

ОБЗОР

Рекомендации Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP) по биологическому лечению шизофрении, часть 1: лечение острого периода шизофрении

Питер Фалкай¹, Томас Уоброк¹, Джеффри Либерман²,
Бирт Глентой³, Вагнер Ф. Гаттас⁴, Ганс-Юрген Мюллер⁵

от имени рабочей группы WFSBP по составлению Рекомендаций по лечению шизофрении

РЕЗЮМЕ

Данные Рекомендации составлены международной рабочей группой Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP). Целью их разработки являлся систематический обзор всех имеющихся данных о лечении шизофрении и формулировка на основании этого согласованных практических рекомендаций, значимых с клинической и научной точек зрения. Эти Рекомендации предназначены для всех психиатров, осуществляющих наблюдение и лечение больных шизофренией. Данные, использованные для составления Рекомендаций, взяты в основном из различных национальных руководств по лечению шизофрении, а также из мета-анализов, обзоров литературы и рандомизированных клинических исследований. Источниками информации служили база данных Medline и Кохрановская библиотека. Выявленные публикации классифицировали по степени надёжности данных по категориям A–D. В первой части Рекомендаций рассматривается определение, классификация, эпидемиология, течение и лечение острой фазы шизофрении, основное внимание уделяется медикаментозной терапии (включая нейролептики и другие фармакологические препараты, электросудорожную терапию, дополнительную терапию и новые методы лечения) взрослых больных шизофренией.

РЕЗЮМЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Общие рекомендации

Больным с диагностическими критериями шизофрении, эпизода шизофрении или симптомами психоза, связанными с шизофренией, требуется специфичное лечение. Нужно регулярно обследовать психическое и соматическое состояние таких больных для оценки значимых сопутствующих психических и соматических расстройств, психосоциальных обстоятельств и качества жизни. При первом появлении симптомов психоза следует провести тщательное диагностическое обследование, включающее лаборатор-

ные анализы и современные методы сканирования мозга (компьютерная или магнитно-резонансная томография), для исключения органического поражения мозга. После установления диагноза и получения согласия больного на лечение должен быть составлен план лечения, включающий выбор метода конкретных средств и условий лечения. Важное значение имеет периодическая проверка диагноза и пересмотр плана лечения. Для поддержки усилий врача рекомендуется с разрешения больного привлечь к лечению членов семьи и других значимых для больного людей. Цели и стратегия лечения зависят от фазы и тяжести заболевания. Основными задачами лечения острой фазы (длящейся от нескольких недель до нескольких месяцев) являются установление отношения сотрудничества с больным и его семьёй, предотвращение нанесения вреда, контроль за нарушениями поведения, ослабление тяжести психоза и связанных с ним симптомов (например, возбуждения, агрессии, негативных и аффективных симптомов), выявление и устранение факторов, приведших к развитию острого психоза, и обеспечение скорейшего возвращения больного к максимально возможному уровню социального функционирования. Следует уделить особое внимание выявлению суицидальных мыслей, намерений или планов, а также императивных галлюцинаций. Больного следует проинформировать о природе заболевания и лечении, в т. ч. о выгодах и побочных эффектах лечения, в такой форме, в которой он может воспринять эту информацию. При лечении острой фазы основное внимание уделяется медикаментозным средствам, поэтому антипсихотическую фармакотерапию следует проводить как необходимый компонент всеобъемлющего комплекса лечения, удовлетворяющего клинические, эмоциональные и социальные потребности больного.

Конкретные рекомендации по лечению

При первом эпизоде психоза нейролептики следует применять с большой осторожностью из-за повышенного риска развития экстрапирамидных симптомов

¹ Университет Саарланда, Хомбург, Германия;

² Колумбийский университет, Нью-Йорк, США;

³ Университет Копенгагена, Дания;

⁴ Университет Сан-Пауло, Бразилия;

⁵ Университет Людвиг-Максимилиана, Мюнхен, Германия

(ЭПС). Лечение этими препаратами следует начинать постепенно, в малых дозах и с подробным объяснением. При первом эпизоде шизофрении предпочтительно вначале применять антипсихотики второго поколения (АВП) (в качестве альтернативы – антипсихотики первого поколения (АПП) в дозах, соответствующих нижней границе диапазона стандартных доз). Эта рекомендация основывается главным образом на лучшей переносимости и меньшем риске развития поздней дискинезии при применении атипичных антипсихотиков. Пока не проявится антипсихотическое действие для ослабления связанного с психозом стресса, бессонницы и нарушений поведения, большое значение имеет умелый сестринский уход, безопасная и дружелюбная обстановка и регулярное применение щадящих доз бензодиазепинов.

Наиболее распространёнными факторами, вносящими вклад в рецидив симптомов, являются несоблюдение приёма большим нейролептиков, злоупотребление психоактивными веществами и жизненные стрессы, хотя рецидив нередко наблюдается и при естественном течении заболевания, несмотря на продолжающееся лечение. При подозрении на несоблюдение назначенного лечения рекомендуется определить причину этого и учитывать её в плане терапии. Медикаментозную терапию рекомендуется начинать незамедлительно, так как острый психоз сопровождается эмоциональным стрессом и высоким риском опасного поведения. Учитывая преимущества АВП, они в целом представляются предпочтительными, хотя все нейролептики могут применяться для лечения острого психоза. Выбор нейролептика определяется терапевтическими и побочными эффектами ранее применявшихся препаратов, предполагаемым путём введения, предпочтением больным того или иного лекарства, сопутствующими заболеваниями и возможным взаимодействием с другими применяемыми препаратами. Дозу нейролептика можно повышать до целевой терапевтической (например, для АПП – до эквивалента 300–1000 мг хлорпромазина) так быстро, как это позволяет переносимость, и под контролем клинического состояния больного. При применении АПП рекомендуется придерживаться минимальных доз для снижения риска развития экстрапирамидных побочных эффектов. Быстрое повышение дозы и применение доз выше эквивалента 1000 мг хлорпромазина не оказывает более выраженного терапевтического эффекта, но чаще сопровождается побочными эффектами. Имеются данные о том, что для экстренного лечения больных в состоянии сильного возбуждения наиболее эффективна комбинация с бензодиазепиновыми препаратами.

При обследовании больных с *резистентной к терапии шизофренией* или частичным эффектом лечения следует обратить внимание на сохраняющиеся позитивные и негативные симптомы, нарушение когнитивных функций, необычное поведение, аффективные симптомы, нарушение речи и социальных функций и ухудшение качества жизни. Следует точно определить симптомы, на которые направлено лечение, и важно тщательно оценить недостаточность воздействия на них после применения в течение 6–8 недель рекомендуемых доз, по крайней мере, двух нейролептиков, один из которых должен быть атипичным. Следует проверить соблюдение больным назначенного лечения, если необходимо – то путём измерения концентрации лекарственного препарата в плазме крови. Для больных с чётко установленной терапевтически резистентной шизофренией препаратом выбора является клозапин благодаря его высокой эффективности при этом состоянии. При отсутствии позитивной динамики целевых симптомов в качестве альтернативы можно применять другие АВП, средства для усиления их

эффективности (антидепрессанты, стабилизаторы настроения), комбинации нейролептиков (данные о применении рисперидона и сульпирида в комбинации с клозапином ограничены) и в качестве последнего средства – электросудорожную терапию (ЭСТ).

У больных с признаками *кататонии* ЭСТ можно проводить раньше, в случае если бензодиазепиновые препараты оказались недостаточно эффективными.

При терапии обусловленных эндогенным процессом «первичных» дефицитарных расстройств необходимо не упускать из вида вероятность формирования «вторичных» негативных симптомов, обусловленных непрореагированными причинами. В этих случаях нейролептики применяют, например, для купирования первичных позитивных симптомов, антидепрессанты – при депрессии, анксиолитики – при тревожных состояниях, а средства лечения паркинсонизма, снижение дозы нейролептиков или переход на АВП – при экстрапирамидных побочных эффектах. При первичных негативных симптомах рекомендуется применять АВП. Наибольшее количество доказательств имеется в отношении амисульпирида, хотя более высокая эффективность этого препарата чётко не подтверждена.

Больным с сопутствующим злоупотреблением психоактивными веществами рекомендуется проводить всестороннее комплексное лечение, причём один и тот же врач (или группа врачей) должен осуществлять лечение обоих состояний.

Имеется небольшое количество данных об эффективности у таких больных АВП, особенно клозапина, рисперидона и оланзапина. Это может быть связано с уменьшением тяжести ЭПС и ослаблением лекарственной зависимости.

Симптомы депрессии, появляющиеся при остром психозе, обычно уменьшаются по мере редукции психоза. Имеются также данные, которые позволяют предположить, что симптомы депрессии ослабляются нейролептиками, и в сравнительных исследованиях показано, что АВП могут быть более эффективны, чем АПП. Антидепрессанты можно применять в дополнение к нейролептикам при наличии диагностических критериев депрессивного эпизода.

Имеются данные, позволяющие предположить, что антипсихотики как первого, так и второго поколений могут снижать суицидальный риск. В нескольких исследованиях показано, что клозапин наиболее стабильно снижает частоту самоубийств и редуцирует суицидальное поведение. Дополнительные методы лечения сопутствующих психических и соматических заболеваний также подробно рассматриваются в основном тексте настоящих Рекомендаций.

ШИЗОФРЕНИЯ

Введение

Шизофрения – это тяжёлое психическое расстройство (или группа расстройств), чаще всего манифестирующее в юношеском возрасте или период ранней зрелости. Несмотря на современные средства лечения, шизофрения всё ещё является тяжёлым бременем для больного и его родственников. В большинстве случаев уже в продромальной фазе наблюдается нарушение трудовых и социальных функций, которое характеризуется социальной самоизоляцией, потерей интереса или способности к учёбе и работе, нарушением личной гигиены или необычным поведением (Loebel et al., 1992; Hafner & an der Heiden, 2003).

Шизофрения проявляется разнообразными симптомами, причём эти симптомы могут сильно отличаться как у отдельных больных, так и у одного больного в разные периоды болезни. При систематическом наблюдении можно выделить позитивные и негативные симптомы (Andreasen, 1982; Crow, 1985).

Позитивные симптомы в широком смысле включают бред или бредовые мысли, галлюцинации, нарушение ассоциаций, кататонические симптомы, возбуждение, ощущение постороннего воздействия и подозрительность. Негативные симптомы определяют психическую дефицитарность – ограничение диапазона и интенсивности эмоциональных реакций, замедление мышления и речи и социальную самоизоляцию, сопровождающуюся нарушением целенаправленного поведения. Поэтому негативные симптомы можно определить как четыре «а» – аффективное уплощение, алогию, ангедонию и абулию. Третья категория – симптомы дезорганизации – включает нарушения речи, поведения и внимания.

Согласно действующим в настоящее время критериям диагностики (DSM-IV, МКБ-10), шизофрения является самостоятельным заболеванием. Диагноз шизофрении ставят после исключения органического поражения мозга и при наличии нескольких ключевых симптомов в течение месяца (или за меньший срок при успешном лечении) по критериям МКБ-10 или за период, по крайней мере, в 6 месяцев по критериям DSM-IV.

Критерии диагностики шизофрении и эпизода шизофрении следующие.

МКБ-10:

характерные симптомы:

1. Один или более месяцев, в течение которых значительную долю времени наблюдается один очень чёткий симптом или два менее чётких симптома:
 - Эхо – мысли, вкладывание и отнятие мыслей, открытость (транслирование) мыслей.
 - Бред овладения, влияния, воздействия или пассивности, чётко связанный с конкретными движениями тела или конечностей или с конкретными мыслями, действиями или ощущениями; бредовое восприятие.
 - Галлюцинаторные голоса, постоянно комментирующие поведение больного или обсуждающие больного между собой, или другие типы голосов, возникающих в какой-либо части тела.
 - Другие устойчивые бредовые идеи, которые не соответствуют культуральным традициям и совершенно невозможны, например иная религиозная или политическая ориентация или сверхчеловеческие возможности и способности (например, способность управлять погодой или разговаривать с жителями других миров).

или

2. По крайней мере два из следующих:
 - Постоянные галлюцинации любого типа, сопровождающиеся «плавающим» или полуформальным бредом без чёткого аффективного содержания или постоянными идеями переоценки, либо галлюцинации, появляющиеся каждый день в течение недель или месяцев.
 - Прерывание или смещение хода мыслей, приводящее к несогласованной или неадекватной речи или неологизмам.
 - Кататоническое поведение, например возбуждение, принятие фиксированных поз или восковая гибкость, негативизм, мутизм, ступор.
 - Негативные симптомы – выраженная апатия, скудость речи, сглаженность или неадекватность эмоциональных реакций, обычно приводящие к социальной самоизоляции и снижению социальной активности; эти явления не должны быть вызваны депрессией или приёмом антипсихотиков.

или

3. Выраженное постоянное изменение некоторых ас-

пектов поведения – потеря интереса, цели, смысла, погружение в себя, социальная самоизоляция.

Длительность: один симптом группы 1 или два симптома группы 2 – в течение одного месяца или симптомы группы 3 – более одного года (простая шизофрения).

DSM-IV:

А. Характерные симптомы: наличие двух или более из следующих симптомов в течение значительной доли времени за один месяц (или меньше при успешном лечении).

1. Бред.
2. Галлюцинации.
3. Дезорганизация речи (часто отклоняющаяся от темы или несогласованная).
4. Сильно дезорганизованное или кататоническое поведение.
5. Негативные симптомы – сглаженный аффект, алогия или абулия.

Примечание. Достаточно только одного симптома этой группы, если бред имеет необычный характер или если галлюцинации представляют собой голос, постоянно комментирующий поведение или мысли больного, или голоса, беседующие между собой.

Б. Социальная/профессиональная деятельность.

Значительную долю времени с момента появления симптомов одна или больше основных сфер деятельности – работа, межличностные отношения, самообслуживание – сильно снижены по сравнению с уровнем, существовавшим до заболевания (или, если оно развилось в детстве или подростковом возрасте, то неспособность достичь ожидаемого уровня в межличностных отношениях, учёбе, работе).

В. Нарушения постоянно наблюдаются, по крайней мере, 6 месяцев. Этот период должен включать, по крайней мере, один месяц (или меньше при успешном лечении) наличия симптомов, удовлетворяющих критерию А (т. е. симптомов острой фазы), и может включать симптомы продромальной фазы и остаточные симптомы. В продромальный период и после выхода из острой фазы нарушения могут проявляться только негативными симптомами или двумя и более симптомами, соответствующими критерию А, в ослабленной форме (например, необычные убеждения или ощущения, обманы восприятия).

Исключение: диагноз не ставят при наличии выраженных симптомов депрессии или мании, если только симптомы шизофрении не появились явно раньше, чем аффективное расстройство. Нарушение не должно быть связано с интоксикацией, зависимостью или абстинентным синдромом или выраженным органическим поражением мозга.

Г. Исключение шизоаффективных и аффективных расстройств: шизоаффективные и аффективные расстройства с непсихотическими чертами исключают либо вследствие удовлетворения критериям эпизодов депрессии, мании или смешанного состояния в момент развития симптомов острой фазы, либо если в период острой фазы их продолжительность была меньше чем активная и резидуальная фаза.

