

ограничений. Ожирение при шизофрении коррелирует с многочисленными нарушениями социальных и несоциальных когнитивных функций⁶. Среди несоциальных когнитивных функций было выявлено нарушенное принятие решений относительно выбора рациона питания. Низкое качество питания характерно для групп с низким социально-экономическим статусом, в том числе для больных шизофренией. Потребление фруктов и овощей у них снижено, по сравнению с остальной частью населения, и выбор такой диеты в сочетании с потреблением высококалорийных легкоусвояемых продуктов способствует ожирению⁷.

Высококалорийные, привлекательные по вкусовым качествам продукты легкодоступны в промышленно развитых странах, требуют минимальных усилий при закупках и приготовлении. Пациенты с шизофренией представляются особенно уязвимыми в такой среде, так как они потребляют больше пищи, чем психически здоровые люди, а их выбор еды оказывается более скудным. Кроме того, очень немногие пациенты регулярно занимаются физическими упражнениями⁸, а среди тех, кто их выполняет, распространены ошибочные представления о том, что представляют собой правильные «упражнения». Кроме того, та же недостаточность оценочных суждений, отмеченная Green и соавт.¹ при выполнении эмоционально нейтральных задач на проблемно-решающее поведение, присутствует при выборе продуктов питания со значительной тенденцией к немедленному, а не отсроченному удовлетворению потребности и недостатком планирования при выборе продуктов питания.

Кроме того, нарушения функциональных возможностей, которые, как

известно, обусловлены когнитивными нарушениями, также распространяются на навыки, связанные с питанием. Несколько исследований показало, что пациенты с шизофренией страдают от неспособности планировать и осуществлять покупку полезной пищи. Их навыки приготовления пищи также снижены⁹. В серии лабораторных имитационных тестов пациенты с шизофренией продемонстрировали значительное нарушение способности планировать свое питание, покупать ингредиенты и готовить еду, по сравнению со здоровыми. Эти функциональные нарушения были связаны с выраженностью негативных, но не позитивных симптомов, а также с нарушением исполнительных функций, но не с нарушениями памяти.

Таким образом, мы предполагаем, что когнитивные нарушения у больных шизофренией не только напрямую связаны с инвалидизацией, но и вносят существенный вклад в недостаточность других навыков (функциональные возможности, социальную компетентность), которые усугубляют последствия инвалидизации. Неудовлетворительные соматическое состояние и физическая форма вносят вклад в предсказание инвалидизации наряду с когнитивными нарушениями. Последовательная цепочка от когнитивных нарушений, особенно в области проблемно-решающего поведения и системы вознаграждения, может вести к дефициту функциональных возможностей, что, в свою очередь, влияет на выбор диеты, режима физической активности и приводит к неудовлетворительному функциональному исходу.

Таким образом, показатели, казалось бы, не связанные с когнитивным дефицитом, могут быть по меньшей мере частично обусловлены нарушением

когнитивного функционирования и могут подвергаться коррекции при использовании адекватных методов, способствующих его улучшению.

**Philip D. Harvey^{1,2},
Martin T. Strassnig^{1,3}**

¹Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Miami Miller School of Medicine, Майямы, США;

²Research Service, Miami VA Healthcare System, Майямы, США;

³Palm Beach County Mental Health Services, Делрэй Бич, США

Перевод: Павлова-Воинкова Е.Е. (Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Дорофейкова М.В. (Санкт-Петербург)

Harvey PD, Strassnig MT. Cognition and disability in schizophrenia: cognition-related skills deficits and decision-making challenges add to morbidity. *World Psychiatry* 2019;18(2):165–167.

Библиография

1. Green MF, Horan WP, Lee J. *World Psychiatry* 2019;18:146–61.
2. Bora E, Akdede BB, Alptekin K. *Psychol Med* 2017;47:1030–40.
3. Harvey PD, Strassnig MT. *World Psychiatry* 2012;11:73–9.
4. Strassnig MT, Kotov R, Cornacchio D et al. *Bipolar Disord* 2017;19:336–43.
5. Strassnig MT, Cornacchio D, Harvey PD et al. *J Psychiatr Res* 2017;94:180–5.
6. Strassnig MT, Caceda R, Newcomer JW et al. *Trans Neurosci* 2012;3:345–54.
7. Monteiro CA, Moubarac JC, Levy RB et al. *Public Health Nutr* 2018;21:18–26.
8. Vancampfort D, Firth J, Schuch FB et al. *World Psychiatry* 2017;16:308–15.
9. Semkowska M, Bédard MA, Godbout L et al. *Schizophr Res* 2004;69:289–30

DOI: 10.1002/wps.20647

Почему не существует утвержденных методов лечения когнитивных расстройств при шизофрении?

