

Р. Шеннах, М. Ридель, Р. Музил, Г.-Ю. Меллер, кафедра психіатрії і психотерапії Мюнхенського університету Людвіга-Максимиліана, г. Мюнхен, Німеччина

Ответ на терапию при первом эпизоде шизофрении

Первый эпизод психотических расстройств обычно случается в подростковом или молодом возрасте, уязвимом периоде жизни, в котором человеку приходится определять свое будущее, личные интересы, в том числе обучение и профессиональную деятельность, а также строить и развивать отношения (S. Frangou, P. Byrne, 2000; C. Redmond et al., 2010). Результаты исследований постоянно демонстрируют важность адекватного терапевтического ответа на ранней стадии лечения психоза, поскольку это определяет дальнейшее течение и исход заболевания (A.D. Loebel et al., 1992). На сегодняшний день оптимальное лечение основывается на как можно более раннем назначении антипсихотиков (International Early Psychosis Association Writing Group, 2005) и оценке терапевтического ответа в первые три месяца, поскольку была показана высокая прогностическая значимость этих факторов в достижении ремиссии симптомов первого психотического эпизода (M. Lambert et al., 2008; R. Schennach et al., 2012).

Принято считать, что пациенты с первым психотическим эпизодом обнаруживают тенденцию к лучшему терапевтическому ответу при лечении антипсихотиками (M. Jager et al., 2007), это находит отражение в клинических руководствах, указывающих на использование специфических терапевтических подходов в этой группе пациентов (P. Falkai et al., 2005). Но, несмотря на высокие оценки уровня терапевтического ответа, например в исследовании D.G. Robinson et al. (1999) он достигал 87%, у части пациентов отмечается парциальный терапевтический ответ, или он отсутствует. Исследования указывают на необходимость своевременного раннего выявления пациентов, которые плохо реагируют на проводимое лечение, чтобы предупредить хронизацию симптомов, применение неэффективных медикаментов и, таким образом, сократить продолжительность стационарного лечения (R.A. Emsley et al., 2006), избежать негативных клинических и социальных последствий заболевания (M. Birchwood et al., 1998). На сегодняшний день определено несколько важных биологических и клинических предикторов отсутствия терапевтического ответа, которые положены в основу специфических фармакологических и психосоциальных вмешательств, призванных улучшить и оптимизировать лечение.

В обзоре обобщены публикации зарубежных исследований, посвященные изучению паттернов терапевтического ответа при лечении первого эпизода шизофрении (ПЭШ), рассмотрены предикторы терапевтического ответа и эффективные стратегии вмешательств при неадекватном ответе на лечение.

Паттерны терапевтического ответа у пациентов с первым психотическим эпизодом

Исследования последних лет указывают на гетерогенность терапевтического ответа и результатов лечения пациентов, страдающих шизофренией (Т.Н. McGlashan, 1988). Одной из проблем является использование различных определений терапевтического ответа при ПЭШ. S. Leucht и J.M. Kane (2006) определяют терапевтический ответ как значимое клиническое улучшение психопатологических симптомов у пациента независимо от их наличия или отсутствия в настоящее время. Обычно улучшение определяется как снижение оценок тяжести симптомов рейтинговых шкал по сравнению с начальными оценками. Чаще всего у больных шизофренией терапевтический ответ определяется как улучшение на $\geq 50\%$ оценок соответствующих рейтинговых шкал по сравнению с исходными значениями (S. Leucht et al., 2007).

Традиционно принято выделять три категории течения и прогноза у больных шизофренией. Первую категорию составляют около 25% пациентов, у которых отмечается полный терапевтический ответ, что в последующем ведет к выздоровлению после первого эпизода заболевания,

