DOCTORSAN.RU
PSYANDNEURO.RU

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ В ПСИХИАТРИИ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Smith-Apeldoorn S.Y., Veraart J.K.E., Schoevers R.A. (2019) Definition and Epidemiology of Treatment Resistance in Psychiatry. In: Kim YK. (eds) Treatment Resistance in Psychiatry. Springer, Singapore

Перевод: Филиппов Д.С.
Редакция: Касьянов Е.Д.

Материал подготовлен совместными усилиями просветительского проекта «Психиатрия & Нейронауки» и Клиники психиатрии и наркологии Доктор САН.

Определение и эпидемиология терапевтической резистентности в психиатрии

Что такое резистентность

Понятие резистентность часто используется в психиатрии. Без единого представления о том, что именно понимается под резистентностью, невозможно проводить сравнение разных видов лечения. Сложность в том, что терминология для описания резистентности варьируется. Например, иногда вместо слова “резистентность” используется слово “рефрактерность”. По мнению некоторых авторов, рефрактерность – это крайняя степень резистентности или полное отсутствие ответа на любое лечение.Несмотря на то, что универсального определения резистентности нет, смысл этого явления понимается в основном одинаково. ***Резистентность – это неадекватный ответ на адекватное лечение.***

Псевдо-резистентность

Прежде чем говорить о том, что пациент резистентен к лечению, нужно удостовериться в том, что пациент получает адекватное лечение. ***Отсутствие улучшения при неадекватном лечении – это псевдорезистентность***. Неадекватным лечение следует признать, если пациент получает неподходящее лекарство, подходящее лекарство в неправильной дозе или с неправильной продолжительностью курса. Недостаточная приверженность со стороны пациента тоже делает лечение неадекватным.

Адекватное лечение

Адекватность лечения обычно определяется в соответствии с официальными международными и национальными рекомендациями и стандартами. Рекомендации не учитывают все многообразие факторов, с которыми встречается врач. Поэтому врачу приходится принимать решения, учитывая индивидуальную специфику в каждом конкретном случае. На выбор лечения могут влиять патофизиологические и клинические особенности пациента. В итоге врач руководствуется научно обоснованными рекомендациями, своим клиническим опытом и предпочтениями пациента. Тем не менее, именно официальные рекомендации являются основой для определения адекватности лечения.

Как оценить адекватность лечения

- В первую очередь надо быть уверенным в ***правильности диагноза***.
- Надо убедиться в том, что ***доза и продолжительность приема препаратов*** соответствуют терапевтическим. Больше половины пациентов, чье состояние не улучшается в ходе лечения, принимают лекарства по неправильной схеме. Исследование 2006 г., посвященное униполярной депрессии, показало, что 95 % пациентов с психотической депрессией не получали адекватную комбинацию антидепрессанта и антипсихотика. Среди пациентов с непсихотической депрессией, направленных на ЭСТ, 27 % не получали адекватное лечение антидепрессантом.
- Даже если доза и продолжительность курса адекватны, степень адекватности может варьироваться. Например, лечение большого депрессивного расстройства продолжительностью 4 недели едва ли будет адекватным, а при продолжительности в 10 недель – вполне адекватным. Но иногда курс, длящийся больше 10 недель, может быть результативным в тяжелых случаях.Также и с дозой. Есть минимальная эффективная доза и максимальная переносимая доза. Есть лекарства, чья эффективность коррелирует с концентрацией вещества в крови, например, ТЦА (имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, кломипрамин) и литий.
- На адекватность лечения влияют ***фармакокинетические факторы***. Параметры метаболизма одного человека могут отличаться от метаболизма другого человека в 30 раз. Отсутствие ответа на лечение может объясняться недостаточной концентрацией вещества в крови. На метаболизм влияет много факторов, например, вещества, замедляющие метаболизм. Табак обладает способностью снижать концентрацию в крови некоторых психотропных препаратов (клозапин, оланзапин, флувоксамин). Есть люди с генетической предрасположенностью к убыстренному метаболизму.