Д. Исключение воздействия веществ/соматического заболевания: нарушение не вызвано прямым физиологическим действием какого-либо вещества (например, наркотика или лекарства) или соматическим заболеванием.

Е. Связь с аутистическими нарушениями развития: при наличии в анамнезе аутистического расстройства

или другого нарушения развития диагноз шизофрении ставят только при наличии выраженного бреда или галлюцинаций в течение, по крайней мере, одного месяца (или менее при успешном лечении).

В зависимости от доминирующего типа симптомов, по критериям МКБ-10 и DSM-IV, выделяют следующие подтипы шизофрении:

- 1) гебефреническую, при которой доминирует уплощённость или неадекватность эмоциональных реакций;
- 2) кататоническую, которая характеризуется преобладанием собственно кататонических симптомов;
- 3) дезорганизованную, при которой доминируют нарушения речи и поведения;
- 4) параноидную, при которой наблюдаются в основном бред или слуховые галлюцинации;
- 5) недифференцированную, которая относится к неспецифической категории;
- 6) простую, называемую так из-за особенности течения, характеризуемого преобладанием негативных симптомов.

Подтипы шизофрении:

МКБ-10:

- F 20.0 Параноидная шизофрения
- F 20.1 Гебефреническая шизофрения
- F 20.2 Кататоническая шизофрения
- F 20.3 Недифференцированная шизофрения
- F 20.4 Постшизофреническая депрессия
- F 20.5 Остаточная шизофрения
- F 20.6 Простая шизофрения
- F 20.8 Другая шизофрения
- F 20.9 Шизофрения неуточнённая

DSM-IV:

- Шизофрения параноидная
- Шизофрения кататоническая
- Шизофрения дезорганизованная
- Шизофрения недифференцированная
- Шизофрения остаточная

Данные Рекомендации и содержащиеся в них положения сконцентрированы на лечении острой фазы и на проведении последующей долгосрочной терапии. Они призваны помочь врачам, больным и ухаживающим за ними лицам улучшить знания об имеющихся средствах лечения и могут быть полезны при выборе терапии, так как для каждого средства лечения указывается степень надёжности имеющихся данных в их пользу. В первой части Рекомендаций рассматриваются вопросы эпидемиологии, клинического течения и этиологии шизофрении, фармакологические свойства, классификация и побочные эффекты антипсихотиков и вспомогательных средств лечения, обследование до и в ходе лечения и лечение острой фазы заболевания.

Эпидемиология и клиническое течение шизофрении

Шизофрения – относительно распространённое заболевание. По методологическим причинам распространённость шизофрении в разных исследованиях колеблется, но в среднем она оценивается в один случай на 100 человек (1 %). Заболеваемость шизофренией в различных эпидемиологических исследованиях составляла 0,11–0,24 случая на 1000 человек (Jablensky et al., 1992), хотя эта величина зависела от используемых критериев. Среди мужчин и женщин заболеваемость почти одинакова, но женщины заболевают в среднем почти на 5 лет позже, чем мужчины (Hafner & an der Heiden, 2003).

В большинстве случаев появлению симптомов шизофрении, соответствующих диагностическим критериям, предшествует продромальный период, который

характеризуется ранними признаками деформации личности и социальной активности. Продромальный период длится в среднем 2–5 лет (Beiser et al., 1993; Hafner et al., 1993), и часто он остается невыявленным и нелеченым, и поэтому его называют «периодом нелеченого заболевания». Продромальная фаза заканчивается с развитием острой фазы, проявляющейся характерными позитивными симптомами – галлюцинациями, бредом и нарушениями поведения. В большинстве промышленно развитых стран адекватное лечение начинается только через один-два года (Johnstone et al., 1986; Hafner et al., 1993). Этап болезни от момента первого появления симптомов психоза до начала лечения называют «периодом нелеченого психоза» (McGlashan & Johanessen, 1996). Несвоевременно начатое лечение приводит к более медленному и менее полному восстановлению больного (Loebel et al., 1992) и сопровождается повышенным риском рецидива в последующие два года (Johnstone et al., 1996). Острая фаза соответствует выраженным симптомам психоза. После редукции позитивных симптомов в ряде случаев остаются негативные симптомы, сходные с симптомами продромальной фазы.

Клиническое течение шизофрении может сильно различаться. В фазе стабилизации (становления ремиссии) и восстановления симптомы психоза ослабевают. Период стабилизации длится примерно 6 месяцев и сопровождается наступлением фазы стабильного состояния: негативные симптомы и сохраняющиеся остаточные позитивные симптомы малоизменчивы. У 20–30 % больных после первого эпизода не обнаруживается никаких выраженных симптомов (Hafner & an der Heiden, 2003). Стабильная фаза может прерываться эксацербациями, требующими дополнительного лечения. Неоднократные обследования больных шизофренией показали существенные нарушения познавательных функций в первые 4–5 лет заболевания, а после этого выраженного ухудшения когнитивного функционирования не происходило (Hoff et al., 1999). Рецидив, требующий повторной госпитализации, в первые два года стандартной терапии развивается примерно у половины больных, а в первые 5 лет – у 80 % (Robinson et al., 1999); примерно 10–25 % больных повторные госпитализации не требуются (Fenton et al., 1987; Hegarty et al., 1994). Развитию рецидива часто предшествует появление продромальных признаков, которые обычно представляют собой симптомы, сопровождающиеся эмоциональной неустойчивостью и субпсихотической симптоматикой, наблюдающиеся в течение 4–12 недель (Birchwood et al., 1989; Gaebel et al., 1993). Имеется ряд данных о том, что у некоторых больных в ходе заболевания негативные расстройства углубляются (McGlashan & Fenton, 1993; Moller et al., 2002). С лучшим прогнозом в среднем связаны такие факторы, как:

- поздний возраст начала заболевания;
- женский пол;
- наличие супруга или супруги;
- общительный характер до заболевания;
- хорошая адаптация и социальная активность до заболевания;
- высокий коэффициент интеллекта;
- психогенная причина развития заболевания;
- острое развитие психотического эпизода;
- преимущественно аффективные или позитивные симптомы и отсутствие дезорганизации мышления и негативных симптомов в начале заболевания;
- небольшое количество обострений;
- чередование обострений и ремиссий;
- отсутствие шизофрении у родственников;
- низкий уровень эмоциональной экспрессивности у родственников (Hegarty et al., 1994; Davidson &

McGlashan, 1997; Bottlender et al., 2000, 2002, 2003; Hafner & an der Heiden, 2003).

У больных шизофренией часто имеются сопутствующие соматические и другие психические расстройства. Помимо повышенного риска самоубийства, причинами высокой смертности таких больных являются сердечно-сосудистые, респираторные и инфекционные заболевания, несчастные случаи и травмы (Brown et al., 2000). Одним из наиболее распространённых сопутствующих расстройств является злоупотребление психоактивными веществами, наблюдающееся у 15–71 % больных (Soyka et al., 1993; Kovasznay et al., 1997; Bersani et al., 2002). Факторы, влияющие на риск злоупотребления психоактивными веществами, обусловлены бывшим и нынешним социальным окружением больного и преморбидными личностными особенностями (Arndt et al., 1992). Коморбидные нарушения могут утяжелить течение и осложнить лечение шизофрении (Linszen et al., 1994).

Этиология

Шизофрения – это заболевание сложной этиологии. Предпринимались попытки исследовать роль различных биологических факторов, например генетических и биохимических маркеров, а также слабых изменений морфологии мозга. В соответствии с гипотезой нейронального развития, шизофрения является результатом нарушения развития мозга в пре- и перинатальном периоде, но конкретный характер раннего повреждения или патологического развития мозга окончательно не установлен и не ясен (см. обзор Marenco & Weinberger, 2000). Генетические факторы объясняют риск развития шизофрении лишь в половине случаев, а пре- и постнатальные осложнения, возможно, облегчают возникновение болезни в 1–2 % случаев (Gottesman & Bertelsen, 1989). Поэтому предпочтительной гипотезой развития заболевания является модель «предрасположенность – стресс – адаптация» (Nuechterlein & Dawson, 1984), которая предполагает, что предрасположенность приводит к развитию симптомов при наличии внешнего стресса и при недостаточности механизмов адаптации. Предрасположенность, обусловленная действием биологических/генетических факторов, сочетается с предрасположенностью, обусловленной комплексом соматических, психических особенностей и факторов окружающей среды. Биологическая антипсихотическая терапия сфокусирована в основном на «дофаминовой гипотезе», согласно которой усиленная секреция или повышенная чувствительность к дофамину в определённой области мозга (мезолимбической системе) приводит к гипербуждению и появлению позитивных симптомов, а дефицит активности дофамина в переднем мозге сопровождается негативными симптомами (см. обзор Sedvall & Farde, 1995). Эта теория подтверждается положительными результатами лечения психотических расстройств препаратами, блокирующими D₂-рецепторы мезолимбической системы. Помимо дофамина, в патофизиологии шизофрении, по-видимому, участвуют и другие нейромедиаторы, в частности серотонин и глутамат. Предполагается, что блокада серотониновых 5HT_{2A}-рецепторов и преимущественная блокада отдельных подтипов дофаминовых рецепторов может служить моделью механизма влияния атипичных антипсихотиков (API) на негативные симптомы (Moller, 2003).

Обследование до и во время лечения

Следует регулярно проводить полное обследование здоровья больного в период лечения, включая оценку социальной активности и качества жизни. Каждого больного необходимо обследовать до начала лечения,

включая сбор полного психиатрического и медицинского анамнеза. Для исключения соматических заболеваний, вызывающих развитие симптомов психоза, рекомендуется оценить физическое и психическое состояние, включая неврологические функции. Следует провести основные лабораторные анализы, в т. ч. полный клинический анализ крови, уровень электролитов, липидов и глюкозы в плазме крови, показатели функций печени, почек и щитовидной железы, а также, при необходимости, скрининг ВИЧ, гепатита и сифилиса. Обычно также проводят анализ мочи для выявления недавнего приёма психоактивных веществ. Помимо помощи в обосновании применения психотропных препаратов, эти анализы позволяют выявить сходные с шизофренией заболевания, а также сопутствующие расстройства, требующие изменения плана лечения. Может быть полезно измерить концентрацию нейролептиков в плазме крови для определения того, принимал больной эти лекарства или нет. Следует рассмотреть необходимость оценки и других медицинских потребностей больного (например, измерения уровня β-хорионического гонадотропина человека у женщин детородного возраста). Магнитно-резонансную томографию (МРТ) или компьютерную томографию (КТ) мозга и ЭЭГ следует провести больным с первым эпизодом заболевания, а также в случаях с неясной клинической картиной нарушения показателей обычных анализов. У больных с заболеваниями сердца следует тщательно контролировать появление патологии на ЭКГ, так как нейролептики могут оказывать кардиотоксическое действие. Наличие таких заболеваний влияет на выбор средств лечения. Нейропсихологические тесты в целом не очень полезны для установления диагноза острой шизофрении, но они полезны после стабилизации состояния для оценки степени нарушения познавательных функций, которые могут влиять на план лечения. Такие тесты также могут проводиться в особых случаях (например, до и после ЭСТ).

Следует уделять особое внимание выявлению суицидальных мыслей, намерений и планов, а также императивных галлюцинаций. При любом подозрении на намерение больного совершить самоубийство следует принять меры предосторожности, так как наличие суицидальных мыслей у больных шизофренией является основным фактором прогноза последующей попытки самоубийства (Meltzer et al., 2003). Также необходимо определять степень риска деструктивного поведения (Buckley et al., 2003).

Экономические последствия, здравоохранение и проблема стигматизации

Шизофрения является тяжёлым бременем для больного и его родственников и ухудшает качество жизни, особенно из-за хронического нарушения функций. Согласно оценкам, в мировом масштабе заболевание шизофренией входит в число 30 ведущих причин развития недееспособности (Murray & Lopez, 1997). От 4 до 15 % больных шизофренией совершают самоубийство, а смертность среди этих больных примерно на 50 % выше, чем среди населения в целом (Brown et al., 2000). Суммарные затраты на лечение взрослых больных шизофренией составляют 5–6 % затрат национальной службы здравоохранения Великобритании на лечение всех госпитализированных больных (Knapp, 1997). В США шизофрения обуславливает 2,5 % ежегодных затрат на здравоохранение (Rupp & Keith, 1993). Более 65 % больных шизофренией после второго эпизода психоза остаются безработными, и это вносит вклад в высокие так называемые непрямые потери (Guest & Cookson, 1999). Больные шизофренией подвергаются стигматизации, и одной из задач служб помощи больным и органи-

заций здравоохранения является проведение программ против стигматизации таких больных (Gaebel & Vaumann, 2003). Для ослабления последствий шизофрении одной из главных задач является определение успешных стратегий лечения, основанных на междисциплинарном подходе.

Цель и целевая аудитория Рекомендаций WFSBP

Данные Рекомендации предназначены для применения в клинической практике всеми врачами, проводящими обследование, диагностику и лечение больных шизофренией. Поэтому в них приводятся современные данные о различных аспектах шизофрении, особенностях её лечения. Целью Рекомендаций является повышение уровня стандартов лечения, уменьшение степени разброса качества лечения и помощь врачам в принятии клинических решений. Хотя на основании имеющихся данных в этих рекомендациях указываются предпочтительные средства терапии, выбор методов обследования и лечения остаётся за лечащим врачом. В данных Рекомендациях в основном рассматриваются медикаментозные средства терапии взрослых больных и даются рекомендации в отношении них. Конкретной задачей Рекомендаций является оценка роли и эффективности фармакологических препаратов при лечении шизофрении, а роль психотерапии и служб помощи больным рассматривается лишь кратко.

Рекомендации были разработаны путём согласования мнений членов рабочей группы WFSBP по лечению шизофрении, в которую входят 37 экспертов в этой области.

Методы поиска литературы и сбора данных

При разработке данных Рекомендаций были использованы следующие руководства, отчёты экспертов и другие источники информации:

1. Американская психиатрическая ассоциация. Практическое руководство по лечению больных шизофренией (APA, 1997) и его 2-е издание от 2004 г.
2. Немецкое общество психиатрии, психотерапии и неврологии. Руководство по психиатрии и психотерапии: шизофрения (DGPPN, 1998); Рекомендации по профилактике рецидивов шизофрении с помощью нейролептиков (Kissling, 1991).
3. Национальный институт клинической экспертизы Великобритании. Основные средства лечения шизофрении (NICE, 2003) и Рекомендации по применению новых (атипичных) нейролептиков для лечения шизофрении (NICE, 2002).
4. Королевский колледж психиатров Австралии и Новой Зеландии. Практическое руководство по лечению шизофрении. Проект (RANZCP, 2003) и Резюме практических рекомендаций по лечению шизофрении (McGorry et al., 2003).
5. Шотландская междисциплинарная группа по составлению рекомендаций. Психосоциальные методы лечения шизофрении (SIGN, 1998).
6. Рабочая группа Всемирной психиатрической ассоциации. Полезность и польза нейролептиков второго поколения – новые данные (Sartorius et al., 2002).
7. Серия согласованных рекомендаций экспертов. Оптимизация фармакотерапии психических заболеваний (Kane et al., 2003).
8. Конференция клиники Mount Sinai по фармакотерапии шизофрении (Marder et al., 2002).
9. Техасский проект разработки алгоритма применения лекарств (TMAP). Алгоритмы лечения шизофрении (Miller et al., 1999).
10. От исследований – к практике: клинические рекомендации группы исследователей результатов лечения больных шизофренией (PORT) (Lehman et al., 1998).