вторую категорию составляют около 50% больных, у которых заболевание характеризуется периодами ремиссий, чередующихся рецидивами и обострениями, последнюю категорию составляют около 25% пациентов с неблагоприятным течением шизофрении после первого эпизода (J. Lieberman et al., 1993). В связи с этим терапевтические вмешательства у пациентов с ПЭШ рассматриваются как критически важные, поскольку эффективность лечения ПЭШ может быть связана с прогнозом заболевания (M. Birchwood et al., 1998). Большинство рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) демонстрируют взаимосвязь между адекватным применением антипсихотических препаратов и быстрым улучшением симптомов ПЭШ (R.A. Emsley, 1999; T.M. Sanger et al. 1999), но лишь немногие исследования изучали взаимосвязь определенного типа терапевтического ответа с течением заболевания. R.A. Emsley et al. (2006) проанализировали течение и терапевтический ответ у 522 пациентов с ПЭШ, медиана продолжительности лечения составляла 206 дней. Авторы выявили, что у 23,3% пациентов терапевтический ответ отмечался на первой неделе лечения, у 23,3% – на второй, у 18,5% – на третьей и 12,5% – на четвертой неделе лечения, но у 22,5% больных терапевтический ответ отсутствовал к четвертой неделе, а у 11,5% – после восьми недель лечения. Оценивая время наступления терапевтического ответа и его биологические корреляты J. Lieberman et al. (1993) заявили, что были удивлены тем, что время наступления терапевтического ответа в достаточной степени определяло выздоровление пациентов.

До сегодняшнего дня среди экспертов отсутствует согласие в том, после какого периода следует рассматривать терапевтический ответ как неполный или отсутствующий. Например, в исследованиях O. Agid et al. (2003) и S. Leucht et al. (2005) ранним считалось наступление терапевтического ответа в течение 24 ч после начала антипсихотической терапии, в руководствах, как правило, рекомендуется оценивать наступление терапевтического ответа к 4–6-й неделе (P. Falkai et al., 2005). Исследования последних лет указывают, что терапевтический ответ в первые две недели является надежным предиктором благоприятного течения заболевания в будущем, и уже на второй неделе следует вносить изменения в лечение, чтобы добиться лучших результатов (B.J. Kinop et al., 2008; B.J. Kinon et al., 2010). E.M. Derks et al. (2010) изучая ответ на лечение у пациентов с ПЭШ в рамках Европейского исследования первого эпизода шизофрении (European First Episode Schizophrenia Trial, EUFEST), наблюдали за 299 пациентами с первым психотическим эпизодом в течение 12 мес и подтвердили, что терапевтический ответ в первые две недели лечения был связан с достижением ремиссии. Следует заметить, что прогностическая точность этого показателя была лишь умеренной, т.е. возникал вопрос о том, имели ли клиническое значение

статистически значимые различия? Недавно в исследовании J.A. Gallego et al. (2011) сообщалось о значении времени наступления терапевтического ответа. 112 пациентов с ПЭШ были случайно распределены для лечения оланзапином или рисперидоном. Авторы выявили, что кумулятивный процент достижения терапевтического ответа к 8-й неделе составил 39,59 и 65,19% – к 16-й, однако уровни редукции оценок тяжести симптомов на 2, 4 или 8-й неделях не были предикторами терапевтического ответа к 16-й неделе. R. Schennach-Wolff et al. (2010) провели клиническое испытание, сравнивая эффективность лечения рисперидоном или галоперидолом в острой фазе (8 нед). Улучшение оценок тяжести симптомов как минимум на 30% по шкале PANSS могло рассматриваться как надежный предиктор достижения терапевтического ответа и ремиссии. При попытке прогнозировать терапевтический ответ психопатологическое улучшение к 6-й неделе было наименьшим временным предиктором улучшения через один год (R. Schennach et al., 2012). Таким образом, имеющиеся данные указывают на возможность раннего наступления терапевтического ответа при лечении антипсихотическими препаратами пациентов с ПЭШ и его прогностическое значение для определения кратковременных, но не долговременных результатов лечения. Поэтому ранний пересмотр и коррекция лечения, с одной стороны, могут быть значимыми у некоторых пациентов (улучшает терапевтический ответ) но, с другой стороны, при отсроченном терапевтическом ответе, это может вести к неоправданному и ненужному изменению лечения.

