

Стандартизированные шкалы для оценки нежелательных реакций, такие как, например, шкала для оценки двигательных побочных эффектов со стороны экстрапирамидной системы, должны быть внедрены в клинические испытания, особенно в фазы II и III. Выраженное расхождение между оценками, произведенными по шкалам или по субъективным ощущениям, уже довольно полно описано в отношении тех же нежелательных реакций со стороны двигательной сферы⁸.

В данном контексте я также хотел бы подчеркнуть сложности достоверного документирования психосоциальных исходов, начиная с трудностей, возникающих при субъективной или объективной оценке качества жизни пациента, страдающего от искажения реальности. Это представляется еще более сложным ввиду влияния социокультурного и геополитического разнообразия в рамках мультицентровых и зачастую международных клинических исследований. Это применимо и к оценке других психосоциальных исходов, таких как процент безработицы, который сильно варьирует в зависимости от региональных особенностей. Даже внутри одной страны участие в исследовании пациентов с разным социально-экономическим профилем значительно усложняет интерпретацию результатов.

Наконец, я хотел бы подчеркнуть важность стигматизации и дискриминации с двух разных точек зрения, а именно: с точки зрения психотического рецидива, с одной стороны, и побочных эффектов медикаментозного лечения – с другой. Что касается последнего, наиболее опытные специалисты в нашей области еще помнят пациентов с тяжелым паркинсонизмом и акатизией, которые если не пол-

ностью устранимы, то как минимум значительно менее выражены на фоне приемов антипсихотиков нового поколения. Помимо субъективного дискомфорта, испытываемого пациентами, которые столкнулись с побочными эффектами со стороны двигательной системы, снижается и стигматизация пациентов, получающих лечение, так как внешние двигательные проявления менее заметны.

С другой, но сходной позиции, стигма и дискриминация могут быть последствиями собственно психотических симптомов, поскольку негативное впечатление, возникающее в результате влияния необычного, эксцентричного, а иногда даже опасного поведения на психосоциальную реинтеграцию, недостаточно принимается во внимание. Хорошо задокументированным является тот факт, что снижение дозы антипсихотика до критического уровня или отмена препарата увеличивают риск остаточных симптомов и/или рецидива⁹. В идеальном мире общество находило бы приемлемым определенный уровень выраженности симптоматики, при условии что сам пациент при этом не испытывает субъективного страдания, но пока, к сожалению, мы не живем в этом идеальном мире и по-прежнему симптомы болезни, с которыми сталкиваются пациенты с шизофренией, служат причиной значительной стигматизации и дискриминации, что нельзя не учитывать.

В целом, я полностью согласен с Correll и соавт. в том, что значительная часть имеющихся данных все еще свидетельствует в пользу рационального и обоснованного поддерживающего лечения антипсихотиками у большинства пациентов, страдающих шизофренией. Вовлечение пациентов

и значимых для них фигур в процесс лечения является непереносимым условием. Кроме того, регулярная оценка соотношения «риск–польза» и коррекция дозы, основанная на наблюдении за симптомами и уровнями переносимости и безопасности, являются очевидным требованием. Несмотря на то что пока у нас нет инструментов, которые позволяли бы обеспечить персонализированную медицинскую помощь, индивидуальный подход, основанный на вышеупомянутых аспектах, позволяет оптимизировать ведение каждого пациента с этим тяжелым расстройством психики.

W. Wolfgang Fleischhacker

Division of Psychiatry I, Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria

Перевод: Чибикова Е.Ю. (Самара)

Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)

(World Psychiatry 2018;17(2):169-170)

Библиография

1. Leucht S, Tardy M, Komossa K et al. Lancet 2012;379:2063-71.
2. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D et al. JAMA Psychiatry 2013;70:913-20.
3. Chouinard G, Jones BD. Am J Psychiatry 1980;137:16-21.
4. Goff DC, Falkai P, Fleischhacker WW et al. Am J Psychiatry 2017;174:840-9.
5. Murray RM, Quattrone D, Natesan S et al. Br J Psychiatry 2016;209:361-5.
6. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. World Psychiatry 2018;17:149-60.
7. DeLisi LE, Fleischhacker WW. Curr Opin Psychiatry 2016;29:187-9.
8. Widschwendter CG, Karayal ON, Kolluri S et al. Int J Neuropsychopharmacol 2015;18(12).
9. Uchida H, Suzuki T, Takeuchi H et al. Schizophr Bull 2011;37:788-99.