В статье Green и соавт.¹ подробно изложены доказательства того, что когнитивными расстройствами при шизофрении страдают миллионы людей во всем мире. Именно они в наибольшей степени способствуют социальной изоляции и инвалидизации большинства больных шизофренией.

Тем не менее, к сожалению, в настоящее время в мире не существует никаких фармакологических или поведенческих методов лечения когнитивных расстройств при шизофрении, одобренных какими-либо регулирующими органами. Достижения в области генетики, биологии, фармакологии и

высоких технологий способствовали разработке целевых методов лечения в различных областях медицины, особенно в онкологии, кардиологии и иммунологии. Благодаря этим достижениям некоторые заболевания из разрушительных и жизнеугрожающих перешли в разряд рутинных состояний. Почему огромные успехи в нейробиологии, психофармакологии и генетике аналогично не способствуют улучшению у больных шизофренией с когнитивными расстройствами?

Наиболее очевидной причиной является объем инвестиций в разработку методов лечения. Бюджет Нацио-

нального института здравоохранения США (US National Institutes of Health, NIH), выделенный на исследования в области шизофрении в 2018 г., составил 258 млн долларов, но для кардиологических заболеваний он составил в 10 раз больше, а для онкологических – в 25 раз². Такое несоответствие еще разительнее наблюдается в фармацевтической промышленности, где общий бюджет на исследования и разработку препаратов для борьбы с раком в 2017 г. составил 71,5 млрд долларов США, что затмевает затраты государства. На каждое исследование лечения когнитивных расстройств при шизофрении⁴

приходится более 1000 текущих клинических исследований по лечению рака, и, вопреки распространенному мнению, отнюдь не потому, что лекарства от рака безопаснее: последняя сравнительная оценка того, что лекарство успешно преодолевает путь от фазы I до одобрения Управления по контролю за пищевыми и лекарственными средствами США (the US Food and Drug Administration, FDA), демонстрирует схожие результаты для онкологических (одобрено 5,1%) и психотропных препаратов (6,2%)⁵.

Поскольку многие терапевтические стратегии терпят неудачу, прежде чем будет достигнут положительный результат, требуется большое количество попыток, чтобы найти безопасный и эффективный метод лечения. Кроме того, ничего не достигает тот, кто ничего не делает. К сожалению, фармацевтическая промышленность не создает таких благоприятных условий для проведения успешных клинических исследований в области лечения когнитивных расстройств при шизофрении, как для других заболеваний. Возможно, лечение рака кажется более значимым и может быть более привлекательным для инвесторов, чем улучшение когнитивного функционирования людей, живущих в тени на окраинах города, а фармацевтические компании очень зависят от желаний акционеров. Вероятно, неслучаен тот факт, что фармацевтическая компания, указанная на Clinicaltrials.gov как имеющая наибольшее количество текущих клинических исследований в области когнитивных расстройств при шизофрении, является частной собственностью.

Как можно объяснить, почему проведенные исследования терапии когнитивных расстройств при шизофрении не увенчались успехом? Виноваты ли шкалы, используемые для оценки когнитивных и функциональных нарушений? В рамках Исследования по измерению и коррекции когнитивных функций при шизофрении (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia, MATRICS) разработана батарея тестов (MATRICS Consensus Cognitive Battery, MCCB), которая была принята в качестве «золотого стандарта» FDA и использовалась в большинстве клинических исследований. В нескольких клинических исследованиях, где MCCB использовался как основной метод, были получены положительные результаты⁶, но одно исследование третьей фазы с использованием MCCB для проверки эффективности агониста альфа-7 никотиновых рецепторов дало отрицательный результат и было широко разрекламировано. Соответствие методов исследования «золотому

стандарту» FDA часто является одним из ключевых условий для прохождения регистрации, на которое фармацевтические компании никак не могут повлиять, и, таким образом, оно становится единственным критерием оценки качества клинического исследования. Тем не менее, прежние представления о том, что MCCB содержит проблемные психометрические характеристики, основанные на результатах исследований, проведенных на очень небольших выборках, были опровергнуты по данным объединенной группы более чем 800 пациентов, получавших плацебо в 12 отдельных клинических исследованиях⁷.

