

срочной перспективе требует дальнейшего исследования. Фармацевтические компании приложили много усилий для обоснования необходимости приверженности терапии антипсихотиками. Меньше внимания уделялось умеренному и рациональному назначению антипсихотиков. В конечном счете, многие пациенты получают чрезмерные дозы дофаминовых блокаторов в течение длительного времени. Correll и соавт. отмечают, что многие пациенты в ремиссии способны быть в стабильном состоянии на фоне приема дозы, меньшей, чем они получали в острый период (не более чем на 50%). Необходима разработка клинических рекомендаций, касающихся того, когда и в каком темпе нужно снижать дозу антипсихотика и в каких случаях его можно в конечном счете отменить.

В своем пилотном исследовании, посвященном профилактическому применению антипсихотиков, Leff и Wing⁹ выявили, что это применимо к пациентам с умеренным, но не с очень хорошим прогнозом выздоровления. Аналогично этому, Correll и соавт. осознают, что абсолютное меньшинство пациентов с шизофренией (возможно, не более 20%) сможет когда-нибудь вообще отказаться терапии в силу более легкого течения расстройства.

Leff и Wing⁹ также отметили, что пациентам с очень плохим прогнозом также не имеет смысла назначать антипсихотики долгосрочно. Причина

терапевтической резистентности таких пациентов состоит в том, что у них не отмечается повышенной выработки дофамина в стриатуме⁶. Стало быть, существует два способа лечения резистентных пациентов. Первый – для тех, кто никогда не отвечал на антипсихотики, т. е., вероятно, дисрегуляция дофамина не играла роли в развитии психоза. Второй – для тех, кто когда-то отвечал на терапию дофаминоблокаторами, но потерял эту способность, возможно, из-за развития сверхчувствительности к дофамину. Correll и соавт. игнорируют данные о том, что длительное применение дофаминоблокаторов у животных приводит к увеличению числа D2-рецепторов; следовательно, сверхчувствительность к дофамину приводит к тому, что антипсихотические средства теряют свою эффективность². Тем не менее эти авторы цитируют сообщения о том, что частичные агонисты дофамина, вероятно, реже вызывают формирование сверхчувствительности. Стоит еще раз подчеркнуть, что эта проблема требует дальнейшего исследования.

Наконец, мы, психиатры, должны обратиться к нашим пациентам и сообществам людей, критикующих антипсихотическое лечение. У врачей и пациентов могут быть разные приоритеты, пациенты могут считать, что оставаться стройными важнее, чем полностью избавиться от голосов в голове, или могут предпочесть быть

достаточно внимательными на работе, чем избавиться от путаницы мыслей. При отсутствии диалога пациенты могут, в конечном счете, разочароваться в психиатрии и присоединиться к альтернативным сообществам вроде «Hearing Voices Network».

Robin M. Murray, Marta Di Forti

Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College, London, UK

Перевод: Пальчикова Е.И. (Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Резников М.К. (Воронеж)

(World Psychiatry 2018;17(2):161-162)

Библиография

1. Schizophrenia Commission. The abandoned illness. <https://www.rethink.org/about-us/the-schizophrenia-commission>.
2. Murray RM, Quattrone D, Natesan S et al. Br J Psychiatry 2016;209:361-5.
3. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. World Psychiatry 2018;17:149-60.
4. Goff DC, Falkai P, Fleischhacker WW et al. Am J Psychiatry 2017;174:840-9.
5. Torniaainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A et al. Schizophr Bull 2015;41:656-63.
6. Howes OD, Murray RM. Lancet 2014;383:1677-87.
7. Klippel A, Myin-Germeys I, Chavez-Baldini U et al. Schizophr Bull 2017;43:302-31.
8. Duncan LE, Shen H, Ballon JS et al. Schizophr Bull (in press).
9. Leff JP, Wing JK. BMJ 1971;3:599-604.
10. Lally J, Ajnakina O, Di Forti M et al. Psychol Med 2016;46:3231-40.

DOI:10.1002/wps.20517

Долгосрочное лечение антипсихотиками: больше пользы или вреда через 20 лет приема?