Корреляты и предикторы терапевтического ответа у пациентов с первым эпизодом шизофрении Биологические показатели

Успехи современной нейробиологии – генетических и нейровизуализационных исследований – внесли значительный вклад в понимание патофизиологии терапевтического ответа у пациентов с ПЭШ. С клинически значимым терапевтическим ответом при лечении антипсихотиками связывают полиморфизм гена 2A-рецептора серотонина и гена промотора транспортера серотонина (V. Dolzan et al., 2008; H. Rasmussen et al., 2009). В фармакогенетическом исследовании 120 пациентам с ПЭШ назначалась монотерапия рисперидоном на протяжении восьми недель. Значимыми предикторами терапевтического ответа при лечении рисперидоном были полиморфизм одиночного нуклеотида генов рецептора дофамина D₂ и протеинкиназы АКТ1 (M. Ikeda et al., 2008). При изучении полиморфизма гена D₂-рецептора у 61 пациента с ПЭШ и терапевтического ответа при лечении рисперидоном или оланзапином T. Lencz et al. (2009) обнаружили значимую взаимосвязь между полиморфизмом гена и терапевтическим ответом. Однако существуют и отрицательные

генетические исследования. Так, при изучении 158 Вал/Мет полиморфизма КОМТ J.M. Pelayo-Teran et al. (2011) не выявили значимой взаимосвязи между указанным полиморфизмом и терапевтическим ответом у 161 пациента с ПЭШ, распределенных для приема галоперидола, оланзапина либо рисперидона на протяжении шести недель.

Нейровизуализационные исследования использовали различные методы для выявления коррелятов терапевтического ответа у пациентов с ПЭШ. S. Karup et al. (2000), например, используя ПЭТ выявили значимую взаимосвязь между связыванием D₂-рецепторов и терапевтическим ответом у 22 пациентов, случайно распределенных для приема 1,0 или 2,5 мг галоперидола. Взаимосвязь была значимой, когда связывание достигало 65, 72 и 78%. В МРТ исследовании P.R. Szeszko et al. (2012) 39 пациентов с ПЭШ были случайно распределены для приема рисперидона или оланзапина на протяжении 16 нед. Это двойное слепое исследование показало, что у 25 пациентов с терапевтическим ответом отмечалось большее истощение коры в затылочных регионах и более выраженная асимметрия фронтальной коры, чем у больных без терапевтического ответа, большее истощение коры в височных регионах ассоциировалось с меньшим временем достижения терапевтического ответа.

Исследование V. Garner et al. (2009) продемонстрировало, что больший объем эпифиза у пациентов с ПЭШ значимо ассоциировался с меньшим улучшением оценок по шкале BPRS общих и позитивных симптомов в выборке ранее не принимавших лечение 42 пациентов, которые получали кветиапин на протяжении 12 нед. С этими данными совпадают результаты исследований, продемонстрировавших влияние оси гипоталамус-надпочечники и иммунной системы на возникновение психоза, стойкость симптомов и терапевтический ответ при ПЭШ (J.A. van M. Belvederi Murri, 2012; Venrooij et al., 2012). Вероятно, факт различий терапевтического ответа объясняется индивидуальной физиологией мозга, на это указывали ЭЭГ-исследования (M.C. Merlo et al., 1998). На сегодняшний день известно несколько биологических маркеров терапевтического ответа. Некоторые из них могут служить его предикторами и позволяют индивидуализированно подходить к терапии, но клиническое применение других остается противоречивым и требует дальнейшего изучения.

Клинические показатели

Помощь клиницистам в выявлении пациентов группы риска отсутствия терапевтического ответа может быть серьезным шагом для оптимизации лечебных мероприятий, поэтому ниже представлены факторы риска, которые чаще всего обсуждаются в литературе. Одним из них является более высокая продолжительность нелеченого психоза (ПНЛП). В исследованиях очень разнятся оценки промежутка времени между появлением симптомов шизофрении и началом лечения – от 22 до 150 нед и более (Т.Н. McGlashan, 1999; R.M. Norman, A.K. Malla, 2001). Более высокую ПНЛП связывают с более продолжительным временем достижения терапевтического ответа у пациентов с первым психотическим эпизодом и, как правило, с менее благоприятным течением заболевания (J. Addington et al., 2004; L. de Naan et al., 2003). В длительном

катамнестическом исследовании R. Bottlender et al. (2003) было показано, что более длительная ПНЛП ассоциируется с большей выраженностью негативных, позитивных и общих психопатологических симптомов, а также с худшими показателями общего функционирования через 15 лет после первой госпитализации в психиатрический стационар, даже с учетом других факторов ПНЛП оказывала значимое влияние на долгосрочный исход. Эти данные подчеркивают важность создания отдельных служб раннего выявления и лечения пациентов с первым психотическим эпизодом, что позволит сократить ПНЛП и улучшить результаты лечения ПЭШ.

