

Алгоритмы биологической терапии шизофрении

Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В.

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии Минздрава РФ»

РЕЗЮМЕ. Настоящая публикация представляет собой краткий обзор алгоритмов биологической терапии шизофрении, составленных по стандартной схеме, принятой в секции биологической терапии психических расстройств Российского общества психиатров. При составлении алгоритмов использовались актуальные на момент публикации данные литературы (систематические обзоры, мета-анализы) и клинические рекомендации международных экспертных групп (в частности, Всемирной федерации обществ биологической психиатрии – WFSBP). Представлены четыре алгоритма: алгоритм фармакотерапии обострения шизофрении, алгоритм терапии депрессии при шизофрении, алгоритм терапии возбуждения и агрессии, а также алгоритм выбора антипсихотика в различных клинических ситуациях. Рекомендации в отдельных клинических ситуациях, а именно при манифестном приступе, терапевтически резистентных состояниях, рекомендации по поддерживающей терапии, терапии когнитивных, негативных и кататонических симптомов приведены в кратком виде в тексте (с указанием категорий доказательности).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алгоритм, шизофрения, острый эпизод и длительная терапия, терапевтическая резистентность, возбуждение и агрессия, кататония, депрессия при шизофрении, когнитивные и негативные симптомы.

КОНТАКТ: profmosolov@mtu-net.ru

Категории доказательности

А. Доказательства получены на основе хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с воспроизводимыми результатами. Получено подтверждение в мета-анализах.

В. Доказательства получены на основе ограниченного числа РКИ с неоднородными результатами, несовершенством методологии и (или) недостаточным количеством пациентов.

С. Доказательства получены преимущественно на основе открытых нерандомизированных исследований или на основе РКИ с противоречивыми результатами. Опубликованы сведения об успешном клиническом применении.

Д. Достоверных доказательств эффективности в настоящее время не получено. Рекомендации к применению основаны только на консенсусе экспертов.

Сокращения и условные обозначения

АВП – антипсихотики второго поколения
АД – антидепрессанты
АПП – антипсихотики первого поколения
БТ – быстрая транквилизация
ЗНС – злокачественный нейролептический синдром
ИКТ – инсулинокоматозная терапия
СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
ТЦА – трициклические антидепрессанты
ХПЭ – хлопромазиновый эквивалент
ЭПС – экстрапирамидные симптомы
ЭСТ – электросудорожная терапия
ЭЭГ – электроэнцефалограмма

Введение

Настоящая публикация представляет собой краткий обзор алгоритмов биологической терапии шизофрении. При составлении алгоритмов использовались данные литературы (систематические обзоры, мета-анализы) и клинические рекомендации международных экспертных групп (в частности, Всемирной федерации обществ биологической психиатрии – WFSBP).

Представлены четыре терапевтических алгоритма: алгоритм фармакотерапии обострения шизофрении (рис. 1), алгоритм терапии депрессии при шизофрении (рис. 2), алгоритм терапии возбуждения и агрессии (рис. 3), а также алгоритм выбора антипсихотика в различных клинических ситуациях (рис. 4). Рекомендации в отдельных клинических ситуациях, а именно при манифестном приступе, терапевтически резистентных состояниях, рекомендации по поддерживающей терапии, терапии когнитивных, негативных и кататонических симптомов приведены в кратком виде в тексте публикации (с указанием категорий доказательности).

Общие замечания

Цели и стратегии лекарственной терапии определяются фазой и тяжестью заболевания. Базовым фармакологическим классом для лечения острых симптомов шизофрении и длительной противоречивой терапии являются антипсихотические препараты (нейролептики). Несмотря на то, что все современные стандарты рекомендуют придерживаться монотерапии, многообразие клинических проявлений шизофрении и многочисленные сопутствующие заболевания в реальности нередко требуют применения комбинаций различных препаратов, что существенно увеличивает риск развития лекарственных взаимодействий, побочных эффектов и общую преждевременную смертность больных. В этих случаях побочные эффекты и клиническая эффективность должны оцениваться чаще.

