

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

предотвращали ее возобновление². Вместе с тем неврологические побочные эффекты антипсихотиков были распространены и не до конца понятны, во многих случаях они поддавались коррекции путем изменения дозы антипсихотика или добавления к терапии других лекарственных средств. Препараты второго поколения («атипичные»), в свою очередь, продемонстрировали сопоставимую или (в случае клозапина) большую эффективность с меньшей выраженностью неврологических, но большей выраженностью метаболических эффектов. Однако в обоих случаях, при правильном применении, терапевтическая польза от антипсихотиков превосходит их побочные эффекты³.

В дополнение к подавлению симптомов, долгосрочные исследования пациентов с первым психотическим эпизодом или на ранних стадиях болезни позволили предположить, что нейролептики, благодаря своей способности сокращать длительность и количество психотических эпизодов, могут повлиять на клинический исход, описанный Kjaerelin и названный «ранним слабоумием»⁴. Другими словами, предполагалось, что антипсихотики могут не только купировать симптомы, но и уменьшать прогрессирование шизофрении. Если бы предположения подтвердились, то это означало бы, что в психиатрии появилось лечение, способное изменить курс болезни, чего не удалось достигнуть в случае с другими болезнями мозга, такими как болезнь Альцгеймера, Паркинсона или Гентингтона.

Доказательства этого желательного терапевтического эффекта несколько косвенные, но, тем не менее, убедительные, и состоят они в следующем.

Исследования лечения пациентов с первым эпизодом закономерно обнаруживали связь между длительностью психоза до лечения и исходом болезни⁵. В частности, в этих исследованиях было обнаружено, что чем дольше психотические симптомы оставались без лечения, тем хуже был исход болезни. Что примечательно, это соотношение сохранялось при исследовании исходов различными способами, включая сроки и степень восстановления после первого эпизода, сроки и вероятность возникновения повторного эпизода и долгосрочные исходы, оценивавшиеся комплексно в течение максимум пяти лет после начала лечения первого эпизода. Кроме того, исследования эффективности поддерживающей терапии продемонстрировали профилактическую роль антипсихотиков в предотвращении повторного эпизода и доказали, что лечение может способствовать уменьшению прогрессиру-

ния болезни и формированию более благополучных исходов.

Кроме того, многочисленные исследования мозговых структур (посмертные и нейровизуализация) продемонстрировали структурные изменения в различных анатомических образованиях у больных шизофренией по сравнению с контрольной группой. Эти изменения, прежде всего, включают в себя уменьшение объема серого вещества (например, в гиппокампе, височной и лобной коре, верхней височной извилине, таламусе) и увеличение объема ликворосодержащих структур (например, желудочковой системы, подпаутинного пространства), а также аномалии формы и нейроонтогенетические аномалии, такие как полость прозрачной перегородки («пятый желудочек»), агенезия мозолистого тела и гетеротопия серого вещества. Если какие-то из этих патоморфологических особенностей представляют атрофический процесс, связанный с прогрессированием болезни, то они и являются целью терапевтического вмешательства. Различные исследования продемонстрировали, что изменения объема серого вещества сопоставимы с изменениями в определенных анатомических областях, также выявлена связь с применением атипичных антипсихотиков и уменьшением истончения кортикальных структур⁶. Несмотря на то что корреляция антипсихотического лечения и изменения объема серого вещества не могут расцениваться как нейропротективный или изменяющий течение болезни эффект антипсихотика, есть основания для такой интерпретации.

Наконец, с момента внедрения антипсихотиков в клиническую практику частота встречаемости феноменологических форм болезни изменилась. Исторически считалось, что менее тяжелые формы шизофрении характеризуются кристаллизованным бредом, галлюцинациями и аффективными симптомами, что относится к параноидной форме, а более тяжелые формы болезни включают в себя негативные, гебефренические и двигательные симптомы и квалифицируются как гебефреническая или кататоническая форма шизофрении. Однако по мере применения антипсихотиков встречаемость пациентов с негативными, гебефреническими или кататоническими симптомами сократилась⁴.