11. Всемирная организация здравоохранения. Руководство ВОЗ по психиатрической помощи в учреждениях первой медицинской помощи (WHO, 2000).

12. Кохрановская библиотека. Перекрёстный анализ данных об эффективности различных средств и методов лечения шизофрении (выпуск 2004 г.).

13. Обзоры, перекрёстные анализы данных и рандомизированные клинические исследования средств лечения шизофрении, выявленные путём поиска в базе данных Medline (по состоянию на февраль 2004 г.) и собственный клинический опыт авторов и членов рабочей группы WFSBP по лечению шизофрении.

Классификация надёжности научных данных, лежащих в основе Рекомендаций

Информация, полученная в результате поиска литературы и сбора данных, была суммирована и классифицирована с учётом вероятности систематической ошибки (Shekelle, 1999). Стоимость лечения не учитывали, так как цена лекарств в разных странах сильно различается. Для каждого рекомендуемого препарата оценивали и обсуждали надёжность данных об эффективности, безопасности, переносимости и пригодности. Следует иметь в виду, что надёжность рекомендаций обусловлена уровнем эффективности и не обязательно – значимостью. Все рекомендации делили на 4 категории, связанные с надёжностью данных:

А: данная рекомендация хорошо подкрепляется результатами исследований. Данные получены, по крайней мере, в трёх довольно крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) с соответствующим (двойным слепым) контролем. По крайней мере одно из этих исследований должно быть хорошо спланировано и иметь плацебо-контроль.

В: данная рекомендация достаточно подкрепляется результатами исследований. Данные получены либо, по крайней мере, в двух довольно крупных рандомизированных исследованиях с двойным слепым контролем (это могут быть два исследования с активным контролем или одно исследование с активным контролем и одно исследование с плацебо-контролем), либо в одном достаточно крупном (с участием не менее 50 больных) рандомизированном исследовании с двойным слепым контролем (активным или плацебо) и, по крайней мере, в одном натуралистическом проспективном открытом исследовании.

С: данная рекомендация минимально подкрепляется результатами исследований. Данные получены либо, по крайней мере, в одном рандомизированном исследовании с двойным слепым активным контролем и одним проспективным открытым исследованием с участием не менее 10 больных, либо, по крайней мере, в двух проспективных открытых исследованиях с участием не менее 10 больных, включая описания серии случаев.

Д: данная рекомендация основана на мнении экспертов (авторов и членов рабочей группы WFSBP по лечению шизофрении), подкреплённом, по крайней мере, одним проспективным открытым исследованием или описанием серии случаев с участием не менее 10 больных.

Отсутствие подтверждений, полученных в соответствии с качественной клинической практикой (GCP): в данную категорию входят заявления, касающиеся общих процедур и принципов лечения и основанные на мнении экспертов.

ПОКАЗАНИЯ И ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ

Шизофрения – это очень неоднородное по течению и исходам заболевание, влияющее на многие аспекты жизни больного. Лечение большинства больных ши-

зофренией требует больших усилий и междисциплинарного подхода, необходимых для уменьшения частоты, длительности и тяжести рецидивов, снижения общей заболеваемости и смертности и повышения психосоциальной активности, независимости и качества жизни больных. Лечение шизофрении требует всесторонней клинической оценки состояния больного, понимания его потребностей и целей, конфликтов, защитных реакций, механизмов адаптации и внутренних ресурсов. Поэтому все, кто участвует в лечении, должны понимать биологические, межличностные, социальные и культурные факторы, оказывающие влияние на восстановление больного. Основной задачей врача должно быть вовлечение больного и его родственников в процесс лечения, сотрудничество с другими учреждениями здравоохранения, с непрофессиональными организациями и организациями взаимопомощи для обеспечения всесторонней поддержки больного. Другой важной задачей является адекватное использование ресурсов системы здравоохранения. После установления диагноза и оценки клинической и психосоциальной ситуации должен быть составлен и по возможности выполнен план лечения, включающий выбор способа и конкретных средств и условий лечения. Цели и стратегии терапии зависят от фазы и тяжести заболевания.

Основной целью лечения *острой фазы* (длящейся от нескольких недель до нескольких месяцев), ограничивающейся периодом острого психотического состояния, является установление отношения сотрудничества с больным и его семьёй, предотвращение нанесения вреда, контроль нарушений поведения, ослабление тяжести психоза и связанных с ним симптомов (например, возбуждения, агрессии, негативных и аффективных симптомов), выявление и устранение факторов, приведших к развитию острого психоза, и обеспечение скорейшего возвращения больного к возможно наилучшему состоянию. Больной может попасть к психиатру в состоянии острого психоза, в котором он опасен для себя и окружающих. В этих условиях может оказаться невозможным проведение адекватного обследования. Учитывая относительную безопасность большинства нейролептиков, психиатр вправе начать соответствующее лечение даже в тех странах, где лечение без согласия больного может проводиться только по решению суда, а необходимое разрешение получить по мере возможности.

В *фазе стабилизации* (обычно длящейся 3–6 месяцев) целью лечения является ослабление стресса и поддержка больного для снижения риска рецидива, улучшение социальной адаптации, дальнейшее купирование психотической симптоматики, упрочение ремиссии и стимуляция процесса восстановления. Если у больного наблюдалось улучшение при определённом лечении, то это лечение рекомендуется продолжать, по крайней мере, 6 месяцев (APA, 2004). Важно также контролировать побочные эффекты, появившиеся со времени лечения острой фазы, и соответствующим образом корректировать терапию для ослабления неблагоприятных побочных явлений, которые могут привести к нарушению соблюдения больными назначенной схемы лечения и рецидиву.

Целью лечения в *фазе ремиссии*, в так называемой стабильной фазе, длящейся месяцы или годы, является сохранение устойчивости ремиссии или контроль симптомов, а также поддержание социального функционирования и качества жизни больного, эффективное купирование появляющихся симптомов или рецидива и неблагоприятных побочных эффектов терапии. Для профилактики рецидивов и улучшения результатов лечения большинству больных шизофренией в «стабильной фазе» рекомендуется в дополнение к медикаментозной терапии проводить психосоциальную

коррекцию. Основной задачей фармакотерапии в стабильной фазе является профилактика рецидива и поддержание достаточно устойчивого состояния, чтобы больной мог вести как можно более нормальную жизнь (поддерживающая терапия и профилактика рецидива).

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ФАЗЫ ШИЗОФРЕНИИ

Конкретными задачами лечения острой фазы шизофрении являются предотвращение деструктивного поведения, купирование психотической симптоматики, как можно более быстрое возвращение больного к наилучшему возможному уровню функционирования, установление сотрудничества с больным и его семьёй, составление кратко- и долгосрочных планов лечения, установление связей больного с общественными службами поддержки (APA, 2004). Независимо от плана лечения важно как можно раньше добиться сотрудничества с больным и установить с ним доверительные отношения (NICE, 2002). Психосоциальная терапия на этой стадии направлена на ослабление/устранение возбуждающих или стрессогенных связей, обстановки или жизненных событий, уменьшение настороженности с помощью простых, чётких и направленных бесед, структурированной и предсказуемой обстановки, низких требований и терпимого, поддерживающего отношения со стороны психиатра и других медработников (DGPPN, 1998; APA, 2004). Больного следует проинформировать о природе и лечении заболевания, в т. ч. о положительных и отрицательных (побочных) эффектах лечения, в такой форме, в которой он сможет воспринять эту информацию (NICE, 2002). Психиатр должен понимать, что согласие на лечение и восприятие информации о нём зависит от состояния познавательных функций и степени критичности больного к своему заболеванию, а также от усилий, прилагаемых врачом для вовлечения больного и его семьи в процесс лечения (APA, 2004). Госпитализация осуществляется в тех случаях, когда существует серьёзная опасность нанесения больным вреда себе или окружающим, при неспособности больного к самообслуживанию, необходимости в постоянном наблюдении или при наличии соматических или психических состояний, делающих амбулаторное лечение неэффективным или небезопасным. Если больной отказывается ложиться в клинику, то его можно госпитализировать без его согласия в соответствии с местным законодательством. Если больному в острый период болезни формально не требуется госпитализация, то следует рассмотреть альтернативные условия лечения, например в дневном стационаре, на дому, в центрах семейных консультаций, центрах по преодолению кризисов, центрах адаптации (APA, 2004). В острой фазе основное внимание уделяется медикаментозной терапии, поэтому следует начать применять нейролептики как необходимый компонент всеобъемлющего комплекса лечения, удовлетворяющего клиническим, эмоциональным и социальным потребностям больного. Лечащий врач и другие ключевые медработники должны постоянно контролировать как терапевтический эффект, так и переносимость препарата. Такой контроль особенно важен при переводе больного с одного препарата на другой (NICE, 2002).

Нейролептики

Нейролептики являются основой лечения шизофрении уже примерно 50 лет. С точки зрения химической структуры они представляют собой разнородную группу веществ (фенотиазины, тioxсантены, бутирофеноны, дифенилбутилпиперидины, бензамиды, бензизоксазолы, дибензепины). Они применяют-

ся для лечения острой фазы, для долгосрочной поддерживающей терапии и для профилактики рецидива шизофрении.

Классификация и эффективность

Традиционные нейролептики или антипсихотики первого поколения (АПП) делятся на высоко- и низкоактивные препараты. Эффективная доза АПП тесно связана со сродством препарата к дофаминовым (особенно D₂) рецепторам и со способностью вызывать экстрапирамидные побочные эффекты (Creese et al., 1976). Высокоактивные нейролептики по сравнению с низкоактивными обладают более высоким сродством к D₂-рецепторам, и их доза, эффективная для лечения симптомов психоза (бред, галлюцинаций), значительно ниже, чем у низкоактивных препаратов: 100 мг низкоактивного нейролептика хлорпромазина оказывают такой же эффект, как 2 мг высокоактивного нейролептика галоперидола. Дозовая эквивалентность терапевтических эффектов не соответствует эквивалентности переносимости этих доз, и её следует рассматривать скорее как общий принцип, чем как конкретную клиническую рекомендацию. Побочные эффекты высокоактивных препаратов (например, экстрапирамидные симптомы) легче устраняются, чем седативный эффект и ортостатическая гипотония, связанные с применением низкоактивных препаратов. Поэтому при применении низкоактивных препаратов часто бывает трудно достичь терапевтически эффективных доз.

После того как было обнаружено, что клозапин является эффективным нейролептиком и не вызывает катаlepsии и апоморфинового антагонизма, он был выделен в новый класс «атипичных» антипсихотиков. Поскольку многие нейролептики занимают промежуточное положение между обычными и атипичными препаратами, для описания этой новой группы препаратов лучше подходит термин «антипсихотики второго поколения (АВП)», объединяющий новые препараты, которые по сравнению с традиционными нейролептиками в терапевтическом диапазоне доз вызывают значительно меньше экстрапирамидных симптомов (Fleischhacker, 2002).

Антипсихотики первого поколения

Исследования, показавшие эффективность АПП (например, фенотиазина) для ослабления симптомов психоза в острый период шизофрении, в основном были проведены в 1960–1970-х гг. В них один или больше нейролептиков сравнивались с плацебо или с седативными средствами. Почти во всех этих исследованиях нейролептики оказались более эффективны для лечения шизофрении (NIH Psychopharmacology Service Center Collaborative Study Group, 1964). В обзоре более 100 исследований сделан вывод о том, что в подавляющем большинстве исследований с двойным слепым контролем АПП были более эффективны, чем плацебо, и, за исключением мепазина и промазина, все они были одинаково эффективны, хотя препараты различались по эффективным дозам, активности и побочным эффектам (Davis et al. 1989). Превосходство АПП перед плацебо подтверждено и в других обзорах, в которых оценивались рандомизированные исследования с двойным слепым контролем (Baldessarini et al., 1990; Kane & Marder, 1993; Dixon et al., 1995). В Кохрановском обзоре и в обзоре NICE, в котором рассматривались хорошо спланированные РКИ, показана одинаковая эффективность хлорпромазина (Thornley et al., 2004), флупентиксола (Center for Outcomes Research and Effectiveness, Systematic Review Flupentixol, 2002), флуфеназина (Center for Outcomes Research and Effectiveness, Systematic Review Fluphenazine, 2002), перазина (Leucht

& Hartung, 2004b), перфеназина (Center for Outcomes Research and Effectiveness, Systematic Review Perphenazine, 2002), пимозид (Sultana & McMonagle, 2004), сульпирида (Soares et al., 2004), тиоридазина (Sultana et al., 2004), трифлуоперазина (Marques et al., 2004) и циклопентиксолацетата (Fenton et al., 2004), но не бенперидола (Leucht & Hartung, 2004a). Хлорпромазин, тиоридазин и трифлуоперазин были более эффективны, чем плацебо, а пимозид и сульпирид чуть более эффективны. Кроме того, АПП (фенотиазины) были более эффективны, чем плацебо, при долгосрочном применении для ослабления симптомов психоза и профилактики рецидива (Davis, 1975).

Высокоактивные антипсихотики первого поколения имеют высокий риск развития экстрапирамидных побочных эффектов, умеренный риск седативного действия и низкий риск развития ортостатической гипотонии, тахикардии, холинолитических и адренолитических эффектов.

Обзор клинических эффектов галоперидола (как примера высокоактивных АПП) при лечении шизофрении показал его более высокую кратко- и долгосрочную антипсихотическую активность по сравнению с плацебо, но также и более высокий риск развития двигательных нарушений (Joy et al., 2004) (уровень надёжности А).

Низкоактивные антипсихотики первого поколения имеют меньший риск развития экстрапирамидных побочных эффектов, но высокий риск седативного действия, ортостатической гипотонии, тахикардии, холинолитических и адренолитических эффектов. Из-за седативного действия и возможной ортостатической гипотонии дозу препаратов следует повышать осторожно. Обзор особенностей действия хлорпромазина (как примера низкоактивных АПП) подтвердил его несколько более высокую эффективность по сравнению с плацебо по показателям исхода заболевания и сравнительно большее число побочных эффектов типа седативного действия (Thornley et al., 2004) (уровень надёжности А).