DOI:10.1002/wps.20542

Препараты-антипсихотики: проблемы и перспективы

Шестьдесят лет назад хлорпромазин впервые был применен для лечения шизофрении, и теперь стоит вспомнить, с чего все началось. В 50-е годы прошлого века еще не было известно, что дофамин является нейротрансммитером, как работают антипсихотики, на какие симптомы они воздействуют и воздействуют ли вообще¹. Сейчас мы знаем, что дофамин – нейротрансммиттер, что все антипсихотики блокируют дофаминовые рецепторы, и, как указали Correll и соавт. в своем замечательном обзоре, результаты обширных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований безоговорочно доказы-

вают, что они эффективны как для лечения острых психотических эпизодов, так и для профилактики психотических эпизодов на короткие и средние сроки.

Недавно проведенный метаанализ, объединяющий данные проводимых в течение 60 лет плацебо-контролируемых исследований, показал, что стандартизированное различие средних значений (standardized mean difference – SMD) между антипсихотиками и плацебо составляет 0,38 с более значительным эффектом в отношении позитивных симптомов (SMD = 0,45), чем в отношении негативных симптомов (SMD = 0,35), качества

жизни (SMD = 0,35) или депрессии (SMD = 0,27)³. Данный эффект от лечения в числовом выражении сопоставим или даже более выражен, чем эффект от препаратов, используемых при соматических болезнях, включая применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) с целью снижения частоты сердечно-сосудистых событий и смертности по причине гипертонии (SMD = 0,16), а также применение статинов с целью снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта (SMD = 0,15)⁴. Очевидно, что мы прошли большой путь с 50-х годов XX в., но, несмотря на то что

мы получили много надежных данных по применению антипсихотиков, в наших знаниях все еще хватает фундаментальных пробелов.

Один из наиболее явных таких пробелов состоит в том, что мы все еще не можем окончательно сказать, какова должна быть оптимальная продолжительность применения антипсихотиков после того, как пациент вышел из острого психотического эпизода. В настоящее время многие пациенты получают антипсихотическое лечение на долговременной основе, а то и в течение всей жизни, с целью уменьшения частоты и снижения тяжести рецидивов, значительно ухудшающих качество жизни пациентов.

В том случае, если у пациентов не наблюдается симптомов болезни, но возникают такие побочные эффекты, как прибавка массы тела, способствующая снижению продолжительности жизни и ее качества, соотношение «риск – польза от предотвращения риска» должно быть тщательно сбалансировано. Тем не менее Cogrell и соавт. подчеркивают, что данные небольшого количества двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют в пользу применения профилактического лечения в течение двух-трех лет. В то же время результаты некоторых натуралистических исследований доказывают необходимость продолжения лечения по истечении вышеуказанных сроков. Внутренние ограничения дизайнов таких исследований приводят к тому, что вопрос остается неразрешенным, а рекомендации – неокончательными.

Нам понадобятся более длительные и более масштабные рандомизированные контролируемые исследования. Это будет нелегко, но в других областях медицины уже справились с подобной проблемой. К примеру, что касается упоминавшихся выше ингибиторов АПФ и статинов, существует несколько рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, насчитывающих несколько тысяч пациентов. Эти исследования примерно на два порядка больше по числу включенных пациентов и в пятьдесят раз продолжительнее, чем типичные долгосрочные рандомизированные контролируемые исследования при шизофрении. Большой размер выборки обеспечивает возможность более долгосрочного последующего наблюдения, учета изменений в лечении и исключения из исследований. Вероятно, нам понадобятся новые методы для работы, в частности международные академические консорциумы и партнерство с фармацевтическими производителями и правитель-

ством для увеличения масштабов исследований.

Cogrell и соавт. также подчеркивают гетерогенность собственно шизофрении, которая становится особенно очевидна при исследовании нейробиологических механизмов, клинических проявлений, течения болезни и ответа на терапию⁵.

Резистентность к лечению, возможно, является наиболее клинически значимым проявлением гетерогенности болезни среди пациентов с шизофренией и остается предметом споров, касающихся ее патофизиологических механизмов, диагностики и клинической тактики. Предполагается, что с резистентностью сталкивается около трети пациентов, а приблизительно 15% пациентов демонстрируют резистентность непосредственно с самого дебюта болезни⁷. Более того, у нас нет способа выявить индивидов, которые дадут благоприятный ответ на терапию.

Таким образом, большое количество пациентов в настоящее время получают антипсихотики, несмотря на то что ответ на терапию антагонистами дофамина маловероятен. Возможно, решением данной проблемы станет выявление биомаркеров, которое позволило бы стратифицировать болезнь, к примеру, по принципу наибольшей вероятности ответа на терапию антагонистами дофамина, а в будущем – и на терапию новыми средствами, не являющимися блокаторами дофамина.