Correll и соавт.¹ дискутируют о соотношении пользы и риска применения антипсихотиков в долгосрочной перспективе лечения шизофрении. Они утверждают, что результаты долгосрочных исследований недостоверны из-за влияния вмешивающихся факторов. Их главный аргумент в том, что «в нерандомизированных, неконтролируемых исследованиях высок риск влияния вмешивающихся факторов, и наоборот, причиной столь тяжелого течения может быть длительное антипсихотическое лечение, а не само заболевание»¹. Другой аргумент заключается в том, что длительное непрерывное использование антипсихотиков не учитывает провоцирование нового психоза вследствие формирования сверхчувствительности к дофамину. В этой статье мы приводим данные, которые ставят под сомнение оба этих аргумента, демонстрируя, что

авторы переоценивают пользу и недооценивают риски долгосрочного приема антипсихотических препаратов.

Существует как минимум 8 исследований, направленных на изучение состояния пациентов, находящихся на антипсихотическом лечении свыше двух-трех лет. Эти исследования были выполнены восемью разными группами ученых. Среди них: Wunderink и соавт.² из Нидерландов, наше собственное «Дополнительное Чикагское исследование»³, исследование Kotov и соавт.⁴ из США, проведенное среди населения графства Саффолк, а также такие исследования с долгосрочными данными, как датское исследование OPUS⁵, английское исследование AESOP-10⁶, финское «Исследование возрастной когорты»⁷, «Дополнительное исследование Восточно-Канадской больницы Alberta»⁸ и международное дополнительное

исследование Harrison и соавт.⁹. Эти исследовательские программы включают в себя периоды наблюдения от 7 до 20 лет. В отличие от краткосрочных, ни одно из долгосрочных исследований не продемонстрировало положительного результата.

Correll и соавт. в свою поддержку цитируют исследование Ran и соавт.¹⁰ о долгосрочном применении антипсихотиков при шизофрении в Китае. Однако в этом исследовании много слабых мест. В частности, группа, не получавшая медикаменты, состояла из холостых малообразованных жителей деревень старшего возраста, в то время как группа, в которой антипсихотики применялись, состояла из более молодых, женатых, образованных жителей городов, некоторые из которых получали лечение всего однажды в течение короткого времени за последние 14 лет, а не находились

на поддерживающей терапии все время.

Как уже было сказано, одна из причин негативных результатов долгосрочного лечения антипсихотиками связана с тем, что пациенты, принимающие антипсихотики длительное время, имеют более тяжелое течение заболевания, чем те, кто не принимает лечение. Однако нет никаких четких критериев, по которым все могли бы установить так называемое «более тяжелое течение шизофрении». Помимо этого, не совсем ясно, что подразумевается под понятием «тяжелое течение» в данном случае. Часто в качестве критерия тяжести используется более «брутальное» течение психоза. Однако в некоторых случаях такой психоз купируется достаточно быстро, поэтому не совсем правильно считать таких пациентов более тяжелыми во всех отношениях.

Другим потенциальным критерием тяжести при шизофрении будет длительность сохранения симптомов расстройства у пациента или худший долгосрочный прогноз. Чтобы не допустить возможную путаницу, мы использовали прогностические показатели, описанные Vaillant, Stephens и Zigler. Результаты были получены на выборке госпитализированных пациентов. Позже мы сравнили долгосрочный результат пациентов с плохим прогнозом течения шизофрении, получавших антипсихотические препараты в течение 15–20 лет, и пациентов с плохим прогнозом, которые не получали антипсихотические препараты в течение 15–20 лет. Также мы сравнили результат лечения пациентов с хорошим прогнозом, получавших антипсихотические препараты в течение 15–20 лет, с выборкой пациентов с хорошим прогнозом, не получавших антипсихотические препараты в течение того же интервала времени. В обоих сравнениях пациенты, не получавшие антипсихотические препараты в течение 15–20 лет, имели меньше симптомов и характеризовались более высокими

показателями после первых двух-трех лет³.

Дополнительным ограничением работы Correll и соавт. является то, что в ней не полностью отражены доказательства психозов сверхчувствительности дофамина у животных и людей. Авторы ограничивают их обсуждение краткосрочными исследованиями психотического рецидива и потенциальной потерей антипсихотической эффективности, игнорируя при этом серьезный риск синдрома, вызванного непрерывным долгосрочным антипсихотическим лечением.

