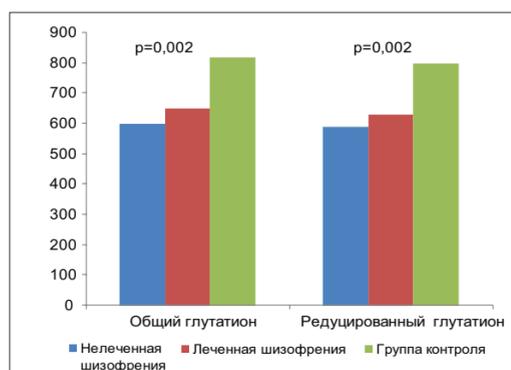


Рис. 3. Пониженный уровень глутатиона при шизофрении

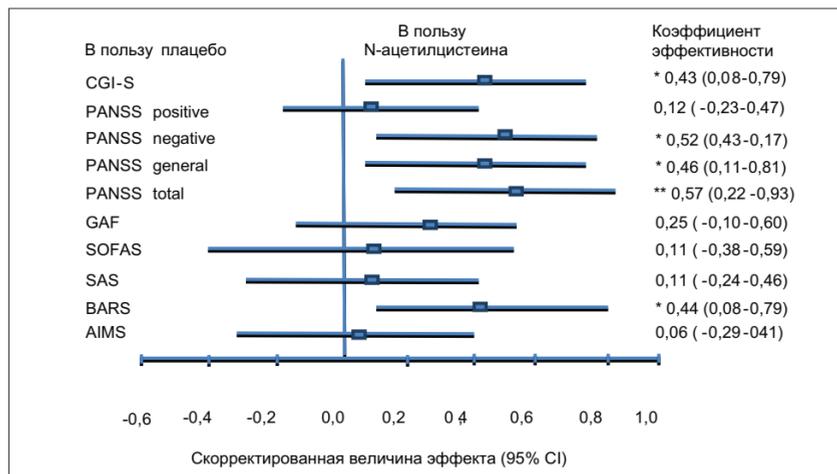


Рис. 4. Эффективность применения N-ацетилцистеина при шизофрении

поколения, чем в группе принимавших галоперидол [10, 28].

В настоящее время показано, что психосоциальные воздействия являются эффективной формой лечебно-реабилитационного воздействия при ППЭ.

При этом подчеркивается, что психосоциальные воздействия эффективны на различных этапах развития психозов, а именно: в группах сверхвысокого риска развития психозов; на этапе вмешательства в фазу не леченного психоза для сокращения этого периода; при лечении первого эпизода психоза [21, 27].

На всех этапах воздействия решающими являются следующие элементы:

- вовлечение семьи;
- тренинг социальных навыков и когнитивных функций;
- применение когнитивно-поведенческой терапии;
- лечение коморбидных зависимостей от психоактивных веществ;
- поддержка в трудоустройстве;
- консультирование по режиму питания;
- физическая активность;
- отказ от курения [22, 23, 31].

Вышеперечисленные подходы реализовались мультидисциплинарной командой OPUS, которая проводила общинный уход; работу в психопедагогических группах, состоящих из нескольких семей; тренировку социальных навыков [26].

В состав команды OPUS входили следующие специалисты: врач-психиатр, психиатрическая медицинская сестра, психолог, социальный работник, врач-трудотерапевт, специалист в области рынка труда и образования. Такая мультидисциплинарная команда оказывала помощь пациенту как во время стационарного, так и во время амбулаторного лечения. Технологии наблюдения и поддержки базировались на гибкой периодичности контактов, включая визиты на дому. Основой мультидисциплинарной работы являлась координация активности

различных учреждений, вовлеченных в терапию пациента (учреждения общей практики, соматические отделения, кредиторы и социальные службы).

Важной составляющей психосоциальной работы с пациентом является вовлечение семьи. Данный раздел работы проводился с применением семинаров для родственников, сессий для отдельных семей, психообразовательных групп для различных семей (каждую 2-ю неделю на протяжении 1,5 года). Взаимодействие мультидисциплинарной команды с родственниками больного осуществляется на основе понимания того, что они являются близкими партнерами, которые могут оказать неоценимую помощь. Это взаимодействие является важным дополнительным ресурсом психосоциальной реабилитации.