Таким образом, прием стандартной дозы не всегда означает, что концентрация вещества в крови достигает терапевтического уровня. О том, что этот уровень не достигнут, может говорить одновременное отсутствие положительного эффекта и побочных эффектов.Об адекватности психотерапии можно судить по типу и качеству лечения, а также по количеству проведенных сессий. В большинстве случаев пациенты не получают адекватную психотерапию.При оценке адекватности лечения важно помнить о проблеме приверженности лечению. Доля пациентов, у которых отсутствует.

- Об адекватности психотерапии можно судить по типу и качеству лечения, а также по количеству проведенных сессий. В большинстве случаев пациенты не получают адекватную психотерапию.
- При оценке адекватности лечения важно помнить о проблеме приверженности лечению. Доля пациентов, у которых отсутствует приверженность лечению, варьируется, по разным данным, от 20 до 72 %, т. е. примерно так же, как и в соматической медицине.

Причины ослабления приверженности:

а) характеристики личности пациента

-молодой возраст
-мужской пол
-низкий образовательный уровень
-зависимость от психоактивных веществ

б) психологические факторы

-недостаточное понимание своего состояния
-отрицание наличия болезни
-негативное отношение к лекарствам

в) особенности препаратов

-побочные эффекты
-сложный график приема
г) внешние факторы

-плохо построенный терапевтический альянс
-редкие встречи с врачом
-отсутствие поддержки со стороны семьи

Ответ на лечение (клинический контекст)

От ответа на лечение зависят решения врача: нужно ли изменять курс, добавлять другой препарат или переходить к другой стратегии лечения. Ответ на лечение можно рассматривать как континуум с градациями от частичного ответа к ремиссии и далее к окончательному выздоровлению.Для традиционного подхода к резистентности характерен акцент на отсутствии ответа, т. е. минимальном улучшении состояния пациента или полном отсутствии улучшений. В наши дни чаще фокусируют внимание на ремиссии или выздоровлении. Если добиваться ремиссии, а не ответа с частичным сохранением симптоматики, то результат лечения будет лучше. По мнению современных экспертов, неадекватным ответом на лечение большого депрессивного эпизода надо считать отсутствие ремиссии. Точно так же следует понимать неадекватный результат лечения шизофрении и тревожных расстройств – ***ответ неадекватен, если не достигнута ремиссия***.

В отличие от понятия “ответ”, ремиссия означает максимально возможное избавление от симптомов. Определение ремиссии, данное в 1991 г. (1) актуально до сих пор. Ремиссия – это относительно короткий бессимптомный период, в течение которого состояние пациента не соответствует диагностическим критериям расстройства или у пациента сохраняется лишь минимальное количество симптомов. О ремиссии можно говорить, если больше не требуется усиление интенсивности лечения.

Ремиссия, продолжающаяся длительное время, переходит в стадию выздоровления. Но **отсутствие симптомов не всегда означает выздоровление**. Нужно разделять синдромальное выздоровление (избавление от симптомов, соответствующих формальным критериям расстройства) и функциональное выздоровление (возвращение к уровню функционирования, который был до болезни).

Психические заболевания по определению затрагивают функционирование человека. Со временем функционирование и социальная жизнь ухудшаются под влиянием болезни, причем это ухудшение может сохраняться после исчезновения симптомов. Например, ремиссия при большом депрессивном расстройстве, биполярном расстройстве или тревожных расстройствах не означает восстановление качества жизни. Через год после синдромального выздоровления функционирование пациентов с большим депрессивным расстройством и биполярным расстройством хуже, чем в контрольной группе.

Ответ на лечение (исследовательский контекст)

В исследованиях неадекватный ответ на лечение редко определяется как невозможность достичь ремиссии или выздоровления. Может быть, из-за того, что наступление ремиссии или выздоровления приходится ждать недели, месяцы или даже годы после ответа, в исследованиях практичнее ориентироваться на отсутствие ответа или сохранение клинически значимого уровня симптоматики, чем на отсутствие ремиссии или выздоровление.