С большей ПНЛП у пациентов связаны худшие преморбидное функционирование и адаптация, что вызывало дискуссию о том, являются ли эти феномены одним из проявлений ПНЛП (Т.К. Larsen et al., 2000). В свою очередь, взаимосвязь между худшим преморбидным функционированием и худшим ответом на лечение антипсихотиками (B. Crespo-Facorro et al., 2007) позволяет предполагать, что ухудшение преморбидного функционирования может снижать шансы своевременного выявления психоза, это и ведет к большей ПНЛП (H. Verdoux et al., 2001). Однако при анализе предикторов терапевтического ответа у пациентов с ПЭШ, проведенном D. Perkins et al. (2004), такие факторы, как меньшая ПНЛП, хорошее преморбидное функционирование и возраст начала заболевания, независимо друг от друга влияли на лучший терапевтический ответ при лечении антипсихотиками. В другом исследовании (B.G. Schimmelmann et al., 2008) лучший ответ на антипсихотическое лечение определяли большая тяжесть позитивных симптомов и лучшее преморбидное функционирование, а ПНЛП и преморбидное функционирование зависели от тяжести негативных симптомов. Как правило, у пациентов с ПЭШ обнаруживается меньше негативных симптомов и лучший терапевтический ответ по сравнению с пациентами, перенесшими множественные психотические эпизоды (M. Jager et al., 2007; D.G. Robinson et al., 1999; B. Crespo-Facorro et al., 2007). Однако также есть сообщения о том, что большая тяжесть любых психопатологических симптомов у пациентов с ПЭШ коррелирует с плохим терапевтическим ответом (E. Ceskova et al., 2005). С клинической точки зрения это не представляется удивительным, поскольку острые позитивные симптомы лучше реагируют на терапию антипсихотиками, тогда как другие проявления шизофрении не выявляют хорошего ответа на лечение (J. Addington et al., 2003). Анализ предикторов терапевтического ответа, проведенный группой немецких психиатров в условиях двойного слепого РКИ (R. Schennach-Wolff et al., 2011), сравнивавшего эффективность рисперидона и галоперидола, также выявил большую исходную тяжесть позитивных симптомов, которая была значимым предиктором терапевтического ответа. В этом же исследовании также было показано, что значимым предиктором терапевтического ответа являлось критическое отношение пациентов к своему заболеванию.

Исследований, сравнивавших роль критического отношения в терапевтическом ответе, сравнительно немного, чаще указывается, что меньшая критика является предиктором рецидивов и повторных госпитализаций (R.J. Drake et al., 2007). Предиктором худшего ответа на лечение антипсихотиками также указывались неврологические побочные эффекты (D.G. Robinson et al., 1999). В исследовании R. Prikrýl et al. (2007) было

подтверждено, что неврологические симптомы и побочные эффекты антипсихотиков были связаны с худшим терапевтическим ответом и результатами лечения на протяжении одного года катамнестического наблюдения за 92 пациентами с ПЭШ.

Терапевтические интервенции при неадекватном терапевтическом ответе Антипсихотическое лечение

У пациентов с ПЭШ для достижения терапевтического ответа и ремиссии обычно используются меньшие начальные дозы антипсихотических препаратов по сравнению с пациентами, которые перенесли множественные психотические эпизоды (D.G. Robinson et al., 1999; P. Oosthuizen et al., 2004), также в этой группе пациентов предполагается большая чувствительность к экстрапирамидным побочным эффектам (T.M. Sanger et al., 1999). С появлением антипсихотиков второго поколения продолжается дискуссия о терапевтическом ответе негативных симптомов, лучшей переносимости этого класса препаратов в данной группе пациентов (B.J. Kinon, J.A. Lieberman, 1996; H.J. Moller 2000; H.J. Moller 2003).