В проведении медикаментозной терапии шизофрении выделяют три этапа. Первый этап – **купирующая терапия** – начинается сразу же после постановки предварительного диагноза и заканчивается установлением клинической ремиссии, т. е. продолжается до существенной или полной редукции психоза. При адекватной антипсихотической фармакотерапии этот этап может длиться от нескольких недель до нескольких месяцев (для достижения полного терапевтического контроля за состоянием обычно требуется 6–8 недель). Основными задачами являются редукция тяжести психоза, коррекция нарушений поведения и сопутствующих симптомов (возбуждения, агрессии, суицидальных тенденций, кататонических и аффективных симптомов). Эффективность фармакотерапии тем выше, чем больше выражены признаки остроты психоза, изменчивость, калейдоскопичность симптоматики и динамическая нестабильность состояния в целом. Эффективность ниже при постепенном развитии заболевания, наличии в преморбидном периоде личностных изменений, негативной симптоматики и когнитивных нарушений, при систематизированном интерпретативном бреде, гебефренической симптоматике, отсутствии признаков критического отношения к болезни, пассивности поведения, при застывших, малоподвижных формах с редукцией динамического потенциала и снижением реактивности.

Второй этап – **долечивание или стабилизация** – заключается в продолжении эффективной антипсихотической терапии вплоть до достижения ремиссии с полной или значительной редукцией продуктивной симптоматики, воздействии на негативную симптоматику и когнитивные нарушения, восстановлении, по возможности, прежнего уровня социальной адаптации больного. Этап может продолжаться от 3 до 9 месяцев (в среднем около 6 месяцев) от начала острой фазы заболевания. Обычная схема предполагает постепенное уменьшение дозы антипсихотика после установления ремиссии. Важны раннее выявление возможного рецидива и своевременное усиление антипсихотической терапии. При персистировании резидуальной негативной симптоматики необходимо ослабление седативного влияния препаратов, применявшихся в остром периоде, и подключение антипсихотических средств с дезингибирующей активностью с целью создания оптимального лекарственного режима для проведения психотерапии, налаживания interpersonalных связей и социально-трудовой реабилитации.

С учетом того что шизофрения обычно характеризуется хроническим и рецидивирующим течением, для большинства больных требуется переход к третьему этапу – **длительной амбулаторной или противорецидивной терапии**, которая направлена на удержание стабильной ремиссии, предотвращение развития новых психотических эпизодов (приступов) и замедление темпа прогрессивности заболевания. Обычно после двух и более психотических эпизодов терапия проводится неопределенно долго, но не менее 1–2 лет, чтобы можно было оценить ее эффективность. Этап включает в себя сохранение достигнутой редукции позитивной симптоматики, влияние на негативные и когнитивные расстройства, обеспечение

противорецидивного эффекта, а также поддержание высокого уровня социального функционирования пациента.

Первый эпизод шизофрении (манифестный приступ)

Антипсихотическая терапия должна проводиться с большой осторожностью ввиду высокого риска развития экстрапирамидной симптоматики (ЭПС). В связи с этим оптимальным является постепенная титрация дозы антипсихотика, сопровождающаяся стремлением использовать минимально возможную эффективную дозировку. У пациентов с первым эпизодом шизофрении эффективная терапевтическая доза антипсихотика может быть ниже по сравнению с хроническими больными (*категория доказательности А*). Препаратами первого выбора могут быть как антипсихотические препараты первого поколения (АПП), так и антипсихотические препараты второго поколения (АВП) (*категория доказательности А*). В связи с меньшим риском развития экстрапирамидных симптомов в случае первого эпизода шизофрении предпочтение должно быть отдано АВП (*категория доказательности С*). Особое внимание на этом этапе заболевания должно уделяться созданию оптимального лекарственного режима для проведения психотерапевтических и социально-реабилитационных мероприятий, а также для формирования приверженности терапии.

Шизофрения с повторными эпизодами (рецидив)

Выбор антипсихотической терапии должен основываться на предыдущем опыте лечения с учетом эффективности и переносимости прежних методов терапии, лекарственной формы препарата, наличия коморбидных психических и соматических расстройств, а также потенциальных лекарственных взаимодействий с сопутствующей терапией. К сожалению, доказательных исследований по изучению дифференцированного воздействия различных антипсихотиков на отдельные клинические синдромы и формы течения шизофрении не проводилось. Большая часть их была проведена на пациентах с параноидной формой шизофрении. Однако имеются отдельные доказательные данные по лечению больных с кататонией (кататонической формой шизофрении), большим удельным весом депрессивной, негативной симптоматики (резидуальная и простая форма шизофрении), а также при терапевтической резистентности (см. раздел «Терапевтически резистентная шизофрения»). Доказательных исследований по терапии гебефренической и других рано начавшихся (ядерных) форм шизофрении не проводилось. Тем не менее имеется экспертное мнение о преимуществе в данных случаях АПП и АВП, обладающих более мощным глобальным антипсихотическим эффектом (галоперидол, зуклопентиксол, клозапин, оланзапин, рисперидон). В целом все АВП и АПП могут быть терапией выбора у пациентов с острым психотическим эпизодом (см. рис. 1) (*категория доказательности А*). АВП характеризуются меньшим риском развития