Ответом на лечение в исследованиях принято считать снижение уровня симптомов на 50 % и более по стандартным шкалам оценки симптоматики. Снижение на 25-49 % можно считать частичным ответом. В случаях тяжелой резистентности даже снижение на 25-49 % может быть клинически значимым достижением.

Как оценить результат лечения

Существует несколько инструментов для оценки ответа на лечение психических расстройств. Оценка, которая проводится врачом, искажается пристрастностью врача. Врачи часто непоследовательно используют инструменты оценки, относясь без внимания к остаточным симптомам.

Оценка, которая проводится самим пациентом, лишена этих недостатков. Инструменты для оценки пациентом собственного состояния помогают врачу лучше понять пациента, а пациенту активнее участвовать в лечебном процессе.

К тому же с помощью таких инструментов можно сэкономить время врача. Но и у таких инструментов есть слабости. Они не подходят для пациентов с серьезными когнитивными нарушениями, слабой мотивацией и плохо развитым навыком чтения. Также они плохо работают, если нужно прояснить те аспекты симптомов и поведения, которые связаны с ослабленной способностью оценивать свое состояние.

Когда неадекватный ответ становится резистентностью

В поисках определения резистентности обычно фокусируются на неудачах фармакотерапии, мало уделяя внимания психотерапии и социальным мероприятиям. Вероятно, это объясняется тем, что эффективность психотерапии хуже поддается количественной оценке. Эффективность психотерапии при лечении некоторых психических расстройств доказана, поэтому недооценка ее роли сужает представление о резистентности.

Консенсус по вопросу о том, когда неадекватный ответ на адекватное лечение становится резистентностью, отсутствует. Например, у резистентной депрессии есть много разных определений. Нет согласия в отношении того, сколько курсов антидепрессанта должно быть перепробовано, должны ли препараты принадлежать одному классу или нет. Нет консенсуса по вопросу о том, какие курсы фармакотерапии нужно учитывать при диагностике резистентности (только те, что были проведены во время текущего эпизода, или к ним нужно добавить те, что проводились во время прошлых эпизодов).

Разные мнения есть в отношении того, какой должна быть продолжительность лечения, чтобы признать его безрезультатным, и какой должна быть минимальная доза препарата. Например, одни исследования говорят, что для адекватного лечения доза имипрамина должна равняться 200-300 мг/день, а другие исследования говорят – 100 мг/день. При этом есть исследователи, которые утверждают, что об адекватности лечения имипрамином нужно судить по уровню вещества в крови. Наконец, нет единства в понимании того, что считать плохим результатом лечения: одни специалисты пишут об отсутствии ответа, другие об отсутствии ремиссии, рефрактерности, отсутствии значительных клинических улучшений.

Рецидив и рекуррентность

Особая форма резистентности – это возвращение симптомов в ходе лечения. По разным данным, рецидивы и рекуррентность встречаются в 10-67 % случаев при лечении депрессии, 10-40 % – тревожных расстройств, 27 % – шизофрении. Как правило, рецидивы и рекуррентность не относят к проявлениям резистентности, может быть, по той причине, что патофизиология этих явлений различается.

Распространенность резистентности

Из-за неопределенности критериев сложно дать достоверную оценку распространения резистентности в психиатрии. Несмотря на эту трудность и несмотря на то, что разные расстройства с разной степенью успешности отвечают на лечение, можно утверждать, что ***распространенность резистентности значительна***.

В крупнейшем исследовании депрессии STAR*D (2) ремиссия после первого курса антидепрессанта наступила у 37 %. пациентов С каждым последующим этапом лечения доля пациентов, добившихся ремиссии, уменьшалась. После четырех курсов лечения ремиссия наступила у 13 % пациентов.

Более 40 % пациентов с биполярным расстройством не дают ответ на лечение стабилизатором настроения. Добавление антидепрессанта помогает только четверти пациентов. Через 2 года после начала лечения 72 % пациентов достигают симптоматического выздоровления и около 40 % – функционального выздоровления.

10-50 % пациентов с первым эпизодом психоза не добиваются полной ремиссии или демонстрируют резистентность. По разным оценкам, 20-60 % пациентов с шизофренией не отвечают на лечение традиционными антипсихотиками.

