

за продромальными симптомами у пациентов может существенно снизить риск тяжелого обострения.

Разумеется, существуют факторы, которые указывают на успешность попытки прекращения терапии. В недавнем исследовании⁵ были перечислены некоторые из них: отсутствие диагноза шизофрении, благоприятное социальное и профессиональное функционирование в преморбиде, хорошая социальная поддержка, хорошие короткий период нелеченого психоза. Эти факторы могут помочь отобрать наиболее подходящих кандидатов для попытки прекращения приема терапии. Сроки также являются важным моментом, так как у пациентов, которые достигают ремиссии в течение трех месяцев в первые два года заболевания, более благоприятный прогноз⁷. Благополучный прогноз, по мнению некоторых исследо-

вателей, указывает на более высокую вероятность успешного уменьшения дозы или прекращения приема антипсихотика⁵.

Мы поддерживаем выводы, сделанные Correll и соавт., и надеемся, что имеющиеся данные литературы поставят под сомнение клиническую необходимость в долгосрочном использовании антипсихотиков при шизофрении. Тем не менее, хоть и не наверняка, долгосрочный прием антипсихотической терапии – это наиболее обыденный сценарий для пациентов с шизофренией. Мы поощряем интерес к возможности сокращения дозы и прекращения медикаментозного лечения у соответствующих групп пациентов.

Stephen R. Marder, Michael F. Zito

Desert Pacific Mental Illness Research, Education, and Clinical Center, Semel Institute for Neuroscience at UCLA, Los Angeles, CA, USA

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

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

(World Psychiatry 2018;17(2):165-166)

Библиография

1. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. World Psychiatry 2018;17:149-60.
2. Perkins DO, Gu H, Weiden PJ et al. J Clin Psychiatry 2008;69:106-13.
3. Jonsdottir HCB, Opjordsmoen S, Birkenaes AB et al. J Clin Psychopharmacol 2010; 30:169-75.
4. Day JC, Bentall RP, Roberts C et al. Arch Gen Psychiatry 2005;62:717-24.
5. Alvarez-Jimenez M, O'Donoghue B, Thompson A et al. CNS Drugs 2016;30:357-68.
6. Marder SR, Wirshing WC, Van Putten T et al. Arch Gen Psychiatry 1994;51:280-7.
7. Cassidy CM, Norman R, Manchanda R et al. Schizophr Bull 2010;36:1001-8.
8. Saks ER. The center cannot hold: my journey through madness. New York: Hyperion, 2007.

DOI:10.1002/wps.20519

Существует ли убедительное доказательство необходимости изменения рекомендаций для долгосрочного лечения шизофрении?

На протяжении десятилетий психиатры пытались остановить развитие феномена «вращающейся двери», который представляет собой прекращение применения антипсихотических препаратов пациентами с шизофренией, что приводит к рецидиву и необходимости повторного лечения, влекущего за собой долгосрочные повторные госпитализации с худшими исходами по сравнению с предыдущим эпизодом. Новые данные о долгосрочных исходах шизофрении¹, потенциальном уменьшении объема мозга², дофаминовой гиперчувствительности³, развивающейся на фоне приема нейролептиков, и результаты исследования «прекращения курса» у пациентов с первым психотическим эпизодом⁴ ставят под сомнение целесообразность данных попыток.

К. Роррег сказал бы, что научный прогресс осуществляется при том условии, что имеющееся знание ставится под сомнение новыми данными. Вопрос, однако, заключается в том, являются ли новые данные достаточно убедительными для того, чтобы вносить значительные изменения в рекомендации по лечению. Это сложный вопрос, поскольку важно рассматривать в совокупности большое количество различных данных. Вкратце, мое понимание актуальных данных таково.

Недавние исследования показали, что долговременное течение шизофрении не всегда является хроническим¹. Это открытие не ново, поскольку в ранних исследованиях, опубликованных в доантипсихотическую эру, содержались данные о том, что у значительной части пациентов наблюдалось улучшение, длившееся от нескольких лет до нескольких десятилетий (например, исследование Сюрри⁵). Полученные результаты не привлекли достаточного внимания, хотя они и являются хорошей новостью, поскольку, по моему мнению, главная роль врача – давать надежду. Наше клиническое видение может быть искажено, так как мы часто видим пациентов с неблагоприятными исходами. Те, у кого наблюдаются благоприятные исходы, могут не вернуться в клинику и «исчезнуть» из системы. Более того, многие другие исследования подтвердили, что приблизительно у 20% пациентов с первым эпизодом шизофрении не наблюдалось второго эпизода; это говорит о том, что каждый пятый пациент не обязательно должен подвергаться долгосрочному лечению, но, к сожалению, предсказать заранее, кто окажется этим «пятым» пациентом, невозможно.