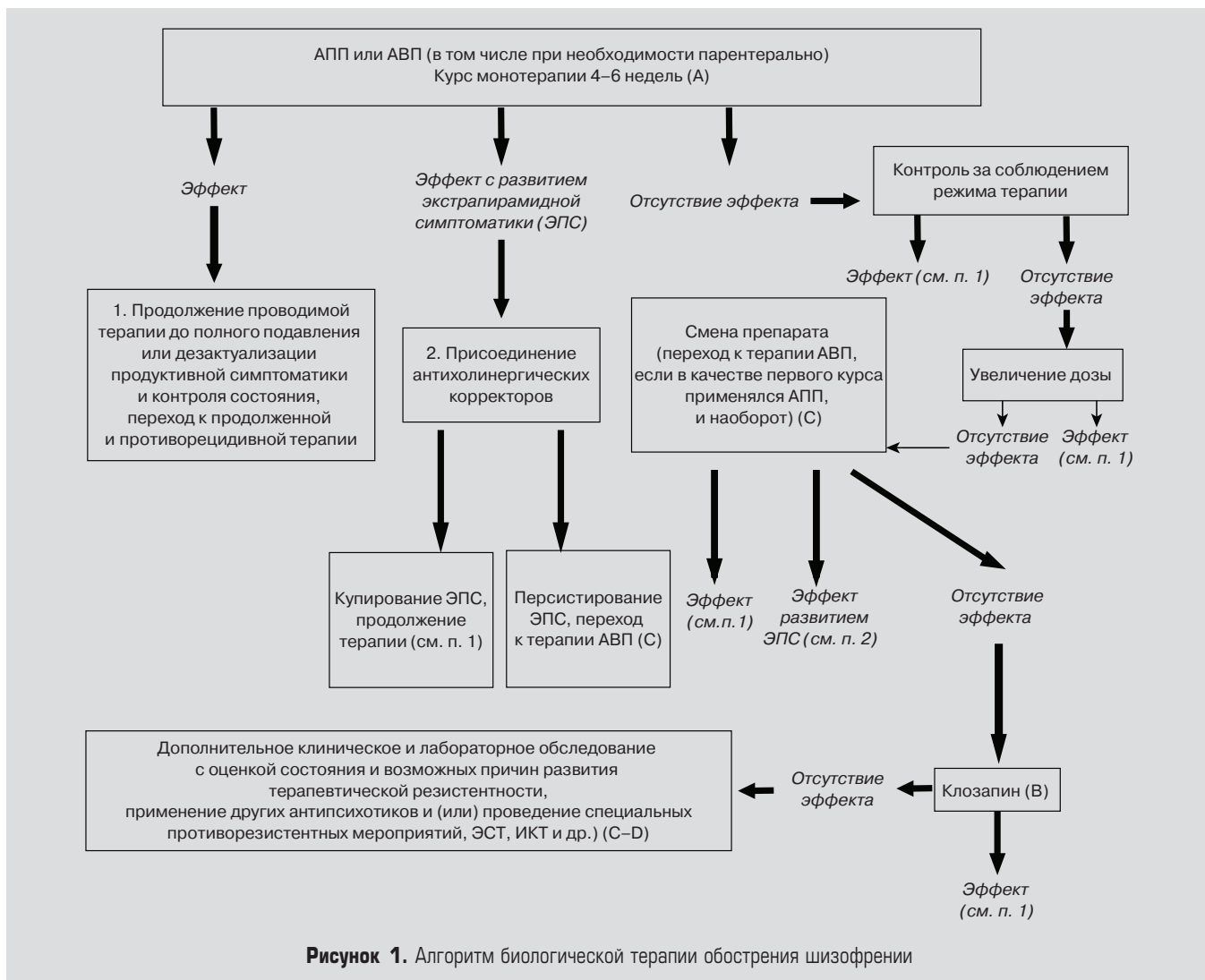


Рисунок 1. Алгоритм биологической терапии обострения шизофрении

неврологических (экстрапирамидных) побочных эффектов, особенно поздней дискинезии и злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС). Более того, у АВП существуют определенные преимущества в отношении лучшей комплаентности и преждевременного прекращения терапии (категория доказательности В/С). Некоторые АВП могут иметь преимущество перед другими АВП и АПП в отношении общей эффективности и в отдельных клинических ситуациях (см. рис. 4) (категория доказательности В/С).

