

Поддерживающее лечение антипсихотиками при шизофрении и важность предотвращения рецидива

В статье, подготовленной Correll и соавт.¹, содержится критический обзор литературы, касающейся поддерживающего лечения антипсихотиками при шизофрении. Эта тема является важной, но в то же время малоизученной. Недостаточное количество долгосрочных исследований с качественной методологией делает сложным формирование обоснованных заключений в том, что касается соотношения «риск–польза» продолжительного применения антипсихотиков. Однако в этой же статье приводится исчерпывающий обзор преимуществ и недостатков такого лечения. Клиницистам определенно стоит тщательно ознакомиться с данной статьей.

Несмотря на описанные преимущества, известно, что долгосрочное применение антипсихотиков ассоциировано с существенными рисками, связанными с безопасностью, нежелательными реакциями и другими неблагоприятными последствиями. По вышеописанным причинам и пациенты, и клиницисты должны продолжить рассматривать возможность полного прекращения лечения на определенном этапе. В то время как возможность успешного прекращения применения антипсихотиков после положительного ответа на терапию была бы очень благоприятной перспективой, в реальности не существует стратегий, которые могли бы способствовать достижению данной цели. Несмотря на то что мы предприняли максимальные усилия, при прекращении лечения часто наблюдаются обострения хронического процесса, а симптомы носят рекуррентный характер. Кроме того, это отрицательно сказывается на работоспособности, автономии, способности к самостоятельному существованию и качестве жизни пациента².

Существует несколько важных аспектов, касающихся природы рецидива, которые и клиницисты, и пациенты должны учитывать при обсуждении возможности прекращения терапии антипсихотиками.

Во-первых, процент рецидива при прекращении терапии антипсихотиками даже после единичного психотического эпизода выше, чем принято считать. В недавно опубликованном систематическом обзоре содержатся данные о существенной доле рецидивов спустя 1 год, составляющей 77%,

и доле рецидивов спустя два года, составляющей 90%³.

Во-вторых, не существует в клиническом смысле полезных предикторов, показывающих, у каких индивидов последствия отмены антипсихотического лечения будут наиболее благоприятными. По результатам одного исследования с малой выборкой было контринтуитивно установлено, что у пациентов, демонстрирующих более благоприятный ответ на терапию, обнаруживался вместе с тем и высокий риск рецидива⁴.

В-третьих, не существует надежных признаков приближающегося рецидива, а применение средств экстренной терапии не всегда позволяет предотвратить развивающийся рецидив. Данные исследований свидетельствуют о том, что после возникновения первого психотического эпизода порог рекуррентности болезни снижается⁵. В отличие от первого эпизода, при котором дебют болезни носит постепенный характер, а продромальные симптомы проявляются на протяжении нескольких месяцев и даже лет, второй и последующие эпизоды развиваются резко, без достоверных настораживающих признаков, при этом тяжесть симптомов резко нарастает до уровней, сходных с таковыми при предыдущих эпизодах⁶. Следовательно, прекращение лечения, даже при условии тщательного последующего наблюдения и немедленного возобновления лечения, усиливает риск развернутого психоза для пациентов. Это свидетельствует о том, что часто упоминаемая стратегия «целенаправленного прекращения лечения» – тщательный мониторинг состояния пациентов при снижении доз и прекращении лечения и немедленное возобновление при появлении первых признаков рецидива – может оказаться неэффективной.

В-четвертых, большая длительность периода лечения, предшествовавшего прекращению лечения, не снижает риск рецидива. Результаты исследований, в рамках которых сопоставлялись результаты прекращения лечения, длившегося два года в одном случае и 6 месяцев в другом, показали сходный процент рецидивов при различной продолжительности лечения⁷. Хотя последствия прекращения более длительного лечения не исследовались, нет оснований полагать, что

повышение продолжительности лечения снизит риск рецидива при его прекращении.

Наконец, не выявлено стратегий прекращения лечения, повышающих шансы на успешную отмену терапии антипсихотиками. Как отмечают Correll и соавт.¹, несмотря на то что психосоциальная интервенция рассматривается как эффективное дополнительное лечебное мероприятие, она не может служить заменой терапии антипсихотиками. Более того, другие подходы, такие как последовательное снижение дозы с последующим прекращением лечения, не показали своей эффективности.

Существуют серьезные психосоциальные риски, связанные с рецидивом болезни. К примеру, имеется риск развития ауто- или гетероагрессивного поведения. Кроме того, рецидивы могут негативно сказаться на дружеских и личных отношениях, а также отрицательно повлиять на обучение и трудоспособность. Они могут способствовать сокращению автономии, стигматизации и служить причиной выраженного стресса как у самих пациентов, так и у членов их семей. Вдобавок рецидивы способствуют росту экономического бремени лечения шизофрении.

В дополнение ко всем вышеперечисленным негативным психосоциальным последствиям рецидива, также существует риск биологического вреда. В то время как ответ на возобновление терапии антипсихотиками после рецидива может различаться, у некоторых пациентов наблюдается долговременный сниженный ответ на терапию и, что важно, лечение оказывается безрезультатным приблизительно у одного из шести пациентов. Безуспешность терапии не зависит от того, первый ли это рецидив или последующий, даже при условии немедленного возобновления лечения при появлении признаков рецидива⁸.

Ввиду всех перечисленных связанных с рецидивом рисков, а также очевидной эффективности приема антипсихотиков для предотвращения рецидива⁹, подтвержденной исследованиями, тот факт, что клиницисты продолжают отдавать предпочтение предотвращению рецидивов путем продолжительного применения антипсихотиков, является закономерным. Эта тенденция существует несмотря

на значительное бремя нежелательных реакций, вызванных приемом антипсихотиков. Это бремя может быть уменьшено путем рационального подбора антипсихотического средства для пациента с учетом его индивидуальных особенностей и приема наименьшей эффективной дозы препарата. Также существует необходимость разработки новых антипсихотиков, которые бы лучше переносились пациентами и демонстрировали бы более высокую эффективность при непрерывном лечении, включая инъекционные депо-препараты длительного действия.