В области тревожных расстройств приблизительно 30 % пациентов выздоравливают после стандартного лечения и у 30-40 % наблюдается улучшение. Но 30 % пациентам современное лечение не приносит практически никакого улучшения.

Факторы риска

Есть несколько причин, по которым лечение не приносит вообще никакого результата или приносит частичный результат.

1. ***Коморбидные психические заболевания***

Коморбидность в психиатрии встречается очень часто. Доказано, что у пациентов с первым эпизодом психоза коморбидные психические расстройства встречаются в 90 % случаев. У более чем 70 % пациентов с генерализованным тревожным расстройством есть как минимум одно коморбидное психическое заболевание. Есть данные о том, что коморбидность при большом депрессивном расстройстве встречается у более чем 50 % пациентов.Наличие коморбидных психических расстройств повышает вероятность развития резистентности. Пациенты с коморбидными психическими расстройствами дают ответ на лечение на 25-30 % реже чем пациенты без коморбидности.

2. *Коморбидные соматические заболевания*

Соматические заболевания и их лечение могут быть причиной возникновения и ухудшения психических расстройств. При резистентности принципиально важно определиться нет ли у пациента не-психических заболеваний, например, эндокринологических или неврологических. Некоторые типы препаратов для лечения соматических болезней могут способствовать резистентности. Например, прием иммунодепрессантов, стероидов и седативных средств связан с резистентностью у пациентов с депрессией.

3. ***Характер симптомов***

На результат лечения большого депрессивного расстройства, биполярного расстройства, шизофрении, тревожных расстройств влияет тяжесть симптомов, их количество, возраст появления симптомов, димeнсии симптомов. Кроме того, вероятность резистентности растет по мере увеличения продолжительности болезни и накопления пережитых эпизодов.

4. ***Биологические факторы***

Появляется все больше доказательств того, что ответ на лечение можно прогнозировать по биологическим маркерам. При психозе генетическая предрасположенность повышает риск резистентности в 2,2 раза. Некоторые структурные и функциональные особенности, выявляемые методом нейровизуализации, связаны с плохим ответом на лечение психоза, например, сокращение объема серого вещества и увеличение боковых и третьего желудочков мозга. При тревожных расстройствах и расстройствах настроения генетическая предрасположенность тоже повышает риск резистентности.

5. ***Факторы внешней среды***

Внешние стрессоры не всегда распознаются пациентами и их врачами. К психосоциальным стрессорам относятся проблемы в семье, проблемы в социальной сфере, проблемы на работе, финансовые затруднения, потеря близкого человека, проблемы с законом, неблагополучное детство. Даже очень сильные и/или постоянно действующие стрессоры могут оставаться невыявленными и ухудшать ответ на лечение.

6. ***Демографические факторы***

Есть данные, говорящие в поддержку тезиса о том, что пол влияет на риск резистентности при психотических и тревожных расстройствах, а также на то, как пациент ответит на определенные стратегии лечения депрессии. Представители этнических меньшинств и люди с низким социально-экономическим статусом могут с большей вероятностью проявлять резистентность, например, при лечении тревожных расстройств.

7. *Особенности лечения*

Очевидно, что особенности лечения влияют на его результат, а также на риск резистентности. Задержка с началом лечения, неверный выбор лечебной стратегии, неправильные доза и продолжительность приема психотропных средств, плохой терапевтический альянс, отсутствие комплаенса – все это относится к факторами риска возникновения резистентности, хотя точнее будет назвать их факторами псевдо-резистентности.

К чему приводит резистентность

Резистентность причиняет страдание, ухудшает качество жизни пациента и его близких, ухудшает функционирование, повышает риск соматических заболеваний и смертности, повышает риск злоупотребления алкоголем и психоактивными веществами, повышает риск суицидальных намерений и суицида.