Необходимость смены препарата рассматривается только после того, как терапия настоящим антипсихотиком в случае отсутствия противопоказаний и хорошей переносимости была проведена в течение как минимум 4–6 недель в оптимальной терапевтической дозировке (категория доказательности С). В качестве промежуточного шага при отсутствии терапевтического эффекта целесообразно повышать дозу антипсихотика до максимально разрешенной в действующей на территории РФ инструкции по препарату. Достаточно часто проведение антипсихотической терапии сопровождается развитием экстрапирамидной симптоматики (ЭПС). В этом случае необходимо организовать терапевтические меро-

приятия по ее купированию. При персистировании ЭПС в дальнейшем, несмотря на ее коррекцию, целесообразен перевод на другой антипсихотик с более благоприятным профилем неврологической переносимости (см. рис. 1).

В случае достижения терапевтического эффекта при приеме АПП без развития выраженных побочных явлений не рекомендуется смена АПП на АВП (категория доказательности С). В то же время при неэффективности АПП целесообразен перевод на терапию АВП (категория доказательности В) (см. рис. 1). При неэффективности второго курса антипсихотического препарата психотическая симптоматика оценивается как терапевтически резистентная с необходимостью проведения специальных лечебных мероприятий (см. раздел «Терапевтически резистентная шизофрения» и рис. 1).

Терапевтически резистентная шизофрения

Терапевтически резистентная шизофрения диагностируется при отсутствии уменьшения выраженности психопатологической симптоматики и (или) иных ключевых симптомов на фоне терапии двумя

антипсихотиками различных химических классов (как минимум, один из антипсихотиков должен быть АВП) в рекомендуемых терапевтических дозировках на протяжении как минимум 6–8 недель каждым препаратом. Первым шагом при указании на терапевтическую резистентность должен быть контроль приема терапии, в том числе контроль путем определения концентрации лекарственных средств в плазме крови. У пациентов с терапевтически резистентной шизофренией клозапин должен быть рассмотрен в качестве средства первой линии выбора (*категория доказательности В*) (см. рис. 1). Целевая дозировка клозапина распределяется в диапазоне 100–900 мг/сут (*категория доказательности В/С*). У пациентов, получающих терапию клозапином, необходимо контролировать гематологические и кардиологические побочные эффекты, а также следить за изменениями на ЭЭГ (снижением порога судорожной готовности). Комбинирование клозапина с другим АВП (предпочтительно амисульпридом [С], рисперидоном [С], арипипразолом [D]) может иметь преимущества по сравнению с монотерапией.

В определенных случаях при отсутствии эффекта терапии могут быть использованы другие терапевтические альтернативы, такие как иные АВП, стратегии аугментации (антидепрессанты, нормотимики) с учетом ключевых симптомов, комбинированная терапия антипсихотиками с ЭСТ; также может применяться ТМС. Однако доказательства эффективности данных стратегий ограничены (*категория D*). Также в качестве одного из последних терапевтических вариантов можно применять инсулинокоматозную терапию (ИКТ). Необходимо отметить ограниченность доказательных данных об эффективности ИКТ, особенно по сравнению с другими противорезистентными методиками (*категория доказательности С*). Малоизученными являются аспекты безопасности ИКТ, в том числе отдаленные (*категория доказательности D*).

Терапия негативных симптомов

При терапии негативных симптомов шизофрении следует дифференцировать первичные и вторичные негативные симптомы. Невозможно сделать выводы об общем превосходстве АВП над АПП в отношении терапии вторичных негативных симптомов, однако некоторые АВП имеют преимущество в отношении терапии первичных негативных симптомов (*категория доказательности В*). Имеются достаточные данные об эффективности амисульприда/оланзапина (*категория доказательности А*) и некоторые данные об эффективности кветиапина/зипрасидона (*категория доказательности В*) в терапии больных шизофренией с преимущественно негативной (первичной) симптоматикой.