Данные литературы об исходах шизофрении очень гетерогенны и с трудом поддаются интерпретации, в

особенности потому, что использовались различные критерии оценки исходов и исследовались различные популяции пациентов, а это ограничивает сопоставимость исследований, в рамках которых эти данные были получены. Но, согласно тщательно методологически выверенному обзору исследований в динамике, только у 13,5% пациентов наблюдалось выздоровление в долгосрочной перспективе⁶. Результаты большинства исследований из национального регистра показывают, что смертность среди нелеченых пациентов с шизофренией выше, чем среди пациентов, получавших антипсихотики⁷. В долгосрочной перспективе многочисленные побочные эффекты способствуют увеличению смертности у больных с шизофренией, но у психотических пациентов необходимо оценивать их в сопоставлении со склонностью к суицидальному поведению и пренебрежению к самому себе. В настоящее время доступны относительно безопасные антипсихотики (например, частичные агонисты дофамина) и многие побочные эффекты являются дозозависимыми.

Потенциальное уменьшение объема мозга, связанное с приемом антипсихотических препаратов, меня беспокоит. Поскольку я не являюсь ученым в сфере нейровизуализации, мне слож-

но понять, соотносится ли магнитуа уменьшения объема мозга с применением антипсихотиков и собственно патологическим процессом. Данная взаимосвязь была предметом одного исследования, в рамках которого было установлено, что когнитивные показатели леченых пациентов были лучше по сравнению с аналогичными показателями у нелеченых пациентов, несмотря на уменьшение объема мозга⁸.

То, что антипсихотики могут вести к дофаминовой гиперчувствительности, предполагалось с 70-х годов прошлого века³, и полученные данные исследований на животных свидетельствуют в пользу данной гипотезы. Мы изучали данный вопрос с различных углов зрения в рамках метаанализа⁹, но не обнаружили достаточных доказательств существования подобного эффекта у пациентов. Я считаю, что данные эффекты существуют, но, учитывая лучшие показатели профилактики психоза на фоне применения антипсихотиков по сравнению с плацебо⁹, они не полностью подтверждают превосходство антипсихотических препаратов над плацебо. В данном случае речь идет о пациентах, которые принимают их на протяжении продолжительного времени с целью подавления симптомов заболевания.

Wunderink и соавт.⁴ обнаружили лучшие функциональные исходы при 7-летнем последующем наблюдении после первого психотического эпизода пациентов, в отношении которых производилось снижение дозы и отмена препарата. Необходимо подчеркнуть, что это были именно пациенты *после первого эпизода* (данные не применимы к хроническим пациентам) *в ремиссии* (не все пациенты после первого эпизода достигают ремиссии) и то, что в начальной рандомизированной фазе полная отмена была возможна только у 20% пациентов (опять же эти «магические» 20%!). Выводы данного исследования представляются интересными, но фаза наблюдения в его рамках подразумевала естественное наблюдение, из-за чего трудно поверить в то, что лучшие исходы стали результатом отмены лечения. Необходимо воспроизведение исследований с лучшей методологией; если они подтвердят ранее полученные результаты, то тогда изменение рекомендаций действительно будет необходимым.

Главным контраргументом этим данным служит высокий риск рецидива при прекращении приема пациентами антипсихотиков. В течение одного года приема антипсихотики снижают риск рецидива с 64 до 27% у хронических пациентов и с 61 до 26% у пациентов после первого эпизода⁹. В рамках дру-

го системного обзора было установлено, что риск рецидива имеется у 77% нелеченых пациентов по сравнению с 3% пациентов с рецидивом, получавших лечение¹⁰. Очень долгосрочные плацебо-контролируемые исследования с периодом последующего наблюдения длительностью от 5 до 10 лет невозможны по методологическим причинам. Но в исследованиях, в рамках которых производилась отмена лечения, у хронических пациентов, состояние которых было стабилизировано в результате применения антипсихотиков на протяжении 3–6 лет перед рандомизацией, все еще было преимущество, так как риск рецидива среди них был выше при прекращении лечения, чем при его продолжении⁹.