Антипсихотики второго поколения

Хотя АПП имели впечатляющую эффективность в отношении воздействия на позитивные симптомы и снижения риска рецидива, оставались нерешёнными проблемы негативных и когнитивных нарушений, а также низкого уровня социального функционирования и качества жизни. Основной причиной сохранения этих проблем являлось то, что АПП вызывали побочные явления, особенно ЭПС и дисфорические реакции, которые ухудшали переносимость и соблюдение лечения больными. Эти факты стимулировали разработку антипсихотиков второго поколения (АВП), наиболее важным преимуществом которых является меньшая способность вызывать ЭПС, особенно позднюю дискинезию. Кроме того, АВП более эффективно воздействуют на негативные симптомы, нарушения когнитивных функций и симптомы депрессии, что часто определяют как более широкий спектр клинических эффектов (Moller et al., 2000a,b). Применение АВП сопровождается некоторым риском нарушения углеводного обмена, метаболизма липидов и увеличения массы тела. Эти побочные явления наблюдались и при применении некоторых традиционных нейролептиков, но в случае АВП они могут быть более выражены. На момент составления данных Рекомендаций в большинстве европейских стран, в США и Австралии имелись следующие АВП: *амисульприд*, *арипипразол*, *зипрасидон*, *зотепин*, *кветиапин*, *клозапин*, *оланзапин* и *рисперидон*. Эти препараты существуют в разных лекарственных формах, но все они выпускаются в капсулах или таблетках для приёма внутрь. Амисульприд и рисперидон также выпуска-

ются в виде растворов для приёма внутрь, оланзапин и рисперидон – в виде быстрорастворимых таблеток, оланзапин и ziprasidon – в виде растворов для внутримышечных инъекций, а рисперидон – в виде длительно действующего инъекционного препарата.

В перекрёстном анализе эффективности АВП по сравнению с плацебо, в который были включены три РКИ рисперидона, два РКИ оланзапина и четыре РКИ кветиапина, отношение эффективности плацебо и АВП по дискретным показателям составило примерно 0,67, а по непрерывным показателям – более 0,82. Авторы сделали вывод о статистически достоверном превосходстве терапевтических доз АВП перед плацебо (Woods et al., 2001). Частота эффекта плацебо в разных исследованиях колебалась от 8 до 58 %; такой разброс частично объясняется различием определений эффекта. Кроме того, в этом обзоре сделано предположение о том, что ziprasidon, который на момент составления обзора ещё не применялся, тоже превосходит плацебо, как и другие указанные АВП.

Сравнение эффективности АПП и АВП

До сих пор продолжают споры о том, насколько АВП в целом более эффективны, чем АПП, при лечении шизофрении. В недавно проведённом мета-анализе приведены основные аспекты рандомизированных контролируемых исследований (Sartorius et al., 2002). В систематическом обзоре с применением регрессивного мета-анализа РКИ по сравнению с АПП и АВП обнаружено значительное расхождение результатов, которое частично объясняется применявшимися дозами АПП. В дозах, эквивалентных 12 мг/сут галоперидола, атипичные антипсихотики не имели преимуществ по показателям эффективности и общей переносимости, но реже вызывали экстрапирамидные побочные эффекты (Geddes et al., 2000). В мета-анализе результатов сравнительных РКИ эффективности разных АВП или АПП и АВП показано, что клозапин, амисульприд, рисперидон и оланзапин более эффективны, чем АПП, зотепин лишь слегка более эффективен, а другие АВП не имели чёткого превосходства (Davis et al., 2003). При прямом сравнении амисульприда, рисперидона и оланзапина никакого различия их эффективности не обнаружено. Результат не зависел от дозы галоперидола (и доз других АПП, пересчитанных в эквивалент галоперидола). В обзоре исследований эффективности и переносимости оланзапина, рисперидона, кветиапина и сертиндола выявлено пре-

восходство этих препаратов над плацебо (Leucht et al., 1999). При этом кветиапин и сертиндол были столь же эффективны, как галоперидол, а оланзапин и рисперидон были несколько более эффективны при лечении общих симптомов шизофрении. Кроме того, оланзапин и рисперидон несколько более эффективно ослабляли негативные симптомы. Все АВП по сравнению с галоперидолом реже вызывали ЭПС, которые оценивали по потребности больных в средствах лечения паркинсонизма. Мета-анализ всех РКИ, в которых проводилось сравнение АВП и низкоактивных АПП (столь же или менее активных, чем хлорпромазин), показал несколько более высокую эффективность АВП, причём этот результат не зависел от дозы препарата сравнения (Leucht et al., 2003). Кроме того, обнаружено, что низкоактивные АПП в дозах, меньших чем 600 мг хлорпромазинового эквивалента, могут вызывать ЭПС не чаще, чем АВП.

Антипсихотики предпочтительно применять путём монотерапии в минимально эффективных дозах. Для каждого больного на основании клинических данных нужно определить оптимальную дозу. Рекомендуемые дозы нейролептиков, часто применяемых для лечения острой фазы шизофрении, перечислены в табл. 1.

Фармакокинетика и фармакогенетика

АПП можно применять перорально, внутривенно и внутримышечно в виде короткодействующих или длительнодействующих инъекционных препаратов. После внутримышечного введения короткодействующих препаратов максимальная концентрация в плазме крови достигается через 30–60 минут, а после приёма внутрь – через два-три часа (Dahl, 1990). В результате успокаивающее действие АПП достигается быстрее при парентеральном введении. Однако этот эффект нужно отличать от антипсихотического действия, для проявления которого может потребоваться несколько дней или недель. Растворы для перорального применения обычно лучше и быстрее всасываются, чем капсулы или таблетки, и при их приёме максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно в то же время, что и при внутримышечном введении. Фенотиазины являются активными ингибиторами изофермента CYP 2D6 цитохрома P450 и могут нарушать метаболизм препаратов, разрушаемых этим изоферментом. Зуклопентиксол метаболизируется CYP 2D6, а галоперидол – CYP 2D6, 1A4 и 3A4.

Таблица 1. Рекомендуемые (пероральные) дозы некоторых антипсихотиков при лечении острой фазы шизофрении

Нейролептик	Начальная доза, мг/сут	Распределение суточной дозы, кол-во приёмов в день	Целевая доза при первом эпизоде, мг/сут	Целевая доза при последующих эпизодах, мг/сут	Максимальная доза, мг/сут ¹
АВП:					
• амисульприд	200	(1)–2	100–300	400–800	1200
• арипипразол	(10)–15	1	15–(30)	15–30	30
• ziprasidon	40	2	40–80	80–160	160
• зотепин	25–50	2–(4)	50–150	100–250	450
• кветиапин	50	2	300–600	400–750	750
• клозапин ²	25	2–(4)	100–250	200–450	900
• оланзапин	5–10	1	5–15	5–20	20
• рисперидон	2	1–2	1–4	3–6–(10)	16
АПП:					
• галоперидол	1–10	(1)–2	1–4	3–15	100
• зуклопентиксол	2–50	1–3	2–10	25–50	75
• перазин	50–150	1–2	100–300	200–600	1000
• перфеназин	4–24	1–3	6–36	12–42	56
• пимозид	1–4	2	1–4	2–12	16
• флупентиксол	2–10	1–3	2–10	10–20	60
• флуфеназин	0,4–10	2–3	2,4–10	10–20	20–(40)
• хлорпромазин	50–150	2–4	300–500	300–1000	1000

¹Максимальная доза, разрешённая во многих странах. В клинической практике дозы некоторых АВП могут быть выше.

²Клозапин при первом эпизоде обычно не применяют.

Таблица 2. Фармакокинетика некоторых антипсихотиков			
Препарат	C _{max} , ч	T _{1/2} , ч	Ферменты метаболизма ¹
АПП:			
• галоперидол	3–6	14–20	2D6, 3A4
• хлорпромазин	2–4	30	1A2, 2D6, 3A4
АВП:			
• амисульприд	1–3	12–20	?
• арипипразол	3–5	75–146 (94)	2D6, 3A4
• zipрасидон	3,8–5,2	3,2–10	3A4, (1A2, 2D6)
• зотепин	2,8–4,5	8–16	3A4, (1A2, 2D6)
• кветиапин	1,0–1,8	6,8	3A4
• клозапин	1,5–3,6	16–23	1A2, 3A4 (2C19, 2D6)
• оланзапин	5–8	21–54	1A2 (2C19, 2D6)
• рисперидон	0,8–1,4	3,6	2D6, (3A4)

¹В скобках указаны дополнительные ферменты метаболизма (Burns, 2001, с изм.).

АВП имеют такую же фармакокинетическую, как и АПП. АВП быстро и полностью всасываются после перорального приёма, но часто подвергаются активному метаболизму при первом проходе через печень (Burns, 2001). Время достижения максимальной концентрации в плазме крови колеблется от одного до 10 часов. Атипичные препараты высоколипофильны, активно связываются с белками плазмы крови и имеют тенденцию к накоплению в мозге и других тканях. АВП в значительной степени метаболизируются в печени, преимущественно ферментами системы цитохрома P450. АВП лишь слабо тормозят активность этих ферментов *in vitro* и поэтому в терапевтических концентрациях вряд ли влияют на выведение совместно применяемых препаратов (Spina et al., 2003). Из-за больших индивидуальных различий в метаболизме и наличии трудно выявляемых активных метаболитов клинический эффект часто плохо коррелирует с введённой дозой и концентрацией препарата в плазме крови (Burns, 2001).

При применении АПП и АВП может наблюдаться ряд клинически значимых лекарственных взаимодействий (APA, 2004). Приём препаратов, тормозящих активность ферментов цитохрома P450 (например, гетероциклические антидепрессанты, некоторые β-блокаторы, циметидин, кофеин, эритромицин, флувоксамин, флуоксетин, пароксетин, сертралин), может приводить к значительному повышению концентрации антипсихотиков в плазме крови и к усилению таких побочных эффектов, как седативное действие, гипотония и ЭПС; активаторы этих ферментов (барбитураты, карбамазепин) могут значительно снижать концентрацию нейролептиков и их эффект. Начало или прекращение курения может изменять концентрацию клозапина.

Информация о фармакокинетике АВП суммирована в табл. 2 (Prior & Baker, 2003; Raggi et al., 2004).

Фармакогенетические аспекты в основном относятся к генетическим различиям активности ферментов цитохрома P450, обуславливающим различия метаболизма препаратов. В частности, активность CYP 2D6 может различаться в 1000 раз из-за существования более 70 генетических вариантов, определяющих сниженную, нормальную или повышенную активность этого фермента (Albers & Ozdemir, 2004). Изофермент 2D6 неактивен или отсутствует у 5–8 % людей европейского происхождения и у 1–5 % американцев африканской и азиатской расы (APA, 2004). У них концентрация антипсихотиков, метаболизируемых CYP 2D6 (например, рисперидона), может быть повышена, и эти препараты могут вызывать побочные эффекты даже в терапевтических дозах. Наоборот, у людей с очень быстрым метаболизмом (из-за наличия нескольких копий гена CYP 2D6) концент-

рация препарата может оказаться недостаточной, и они могут быть неправильно расценены как нечувствительные к лечению или не соблюдающие его.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Различие риска развития конкретных побочных эффектов нейролептиков часто можно предсказать исходя из особенностей рецепторного связывания препаратов. Некоторые побочные эффекты опосредуются взаимодействием с рецепторами в центральной нервной системе (например, экстрапирамидные побочные эффекты, гиперпролактинемия, седативное действие) или вне её (например, запор, гипотензия), а другие эффекты имеют неясный механизм (например, увеличение массы тела, гипергликемия). Общими побочными эффектами АПП и АВП являются неврологические расстройства (острые и хронические экстрапирамидные симптомы, злокачественный нейролептический синдром), седативное действие, сердечно-сосудистые эффекты (гипотензия, тахикардия, нарушения сердечной проводимости), холинолитические и адренолитические эффекты, увеличение массы тела, нарушения метаболизма глюкозы и липидов, нарушение сексуальных функций. Частота и интенсивность этих эффектов зависят от класса препаратов и от конкретного препарата и часто бывают дозозависимыми. Частота некоторых важных побочных эффектов АВП и галоперидола суммирована в табл. 3. В таблице 4 даются рекомендации по проведению обследования больных.

Неврологические побочные эффекты

Экстрапирамидные побочные эффекты делят на острые и хронические. Острые экстрапирамидные побочные эффекты – это признаки и симптомы, которые развиваются в первые дни и недели применения нейролептиков, дозозависимы и устраняются при снижении дозы или отмене препарата (Goetz & Klawans, 1981). Острая дистония обычно наблюдается при применении высокоактивных АПП, чаще у молодых мужчин, но также наблюдалась и при применении АВП, например рисперидона (Rupniak et al., 1986; Leucht et al., 1999). Нейролептический паркинсонизм наблюдается у 10–18 % (в зависимости от популяции и дозы) больных, получающих высокоактивные АПП (Bollini et al., 1994). При применении АПП средняя частота атаксии составляет 20–25 % (Braude et al., 1983; Grebb, 1995). Заболеваемость поздней дискинезией при применении традиционных нейролептиков составляет 4–8 % в год. Поздняя дискинезия может сохраняться и после отмены препаратов (Glazer, 2000). После 4 лет применения высокоактивных АПП поздняя дискинезия развилась примерно у 20 % больных, а среди пожилых больных её частота достигала 50 % (Fenton, 2000; Glazer, 2000; Jeste, 2000). Факторами риска являются пожилой возраст, женский пол, наличие лекарственного паркинсонизма, сахарного диабета, аффективных расстройств, а также высокие дозы и большой срок применения нейролептиков (Morgenshtern, 1993). АВП в терапевтическом диапазоне доз реже вызывают ЭПС и по сравнению с АПП несут значительно меньший риск развития поздней дискинезии (Leucht et al., 1999; Correll et al., 2004). Имеются данные о том, что ЭПС, вызываемые клозапином и, вероятно, кветиапином, не зависят от дозы препаратов (Buchanan et al., 1995; Cheer & Wagstaff, 2004).

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) характеризуется дистонией, ригидностью, лихорадкой, вегетативной нестабильностью, например тахикардией, делирием, миоглобинурией и повышением уровня креатинкиназы, количества лейкоцитов и активности печёночных ферментов. Распространённость ЗНС неизвестна; вероятно, он развивается ме-

Таблица 3. Некоторые побочные эффекты часто применяемых антипсихотиков

Побочный эффект	Антипсихотики							
	Галоперидол	Амисульприд	Клозапин	Оланзапин	Рисперидон	Кветиапин	Зипрасидон	Арипипразол
Акатизия/паркинсонизм	+++	0+	0	0+	0+	0+	0+	+
Тардивная дискинезия	+++	(+)	0	(+)	(+)	?	?	?
Судороги	+	0	++	0	0	0	0	(+)
Удлинение интервала QT	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+	0(?)
Нарушение метаболизма глюкозы	(+)	(+)	+++	+++	++	++	0	0
Нарушение метаболизма липидов	(+)	(+)	+++	+++	++	++	0	0
Запор	+	++	+++	++	++	+	0	0
Гипотония	++	0	(+)	(+)	++	++	+	+
Агранулоцитоз	0	0	+	0	0	0	0	0
Увеличение массы тела ¹	+	+	+++	+++	++	++	0+	+
Повышение уровня пролактина	+++	+++	0	(+)	++	(+)	(+)	0
Галакторея	++	++	0	0	++	0	0	0
Дисменорея/аменорея	++	++	0	0	++	(+)	0	0
Седативный эффект	+++	0-(+)	+++	+++	+	++	0-(+)	0
Злокачественный нейролептический синдром	(+)	?	(+)	(+)	(+)	(+)	?	(+)

Примечание. 0 — риска нет; (+) — иногда, может не отличаться от плацебо; + — редко (менее 1 %); ++ — иногда (менее 10 %); +++ — часто (> 10 %); ? — данные отсутствуют.