С целью оценки эффективности мультидисциплинарного подхода было проведено исследование, в которое включили 547 пациентов (275 лечились командой OPUS, 272 – стандартными способами, длительность лечения составляла 2 года). Анализ эффективности проводился с использованием шкал SCAN (для клинической оценки нейропсихиатрических проявлений), SAPS (для анализа позитивных симптомов), SANS (для оценки негативных симптомов), GAF (для оценки функционирования), шкалы оценки качества жизни Lancashire, опросника удовлетворения BACS (для оценки когнитивных функций). Также анализировались демографические данные, включая образование, трудоустройство и проживание.

Оценка результатов с использованием вышеперечисленных методов, а также анализ количества пациентов, вышедших из исследования, зависимых от алкоголя и наркотиков, занятых коек в стационарах и дней в специализированных домах ухода показали преимущества мультидисциплинарного подхода перед традиционными методами, которые подтверждены статистически.

Значимым аргументом в пользу командной помощи является достоверное снижение показателей стресса у родственников пациентов, участвовавших в данной программе, основанное на улучшении взаимопонимания между ними.

В литературе показано, что именно комплексные воздействия у пациентов с ППЭ, включающие фармакотерапию и психосоциальную реабилитацию, сопровождаются более выраженным эффектом по сравнению с фармакотерапией [15].

Проведенные в течение года исследования двух групп пациентов, одна из которых (n=39) получала комплексную терапию (фармакотерапия, психообразование и психосоциальное воздействие), вторая (n=34) – только медикаментозное лечение, позволило сопоставить эффективность терапевтического вмешательства (табл. 2). Так, в группе пациентов, получивших комплексную терапию, обострения зарегистрированы у 10,3% (в группе сравнения 35,7%; p<0,01), регоспитализация – у 5,1% (в группе сравнения 10,7%), приверженность лечению сохраняли 85,0% (67,6%; p<0,01), ремиссия симптоматики выявлена у 94,9% (58,8%), функциональная ремиссия и функциональное выздоровление отмечалось у 56,4% (3,6 и 2,9%; p<0,01). Следовательно, комплексная терапия с применением психообразовательных и психосоциальных воздействий существенно повышает эффективность лечения, способствует не только развитию симптоматической ремиссии, но и восстановлению социального функционирования [2, 15, 29].

В исследовании подчеркивается, что пациенты часто не рассматривают себя в качестве равноправных партнеров и не чувствуют полномочными в принятии решений, в то время как им хотелось бы активно участвовать в процессе выбора тактики лечения. Однако врачи-психиатры часто расценивают способность больных к коллективному (совместному) принятию решения по проведению лечения, как неуместную. Поэтому большинство медицинских рекомендаций по инициальной терапии психозов рекомендуют включать пациентов в процесс планирования методов лечения, так как это является одним из необходимых условий для формирования модели выздоровления [11].

Резюмируя представленные данные, следует отметить, что основными целями раннего вмешательства в психоз на современном этапе развития психиатрии являются предотвращение нейротоксичности, социотоксичности и прогрессирования психоза, что улучшает социальную интеграцию пациентов, уменьшает бремя семьи и общества.

Современные фармакологические технологии эффективной помощи пациентам с ранними и последующими проявлениями психозов базируются на применении новых лекарственных средств с известными и инновационными механизмами действия, а также препаратов с новыми формами введения.

Эффект фармакотерапии может проявиться в полной мере лишь в сочетании с мероприятиями психосоциальной реабилитации. Эффективной моделью такой работы является мультидисциплинарная команда, осуществляющая раннее вмешательство в психоз с использованием психообразования, когнитивных и психосоциальных тренингов, а также социальной поддержки, что сопровождается снижением показателей госпитализации, улучшением приверженности терапии, уменьшением зависимости от психоактивных веществ, улучшением внутрисемейных отношений. Поддержка семьи в современных реабилитационных стратегиях рассматривается в качестве важного резерва, улучшающего исход психоза.

Комплексное использование инновационных фармакологических и психосоциальных технологий позволяет оптимистически оценивать перспективы лечения психозов в целом и шизофрении в частности.