Клиническая картина психоза при сверхчувствительности к дофамину хорошо известна; он возникает с увеличивающейся частотой после двух-трех лет непрерывного антипсихотического лечения. Согласно исследованиям, данный синдром проявляется у 70% пациентов с терапевтически резистентной шизофренией¹¹. Другие исследования показывают, что переход на арипипразол, упомянутый авторами статьи, в действительности может «развернуть» картину психоза и усилить психотические симптомы, ранее купированные более сильными антагонистами D2-рецепторов¹². В то время как долгосрочное непрерывное использование антипсихотиков может вызвать психоз сверхчувствительности, эти же лекарства также блокируют психотические симптомы, которые остаются невыявленными до тех пор, пока более серьезные психотические симптомы не «прорвутся наружу» и не приведут к появлению резистентности.

В то время как несколько групп исследователей описали психоз сверхчувствительности к дофамину как серьезный фактор риска долгосрочного непрерывного использования антипсихотиков, это открытие систематически не включалось в определение соотношения вреда и пользы их долгосрочного применения. То же относится к возможному негативному влиянию долгосрочной антипсихотической терапии на функционирование на

работе³: блокада дофаминовых рецепторов действительно может вызвать снижение энергетического потенциала и мотивации.

К сожалению, представления о долгосрочной эффективности применения антипсихотиков часто основываются на результатах краткосрочной (до двух лет) оценки. Как уже было отмечено, существует как минимум восемь исследований, которые не подтверждают преимуществ длительного и непрерывного использования антипсихотиков для лечения шизофрении. Такие негативные выводы из многократных, больших, документально подтвержденных долгосрочных исследований – серьезный тревожный сигнал.

Martin Harrow, Thomas H. Jobe

Department of Psychiatry, University of Illinois at Chicago, College of Medicine, Chicago, IL, USA

Перевод: Пальчикова Е.И. (Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Резников М.К. (Воронеж)
(World Psychiatry 2018;17(2):162-163)

Библиография

1. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. World Psychiatry 2018;17:149-60.
2. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D et al. JAMA Psychiatry 2013;70:913-20.
3. Harrow M, Jobe TH, Fauli RN et al. Psychiatry Res 2017;256:267-74.
4. Kotov R, Fochtmann L, Li K et al. Am J Psychiatry 2017;174:1064-74.
5. Wils RS, Gotfredsen DR, Hjorthøj C et al. Schizophr Res 2017;182:42-8.
6. Morgan C, Lappin J, Heslin M et al. Psychol Med 2014;44:2713-26.
7. Moilanen J, Haapea M, Miettunen J et al. Eur Psychiatry 2013;28:53-8.
8. Bland RC, Parker JH. Arch Gen Psychiatry 1978;35:72-7.
9. Harrison G, Hopper KI, Craig T et al. Br J Psychiatry 2001;178:506-17.
10. Ran MS, Weng X, Chan CL et al. Br J Psychiatry 2015;207:495-500.
11. Suzuki T, Kanahara N, Yamanaka H et al. Psychiatry Res 2015;227:278-82.
12. Takase M, Kanahara N, Oda Y et al. J Psychopharmacol 2015;29:383-9.

DOI:10.1002/wps.20518

Влияние антипсихотиков на течение шизофрении: клинические и нейробиологические перспективы

Только в психиатрии, спустя более полувека после открытия, может подвергаться сомнению один из самых выдающихся прорывов в фармакологии за всю историю медицины. Когда Н. Laborit, французский военно-морской хирург, находившийся в Тунисе, случайным образом понял, что хлорпромазин, соединение, синтезирован-

ное химиком Р. Charpentier, может использоваться для лечения шизофрении, и обратил на это внимание психиатров больницы Святой Анны J. Delay и Р. Deniker, произошла цепь событий, изменивших курс психиатрии и ознаменовавших начало эры психофармакологии¹. Появление этого антипсихотического прототипа было сопо-

ставимо по значимости с открытием инсулина или леводопы для других терапевтических специальностей.

В последующие годы многочисленные исследования выдающихся ученых подтверждали эффективность хлорпромазина и других антипсихотиков, которые купировали острую психотическую симптоматику шизофрении и