Как показывают и данные исследований, и клинический опыт, применяемая в настоящее время антипсихотическая терапия более эффективна в отношении позитивных симптомов, в то время как воздействие на негативные и когнитивные симптомы остается проблематичным. Когнитивные симптомы в наибольшей степени обусловлены плохими функциональными исходами при шизофрении⁸, но применяемые в настоящее время средства не воздействуют на них. На самом деле существуют основания предположить, что блокаторы дофамина сами по себе могут вызывать негативные и когнитивные симптомы у пациентов с шизофренией⁹. Некоторые пациенты могут находить применение антипсихотиков попросту неприятным, поскольку оно приводит к возникновению побочных эффектов. Это подчеркивает необходимость решения еще одной проблемы – необходимости разработки лекарственных средств, которые представляют собой нечто большее, чем антипсихотик, и не вызывают дискомфорта у пациентов при длительном их применении, если оно необходимо.

Последняя проблема – то, что применяемые в настоящее время антипси-

хотики не являются болезнью-модифицирующими. Предполагается, что симптомы шизофрении – это результат пресинаптической стритарной дофаминовой дисфункции¹⁰, хотя применяемые в настоящее время антипсихотики являются пост-синаптическими по механизму действия. Таким образом, они блокируют последствия пресинаптической дофаминовой дисфункции, но не влияют на собственно дофаминовую дисфункцию, лежащую в основе болезни, которая сохраняется даже после долговременного лечения. Это служит возможным нейробиологическим объяснением того, что рецидив происходит на фоне прекращения антипсихотического лечения.

Сосредоточившись на вышеописанной аномалии или на факторах, способствующих ее возникновению, можно было бы разработать средства с лучшей переносимостью и большей эффективностью при долгосрочном применении. В широком смысле, глутаматергическая и ГАМКергическая системы оказывают возбуждающее и тормозящее действие, в том числе и на дофаминовую систему. Генетические исследования вариантов количества копий среди пациентов с шизофренией указывают на то, что аномалии в обеих нейротрансмиттерных системах могут критически сказываться на дофаминовой регуляции¹¹. Подобные открытия говорят о том, что воздействие на глутаматергическую и ГАМКергическую регуляцию подкорковой дофаминовой функции может модифицировать патофизиологические механизмы и даже являться болезнью-модифицирующим. Взаимодействие между психосоциальными факторами и биологическими изменениями подчеркивает потенциал психологического болезнью-модифицирующего лечения¹².

Очевидно, что с 50-х годов прошлого века мы прошли большой путь в плане понимания патофизиологии шизофрении и ее лечения, но это порождает новые проблемы и вопросы. Вероятнее всего, антипсихотики еще долго будут ключевой частью терапевтического арсенала, поэтому нам следует решать поставленные вопросы.

**Oliver H. Howes¹⁻³,
Stephen J. Kaar¹**

¹Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; ²Medical Research Council London Institute of Medical Sciences, London, UK; ³Institute of Clinical Sciences, Imperial College, Hammersmith Hospital Campus, London, UK

Перевод: Чибикова Е.Ю. (Самара)

Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)
(World Psychiatry 2018;17(2):170-171)

Библиография

1. Howes O, McCutcheon R, Stone J. *J Psychopharmacol* 2015;29:97-115.
2. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. *World Psychiatry* 2018;17:149-60.
3. Leucht S, Leucht C, Huhn M et al. *Am J Psychiatry* 2017;174:927-42.
4. Leucht S, Hierl S, Kissling W et al. *Br J Psychiatry* 2012;200:97-106.
5. Brugger SP, Howes OD. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1104-11.
6. Howes OD, McCutcheon R, Agid O et al. *Am J Psychiatry* 2016;174:216-29.
7. Lally J, Ajnakina O, Di Forti M et al. *Psychol Med* 2016;46:3231-40.
8. Green MF. *J Clin Psychiatry* 2016;77(Suppl. 2): 8-11.
9. Kirschner M, Aleman A, Kaiser S. *Schizophr Res* 2017;186:29-38.
10. Demjaha A, Murray RM, McGuire PK et al. *Am J Psychiatry* 2012;169:1203-10.
11. Pocklington AJ, Rees E, Walters JT et al. *Neuron* 2015;86:1203-14.
12. Howes OD, Murray RM. *Lancet* 2014;383:1677-87.

DOI:10.1002/wps.20522

Малоиспользуемые возможности оптимизации долговременного лечения шизофрении

Ежедневно во всем мире миллионы людей применяют антипсихотики, а тысячи врачей их назначают и отслеживают процесс лечения. В своем обзоре Correll и соавт.¹ подчеркивают проблемы долгосрочного применения данных препаратов. Здесь мы продолжим дальнейшее обсуждение данных вопросов, основываясь на дополнительных литературных данных и данных когортных исследований, проведенных в Финляндии²⁻⁶.