Литература

1. Комплекс психосоциальных тренингов для пациентов с первым эпизодом психоза / Н.А. Марута, И.А. Явдак, Г.Ю. Каленская // Методическое пособие. – Харьков, 2010. – 95 с.
2. Первичный психотический эпизод: диагностика, фармакотерапия та психосоціальна реабілітація / Н.О. Марута, Л.Н. Юрєва, Т.В. Панько, О.Є. Кутіков, Є.І. Гура // Методичні рекомендації. – Харків, 2009. – 31 с.
3. Addington J., Epstein I., Liu L., French P., Boydell K.M., Zipursky R.B. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for individuals at clinical high risk of psychosis. *Schizophr. Res.*, 2011. – 125, P. 54-61.
4. Amminger G.P., Sch?fer M.R., Papageorgiou K., Klier C.M., Cotton S.M., Harrigan S.M. et al. Long-Chain (omega)-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2010. – 67 (2), P. 146-154.
5. Bechdolf A., Wagner M., Ruhrmann S., Harrigan S., Putzfeld V., Pukrop R. et al. Preventing progression to first-episode psychosis in early initial prodromal states. *Br. J. Psychiatry.* – 2012. – 200, 22-29. trials: an update. *Contemp. Clin. Trials* 28 (2), P. 105-114.
6. Berck M., Dean O., Novel mechanisms to improve negative symptoms – initial success and New directions // *European Neuropsychopharmacology.* – 2013. – Vol. 23, suppl. 2. – P. 132.
7. Bugarski-Kirolo D. Future prospects in the treatment of negative symptoms // *European Archives of Psychiatry / Clinical Neuroscience.* – Vol. 263, Suppl. 1, Sept. – 2013. – P. 23.
8. Clive E. Adams, Mark K.P. Fenton, Seema Quraishi and Anthony S. David Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia // *The British Journal of Psychiatry.* – 2001. – 179: P. 290-299.
9. Elanjithara T., Winton-Brown T., McGuire P. Interruption of Anti-Psychotic Treatment of First Episode Psychosis Associated with a Five-Fold Increased Risk of Relapse // *European Psychiatry // The Journal of the European Psychiatrists Association / Abstracts of the 21st EUROPEAN Congress of Psychiatry, 6-9 April, 2013, Nice-France. – Topic: 69 – Schizophrenia, Article: 1414.*
10. Fleischhacker W.W., Sanchez R., Jin N. et al. Personal and social performance in schizophrenia: double-blind, non-inferiority study of one monthly vs oral aripiprazole // *European Neuropsychopharmacology.* – 2013. – Vol. 23, suppl. 2. – P. 474.
11. Gaebel W., Becker T., Janssen B. et al. EPA guidance on the quality of mental health services // *Eur. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 27, No. 2. – P. 87-113.
12. Gaebel W. Mainetense treatment with risperidone or low-dose haloperidol in first-episode schizophrenia. One-year result of a randomized controlled trial within German Research Network on Schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68, Suppl. 11. – P. 1763-1774.
13. Galderisi S. Improving Schizophrenia Outcome // *European Psychiatry // The Journal of the European Psychiatrists Association / Abstracts of the 21st European Congress of Psychiatry, 6-9 April, 2013, Nice-France. – Topic: 321 – State of the Art: Improving Schizophrenia Outcome, Article: 2995.*
14. Galderisi S. Negative symptoms in schizophrenia: prevalence and impact on functional outcome // *European Archives of Psychiatry // Clinical Neuroscience, Vol. 263, Suppl. 1, Sept. 2013. – P. 22.*
15. Guo X., Zhai J., Liu Z. et al. Effect of antipsychotic medication alone vs combined with psychosocial intervention on outcomes of early-stage schizophrenia: A randomized 1-year study. *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 67. – P. 895-904.
16. Leucht C. et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia // *Schizophrenia Research.* – 2011. – 127: 83-92.
17. McGlashan T.H., Zipursky R.B., Perkins D., Addington J., Miller T., Woods S.W. et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis // *Am. J. Psychiatry.* – 2006. – 163 (5), 790-799.
18. McGorry P., van Os J. Redeeming diagnosis in psychiatry: timing versus specificity. *Lancet.* – 2013. – 381 (9863), 343-345.