J.A. Lieberman et al. (2003) сравнивали эффективность оланзапина и галоперидола в двойном слепом РКИ у 263 пациентов с первым психотическим эпизодом и не выявили значимых различий в редукции психопатологических симптомов к окончанию двухлетнего периода катамнестического наблюдения. Однако смешанная модель анализа показала, что у пациентов, принимавших оланзапин, в значимо большей степени снижалась тяжесть негативных и общих симптомов по оценкам субшкал PANSS. N. Schooler и соавт. (2005) в двойном слепом РКИ, сравнивавшим использование гибких доз рисперидона или галоперидола у 555 пациентов с первым психотическим эпизодом (средняя продолжительность лечения 206 дней), выявили значимое улучшение оценок шкал PANSS и общего клинического впечатления в группе рисперидона, также в подгруппе пациентов с выраженным улучшением, у пациентов, принимавших рисперидон, отмечалось меньше рецидивов. Схожие результаты получил H.J. Moller et al. (2008). В двойном слепом РКИ 143 пациента с ПЭШ принимали рисперидон и 146 — галоперидол, уровень терапевтического ответа был практически одинаковым к окончанию 8-й недели (49,3% — для рисперидона и 49,6% — для галоперидола), однако в группе рисперидона значимо меньше были частота прекращения испытаний и экстрапирамидных симптомов. В рамках исследования EUFEST R.S. Kahn et al. (2008) установили, что к окончанию катамнестического наблюдения (12 мес) редукция симптомов в группах пациентов, принимавших галоперидол, амисульприд, оланзапин, кветиапин и zipразидон, была практически одинаковой, но, как и в вышеуказанных испытаниях, в группе галоперидола риск прекращения испытаний был значимо выше. Интересно, что при анализе терапевтического ответа и достижения ремиссии в исследовании EUFEST H. Boter et al. (2009) указали на статистически значимые различия в уровнях терапевтического ответа у пациентов, достигших ремиссии. В недавно опубликованном метаанализе 15 РКИ (2522 пациента) отсутствовали различия между типичными и атипичными антипсихотиками во влиянии препаратов на психопатологические симптомы и уровни прекращения испытаний. Прием атипичных антипсихотиков ассоциировался с более частым увеличением веса, а типичных — с большей частотой экстрапирамидных побочных

эффектов. Авторы сделали вывод, что на выбор препарата для лечения пациентов с ПЭШ больше влияет не эффективность препарата, а профиль его побочных эффектов (N.A. Crossley et al., 2010). В Кокрановском обзоре (C. Rummel et al., 2003) не были сделаны окончательные выводы о том, что среди пациентов с ПЭШ эти препараты более безопасны и лучше принимаются пациентами в долгосрочной перспективе.

Несмотря на убедительные доказательства хорошего терапевтического ответа у пациентов с ПЭШ, у значительной части пациентов психотические симптомы не отвечают на лечение антипсихотиками первой линии (R. Manchanda et al., 2005). M. Lambert et al. (2008) в обзоре лечения при неполном терапевтическом ответе и резистентном первом психотическом эпизоде представили подробные рекомендации четырех стадий ведения таких пациентов. Авторы подчеркнули, что прежде всего клиницистам следует тщательно оценить адекватность получаемого пациентом фармакологического лечения, выявить и устранить факторы, способствующие терапевтической резистентности (например, несоблюдение приема препаратов, употребление психоактивных веществ). В дальнейшем (стадия I и II) рекомендуется комбинирование или дополнение антипсихотиков. На III стадии рекомендуется лечение клозапином, на IV — дополнение к клозапину других антипсихотиков. Некоторые авторы не рассматривают клозапин как препарат последнего выбора, поскольку отсутствуют данные о его превосходстве при сравнении с препаратами первой линии (J.A. Lieberman et al., 2003; M.G. Woerner et al., 2003). O. Agid et al. (2011) оценили терапевтический ответ при лечении вторым антипсихотиком в случае неадекватного ответа на первый препарат и сколько пациентов отвечают на лечение клозапином после предыдущих двух неудачных попыток лечения. Авторы показали, что из 244 пациентов с ПЭШ 74,5% из них отвечали на лечение первым препаратом (оланзапин или рисперидон), значимо чаще терапевтический ответ наблюдался среди пациентов, принимавших оланзапин. Вторая попытка заключалась в использовании рисперидона или оланзапина в зависимости от того, какой препарат использовался для начальной терапии. Парадоксально, но терапевтический ответ снижался до 16,6%, оставаясь значимо выше при приеме оланзапина. Терапевтический ответ вновь возрастал до 70%, когда пациентам назначался клозапин. На основании этих результатов был сделан вывод, что в случае отсутствия терапевтического ответа полезным может быть своевременное назначение клозапина в соответствующих дозах как препарата второй линии лечения.