Приведены сведения об очевидной пользе от применения антипсихотиков как в острый период, так и с профилактической целью, а также о возможной способности антипсихотиков изменять течение заболевания. В таком случае не понятно, почему до сих пор есть сомнения в их эффективности. В дей-

ствительности, сложно вообразить, что другие классы препаратов, используемые в иных областях медицины, могли бы вызывать сомнения в их эффективности при долгосрочном применении, при наличии весомых доказательств их эффективности. Классические «разоблачающие» исследования, такие как Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST)⁷ и Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)⁸, представляли собой либо строгую проверку клинических знаний, либо сравнительные исследования эффективности. Учитывая количество и качество исследований, множество метаанализов, я удивляюсь, почему до сих пор пишутся такие обзорные статьи об антипсихотиках, как у Correl и соавт.⁹.

Я убежден, что устойчивый скептицизм и искаженные представления о клинических эффектах нейролептиков происходят главным образом из-за клейма психического заболевания и предубеждения относительно психиатрии как медицинской специальности, сфокусированной на наблюдении и уходе¹⁰. Стигма, исторически связанная с психическим заболеванием, в настоящее время укрепляется благодаря непрофессиональным и профессиональным объединениям, которые выступают против использования антипсихотиков на идеологических основаниях и отрицают их эффективность. Это идеологические представители антипсихиатрии или антимедицины, оперирующие необоснованными убеждениями. Некоторые не имеющие соответствующего образования люди бросают вызов понятию психического заболевания, валидности психиатрических нозологий и доказательствам, поддерживающим терапевтическую обоснованность антипсихотического лечения. Некоторые профессионалы мотивированы корыстными спорами о медицинском и психосоциологическом подходах. Последние стремятся отрицать или преуменьшать доказательства того, что расстройства психики имеют биологические основания и эффективно лечатся соответствующими методами (лекарства, мозговая стимуляция), в пользу психологических объяснений и психотерапевтических подходов.

Безусловно, оправданно и уместно требовать веских доказательств эффективности и безопасности медицинского вмешательства для обоснования его клинического использования, но и перемещать порог доказательств выше и выше из-за идеологических взглядов – тоже пагубно и лицемерно. Пока мы находимся в поиске и надеемся на будущие научные прорывы, которые приведут

к использованию более эффективных лекарств, мы должны призывать быть благодарными за то, что мы имеем, и наилучшим для наших пациентов образом использовать то, что есть¹¹.

Jeffrey A. Lieberman

Department of Psychiatry, College of Physicians & Surgeons, Columbia University, New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA

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

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

(World Psychiatry 2018;17(2):163-165)

Библиография

1. Dunitz M. Ten years that changed the face of mental illness. London: Livery House, 1999.
2. Davis JM, Andriukaitis S. J Clin Psychopharmacol 1986;6:2S-10S.
3. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. N Engl J Med 2005;353:1209-23.
4. Wyatt RJ. Schizophr Bull 1991;17:325-51.
5. Penttila M, Jaaskelainen E, Hirvonen N et al. Br J Psychiatry 2014;205:88-94.
6. van Haren NE, Schnack HG, Cahn W et al. Arch Gen Psychiatry 2011;68:871-80.

7. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB et al. N Engl J Med 1991;324:781-8.
8. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 2002;288:2981-97.
9. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. World Psychiatry 2018;17:149-60.
10. Lieberman JA. Shrinks: the untold story of psychiatry. Boston: Little, Brown and Company, 2015.
11. Tiihonen J, Tanskanen A, Taipale H. Am J Psychiatry (in press).

DOI:10.1002/wps.20543

«Мне нужно будет принимать эти лекарства всю оставшуюся жизнь?»

Статья Correll и соавт.¹ – это отклик на растущий пласт литературы, вызывающей к проблеме долгосрочного использования антипсихотической терапии при шизофрении. Эти материалы вызвали возмущение среди клиницистов, имеющих обыкновение назначать антипсихотики на долгосрочной основе и считающих медикаментозную терапию необходимой.