Мы обнаружили, что величина эффекта антипсихотиков для предотвращения рецидива входит в число наибольших среди всех медикаментов (учитывая ограничения для подобных сравнений)¹¹. К примеру, антигипертензивные препараты снижают риск сердечно-сосудистых событий лишь с 18,1 до 14,1%¹¹, но целесообразность их применения не ставится под вопрос.

Для лечения острых состояний психиатры нередко применяют научно обоснованную нерациональную полимедикаментозную терапию антипсихотиками в высоких дозах. Этого нужно избегать, когда возможно. Если подобные стратегии все же применялись, первым шагом к поддерживающей фазе является снижение избыточных доз (к примеру, до середины диапазона) и устранение полипрагмазии. Это применимо ко *всем* пациентам. Затем необходимо разделить пациентов на *хронических* и пациентов *после первого эпизода*. Среди последних у 20% не разовьется второй эпизод, а у некоторых из них и вовсе могло не быть шизофрении. К примеру, может быть очень сложно дифференцировать шизофрению от психозов, вызванных злоупотреблением наркотических веществами. Для пациентов после первого эпизода терапия по предотвращению рецидива является таким же преимуществом, как и для пациентов после многочисленных эпизодов, и терапия на протяжении 1–2 лет является обоснованной⁹, но пациенты в ремиссии могут поставить вопрос о том, нужна ли им долгосрочная терапия. Поскольку рецидив обычно случается лишь месяцы спустя после прекращения приема антипсихотиков, а также если принимать во внимание дофаминовую гиперчувствительность, любое снижение доз должно производиться с максимальной осторожностью (влиятельная консенсусная конференция рекомендует снижать дозы не более чем на 20% каждые 6 мес¹²). В отношении пациентов, у

которых наблюдались множественные эпизоды и которые неоднократно пытались снизить дозу и прекратить лечение, снижение дозы не рекомендовано, особенно если не наблюдается выраженных побочных эффектов.

Наконец, следует учитывать клинические обстоятельства. Пациент, у которого острый эпизод был коротким и мягким, а диагноз – сомнительным или у которого наблюдаются выраженные побочные эффекты, вероятно, наиболее готов к последовательному снижению дозы. Если в остром периоде имела место суицидальная попытка или акт агрессивного поведения (с такими потенциально тяжелыми последствиями для пациента, как принудительное лечение), то необходимость снижения дозы ставится под сомнение. Если у пациента наблюдается улучшение, но симптомы сохраняются и в условиях лечения, то снижение дозы в этом случае контринтуитивно. Ввиду субъективности оценки исходов психических расстройств, интерпретация их варьирует. В будущем данные должны быть представлены таким образом, чтобы пациенты смогли принимать решение относительно лечения самостоятельно.

Stefan Leucht

Department of Psychiatry and Psychotherapy, Technische Universität München Klinikum rechts der Isar, Munich, Germany

Перевод: Чибикова Е.Ю. (Самара)
Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)
(World Psychiatry 2018;17(2):166-167)

Библиография

1. Morgan C, Lappin J, Heslin M et al. Psychol Med 2014;44:2713-26.
2. Huhtaniska S, Jaaskelainen E, Hirvonen N et al. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2017;32:e2574.
3. Chouinard G, Jones BD. Am J Psychiatry 1980;137:16-21.
4. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D et al. JAMA Psychiatry 2013;70:913-20.
5. Ciompi L. Schizophr Bull 1980;6:606-18.
6. Jaaskelainen E, Juola P, Hirvonen N et al. Schizophr Bull 2013;39:1296-306.
7. Vermeulen J, van Rooijen G, Doedens P et al. Psychol Med 2017;47:2217-28.
8. Lesh TA, Tanase C, Geib BR et al. JAMA Psychiatry 2015;72:226-34.
9. Leucht S, Tardy M, Komossa K et al. Lancet 2012;379:2063-71.
10. Zipursky RB, Menezes NM, Streiner DL. Schizophr Res 2014;152:408-14.
11. Leucht S, Hierl S, Dold M et al. Br J Psychiatry 2012;200:97-106.
12. Kissling W, Kane JM, Barnes TR et al. In: Kissling W (ed). Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia. Heidelberg: Springer, 1991:155-63.

DOI:10.1002/wps.20520