¹Увеличение массы тела за 6–10 недель: + — слабое (0–1,5 кг); ++ — умеренное (1,5–3 кг); +++ — сильное (более 3 кг).

Данные о частоте и тяжести побочных эффектов получены от компаний-производителей, FDA, из дополнительной литературы и других рекомендаций (APA, 2004).

нее чем у 1 % больных, получающих АПП (Adityan-
jee et al., 1999), а при применении АВП — ещё реже
(Caroff et al., 2000). Факторами риска развития ЗНС
являются острое возбуждение, молодой возраст, муж-
ской пол, наличие исходных неврологических рас-
стройств, соматических заболеваний, обезвоживание,
быстрое повышение дозы нейролептика, применение
высокоактивных препаратов, внутримышечный путь
введения (Pelonero et al., 1998).

Эпилептические судороги развиваются в среднем
у 0,5–0,9 % больных, получающих антипсихотики
(Devinsky et al., 1991); наибольшая частота (около
3 %) наблюдается при применении клозапина, и после
4 лет лечения судорожный синдром имеют при-
мерно 10 % больных (Devinsky et al., 1991; Buchanan
et al., 1995). Факторами риска развития являются на-
чальная доза клозапина и скорость её повышения
(Devinsky et al., 1991). Дозовая зависимость частоты
эпилептических судорог (7–17 %) также описана при
применении зотепина (Hori et al., 1992).

Когнитивные побочные эффекты и седация

Хотя антипсихотики могут улучшать познаватель-
ные функции у больных шизофренией, нарушения
памяти и других когнитивных функций иногда явля-
ются побочным эффектом самих препаратов, что свя-
зано с их холинолитическим действием и сопутству-
ющим применением холиноблокаторов, например би-
перидена. Лекарственно-индуцированные нарушения
познавательных функций чаще наблюдаются при
применении традиционных нейролептиков (Buchanan
et al., 1994; Keefe et al., 1999; Meltzer & McGurk, 1999;
Purdon et al., 2000; Harvey & Keefe, 2001; Bilder et al.,
2002; Green et al., 2002; Velligan et al., 2002).

Седативное действие — распространённый побоч-
ный эффект АПП и некоторых АВП, который может
быть связан с антагонистическим влиянием этих пре-
паратов на гистаминовые, адренергические и дофа-
миновые рецепторы (Kinon & Lieberman, 1996). Седативное действие чаще наблюдается при применении
низкоактивных традиционных нейролептиков и кло-
запина. Этот эффект наиболее выражен на начальных
стадиях лечения, так как у большинства больных в
дальнейшем наступает некоторая адаптация к нему.

Ожирение и увеличение массы тела

Больные шизофренией по сравнению с населением
в целом чаще имеют избыточную массу тела и ожи-
рение (Marder et al., 2004). Это, в сочетании с другими
факторами риска, например курением, сниженной
физической активностью, сахарным диабетом и ги-
перлипидемией, повышает риск сердечно-сосудистых
заболеваний и смертность. Увеличение массы тела при
применении антипсихотиков определяется многими
факторами. Помимо самих препаратов, увеличению
массы тела способствует неправильный образ жизни
больных, в частности плохое питание и низкая физи-
ческая активность (Marder et al., 2004). По данным ме-
та-анализа, наибольшее среднее увеличение массы те-
ла вызывают клозапин и оланзапин, меньше — риспе-
ридон, а зипрасидон слабо влияет на изменение веса
(Allison et al., 1999). Этому побочному эффекту сле-
дует уделять должное внимание, так как он влияет на
соблюдение больными лечения, имеет соматические
последствия, делает больных изгоями, ухудшает каче-
ство жизни, повышает смертность (Allison et al., 2003).
Поэтому врачи должны проинформировать больных
и ухаживающих за ними лиц о риске для здоровья,

Таблица 4. Контроль состояния больных, получающих антипсихотики второго поколения¹

Показатели	Исходно	4 недели	8 недель	12 недель	Ежеквартально	Ежегодно
Личный/семейный анамнез	X					X
Масса тела (ИМТ)	X	X	X	X	X	X
Окружность талии	X					X
Артериальное давление	X	X		X		X
Глюкоза плазмы крови натощак	X			X		X
Липидный спектр крови натощак	X			X		X
Клеточный состав крови	X	X		X		X
ЭКГ	X					

¹В зависимости от клинического состояния обследования могут проводиться чаще.

По рекомендации Американской диабетической ассоциации и APA (Diabetes Care, 2004; 27: 596–601).

связанном с избыточной массой, и должны поощрять больных к самоконтролю массы тела. Полезными показателями риска являются индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии (Marder et al., 2004).

Метаболические побочные эффекты

Сахарный диабет. Имеются данные о том, что шизофрения сама по себе, независимо от применения антипсихотиков, является фактором риска нарушения толерантности к глюкозе, которое представляет собой известный фактор риска развития сахарного диабета (СД) 2 типа (Bushe & Holt, 2004; Ryan et al., 2003). Связь между шизофренией и СД, скорее всего, определяется многими факторами, в т. ч. генетическими и факторами окружающей среды. В развитии СД участвуют как эндокринные системы реакции на стресс (симпато-адренало-медуллярная и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая системы), так и факторы неправильного образа жизни (плохое питание, ожирение, слабая активность) (Dinan, 2004; Marder et al., 2004). Фармакоэпидемиологические исследования выявили повышенную частоту СД при применении атипичных антипсихотиков по сравнению с больными, не получающими антипсихотической терапии или получающими традиционные нейролептики (Haddad, 2004). Исследования частоты развития СД при применении различных АВП не дали убедительных результатов (Koro et al., 2002a; Wirshing et al., 2002; Bushe & Leonard, 2004; Haddad, 2004). Тем не менее считается, что чаще всего СД вызывают клозапин и оланзапин (Marder et al., 2004). При назначении больным нового антипсихотика всегда следует измерить исходный уровень глюкозы в плазме крови (натощак) или уровень гликозилированного гемоглобина HbA_{1c} (Marder et al., 2004). Больных и ухаживающих за ними лиц следует проинформировать о симптомах СД, и эти симптомы следует регулярно контролировать.

Гиперлипидемия. В ретроспективных анализах и фармакоэпидемиологических исследованиях обнаружено, что у больных, получающих некоторые АВП (оланзапин и клозапин), уровень липидов (триглицеридов) повышен значительно сильнее, чем у больных, получающих другие антипсихотики (например, галоперидол, кветиапин, рисперидон) (Koro et al., 2002b; Wirshing et al., 2002). Так же, как СД, гиперлипидемия определяется многими факторами и связана с ожирением и такими факторами образа жизни, как плохое питание и слабая физическая активность. Повышенный уровень триглицеридов и холестерина сопровождается атеросклерозом коронарных артерий, приводящим к ишемической болезни сердца и инфаркту миокарда. Поэтому у больных следует измерять концентрацию общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности и триглицеридов (Marder et al., 2004). При уровне холестерина ЛПНП более 130 мг/дл больного следует направить к терапевту для оценки необходимости назначения антихолестеринных препаратов.

Гиперпролактинемия и нарушение сексуальных функций

Некоторые антипсихотики, особенно АПП, амисульприд и рисперидон, могут повышать уровень пролактина в крови за счёт блокады дофаминовых D₂-рецепторов¹ (Mota et al., 2003; Marder et al., 2004). Гиперпролактинемия у женщин может приводить к галакторее, нарушению менструального цикла и сексуальных функций, а у мужчин – к галакторее/гинекомастии, на-

рушению сексуальной и репродуктивной функций (Dickson & Glazer, 1999). Уровень пролактина в плазме крови может оставаться повышенным в течение двух недель после отмены традиционных нейролептиков и до 6 месяцев после отмены препаратов длительного действия (Cutler, 2003). Исследования АВП (кроме амисульприда и рисперидона) позволяют предположить, что при применении этих препаратов повышенный уровень пролактина возвращается в нормальный диапазон в течение нескольких дней (Marder et al., 2004). Взаимодействие с дофаминовыми, адренергическими, холинергическими и серотониновыми рецепторами также может приводить к нарушениям сексуальных функций. Трудно различить нарушения, связанные с самим заболеванием или вызванные его лечением (Baldwin & Birtwistle, 1997; Fortier et al., 2000). Блокада периферических α-адренорецепторов может приводить к приапизму (Cutler, 2003). Среди АВП – клозапин, оланзапин и zipрасидон слабо или умеренно повышают уровень пролактина (Cutler, 2003), а кветиапин и арипипразол не вызывают гиперпролактинемии (Arvanitis et al., 1997). Чёткой зависимости между повышением уровня пролактина и нарушением сексуальных функций не обнаружено (Aizenberg et al., 1995; Kleiberg et al., 1999). Всё ещё продолжаются споры о том, повышает ли гиперпролактинемия риск развития рака молочной железы, и проведённые до настоящего времени исследования не дали убедительных результатов (Marder et al., 2004). Имеются подозрения, что гиперпролактинемия может вызывать остеопороз, если она нарушает синтез стероидных половых гормонов.

Сердечно-сосудистые побочные эффекты

Снижение артериального давления и ортостатическая гипотензия обусловлены блокадой антипсихотиками α-адренорецепторов, поэтому эти эффекты особенно характерны для низкоактивных АПП и некоторых АВП, например клозапина (Buchanan et al., 1995; APA, 2004). Больных, склонных к ортостатической гипотензии следует предупредить о нежелательности быстрого вставания без посторонней помощи, так как это может привести к падению и переломам костей и другим травмам, особенно у пожилых больных. Риск развития ортостатической гипотензии уменьшается при применении низких начальных доз и медленном титровании дозы с контролем признаков ортостатической гипотензии. Развитие *тахикардии* имеет особое значение при исходном наличии сердечно-сосудистых заболеваний. Тахикардия может быть вызвана холинолитическим действием нейролептиков, но также может быть следствием ортостатической гипотензии. У 25 % больных, получающих клозапин, тахикардия связана с холинолитическим эффектом препарата (APA, 2004).

Побочные явления антипсихотиков, выявленные с помощью ЭКГ, включают удлинение интервала QT, изменение пика T, удлинение пика U и растягивание комплекса QRS (Haddad & Anderson, 2002). Скорректированный интервал QT_c у здоровых людей составляет в среднем примерно 400 мс. Удлинение интервала QT_c более 500 мс сопровождается повышенным риском развития мерцания желудочков (хаотичной полиморфной желудочковой аритмии) и перехода к фибрилляции желудочков (Glassman & Bigger, 2001). Дозозависимое побочное действие на сердце с разной частотой могут оказывать все антипсихотики; среди АПП это относится в первую очередь к трицикличес-

¹ Речь идёт о блокаде D₂-рецепторов в тубероинфундибулярной системе. Гипофиз, как известно, находится вне гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и имеет собственную систему кровоснабжения, а также уровень блокады D₂-рецепторов. Поэтому концентрация свободного препарата, плохо проникающего через ГЭБ (например рисперидона), в нём может быть более высокой, чем в других дофаминергических областях мозга (нигростриальной, мезолимбической или мезокортикальной) (Примеч. ред.).

ским фенотиазинам (хлорпромазин, прометазин, перазин и особенно тиоридазин) и к пимозиду. Кроме того, высокий риск удлинения интервала QT_c наблюдается при внутривенном введении высоких доз галоперидола (Al Khatib et al., 2003). Среди АВП значительно удлиняют интервал QT_c сертиндол и зипрасидон (Glassman & Bigger, 2001; Marder et al., 2004). До начала применения тиоридазина, мезоридазина и пимозидов, а также при последующих повышении дозы обязательно нужно проводить ЭКГ. Эта рекомендация также относится к зипрасидону при наличии у больного таких факторов риска, как предшествующие заболевания сердца, врожденное удлинение интервала QT, наличие обмороков в анамнезе, внезапная смерть родственников в раннем возрасте. При наличии этих факторов риска тиоридазин, мезоридазин и пимозид применять нельзя (Marder et al., 2004). Одновременное применение двух и более антипсихотиков или препаратов, усиливающих их эффект, может повысить риск побочного действия на сердце (удлинения интервала QT_c). Заболеваемость миокардитом среди больных, получающих клозапин, колеблется от 1 : 500 до 1 : 10 000 (Killian et al., 1999; Warner et al., 2000; La Grenade et al., 2001). При подозрении на миокардит клозапин следует немедленно отменить, и больного следует срочно направить на консультацию к терапевту (Marder et al., 2004).

Другие побочные эффекты

При применении хлорпромазина гематологические эффекты, например изменение лейкопоза в виде лейкопении наблюдалось у 10 % больных, а в виде агранулоцитоза – примерно у 0,3 % (APA, 2004). Риск развития агранулоцитоза (определяемого как абсолютное содержание нейтрофилов менее 500/мм³) при применении клозапина оценивается в 0,5–2,0 % за каждый год лечения (Buchanan et al., 1995). Этот риск максимален в первые 6 месяцев лечения, поэтому в данный период необходимо еженедельно проверять лейкоциты и нейтрофилы в крови. Через 18 недель лечения риск развития агранулоцитоза значительно снижается (примерно до трёх случаев на 1000 больных), и частоту анализов можно уменьшить до одного раза в 2–4 недели. В период применения клозапина содержание лейкоцитов должно оставаться выше 3000/мм³, а содержание нейтрофилов – выше 1500/мм³. При проведении поддерживающей терапии больных следует проинформировать о необходимости немедленно сообщать врачу о любых признаках инфекции (боль в горле, повышение температуры, слабость, вялость) (APA, 2004).

Аллергические и кожные реакции, включая фоточувствительность, развиваются редко, и чаще всего при применении низкоактивных препаратов группы фенотиазина. Больных следует проинструктировать о нежелательности чрезмерного пребывания на солнце и о необходимости использования солнцезащитных фильтров (APA, 2004).

Изменение функции печени, например повышение уровня печёночных ферментов, могут вызывать разные антипсихотики, но это обычно протекает бессимптомно. Прямая гепатотоксичность и холестатическая желтуха наблюдаются крайне редко, в основном при применении низкоактивных фенотиозинов (APA, 2004). В исследованиях оланзапина наблюдалось обратимое и чаще слабое повышение уровня печёночных ферментов (Beasley et al., 1996a).

В качестве побочных эффектов антипсихотиков также зарегистрированы офтальмологические эффекты, связанные с накоплением пигмента в хрусталике и роговице, ретинопатия, отёк роговицы, нару-

шение аккомодации и глаукома. Больным, получающим тиоридазин или хлорпромазин, для предотвращения пигментационной ретинопатии, помутнения роговицы и катаракты следует периодически проводить офтальмологическое обследование (примерно один раз в два года при общем сроке лечения более 10 лет) и рекомендуется не превышать максимальную дозу тиоридазина 800 мг/сут (APA, 2004). Поскольку развитие катаракты наблюдалось у собак, получавших кветиапин, психиатр должен спрашивать больного о нечёткости зрения вдаль и о наличии замутнения зрения и направлять его на офтальмологическое обследование каждые один-два года (Marder et al., 2004).