Наконец, существует острая необходимость проведения дальнейших исследований, направленных как на более качественное выявление тех пациентов, у которых в наибольшей степени вероятен благоприятный

исход прекращения лечения, так и на более точное распознавание ранних признаков приближающегося рецидива, а также на разработку стратегий лечения, направленных на достижение максимально успешных исходов прекращения лечения. В настоящее же время наиболее оптимальным вариантом является длительное поддерживающее лечение антипсихотиками в предельно низких терапевтических дозах и с наилучшей переносимостью.

Robin Emsley

Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa

Перевод: Чибикова Е.Ю. (Самара)

Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)
(World Psychiatry 2018;17(2):168-169)

Библиография

1. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. World Psychiatry 2018;17:149-60.
2. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM et al. Am J Psychiatry 2005;162:441-9.
3. Zipursky RB, Menezes NM, Streiner DL. Schizophr Res 2014;152:408-14.
4. Gaebel W, Riesbeck M, Wolwer W et al. Schizophr Res 2016;170:168-76.
5. Schooler NR, Keith SJ, Severe JB et al. Arch Gen Psychiatry 1997;54:453-63.
6. Emsley R, Chiliza B, Asmal L et al. BMC Psychiatry 2013;13:50.
7. Emsley R, Nuamah I, Hough D et al. Schizophr Res 2012;138:29-34.
8. Emsley R, Chiliza B, Asmal L. Schizophr Res 2013;148:117-21.
9. Leucht S, Tardy M, Komossa K et al. Cochrane Database Syst Rev 2012;5: CD008016.

DOI:10.1002/wps.20521

Долгосрочное лечение шизофрении антипсихотиками: извечный спор

Множество мыслей приходит на ум при обращении к недавнему спору о соотношении «риск–польза» поддерживающего лечения антипсихотиками пациентов с шизофренией.

Во-первых, представляется сложным объяснить, почему одно из лучших задокументированных открытий в исследовании лечения в психиатрии, а именно – тот факт, что продолжительное применение антипсихотиков способствует профилактике рецидива у трех пролеченных больных на одного излеченного¹ (показатель, который может быть предметом зависти для остальных медицинских специальностей), ставится под вопрос по результатам исследований с субоптимальной методологической скромностью².

Во-вторых, возникает вопрос, почему исторические гипотезы вроде «психоза гиперчувствительности»³, которые никогда не были доказаны, внешне переживают второе рождение.

В-третьих, интересно отметить, как выдающиеся исследователи, изучая определенную тему и основываясь на одном и том же наборе данных, приходят, по крайней мере подсознательно, к противоречащим друг другу заключениям, с одной стороны, оправдывая рациональное применение антипсихотиков⁴, а с другой – высказывая предупредительную критику⁵.

Наконец, я нахожу обескураживающим то обстоятельство, что тщательно разработанные клинические испытания, соответствующие как требованиям академической психофармакологии, так и правилам регистрирую-

щих органов, все еще обсуждаются со скептицизмом, связанным с почти параноидным стремлением обеспечить качество, поскольку они «спонсируются производителями».

Позвольте мне внести ясность: я полностью поддерживаю разрушение иконоборческой парадигмы в том случае, если это основано на доказательствах. Ведущими принципами научного исследования являются воспроизведение или фальсифицирование. Однако мне, по моему скромному опыту, не удалось получить обоснованных данных из значительного количества клинических исследований, что ставит под вопрос тот факт, что применение нейролептиков способствует профилактике рецидива при шизофрении. Излишне упоминать о том, что это не делает очевидной необходимость корректировки более тонких деталей профилактики рецидива. Совсем недавно требования к результатам лечения вышли за пределы одной только профилактики рецидива психотических симптомов. Это приводит меня от более общих моментов к вопросам, которых более конкретно касается обзор, выполненный Cogell с соавт.⁶. В то время как авторы приводят продуманное, рациональное и наиболее клинически полезное обсуждение темы, два вопроса, по моему мнению, заслуживают отдельного рассмотрения. Один из них касается оценки исходов, а другой – психосоциальных исходов.

Я предпочел бы разработать методологию оценки с трех позиций: диаг-

ноз, мониторинг безопасности и количественное определение психосоциальных исходов. Что касается первого пункта, то здесь необходимо признать: шизофрения до сих пор является расплывчатой концепцией. Несмотря на усилия составителей DSM-5 и готовящейся к публикации МКБ-11, гетерогенность синдрома, прослеживаемая как в психопатологических проявлениях, так и в нейробиологических основах, оставляет нас с определенной степенью диагностической неопределенности. Очевидно, что такая неоднородность сказывается на качестве клинических исследований, предоставляя нам определенную степень варибельности даже при рассмотрении таких четко очерченных исходов, как рецидив симптомов. Это указывает на то, что, как и практически во всех остальных областях медицины, мы опираемся на данные, собранные на основании средних значений, что позволяет нам лишь частично предсказать индивидуальные исходы. Несмотря на то что к персонализированной медицине стремятся многие, и в нашей области в том числе, это еще не стало клинической реальностью, хотя все же есть свет в конце туннеля⁷.

Проблемой, кажущейся несколько более легкой для разрешения, является надежность оценки безопасности и переносимости. Многие исследователи все еще опираются на спонтанные отчеты о нежелательных реакциях. Эти данные весьма ненадежны, особенно если речь идет о коммуникативных и когнитивных нарушениях.