Еще один аспект резистентности – финансовое бремя, которое несет общество из-за увеличения продолжительности и стоимости лечения, потери продуктивности, связанной с ухудшением функциональности больного человека. Например, пациенты с резистентной депрессией чаще посещают врача, у них как минимум в два раза повышен риск госпитализации, их лечение требует существенно больших затрат, а для работодателя они увеличивают издержки в два раза по сравнению с пациентами с нерезистентной депрессией.

У врачей из-за резистентности пациентов возникает чувство беспомощности и профессионального выгорания, появляется желание перепробовать все средства, чтобы добиться хоть какого-нибудь ответа. Пациентам с резистентностью назначают комплексное лечение с заметным нарушением баланса риска и выгоды.

Стратегии борьбы с резистентностью

1. ***Персонализированная медицина***

Одна из проблем психиатрии – это отсутствие консенсуса по вопросу диагностических категорий, достижение которого затрудняется недостатками понимания процессов, лежащих в основе психических расстройств. Полевые исследования ставят под сомнение надежность ныне существующих категорий. Чтобы сделать лечение более эффективным, нужно лучше понимать то, что лежит в основе симптоматики психических расстройств.

Открытие функциональных подтипов диагностических категорий поможет улучшить результаты лечения. Уточнение границ функциональных подтипов приведет к уменьшению количества ошибок в диагнозах и лечении. Предполагается, что для выделения подтипов психических расстройств могут использоваться биологические маркеры. Для лечения психических расстройств может быть полезным деление на клинические стадии. Деление на клинические стадии нацелено на то, чтобы оценить развитие болезни на данный момент, и, следовательно, акцент делается на подробном описании того, где именно в континууме заболевания находится пациент. Пациенты на ранних стадиях лучше отвечают на лечение и их прогноз лучше, чем у пациентов на более поздних стадиях; лечение на ранних стадиях – более мягкое и более эффективное.

2. ***Ориентация на данные, полученные в ходе лечения***

Ориентация на данные, полученные в процессе лечения, позволяет точнее определить терапевтические цели. Такой вид клинической практики может значительно улучшить результаты лечения, в особенности тех пациентов, которых относят к трудноизлечимым.

3. ***Комбинации и аугментация***

Одновременное использование нескольких лечебных стратегий может приблизить к успеху. Имеются в виду комбинации и аугментация. Например, при большом депрессивном расстройстве комбинированный подход предполагает использование двух или более антидепрессантов одновременно. Цель такой комбинации в том, чтобы объединить разные механизмы действия для повышения эффективности или улучшения переносимости. Комбинируются разные антидепрессанты, а также возможны комбинации с ЭСТ и психотерапией. Комбинации повышают вероятность ремиссии у пациентов с резистентной депрессией, хотя не все комбинации эффективны. Аугментация при депрессии означает добавление не-антидепрессанта к антидепрессанту. Например, стабилизаторы настроения и антипсихотики повышают эффективность стандартного лечения антидепрессантами.

4. ***Экспериментальные стратегии лечения***

Отсутствие ответа на лечение побуждает искать новые виды лечения. Например, применение антагониста NMDA-рецепторов кетамина при резистентной униполярной и биполярной депрессии и, возможно, при тревожных расстройствах. Кетамин показывает впечатляющие результаты, но есть и слабые места. Достижения кетаминовой терапии быстро сходят на нет. Чтобы добиться устойчивой ремиссии, может потребоваться несколько повторных доз кетамина, однако на данный момент нет доказательств его эффективности и безопасности при длительном использовании.

Накапливаются данные о важной роли, которую в патофизиологии шизофрении играют воспалительные процессы. Возможно, состояние мозга при шизофрении скорректируют противовоспалительные препараты. Было проведено несколько исследований этой темы, которые позволяют сделать предположение об эффективности некоторых противовоспалительных препаратов, таких как аспирин и ацетилцистеин.