Нарушение мочевого выведения, в частности задержка или недержание, может быть вызвано антипсихотиками, обладающими выраженным холинолитическим действием, например фенотиазиновыми производными.

Сухость слизистых оболочек и запоры могут быть вызваны адренергическим и холинолитическим действием антипсихотиков и часто появляются при применении АПП. При применении клозапина относительно часто наблюдается слюнотечение, которое, скорее всего, обусловлено нарушением процесса сглатывания слюны или антагонистическим действием препарата на мускариновые М₄-рецепторы или его α-адреномиметическими свойствами (Rabinowitz et al., 1996).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Бензодиазепины

Эффективность бензодиазепинов при шизофрении оценивалась при их применении в виде монотерапии и при присоединении к антипсихотикам (APA, 2004). В обзоре исследований с двойным слепым контролем показано, что в большинстве (хотя и не во всех) исследований монотерапия бензодиазепинами была более эффективна, чем плацебо (ослабление тревоги, возбуждения, психотических симптомов, а также общее улучшение состояния) (Wolkowitz & Pickar, 1991). В 7 из 16 исследований с двойным слепым контролем, в которых бензодиазепины применялись в дополнение к антипсихотической фармакотерапии, обнаружено их положительное влияние на тревогу, возбуждение, а также общее улучшение состояния; в 5 из 13 исследований также ослаблялись симптомы психоза (Wolkowitz & Pickar, 1991). Авторы отмечают, что бензодиазепины могут усиливать антипсихотический эффект, но это действие ограничено острой фазой психоза и не сохраняется при дальнейшем лечении (Altamura et al., 1987; Csernansky et al., 1988). Наиболее стабильным эффектом бензодиазепинов в ретроспективных и открытых исследованиях было купирование сильного возбуждения (Salzman et al., 1991; Wolkowitz & Pickar, 1991) (уровень надёжности А). Самыми частыми побочными эффектами бензодиазепинов являются седация, атаксия, нарушение когнитивных функций и у некоторых больных – расстройства поведения².

Стабилизаторы настроения и противосудорожные препараты (нормотимические средства)

В недавно проведённом мета-анализе 20 РКИ с двойным слепым контролем не обнаружено преимуществ монотерапии литием перед плацебо, но выявлено некоторое преимущество лития перед плацебо при присоединении к антипсихотикам (в основном у больных с неэффективностью нейролептиков) (Leucht et al., 2004a). Кроме того, монотерапия литием усту-

² Речь, по-видимому, идёт о способности бензодиазепинов в некоторых случаях вызывать парадоксальные реакции возбуждения и психомоторной расторможенности (Примеч. ред.).

пала антипсихотикам, если из анализа исключали больных с психозом с психотическим расстройством. В целом, имеющиеся данные подтверждают эффективность добавления лития к антипсихотикам, особенно у больных с аффективными симптомами (уровень надёжности А) и при резистентности к нейролептикам (уровень надёжности В). Следует контролировать развитие побочных эффектов, часто наблюдающихся при монотерапии литием (полиурия, тремор) и применении комбинаций лития с нейролептиками (ЭПС, спутанность сознания, признаки злокачественного нейролептического синдрома), включая определение концентрации лития в крови, особенно в начальной фазе комбинированного применения (APA, 2004).

В недавно опубликованном обзоре рассмотрены 5 рандомизированных контролируемых исследований эффективности вальпроата, применяемого при психозе в дополнение к антипсихотикам (Basan et al., 2004). Одно из этих исследований имело простой слепой контроль (Hesslinger et al., 1999), а другие – двойной слепой контроль (Fisk & York, 1987; Dose et al., 1998; Wassef et al., 2000; Casey et al., 2003a). Общие результаты этого мета-анализа не обнаружили существенного повышения эффективности терапии. В целом, в настоящее время существует ограниченное количество подтверждений того, что добавление вальпроата к антипсихотикам может быть эффективно для ослабления тех или иных симптомов, например агрессивности (Citrome et al., 2004), и поэтому вальпроат, вероятно, можно применять у отдельных категорий больных, а не для лечения психоза вообще (уровень надёжности С).

Мета-анализ результатов 10 РКИ с двойным слепым контролем не выявил преимуществ карбамазепина перед плацебо и нейролептиками при монотерапии психоза (Leucht et al., 2004b). Комбинация карбамазепина с антипсихотиками была более эффективна, чем монотерапия антипсихотиками, по показателям общего улучшения состояния, но не по показателям психического состояния (Leucht et al., 2004b). В настоящее время существует ограниченное количество подтверждений того, что присоединение карбамазепина к антипсихотикам может быть эффективно для ослабления тех или иных симптомов, например агрессивности или аффективных нарушений (Luchins, 1987; Okuma et al., 1989), и поэтому карбамазепин может быть рекомендован к применению лишь у отдельных категорий больных, а не для лечения психоза вообще (уровень надёжности С).

В одном РКИ (Tiihonen et al., 2003) присоединение ламотриджина (200 мг/сут) к клоzapину приводило к уменьшению выраженности позитивной симптоматики и улучшению общего психического состояния больных с резистентной психозом; в другом РКИ добавление ламотриджина (400 мг/сут) к традиционным нейролептикам, рисперидону, оланзапину или клоzapину ослабляло позитивные симптомы и улучшало общее психическое состояние больных, полностью прошедших исследование, однако при анализе с учётом всех больных по методу LOCF (продвинутого вперёд последнего значения) эффекта не обнаружено (Kremer et al., 2004). В целом, можно считать, что дополнительное применение ламотриджина, особенно в комбинации с клоzapинем, может уменьшить выраженность симптомов психоза (уровень надёжности С), но следует учитывать возможность повышенного риска развития лейкопении и агранулоцитоза (Kossen et al., 2001).

В открытом нерандомизированном исследовании не обнаружено преимуществ присоединения топирамата к клоzapину, оланзапину, рисперидону или флулентиксолу у больных с резистентной психозом (Dursun & Deakin, 2001).

Антидепрессанты

Исследования применения антидепрессантов при психозе в основном касались терапии сопутствующей депрессии или негативных симптомов (APA, 2004). Мета-анализ подтвердил существенное ослабление выраженности депрессии при применении антидепрессантов по сравнению с плацебо, при этом не выявлено признаков обострения психотических расстройств или усиления побочных эффектов, особенно ЭПС (Whitehead et al., 2004), хотя в некоторых исследованиях на это указывалось. В более раннем обзоре эффективности антидепрессантов у больных психозом с психотическим расстройством или психозом, сопровождающейся аффективными расстройствами, сделан вывод о благоприятном действии этих препаратов, и даны рекомендации добавлять их при необходимости (Levinson et al., 1999). Имеются также некоторые данные об эффективности антидепрессантов в отношении негативных симптомов психоза (APA, 2004; Moller, 2004a) (уровень надёжности В). Поскольку большинство исследований проводилось с использованием комбинации антидепрессанта и АПП, выводы для АВП могут быть другими (APA, 2004). Судя по результатам двух небольших открытых исследований, кломипрамин (Berman et al., 1995) и флувоксамин (Reznik & Sirota, 2000) оказывали благоприятное действие при лечении обсессивно-компульсивных симптомов у больных психозом (уровень надёжности D). В исследовании с перекрестным дизайном циталопрам снижал частоту эпизодов агрессии у больных с агрессивным поведением в анамнезе (Vartiainen et al., 1995) (уровень надёжности D).

Другие препараты

Мета-анализ 5 РКИ с двойным слепым контролем, в которых β-блокаторы добавляли к стандартной медикаментозной терапии психоза, не выявлено повышения общей эффективности терапии; тем не менее в нескольких небольших открытых исследованиях и описаниях клинических случаев показано благоприятное влияние на результат лечения такого подхода у больных с резистентной психозом (Cheine et al., 2004).

Исходя из механизмов развития психоза и результатов экспериментальных исследований глутаматергических препаратов, глицина, d-циклосерина и d-серина, эти препараты были изучены как дополнительные к антипсихотической терапии психоза, и результаты оказались противоречивы (Tsai et al., 1998, 1999; Goff et al., 1999; Potkin et al., 1999; Evins et al., 2000; Javitt et al., 2001; Moller, 2003; APA, 2004). Преимущественно отрицательные результаты присоединения глутаматергических препаратов к клоzapину могут объясняться их сходным механизмом действия на негативные симптомы.

После первоначального сообщения о благоприятном эффекте, в дальнейшем ГАМК_B-агонист баклофен не обнаружил сколько-нибудь значимого благоприятного действия как в открытых исследованиях, так и в исследованиях с двойным слепым плацебо-контролем ни при монотерапии, ни при добавлении к стандартным нейролептикам (Soares et al., 2004; Wassef et al., 2003b).

Присоединение пираретама к галоперидолу в дозе 3200 мг/сут было эффективно в рандомизированном исследовании с плацебо-контролем (Norbala et al., 1999).

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (например, donepezil) оказывали положительное влияние на ряд показателей когнитивных функций у больных психозом в серии клинических случаев (Risch et al., 2001) и в неконтролируемом исследовании (Buchanan et al., 2001), но не в рандомизированном исследовании с плацебо-контролем (Friedman et al., 2002).

Присоединение эстрогена (0,05 мг/сут) к галоперидолу обеспечивало более выраженную редукцию позитивных симптомов и улучшение общего психического состояния женщин с непрерывным течением психоза (Kalkarni et al., 2001; Akhondzadeh et al., 2003), но не больных с острыми эпизодами (при дозе эстрогена 0,625 мг/сут) (Louza et al., 2004).

Дополнительное применение ненасыщенных жирных кислот (например, эйкозапентаеновой кислоты) дало противоречивые результаты в 4 рандомизированных исследованиях с плацебо-контролем (Emsley et al., 2003). В кохрановском обзоре сделан вывод об отсутствии чёткого эффекта ω -3-жирных кислот (Joy et al., 2004), но рекомендовано проведение дополнительных исследований в этой области.

Электросудорожная терапия

Электросудорожная терапия (ЭСТ) была предложена в 1938 г. Она заключается в вызывании эпилепсии с лечебной целью путём воздействия на мозг электрических импульсов разной частоты через электроды, наложенные на голову. Обычно процедуру проводят с применением короткодействующих анестетиков и миорелаксантов (Tharyan & Adams, 2004). Для клинической практики рекомендуются следующие условия: генерализованный судорожный припадок длительностью 25–30 секунд с контролем ЭЭГ и наблюдением судорог в мышцах предплечья, изолированных от действия миорелаксантов, интенсивность стимулов примерно в 2,5 раза выше судорожного порога, всего 12–20 сеансов по два-три раза в неделю (Tharyan & Adams, 2004). Перед ЭСТ нужно провести обследование для выявления факторов риска (врачебный осмотр, сбор анамнеза, оценка функционального состояния, основные лабораторные анализы, ЭЭГ), анестезиологическое обследование для выявления характера и степени анестезиологического риска, необходимо также получить информированное согласие пациента. Хотя абсолютных противопоказаний для ЭСТ нет, относительными противопоказаниями являются недавно перенесённый инфаркт миокарда, наличие сердечной аритмии или установленного стимулятора ритма, застойная сердечная недостаточность или тяжёлая ишемическая болезнь сердца, аневризма брюшного отдела аорты или внутричерепных сосудов и внутричерепная опухоль, которые требуют исключительной осторожности и консультации с терапевтом (APA Task Force, 2001). При получении информированного согласия больному следует предоставить информацию о процедуре, включая наркоз, о возможных рисках и выгоде и об альтернативных методах лечения. Что касается положения электродов, то в двух РКИ не выявлено различия эффектов двустороннего наложения на височные области и одностороннего наложения на недоминантное полушарие по степени воздействия на психическое состояние, общее состояние или познавательные функции больных психозом (Tharyan & Adams, 2004). Однако данные, полученные при лечении больных депрессией, позволяют предположить, что одностороннее и, возможно, двустороннее лобное наложение электродов оказывает более слабое влияние на когнитивные функции, и что эффективность одностороннего наложения электродов зависит от интенсивности стимула (степени превышения судорожного порога). Использование этих наблюдений для лечения больных психозом спорно (APA, 2004). В РКИ, в котором проводилось сравнение стимулов трёх уровней интенсивности при двустороннем височном наложении электродов, обнаружена одинаковая частота ремиссии и сходное влияние на когнитивные функции, но при низкой интенсивности стимула для достижения ремиссии больным требовалось большее

число сеансов и более длительный срок лечения, чем при применении интенсивности стимула, превышающей судорожный порог в 2 или 4 раза (Chanpattana et al., 2001). Описания клинических случаев, в основном по данным старой литературы, позволяют предположить, что для достижения выраженного клинического эффекта больным психозом может потребоваться более длительное лечение, чем больным с аффективными расстройствами (Kalinowsky, 1943), и в одном РКИ показано преимущество 20 сеансов по сравнению с 12 сеансами ЭСТ (Baker et al., 1960).

Эффективность лечения острой фазы психоза ЭСТ показана в описаниях клинических случаев, в неконтролируемых и контролируемых исследованиях (Hawkins et al., 1995; Fink & Sackeim, 1996; Rey & Walter, 1997; Walter et al., 1999; APA Task Force, 2001; Greenhalh et al., 2002; Tharyan & Adams, 2004). Одним из выводов этих обзоров является то, что монотерапия антипсихотиками в целом даёт лучший краткосрочный результат, чем ЭСТ (уровень надёжности А). В трёх исследованиях получены данные о том, что общая оценка результатов ЭСТ значительно лучше, чем оценка ложного лечения (плацебо) (Tharyan & Adams, 2004) (уровень надёжности А). Между тем мнения расходятся, и другие эксперты не выявили существенного преимущества ЭСТ перед лечением плацебо по показателям изменения психического состояния (APA, 2004). Почти во всех исследованиях комбинация ЭСТ и АПП была более эффективна, чем только ЭСТ (APA, 2004).

В обзоре применения ЭСТ у подростков отсутствуют контролируемые исследования, но обнаружено ослабление депрессии в 63 %, мании – в 80 %, симптомов психоза – в 42 %, кататонии – в 80 % случаев. В заключение можно отметить, что ЭСТ у молодых больных, по-видимому, имеет такую же эффективность и побочные действия, как и у взрослых, хотя систематические данные отсутствуют (Rey & Walter, 1997).