19. McGorry P.D., Nelson B., Phillips L.J., Yuen H.P., Francey S.M., Thampi A. et al. Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra-high risk of psychosis: Twelve-month outcome // *J. Clin. Psychiatry.* – 2013. – 74 (4), 349-356.
20. McGorry P.D., Killackey E., Yung A. Early intervention in psychosis: consensus, evidence and future directions // *J. World Psychiatry.* – 2008. – V. 7 (3), 148-157.
21. McGorry P.D., Yung A.R., Phillips L.J., Yuen H.P., Francey S., Cosgrave E.M. et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2002. – 59 (10), 921-928.
22. Morrison A.P., French P., Parker S., Roberts M., Stevens H., Bentall R.P. et al. Three-year follow-up of a randomized controlled trial of cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultrahigh risk // *Schizophr. Bull.* – 2007. – 33 (3), 682-687.
23. Morrison A.P., French P., Walford L., Lewis S.W., Kilcommons A., Green J. et al. Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: randomised controlled trial // *Br. J. Psychiatry.* – 2004. – 185, 291-297.
24. Morrison P., French P., Stewart S.L.K., Birchwood M., Fowler D., Gumley I. et al. Early detection and intervention evaluation for people at risk of psychosis: multisite randomised controlled trial // *BMJ.* – 2012. – 344 (apr05 1), e2233.
25. Nitta M., Kishimoto T., Miller N. et al. Adjuvantive use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Schizophr. Bull.* – 2013; 39: 1230-1241.
26. Nordentoft M., Thorup A., Petersen L., Ohlenschlaeger J., Melau M., Christensen T.O. et al. Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder for first-contact patients included in the OPUS trial. A randomized clinical trial of integrated treatment and standard treatment // *Schizophr. Res.* – 2006. – 83 (1), 29-40.
27. Pretti A., Cella M. Randomized-controlled trials in people at ultra high risk of psychosis: a review of treatment effectiveness // *Schizophr. Res.* – 2010. – 123, 30-36.
28. Schreiner A., Svensson A., Wapenaar R., Cherubin P., Princet P., Serazetdinova L., Starostina N., Zink M. Long-Acting Injectable Risperidone and Oral Antipsychotics in Patients with Schizophrenia – a Prospective One-Year Non-Interventional Study (INORS) // *European Psychiatry // The Journal of the European Psychiatrists Association // Abstracts of the 21st European Congress of Psychiatry, 6-9 April, 2013, Nice-France. – Topic: 69 – Schizophrenia, Article: 1736.*
29. Van der Gaag M., Nieman H., Rietdijk J., Dragt S., Ising K., Klaassen R.M.C. et al. Cognitive behavioral therapy for subjects at ultrahigh risk for developing psychosis: a randomized controlled clinical trial // *Schizophr. Bull.* – 2012. – 38 (6), 1180-1188.
30. Van der Gaag M., Smit F., Bechdolf A. et al. Prevention a first episode of psychosis: Meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. // *Schizophr. Res.* – 2013. – 149, 56-62.
31. Wykes T., Steel C., Everitt B., Tarrier N. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor // *Schizophr. Bull.* – 2008. – 34 (3), 523-537.

Таблиця 1. Уривень рецидивів у пацієнтів з ППЭ, прекративших АТ

Автори	Кількість виборки	Длительність лікування (мес)	Показатели возобновления симптоматики			
			9 мес	12 мес	18 мес	24 мес
J. Kane et al.	28	Не указано		41%		
T. Crow et al.	120	Не указано				62%
M. Gitlin et al.	53	3 мес (в ремиссии)		78%		96%
L. Wunderink et al.	161	6 мес (в ремиссии)			43%	
E. Chen et al.	178	12 мес		79%		
W. Gaebel et al.	44	12 мес		57%		
G. Boonstra et al.	20	12 мес (в ремиссии)	82%			

Таблиця 2. Функціональне выздоровлення і комплексна терапія

Изучаемые показатели	Комплексная терапия (%)	Медикаментозная терапия (%)	p
Обострение	10,3	35,7	<0,01
Регоспитализация	5,1	10,7	-
Приверженность лечению	85	67,6	<0,01
Ремиссия симптоматики	94,9	58,8	<0,01
Функциональная ремиссия	56,4	3,6	<0,01
Функциональное выздоровление	56,4	2,9	<0,01