Более серьезное предположение о том, почему клинические исследования коррекции когнитивных расстройств при шизофрении приводили к отрицательным результатам, относится к особенностям методологии при переходе от ранних к более поздним фазам:

Вариабельность. Большие выборки обладают большой статистической мощностью, но для больших испытаний часто требуется использование методов, которые приводят к повышению вариабельности («зашумлению») данных и ослабляют мощность выборки. Проведение исследования в одном центре с привлечением обученных исследователей способствует снижению вариабельности данных. Проведение последующих испытаний с участием десятков или даже сотен исследователей в разных центрах зачастую не происходит в точности одинаково.

Регулирование. Более поздние фазы испытаний, в том числе ключевых клинических исследований, с большей вероятностью соответствуют строгим регулирующим процедурам, которые устраняют вероятность некоторых систематических ошибок, свойственных небольшим исследованиям, проводимым отдельными исследователями, имеющими конфликт интересов. Более строгое регулирование приводит к меньшим систематическим ошибкам и меньшему количеству положительных результатов.

Регулируемые конечные точки. Эффект от лечения легче отметить, если исследователи могут сопоставить механизм действия с соответствующей конечной точкой (например, выбрав конечную точку в соответствии с коротким промежутком времени при исследовании психостимулятора), и сложнее, если определять ее в соответствии с рекомендациями регулирующих органов, которые носят общий характер.

Простая регрессия к среднему. Исследования ранней фазы с положительными результатами переходят на следующую фазу, исследования с нега-

тивными результатами – нет. Из-за небольших размеров выборки в этих исследованиях, объясняемых финансовыми проблемами, их статистическая мощность невелика. Поэтому некоторые исследователи снижают порог статистической значимости исследований, чтобы привести полученные результаты в соответствие с бизнес-приоритетами, и они могут включать множественные сравнения и последующий анализ без исправлений. Эти подходы приводят к большему количеству статистических ошибок I типа, когда нулевые гипотезы об отсутствии эффекта лечения ошибочно отвергаются. На следующем этапе испытаний, обладающем большей статистической мощностью и повышенной точностью, эффект препарата не будет выявлен.

Еще одно важное предположение о причине негативных результатов современных клинических исследований заключается в том, что почти все они проводятся с участием больных шизофренией на хроническом этапе заболевания, средний возраст которых составляет около 40 лет. Есть ли возможность улучшить когнитивное функционирование в этом возрасте? Модели пластичности головного мозга предполагают, что способность нейронов к регенерации со временем уменьшается, и разумно предположить, что процесс старения ускорен у больных шизофренией, у которых с большей вероятностью имеются сопутствующие заболевания, зависимость от психоактивных веществ, снижены физическая и умственная активность. Некоторые данные позволяют предположить, что молодые пациенты более восприимчивы к коррекции когнитивных расстройств. Лечение когнитивных расстройств у пациентов с первым эпизодом часто предлагается, но проведение таких исследований затруднено. Часть ученых призывают к коррекции когнитивных нарушений с помощью высокобезопасных методов до манифестации психоза в уязвимых группах населения^{8,9}, но опять-таки возможность проведения таких исследований сомнительна из-за проблем с набором пациентов и определения продолжительности времени, необходимого для оценки эффективности вмешательства.

Помимо этого остаются неразрешенными вопросы дизайна исследований. Нужно ли нам дожидаться формирования более четкого понимания работы сложных нейронных систем человека, прежде чем мы сможем найти фармацевтические и нефармакологические методы лечения, способные их улучшить? Или, возможно, когнитивные нарушения в такой степени опреде-

ляются генетическими факторами, что мы никогда не сможем скорректировать их после рождения ребенка? Все эти пессимистичные предположения могут оказаться верными. Тем не менее история медицины включает в себя множество примеров ученых и клиницистов, чьи увлеченность идеями и сочувствие к больным были достаточно велики, чтобы не подчиняться стандартному менталитету финансовых инвесторов и паникеров. Вероятно, история покажет, что те, у кого достаточно смелости и способностей, чтобы выдвигать разумные гипотезы на основании ограниченных данных, которые мы имеем в настоящее время, внесут вклад в облегчение страданий людей.

Richard S.E. Keefe

Department of Psychiatry, Duke University Medical Center, Дарем, США

Перевод: Павлова-Воинкова Е.Е. (Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Дорофейкова М.В. (Санкт-Петербург)

Keefe RSE. Why are there no approved treatments for cognitive impairment in schizophrenia? *World Psychiatry* 2019;18(2):167–168.