Побочное действие ЭСТ на сердечно-сосудистую систему наблюдается часто, но обычно бывает неопасным и самостоятельно исчезает (APA Task Force, 2001). В редких случаях ЭСТ может сопровождаться выраженной сердечной аритмией, ишемией и инфарктом миокарда, хотя тип, тяжесть и риск таких осложнений обычно зависят от типа и тяжести предшествующих заболеваний сердца (Rice et al., 1994). ЭСТ и связанный с ней наркоз часто сопровождаются последующей преходящей спутанностью сознания, а иногда – возбуждением. Также могут нарушаться когнитивные функции, хотя степень и тяжесть этого эффекта подвержены значительным индивидуальным различиям (APA Task Force, 2001). Однако у большинства больных ретроградная амнезия обычно проходит через несколько недель или месяцев после окончания лечения (APA, 2004). Больные редко жалуются на более постоянные нарушения памяти, в т. ч. об отдалённых событиях (Donahue, 2000). Во всестороннем обзоре (Devanand et al., 1994) сделан вывод об отсутствии убедительных данных, что ЭСТ вызывает структурное повреждение мозга. Чаше применение ЭСТ, наряду с улучшением клинического состояния, приводит и к повышению концентрации внимания, а следовательно, и памяти (Prudic et al., 2000). К относительно частым побочным эффектам ЭСТ относятся головная боль, генерализованная мышечная боль, тошнота и/или рвота. Эти явления обычно проходят самостоятельно или после применения анальгетиков или противорвотных препаратов (Datto, 2000).

ЭСТ часто является терапией выбора при кататонической форме психоза.

Таким образом, если не считать кататонии, то при психозе ЭСТ должна применяться только в ис-

ключительных случаях, в основном при резистентности к другим средствам лечения. До сих пор не получено подтверждения преимуществ ЭСТ перед медикаментозной терапией (уровень надёжности С). В большинстве исследований не проводилось сравнения эффективности ЭСТ с монотерапией АВП как альтернативного средства лечения. Возможность проведения ЭСТ следует рассмотреть при кататонии и при выраженных аффективных симптомах, так как существует небольшое количество исследований и клинических данных о её эффективности в таких случаях, а альтернативные способы лечения очень ограничены (уровень надёжности С).

Циклическая транскраниальная магнитная стимуляция

Циклическая транскраниальная магнитная стимуляция (ЦТМС) пока не разрешена в качестве способа лечения неврологических/психических заболеваний, но эта новая методика изучалась при многих таких состояниях (Burt et al., 2002). Было проведено несколько контролируемых исследований применения ЦТМС для ослабления психотических расстройств при шизофрении. ЦТМС неинвазивно стимулирует нейроны коры мозга путём кратковременного воздействия сильного магнитного поля. Преимуществами этой методики перед ЭСТ являются лучшая переносимость, меньшее количество побочных эффектов и отсутствие необходимости в наркозе. В рандомизированном исследовании с двойным слепым контролем в виде плацебо-облучения и в двух небольших рандомизированных исследованиях с двойным слепым контролем и сменой лечения обнаружено ослабление слуховых галлюцинаций после стимуляции височно-теменной коры левого полушария (Hoffman et al., 2000, 2003; Rollnik et al., 2000). В другом небольшом рандомизированном контролируемом исследовании не выявлено эффекта при стимуляции дорсолатеральной префронтальной коры правого полушария (Klein et al., 1999). Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности применения ЦТМС при шизофрении.

Психотерапия и психосоциальные методы

Как указывалось ранее, данные Рекомендации сконцентрированы на средствах медикаментозной терапии шизофрении, поэтому методы психотерапии и её комбинации с медикаментозной терапией здесь рассматриваются лишь кратко. Целью психотерапии шизофрении является уменьшение чувствительности больных к факторам окружающей среды, ослабление неблагоприятного влияния внешних стрессоров, улучшение качества жизни, уменьшение выраженности симптоматики, активизация способности больного к общению и побуждение к борьбе с болезнью. Психотерапия должна учитывать биологические факторы развития шизофрении и должна быть направлена на поддержание способности больного справиться с болезнью и её последствиями (принятие неизбежности рецидива, самолечение, решение проблем). Психотерапия и психосоциальные методы имеют большое значение при долгосрочном лечении шизофрении, а при лечении острой фазы они ограничиваются консультированием и/или поддерживающей психотерапией, обучением, вовлечением семьи и когнитивной поведенческой терапией. Поэтому основанная на научных данных оценка рекомендаций, мета-анализы и систематические обзоры будут приведены в разделе данных Рекомендаций, посвящённом длительной терапии.

Первый эпизод шизофрении

При первом появлении острой психотической симптоматики необходимо провести тщательное обследование, как описано выше. Даже короткое наблюдение

ние за больным может дать ключ для определения природы заболевания. В контролируемых исследованиях выявлено, что больные с первым эпизодом психоза были более чувствительны к лечению, чем больные с рецидивами, но в то же время у них более часто возникали побочные эффекты, особенно ЭПС (Lieberman et al., 1996). Частота поздней дискинезии при применении малых доз галоперидола была, по крайней мере, такой же, как при применении стандартных доз АПП, и по клиническим характеристикам невозможно было выявить группу больных высокого риска (Oosthuizen et al., 2003). В одном исследовании факторами прогноза слабого эффекта лечения были мужской пол, выраженные галлюцинации и бред, нарушение внимания и развитие паркинсонизма (Robinson et al., 1999). В других исследованиях исходное наличие симптомов депрессии являлось фактором прогноза менее выраженных негативных расстройств и лучшего исхода заболевания (Oosthuizen et al., 2002), а дистония чаще наблюдалась в молодом возрасте, при выраженных негативных симптомах и более выраженной тяжести заболевания (Aguilar et al., 1994). Более раннее начало лечения (или меньшая длительность нелечёного психоза) приводило к лучшему исходу первого эпизода шизофрении, поэтому наличие признаков психического расстройства до развития острого психотического эпизода может указывать на менее благоприятное течение шизофрении независимо от времени начала лечения (Perkins et al., 2004). Курение марихуаны, которое распространено среди больных с первым эпизодом шизофрении, вызывает спутанность сознания и удлиняет срок лечения эпизода психоза.

Эффективность нейролептиков первого поколения

В 5-недельном РКИ, в котором сравнивался флуэнтиксол (средняя доза 20 мг/сут) и пимозид (средняя доза 18,8 мг/сут), обнаружена сходная эффективность этих препаратов по показателю ослабления позитивных симптомов, а изменение негативных симптомов было непостоянным. Пимозид сильнее повышал уровень пролактина (The Scottish Schizophrenia Research Group, 1987). В рандомизированном исследовании флуфеназин в дозе 20 мг/сут более эффективно улучшал общее состояние, но вызывал больше побочных эффектов, чем в дозах 5 и 10 мг/сут (Van Putten et al., 1991). В обзоре открытых исследований фармакотерапии первого эпизода шизофрении установлено, что галоперидол в начальных дозах 2–5 мг/сут с последующим повышением дозы в случае отсутствия эффекта был более эффективен, чем в высоких начальных дозах (10–20 мг/сут), обеспечивая улучшение состояния в 72 % случаев (Remington et al., 1998). В открытом 6-недельном исследовании эффективности флуфеназина (20 или 40 мг/сут) и галоперидола (20–40 мг/сут) стабилизация состояния в период исследования достигнута примерно у 70 % больных (Remington et al., 1998). В рандомизированном исследовании галоперидол в дозе 20 мг/сут по сравнению с более низкими дозами (5 или 10 мг/сут) лишь временно проявлял (меньше, чем две недели) более высокую эффективность, но затем результат лечения ухудшался из-за развития ЭПС (Van Putten et al., 1990). В более позднем открытом (Oostenhuizen et al., 2004) и рандомизированном контролируемом (Oostenhuizen et al., 2001) исследованиях малые дозы галоперидола (2 мг/сут и менее) были, по крайней мере, столь же эффективны и при этом лучше переносились (меньше ЭПС), чем более высокие дозы.

Эффективность нейролептиков второго поколения

Проведено лишь несколько рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнива-

лась эффективность АПП и АВП. В 6-недельном исследовании рисперидон в гибко подбираемых дозах столь же эффективно ослаблял симптомы психоза и реже вызывал ЭПС, чем галоперидол в средней дозе 6 мг/сут (Emsley et al., 1999). В другом РКИ с применением двух доз галоперидола (2 или 4 мг/сут) обе дозы одинаково редуцировали симптомы психоза, но более высокая доза сильнее нарушала выполнение задач, требующих тонких мышечных движений (Merlo et al., 2002). В открытом исследовании с участием больных с первым эпизодом шизофрении рисперидон в дозе менее 6 мг/сут был эффективен и хорошо переносился в течение года лечения (Huq et al., 2004). Эти результаты подтверждают вывод, сделанный в других открытых исследованиях (Kopala et al., 1997; Yap et al., 2001). В небольшом рандомизированном открытом сравнительном исследовании малых доз рисперидона и зуклопентиксола после коррекции результатов с учётом развития ЭПС и применения холинолитиков не выявлено различия влияния препаратов на симптомы психоза и на когнитивные функции (Fagerlund et al., 2004). Однако зуклопентиксол значительно чаще вызывал ЭПС, чем рисперидон. Применение оланзапина при первом эпизоде заболевания по сравнению с галоперидолом больше улучшало психическое состояние и вело к ослаблению позитивной (Sanger et al., 1999) и негативной симптоматики (Lieberman et al., 2003a) а также реже вызывало ЭПС (Sanger et al., 1999; Lieberman et al., 2003a). В двойном слепом рандомизированном исследовании выявлено преимущество оланзапина над галоперидолом в отношении когнитивных функций, хотя различие эффектов препаратов было небольшим (Keefe et al., 2004). В проспективном сравнительном открытом исследовании показано преимущество оланзапина перед обычными нейролептиками – по показателям качества клинического эффекта, ослабления позитивных и негативных симптомов, возбуждения и депрессии и меньшей частоты ЭПС (Bobes et al., 2003). Применение клозапина при первом эпизоде шизофрении по сравнению с хлорпромазином обеспечивало более быстрое улучшение состояния и достижение ремиссии, и реже вызывало ЭПС (Lieberman et al., 2003b). В Кокрановском обзоре, в котором рассматривались два РКИ (Emsley et al., 1999; Sander et al., 1999), не выявлено достоверного превосходства АВП перед АПП при лечении первого эпизода шизофрении, но при применении рисперидона или оланзапина по сравнению с галоперидолом реже развивались ЭПС (что определяли по снижению потребности в холинолитиках) (Rummel et al., 2003). В другом обзоре обосновывается целесообразность применения АВП в качестве средства первой линии терапии первого эпизода шизофрении (Bradford et al., 2003).

В рандомизированном исследовании с двойным слепым контролем не обнаружено различия в эффективности оланзапина (средняя доза 15 мг/сут) и рисперидона (средняя доза 4 мг/сут) по показателям влияния на позитивные и негативные симптомы и частоты и тяжести побочных эффектов (van Bruggen et al., 2003).

В заключение следует отметить, что имеются данные об эффективности АПП (особенно галоперидола, флупентиксола, пимозиды, хлорпромазина, для всех уровень надёжности С) и АВП (особенно клозапина, уровень надёжности С, оланзапина и рисперидона, для обоих уровень надёжности В) при лечении первого эпизода шизофрении.

Общие рекомендации

В некоторых недавно опубликованных рекомендациях начальное лечение следует проводить по возможности в амбулаторных условиях или на дому, поскольку такой подход позволяет свести к минимуму

психологическую травматизацию, нарушение привычной обстановки, уменьшает тревогу больного и его семьи, которые обычно бывают плохо информированы о психических заболеваниях и боятся или имеют предубеждение против психиатрических больниц (NICE, 2002; RANZCP, 2003). В других рекомендациях эти преимущества сопоставляют с преимуществами госпитализации, которая позволяет более тщательно контролировать процесс лечения и побочные эффекты, включая острую дистонию, акатизию и злокачественный нейролептический синдром, вызванные применением нейролептиков (DGPPN, 1998; APA, 2004). Госпитализация необходима при высоком риске самоповреждения или агрессии и при выраженной психотической симптоматике, с чем члены семьи могут не справиться даже с учётом благоприятной домашней обстановки. Лечение в больнице следует проводить в наименее ограничивающих условиях (RANZCP, 2003). К сожалению, эту рекомендацию можно выполнить только в идеальной ситуации. Часто при наличии тяжёлого психотического состояния или агрессивного поведения бывает невозможно провести адекватный опрос или обследование больного. Тем не менее независимо от степени возбуждения персонал приёмного отделения больницы должен сделать всё возможное для исключения у больного другого заболевания, требующего неотложной помощи (APA, 2004).

Больным, ранее не получавшим лечения, медикаментозную терапию следует начинать очень осторожно. Пока не проявится действие нейролептиков, для ослабления связанного с психозом стресса, бессонницы и нарушений поведения большое значение имеет умелый сестринский уход, безопасная и дружественная обстановка и применение щадящих доз бензодиазепинов (RANZCP, 2003).

Выбор нейролептика

Исходя из результатов имеющихся исследований и из клинического опыта в первой линии терапии больных с вновь установленным диагнозом шизофрении, рекомендуется применять АВП (кроме клозапина) в основном благодаря их лучшей переносимости и меньшему риску развития ЭПС, особенно поздней дискинезии (NICE, 2002; RANZCP, 2003; APA, 2004). Возможность раннего применения клозапина можно рассмотреть при выраженном или устойчивом риске суицида (RANZCP, 2003). В долгосрочной перспективе соотношение риск/выгода применения АВП для некоторых больных может измениться, например при увеличении массы тела или развитии нарушений сексуальных функций (RANZCP, 2003).

Дозировка

При первом эпизоде шизофрении предпочтительно применять сначала АВП, а во второй линии – АПП в дозах, соответствующих нижней границе диапазона стандартных доз (DGPPN, 1998; NICE, 2002; RANZCP, 2003; APA, 2004). Исходя из приведённых данных, эта рекомендация хорошо подтверждается для галоперидола и рисперидона (уровень надёжности В), а для остальных нейролептиков данные очень немногочисленны (уровень надёжности D).

Обострение (рецидив)

Наиболее распространёнными факторами, приводящими к рецидиву заболевания, являются отказ от приёма терапии, употребление психоактивных веществ и стрессовые ситуации, хотя рецидив нередко наблюдается и при естественном течении заболевания, несмотря на продолжающееся лечение. При подозрении на отказ от назначенного лечения рекомендуется определить причину этого и учитывать её в процессе лечения (DGPPN, 1998; APA, 2004).

Эффективность антипсихотиков первого поколения

Все АПП, кроме мепазина и промазина, более эффективны для лечения острого периода шизофрении, чем плацебо, хотя существуют различия в дозах, активности и побочных эффектах отдельных препаратов (Davis et al., 1989; Baldessarini et al., 1990; Kane & Marder, 1993; Dixon et al., 1995). Галоперидол чаще вызывает двигательные расстройства (Joy et al., 2004). В двух РКИ перазин был столь же эффективен, как галоперидол, но вызывал меньше ЭПС (Schmidt et al., 1982; Klimke et al., 1993). Два РКИ, в которых сравнивались перазин и атипичный нейролептик зотепин, дали противоречивые результаты: в одном из них зотепин более эффективно ослаблял симптомы психоза (Wetzel et al., 1991), а в другом был более эффективен перазин (Dieterle et al., 1991). По данным этого и ещё одного исследования, в котором перазин сравнивался с амисульпридом, перазин редко вызывает ЭПС, и риск развития экстрапирамидных побочных эффектов при его применении такой же, как при применении упомянутых атипичных нейролептиков (Ruther & Blanke, 1988).