Нефармакологические терапевтические подходы

У пациентов с недостаточным терапевтическим ответом на лечение антипсихотиками часто используются нефармакологические подходы, чтобы усилить эффективность антипсихотической терапии. Недавно было опубликовано исследование «случай-контроль» Z.J. Zhang et al. (2012), в котором 74 пациента с ПЭШ были распределены в контрольную группу (38 человек), принимавших далее антипсихотические препараты, пациенты основной группы дополнительно получали ЭКТ (трижды в неделю, максимум — до 14 сеансов). Анализ выживаемости показал, что у пациентов, дополнительно получавших ЭКТ, кумулятивный уровень терапевтического ответа был значимо выше, чем в контрольной группе. В натуралистическом исследовании семи

пациентов с ПЭШ K. Suzuki et al. (2006) сообщали о значимом улучшении оценок по шкале BPRS через неделю после последнего сеанса ЭКТ (курс дополнительной ЭКТ составлял 20 сеансов). Оба исследования указали, что ЭКТ хорошо переносилась и у пациентов с ПЭШ может быть полезным вариантом лечения.

Психотерапевтические подходы

Несмотря на хорошие результаты лечения ПЭШ, большинству пациентов трудно принимать свой диагноз, продолжать лечение, что ведет к недостаточной терапии и даже к ее прекращению (R.I. Ohlson et al., 2004). Программы ранних интервенций при психозах, включающие асертированную и психосоциальную терапию, обнаруживают их позитивное влияние на терапевтический альянс и прием лечения, что отражается на его результатах. Однако терапевтический ответ, как правило, не являлся предметом изучения. Обычно оценивались различные компоненты этих программ, например когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), семейные интервенции или другие специфические вмешательства (D.L. Penn et al., 2005). Так, в исследовании B. Crespo-Facorro et al. (2005) КПТ положительно влияла на редукцию психотических симптомов и на процесс выздоровления пациентов, даже если различия к окончанию катамнестического наблюдения на протяжении одного года не достигли статистической значимости. Результаты использования семейных интервенций сообщают противоречивые данные о влиянии на редукцию симптомов и социальное функционирование пациентов (R. Askey et al., 2008). В настоящее время рекомендуется, чтобы при лечении пациентов с ПЭШ фармакотерапия сопровождалась психосоциальными вмешательствами (SIGN, 2013).

Заключение

До 80% пациентов с ПЭШ обнаруживают терапевтический ответ на лечение антипсихотическими средствами, хотя время его наступления может быть различным. Ответ на лечение в течение первых недель коррелирует с благоприятными кратковременными результатами лечения, но не с долгосрочными. Поэтому вопрос о раннем выявлении отсутствия терапевтического ответа и пересмотра фармакотерапии остается предметом дискуссии. Выявлено несколько биологических предикторов терапевтического ответа. Из клинических предикторов надежными являются ПНЛП и уровень преморбидного функционирования. Имеющиеся данные не позволяют представить четкие указания об использовании наиболее эффективной стратегии лечения антипсихотиками. Обнадеживающие результаты получены в исследованиях применения клозапина и дополнительной ЭКТ при неполном терапевтическом ответе или его отсутствии. Существуют данные о положительном влиянии на результаты лечения таких психосоциальных подходов, как КПТ и семейные интервенции. По мнению исследователей, для улучшения результатов фармакотерапии шизофрении необходимо избегать использования неэффективных антипсихотических препаратов, уменьшать побочные эффекты и соблюдать режим приема препаратов для профилактики рецидивов и обострений психоза.

Schennach R., Riedel M., Musil M., Moller H.-J. Treatment Response in First-episode Schizophrenia. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience. 2012; 10 (2): 78-87.

Сокращенный перевод с англ. Станислава Костюченко