Таблица 1. Эффективность психиатрического лечения в сравнении с плацебо (см. ссылку https://vk.cc/a0AxoC)

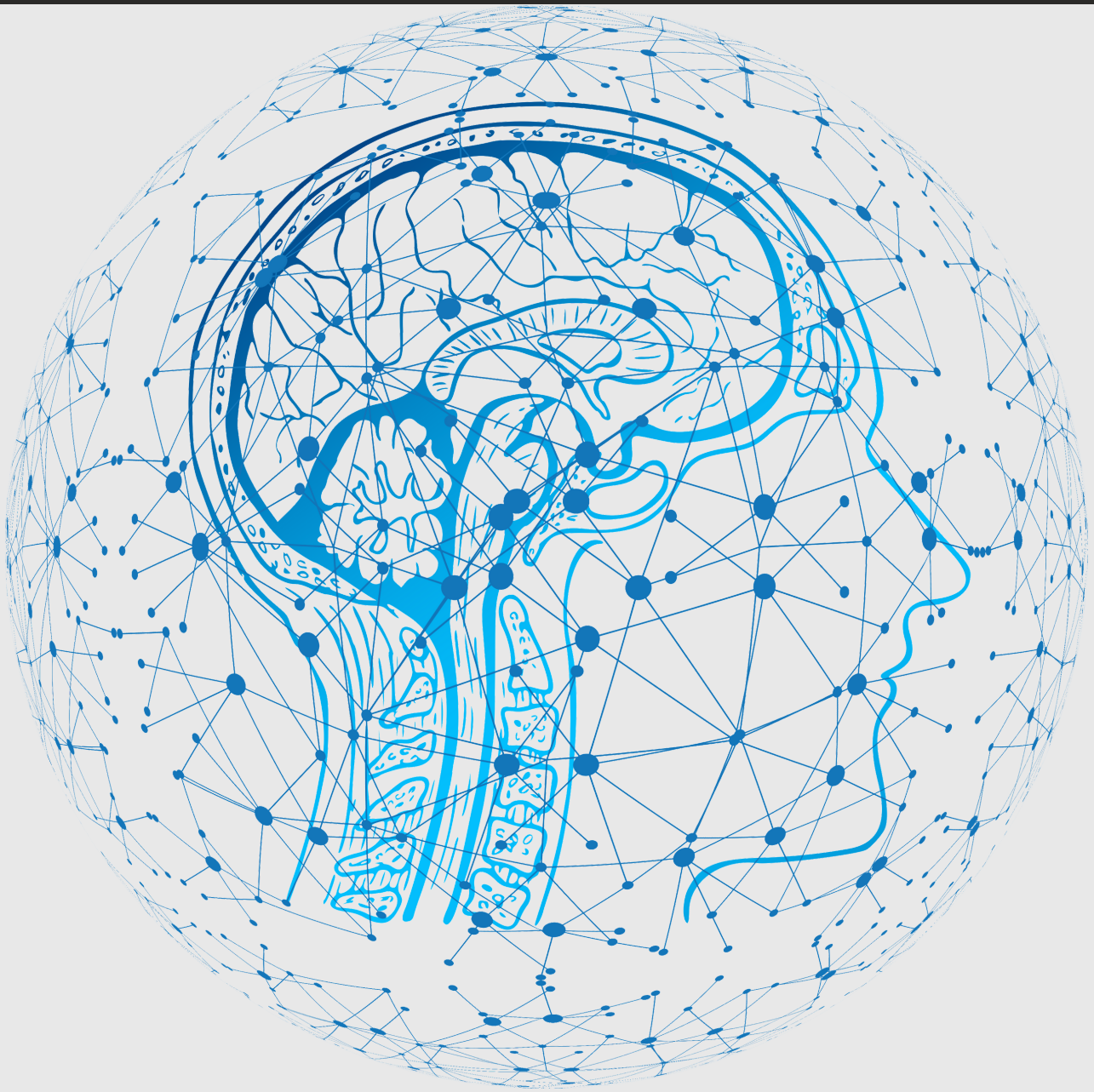
Список литературы:

(1) Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. Arch Gen Psychiatry. 1991;48(9):851–5

(2) Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewsky SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longerterm outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry. 2006;163(11):1905–17

Клинические рекомендации

Резистентность в психиатрии



Перевод: Филиппов Д.С.
Редакция: Касьянов Е.Д.

Doctorsan.ru
PsyAndNeuro.ru