Эффективность антипсихотиков второго поколения

При применении амисульприда по сравнению с галоперидолом, флуфеназином и флупентиксолом достигалось сопоставимое ослабление позитивных симптомов (Delcker et al., 1990; Moller et al., 1997; Puech et al., 1998; Wetzel et al., 1998; Carriere et al., 2000; Colonna et al., 2000) и более выраженное ослабление негативных симптомов (Pailliere-Martinot et al., 1995; Moller et al., 1997; Puech et al., 1998; Colonna et al., 2000). В небольшом 6-недельном РКИ, в котором сравнивались эффекты амисульприда (400–800 мг/сут) и рисперидона (4–8 мг/сут) у больных с позитивными симптомами, не обнаружено существенного различия эффективности и общей переносимости (Hwang et al., 2003). В обзоре литературы сделан вывод о том, что амисульприд в оптимальной дозировке (400–800 мг/сут), по крайней мере, столь же эффективен, как галоперидол и флупентиксол, при лечении рецидива шизофрении (Freeman, 1997). Таким образом, имеются убедительные доказательства эффективности применения амисульприда при остром эпизоде шизофрении (уровень надёжности В).

В перекрёстном анализе объединённых результатов 5 исследований с двойным слепым плацебо-контролем, в которых сравнивались эффекты *арипипразола* и плацебо или галоперидола у больных с рецидивом шизофрении, выявлены благоприятные показатели безопасности и переносимости препарата (Marder et al., 2003). В одном исследовании достоверно более выраженное ослабление негативных симптомов по сравнению с плацебо наблюдалось при дозе аripипразола 15 мг/сут (но не 30 мг/сут) и при дозе галоперидола 10 мг/сут (Kane et al., 2002), а в другом исследовании – при дозах аripипразола 20 и 30 мг/сут и при дозе рисперидона 6 мг/сут (Potkin et al., 2003). В рандомизированных исследованиях с двойным слепым контролем аripипразол так же ослаблял позитивные и негативные симптомы и улучшал общее психическое состояние, как галоперидол и рисперидон (Kane et al., 2002; Potkin et al., 2003). Таким образом имеются убедительные данные об эффективности аripипразола при остром эпизоде шизофрении (уровень надёжности В).

В двух плацебо-контролируемых исследованиях с небольшим количеством больных с рецидивом шизофрении *клозапин* значимо улучшал психическое состояние (Shopsin et al., 1979; Honigfeld et al., 1984). В европейском многоцентровом рандомизированном исследовании с двойным слепым контролем клозапин был столь же эффективен, как галоперидол, хлорпро-

мазин, трифлуоперазин и клопентиксол (Fischer-Cornelissen & Ferner, 1976). В других небольших исследованиях тоже обнаружена сопоставимая эффективность этих препаратов (Chiu et al., 1976; Guirguis et al., 1977; Gelenberg & Doller, 1979) или более высокая эффективность клозапина по сравнению с хлорпромазином по показателю улучшения общего психического состояния (Shopsin et al., 1979). Клозапин был более эффективен, чем галоперидол (Klieser et al., 1994) и рисперидон (Heinrich et al., 1994), при остром эпизоде шизофрении и более эффективен, чем хлорпромазин, при первом эпизоде шизофрении (Lieberman et al., 2003). Имеются данные об эффективности клозапина при остром психотическом состоянии (уровень надёжности В), но из-за побочных эффектов, особенно гематологических, этот препарат не рекомендуется применять в первой линии терапии в остром периоде шизофрении.

Оланзапин в дозах 5–20 мг/сут эффективнее, чем плацебо, улучшал общее психическое состояние и редуцировал позитивную симптоматику у больных с острой шизофренией (Beasley et al., 1996b, 1997; Tollefson et al., 1997; Hamilton et al., 1998; Revicki et al., 1999; Ishigooka et al., 2001; Lieberman et al., 2003). Имеются убедительные данные об эффективности оланзапина при купировании обострений шизофрении (уровень надёжности А).

Кветиапин в дозах 150–750 мг/сут эффективнее, чем плацебо, улучшал общее психическое состояние и влиял на позитивные симптомы у больных с рецидивом шизофрении. Препарат также лучше редуцировал негативные симптомы, но это наблюдалось не при всех дозах (Fabre et al., 1995; Borison et al., 1996; Arvanitis et al., 1997; Small et al., 1997). По сравнению с галоперидолом и хлорпромазином, кветиапин так же или в большей степени воздействовал на негативные и позитивные симптомы и приводил к улучшению общего психического состояния больных с острым эпизодом шизофрении (Arvanitis et al., 1997; Peuskens & Link, 1997; Copolov et al., 2000). Таким образом, имеются убедительные данные в пользу применения кветиапина для лечения острых периодов шизофрении (уровень надёжности А).

В исследованиях с плацебо-контролем *рисперидон* в дозах 6–16 мг/сут был эффективен при купировании позитивных симптомов и улучшал общее психическое состояние больных в острой фазе шизофрении (Borison et al., 1992; Chouinard et al., 1993; Marder & Meibach, 1994). В одном краткосрочном исследовании рисперидон эффективнее, чем плацебо, ослаблял негативные симптомы у больных с хроническими психотическими расстройствами только в дозе 6 мг/сут (Chouinard et al., 1993). В большинстве сравнительных исследований с использованием фиксированных или с гибким подбором доз рисперидон так же или сильнее ослаблял позитивные симптомы и улучшал общее психическое состояние, как галоперидол (Claus et al., 1992; Ceskova & Svetska, 1993; Chouinard et al., 1993; Min et al., 1993; Marder & Meibach, 1994; Peuskens et al., 1995; Blin et al., 1996), перфеназин (Hoyberg et al., 1993) и флупентиксол (Huttunen et al., 1995). Частота развития ЭПС зависела от дозы препарата. В большинстве исследований рисперидон значительно реже вызывал ЭПС, чем традиционные нейролептики. Имеются убедительные данные об эффективности применения рисперидона при острых эпизодах шизофрении (уровень надёжности А).

В рандомизированных исследованиях с двойным слепым контролем *zipрасидон* в дозах 80–160 мг/сут сильнее, чем плацебо, редуцировал позитивные симптомы и улучшал общее психическое состояние больных в остром периоде шизофрении (Keck et al., 1998;

Daniel et al., 1999). В одном исследовании также обнаружено более эффективное ослабление негативных симптомов (Daniel et al., 1999). В сравнительных исследованиях с галоперидолом зипрасидон также ослаблял позитивные и негативные симптомы и улучшал общее психическое состояние (Goff et al., 1998; Hirsch et al., 2002). Имеются убедительные данные об эффективности применения зипрасидона при острых эпизодах психоза (уровень надёжности А).

В одном РКИ зотепин в дозах 150–300 мг/сут эффективнее, чем плацебо, уменьшал степень выраженности позитивных и негативных симптомов и улучшал общее психическое состояние больных (Cooper et al., 2000a). Зотепин так же или заметнее воздействовал на позитивные и негативные симптомы и улучшал общее психическое состояние, как галоперидол (Fleischhacker et al., 1989; Barnas et al., 1992; Petit et al., 1996; Hwang et al., 2001), хлорпромазин (Cooper et al., 2000a) и перазин (Dieterle et al., 1991; Wetzel et al., 1991). Имеются достоверные доказательства эффективности применения зотепина в остром периоде психоза (уровень надёжности А).

Общие рекомендации

При рецидиве психоза рекомендуется незамедлительно назначать нейролептики (если это не мешает диагностическому обследованию), так как острое психотическое состояние сопровождается эмоциональным стрессом и высоким риском опасного поведения для самого больного и окружающих (APA, 2004). Во всех рекомендациях (DGPPN, 1998; NICE, 2002; RANZCP, 2003; APA, 2004) говорится о необходимости проведения монотерапии антипсихотиками острых эпизодов психоза (уровень надёжности D).

Выбор антипсихотика

Выбор антипсихотика должен осуществляться совместно больным и лечащим врачом на основании обсуждения терапевтических и побочных эффектов препаратов (NICE, 2002; RANZCP, 2003; APA, 2004). Когда беседа между врачом и больным, в частности о лечении острого эпизода психоза, невозможна, средствами выбора должны быть пероральные АПП благодаря их меньшей способности вызывать экстрапирамидные симптомы (ЭПС) (NICE, 2002) и, по крайней мере, такой же эффективности, как у АПП (RANZCP, 2003; APA, 2004). Тем не менее выбор нейролептика определяется терапевтическими и побочными эффектами ранее применявшихся препаратов, предполагаемым путём введения, предпочтением больным того или иного лекарства, сопутствующими заболеваниями и возможным взаимодействием с другими применяемыми препаратами (DGPPN, 1998; APA, 2004). Для больных, у которых обычные нейролептики достаточно эффективны, но вызывают неприятные побочные эффекты, и для больных, имеющих рецидив, у которых ранее применявшиеся нейролептики были недостаточно эффективны или вызвали неприятные побочные эффекты, следует рассмотреть возможность применения АПП, кроме клозапина (RANZCP, 2003; APA, 2004). В рутинной клинической практике не рекомендуется переводить больных на один из АПП, если проводимая терапия АПП обеспечивает достаточную эффективность препарата без неприятных побочных эффектов (уровень надёжности D) (DGPPN, 1998; NICE, 2002; APA, 2004).

Дозировка

В обзоре исследований, в которых сравнивались разные дозы АПП, сделан вывод о том, что суточные дозы, меньшие эквивалента 300 мг хлорпромазина, недостаточны для оптимального лечения и что дозы

выше эквивалента 940 мг хлорпромазина не более эффективны, чем дозы в диапазоне 540–940 мг хлорпромазина (Davis et al., 1989) (уровень надёжности А). В другом обзоре почти в 2/3 исследований обнаружен более высокий эффект по сравнению с плацебо при дозах, эквивалентных 300 мг/сут и менее хлорпромазина, и во всех исследованиях препараты были более эффективны, чем плацебо, при дозах, эквивалентных 500 мг/сут и более хлорпромазина (Baldessarini et al., 1990) (уровень надёжности А). Оптимальная эффективность галоперидола обнаружена в диапазоне доз 2–10 мг/сут (Baldessarini et al., 1990). Увеличение дозы галоперидола выше 10–20 мг/сут не имеет преимуществ по сравнению с меньшими дозами при лечении острого периода психоза (Kane & Marder, 1993; Dixon et al., 1995). В недавно проведённых РКИ, в которых изучались стратегии выбора доз АПП при лечении острого периода психоза, стабильно обнаруживалось, что умеренные дозы (в основном менее эквивалента 10 мг галоперидола или создающие концентрацию в крови менее эквивалента 18 нг/мл галоперидола) столь же или более эффективны, чем более высокие дозы (Coryell et al., 1998; Stone et al., 1995; Volavka et al., 2000) (уровень надёжности А). При этом умеренные дозы АПП ослабляют сопутствующую депрессию (Koreen et al., 1993; Volavka et al., 1996; Krakowski et al., 1997), а более высокие дозы несут повышенный риск развития ЭПС и дисфории (Bollini et al., 1994; Krakowski et al., 1997). В систематическом обзоре результатов 16 РКИ, в которых изучалось действие 19 разных доз галоперидола, малые дозы (3–7,5 мг/сут) по сравнению с более высокими (7,5–15 или 15–35 мг/сут) были не менее эффективны, но реже вызвали клинически значимые экстрапирамидные побочные эффекты (Wairach et al., 2004) (уровень надёжности А). Ещё в одном обзоре указывается, что близкая к максимальной эффективность галоперидола достигалась при дозах 3–10 мг/сут, а высокие дозы были столь же эффективны, как и низкие (Davis & Chen, 2004) (уровень надёжности А). Наилучшей стратегией представляется индивидуальный подбор дозы, а не применение стандартных доз (Klieser & Lehman, 1987; Dixon et al., 1995).

Во всех клинических рекомендациях (APA, 1997, 2004; DGPPN, 1998; Lehman et al., 1998; Working Group for the Canadian Psychiatric Association, 1998; NICE, 2002) сохраняется положение о лечении острого эпизода психоза путём применения АПП в суточных дозах, эквивалентных 300–1000 мг хлорпромазина, в течение минимум 6 недель. Дозу для каждого больного следует подбирать индивидуально, исходя из его клинического состояния, и использовать минимальную эффективную дозу.

Результаты рандомизированных исследований с плацебо-контролем, в которых сравнивалось действие двух и более доз АПП, были использованы для построения кривой «доза – эффект» (для каждого препарата отдельно и для группы препаратов в целом, используя биологически эквивалентные дозы). Дозу, близкую к максимально эффективной, определяли как пороговую дозу, необходимую для развития всех или почти всех клинических эффектов препарата. Близкие к максимальным эффективным дозы рисперидона, зипрасидона, арипипразола, клозапина и оланзапина составили соответственно 4, 120, 10, более 400 и более 16 мг/сут (Davis & Chen, 2004). В общенациональных опросах получены данные о необходимости индивидуальной коррекции дозы исходя из клинической практики, а не из первоначальных дозовых рекомендаций, сделанных на основании клинических и маркетинговых исследований. С 1997 по 2001 г. средняя доза рисперидона, применявшаяся у госпитализированных больных в штате Нью-Йорк

(США), уменьшилась с 7,1 до 4,9 мг/сут (Citrome et al., 2002). Кроме того, исходя из результатов ретроспективного анализа, было рекомендовано более медленное повышение дозы (0,5–2 мг/сут) (Luchins et al., 1998). С другой стороны, дозы оланзапина за это же время увеличились, и в 2001 г. почти у 26 % больных, получавших оланзапин, доза препарата превышала 20 мг/сут (Citrome et al., 2002). Основываясь на обзоре опубликованных данных и клиническом опыте, была предложена более быстрая схема повышения дозы кветиапина, чем та, которая в настоящее время применяется у госпитализированных больных с рецидивом психоза. Кроме того, благодаря более благоприятному профилю нежелательных явлений некоторые больные успешно переносят повышенные дозы препарата (до 1600 мг/сут) (Arango & Bobes, 2004). В другом обзоре сделан вывод о том, что до сих пор недостаточно данных для установления эффективной дозы для всех разрешённых АВП и для формулировки рекомендаций об оптимальных стра-

тегиях дозирования (Kinon et al., 2004). Дозу нейролептика можно повышать до терапевтической так быстро, как больной может это переносить, если у него отсутствуют побочные эффекты (APA, 2004). Обзоры имеющихся работ (Davis et al., 1989; Baldessarini et al., 1990; Kane & Marder, 1993; Dixon et al., 1995; Davis & Chen, 2004; Kinon et al., 2004) и современные клинические рекомендации (DGPPN, 1998; NICE, 2002; APA, 2004) в целом сходятся в том, что интенсивная начальная нагрузка нейролептиками (так называемая быстрая нейролептизация) не даёт никакого преимущества перед стандартной дозировкой и может сопровождаться повышенным риском развития ЭПС (уровень надёжности D). Поэтому такую стратегию лечения острых эпизодов психоза без экстренной необходимости применять не следует.

*Список литературы приведен на сайте:
www.stpr.info*