Чтобы решить эту проблему, авторы описывают соотношение риска и пользы долгосрочного лечения антипсихотиками. Они приводят ранние данные о неблагоприятных исходах вследствие длительного применения антипсихотиков на фоне множества положительных моментов (снижение смертности, предотвращение обострения психоза) и разделяют имеющуюся литературу на две группы в зависимости от ее уклона в ту или иную сторону. В конечном счете, они проводят анализ соотношения пользы и рисков долгосрочного антипсихотического лечения и приходят к выводу об оправданности долгосрочного лечения антипсихотиками.

В этом комментарии мы сосредоточимся на применении данного принципа на практике, в частности для пациентов, недавно заболевших шизофренией. Мы осветим трудности, с которыми столкнется почти каждый клиницист, имея дело с данным расстройством.

Во-первых, многие, а возможно, и большинство первичных пациентов в какой-то момент прекратят прием лекарств. Исследования первого эпизода сообщают о 37,1% не приверженных лечению пациентов², а другие исследования, которые включают более длительные периоды наблюдения, сообщают о еще более высоких показателях. Одно натуралистическое исследование в Финляндии сообщило о неприверженности лечению в 58,4%

случаев, что было подтверждено измерением концентрации препарата в сыворотке крови³.

Во-вторых, отношения между врачом и пациентом часто портятся из-за того, что пациент чувствует себя под надзором окружающих, особенно врачей и членов семьи. В случае большинства других заболеваний у пациентов не возникает проблем с приверженностью терапии, поскольку лекарство улучшает их самочувствие и помогает избежать того, чего они опасаются. При шизофрении часто это вовсе не так. Молодым пациентам, особенно тем, кто вышел в стабильную ремиссию после психотического эпизода, самые интенсивные психообразовательные мероприятия могут не дать понимания, что они должны продолжать принимать лекарства.

Кроме того, практически все пациенты зададут врачу вопрос: «Мне нужно будет принимать эти лекарства всю оставшуюся жизнь?». Есть только один честный ответ на этот вопрос: «Вероятно, да, но я не могу быть уверен». Многие люди полагают, что они будут исключительными пациентами, которые поправятся от лекарств. Correll и соавт. цитируют, что, возможно, от 4 до 30% пациентов, стабилизировавшихся после острого периода, смогут прекратить антипсихотическое лечение без риска обострения. Они добавляют, что в настоящее время у нас нет клинически надежного инструмента, способного предсказать такой особый ответ на терапию. И остается нерешенной проблема: как помочь людям, недавно заболевшим шизофренией, принять решение согласно оптимальному балансу клинической пользы и личной автономии.

Мы предполагаем, что разумно в течение первых лет болезни помочь пациентам взять свою болезнь под собственный контроль. Таким обра-

зом, мы смогли бы поменять паттерн взаимоотношений врача и пациента с «ощущения себя под чьим-то контролем» на взаимное сотрудничество. Плохие отношения с врачом и опыт принуждения к лечению, как оказалось, являются предикторами негативного отношения к терапии у пациентов, получающих антипсихотики⁴. Мы подчеркиваем важность изменения этих отношений.

Для многих будет достаточно обсуждения преимуществ и рисков, описанных Correll и соавт., вместе с напоминанием о болезненном психотическом опыте. Другие могут все еще скептически относиться к своей потребности в долгосрочном лечении. Врачи должны подчеркнуть важность поддерживающей терапии в течение одного года – двух лет от начала заболевания, а также обратить внимание на риски, связанные с прекращением приема таблеток, в частности, высокой вероятности обострения^{1,5}. Однако, если пациент стремится прекратить лечение, мы соглашаемся с рекомендациями⁵, гласящими, что у некоторых групп пациентов решение о сокращении дозировки с возможным прекращением приема лекарства может быть принято под медицинским наблюдением и параллельной психосоциальной работой. Клиницисты могут еще более постепенно и длительно снижать дозы, если они предполагают более высокий риск обострения.

Снижение дозы может быть распечатано как возможность получения знаний как для пациента, так и для врача. Это может дать сведения о способности пациента находиться какое-то время на более низкой дозе антипсихотика или вовсе без него. Хотя, безусловно, есть риски, связанные с этим подходом, ранние исследования⁶ показали, что тщательное наблюдение