Тремя краеугольными камнями долгосрочного лечения шизофрении являются рациональное применение антипсихотиков, дополнительное психосоциальное вмешательство и оптимальная тактика лечения. Correll и соавт. осветили ключевые данные и проблемы, связанные с первым и вторым краеугольными камнями. Может ли оптимальная тактика лечения облегчить эти проблемы?

Тактика лечения – процесс, направленный на безопасное и эффективное применение лечения и оптимизацию его исходов⁷. Были выдвинуты многочисленные модели тактики лечения^{2,7}, но на настоящий момент нет ни доступных систематических обзоров, ни метаанализов, ни универсальных рекомендаций по лечению. Недостаточное количество данных о содержании и экономической эффективности оптимальной терапии антипсихотиками должно быть восполнено разработкой организационных практик.

Надлежащие подходы к тактике лечения включают совместное принятие решений по поводу назначения лекарственных средств, длительности периода последующего наблюдения и мониторинга с регулярными интервалами⁷. Кроме того, правильное документирование ответа на лечение, непрерывности и координирования оказываемой помощи должно осуществляться хорошо подготовленным междисциплинарным коллективом. Однако в клинической практике тактика лечения зачастую является субоптимальной^{6,7}. Пациенты с шизофренией, у которых имеют место когнитивные нарушения, снижение мотива-

ции и/или низкий доход, подвержены повышенному риску неадекватной тактики лечения.

Важными принципами лечения являются отказ от применения максимальных доз и полипрагмазии в пользу наиболее низких эффективных и переносимых доз, выбор антипсихотика с минимальными побочными эффектами и осуществление психосоциального вмешательства. К примеру, максимальное задействование психосоциальной помощи и оптимизация тактики лечения способствовали снижению доз антипсихотиков с 370 до 160 мг/сут в хлорпромазиновом эквиваленте среди пациентов с острым психозом², принадлежащих к финскому терапевтическому сообществу. Однако в настоящее время все еще имеет место применение антипсихотиков в высоких дозах как реакция на недостаточную психосоциальную поддержку и не вполне проработанную тактику лечения.

Актуальные практические рекомендации не специфичны в отношении указания максимальных доз, алгоритмов снижения дозы, определения поддерживающей дозы и прекращения применения антипсихотиков. В рекомендациях не прописан план снижения дозы (т. е. на каком этапе течения болезни, через какой период времени это следует делать). Подобная неопределенность может подталкивать клиницистов к установлению высокой планки при снижении дозы или отмене препарата с учетом потенциальных рисков. На практике изменение дозы антипсихотика производится в соответствии с показателями и мониторингом клинического ответа у каждого отдельно взятого пациента. Подобный подход подразумевает рациональную тактику лечения.

Жизненно важной целью долгосрочного применения антипсихотиков при оптимальной тактике является минимизация таких нежелательных эффектов, как поздняя дискинезия, прибавка массы тела или метаболические нарушения. Нежелательные эффекты, вызванные длительным применением антипсихотиков, зачастую являются

кумулятивными за многолетний период. Метаанализ выявил взаимосвязь между длительным применением антипсихотиков и изменением объема мозга⁸. Антипсихотики также могут влиять на мозговую пластичность и когнитивные функции. Побочные эффекты, связанные с работой мозга, являются дозозависимыми: высококумулятивные дозы вызывают мозговые повреждения³ и когнитивное снижение⁵. Фокусирование внимания на побочных эффектах и подбор дозы с целью установления максимально низкой переносимой дозы могут также способствовать снижению драматически высокой некомплаентности пациентов с шизофренией⁹.

Как указали Correll и соавт., имеются значительные методологические проблемы в исследовании долгосрочного применения антипсихотиков. Научные данные о снижении дозы или прекращении лечения в основном основаны на observational исследованиях, подверженных потенциальным смещениям выборки. Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) могут помочь лишь в определении краткосрочной эффективности и нежелательных эффектов. В рамках подобных исследований упрощается анализ комплексных взаимодействий между мозгом, окружающей средой, эффектом от лекарственных препаратов и уходом. РКИ не нацелены на выявление ни подгрупповых эффектов, ни недостатков и преимуществ долговременного применения препаратов.

Кроме того, остро стоят проблемы низкой приверженности пациентов терапии и их выбытия из исследования. Эффективная тактика лечения может способствовать разрешению этих проблем. В когортном исследовании, проведенном в Северной Финляндии³⁻⁶ в 1966 г., нами изначально наблюдался низкий показатель количества пациентов за период 9-летнего последующего наблюдения (44%). Приложение максимальных усилий для оптимизации тактики, например таких, как домашние визиты, способ-