Библиография

1. Green MF, Horan WP, Lee J. *World Psychiatry* 2019;18:146-61.
2. NIH Research Portfolio Online Reporting Tools. NIH categorical spending. <https://report.nih.gov>

3. McClung T. PhRMA member companies R&D investments hit record high in 2017 – \$71.4 billion. <https://catalyst.phrma.org>
4. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov>
5. Thomas DW, Burns J, Audette J et al. Clinical development success rates 2006–2015. Washington: Biotechnology Innovation Organization, 2016.
6. Green MF, Harris JG, Nuechterlein KH. *Am J Psychiatry* 2014;171:1151-4.
7. Keefe RSE, Davis VG, Harvey PD et al. *JAMA Psychiatry* 2017;74:807-14.
8. Kahn RS, Keefe RSE. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1107-12.
9. Keefe RSE. *JAMA Psychiatry* 2014;71:987-8.

DOI: 10.1002/wps.20648

Инновационные методы улучшения когнитивного функционирования, мотивации и благополучия пациентов с шизофренией

Психоневрологические расстройства сопряжены с нарушением когнитивного функционирования, мотивации и их взаимодействия¹. Когнитивные расстройства включают в себя нарушения внимания, снижение способности к обучению, нарушения системы награды и отсутствие нисходящего когнитивного контроля префронтальной коры. Эти когнитивные нарушения бывают как «холодными», или неэмоциональными, так и «горячими», социальными и эмоциональными². С нейробиологической точки зрения они соответствуют двум частично сегрегированным петлям: «холодной» петле, включающей дорсолатеральную часть префронтальной коры, и «горячей» аффективной петле, включающей орбитофронтальную кору и вентральную часть полосатого тела, имеющую тесные связи с «эмоциональным мозгом», включающем миндалевидное тело².

При шизофрении существует три основные проблемы: позитивные симптомы когнитивные симптомы и дефицит мотивационного компонента в рамках негативной симптоматики. Green и соавт.³ приводят убедительные аргументы в пользу того, что нарушения как социальных, так и несоциальных когнитивных функций являются ключевыми признаками шизофрении. Хотя антипсихотические препараты достаточно успешно влияют на галлюцинации и бред, они слабо определяют функциональный исход. Одна из самых больших задач этого столетия заключается в том, чтобы смочь своевременно и эффективно корректировать ког-

нитивный и мотивационный дефицит у пациентов с шизофренией, чтобы предотвратить их устойчивость и обеспечить наилучшие возможные исходы.

Наша группа сосредоточилась на нарушениях кратковременной памяти при психоневрологических расстройствах, которые рано возникают и тесно связаны с уровнем функционирования у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями, болезнью Альцгеймера и шизофренией. Кратковременная память также является функциональным коррелятом, нарушения которого отмечены у пациентов с первым психотическим эпизодом и постепенно прогрессируют по мере течения заболевания.

Данная форма обучения и памяти, как было показано, задействует нейронную систему, включающую гиппокамп. Изменения в структуре гиппокампа, включая потерю объема слоев и зубчатой извилины, сопряжены с нарушениями памяти при первом эпизоде и на этапе хронического течения шизофрении⁴.

Хотя Управление по контролю за пищевыми и лекарственными средствами США (the US Food and Drug Administration, FDA) признает необходимость лечения когнитивного дефицита, в настоящее время не существует таких лицензированных лекарственных препаратов. Мы предлагаем, чтобы инновационные фармакологические и нефармакологические методы при их дальнейшей разработке и внедрении были направлены на коррекцию как когнитивного, так и мотивационного дефицита при симптоматическом

лечении шизофрении и других психоневрологических расстройств вне зависимости от диагноза.

За последние два десятилетия использование модафинила для улучшения когнитивных способностей было предметом значительных исследований в области экспериментальной медицины. Модафинил является стимулирующим препаратом, который, как было показано, улучшает когнитивные функции и мотивацию, связанную с выполнением заданий, у здоровых добровольцев. Также было показано, что модафинил оказывает положительный эффект у взрослых с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Точный механизм положительного влияния модафинила на когнитивные способности остается неясным, но считается, что препарат активирует дофаминергическую, глутаматергическую, норадренергическую и серотонинергическую системы в нескольких областях мозга, включая префронтальную кору, гиппокамп, гипоталамус и базальные ганглии.

Было показано, что модафинил улучшает кратковременную память у пациентов с шизофренией⁵. Сообщалось также, что этот препарат избирательно улучшает пространственную рабочую память и обработку эмоциональной информации (например, влияет на распознавание эмоций, которое может способствовать улучшению социального и профессионального функционирования) при первом эпизоде шизофрении и другие когнитивные функции, включая внимание, зрительную память и пространственное плани-