АПП также эффективны в терапии вторичных негативных симптомов, за исключением связанных с ЭПС (*категория доказательности А*), при этом нет достаточных данных об их эффективности у больных с преобладанием первичной негативной симптоматики.

Имеются ограниченные и в целом противоречивые данные об эффективности некоторых антидепрессантов (преимущественно СИОЗС) при их

комбинированном назначении с антипсихотиками (*категория доказательности D*). Более убедительные результаты получены при применении миртазапина в комбинации с АПП и АВП (*категория доказательности В*).

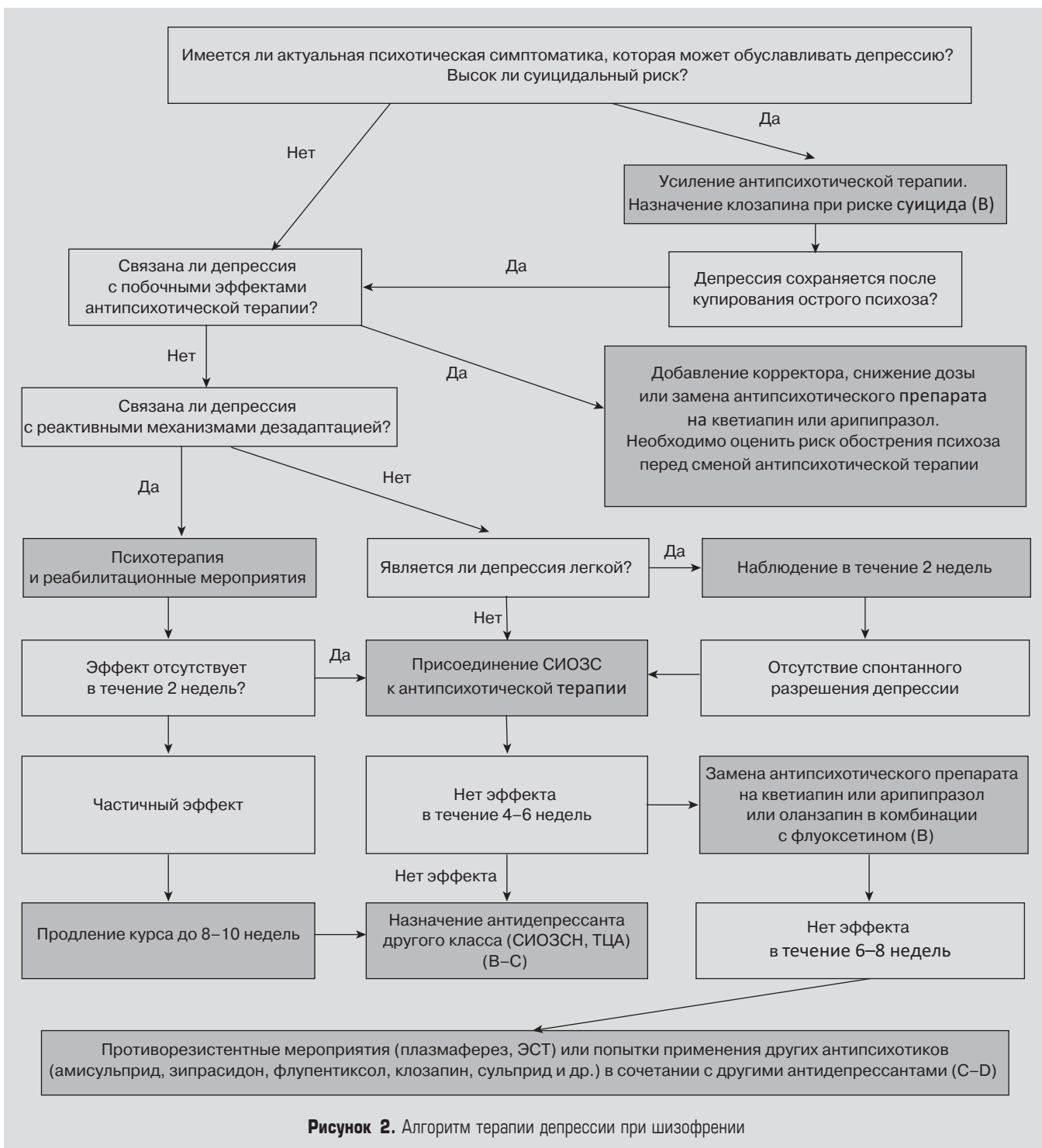
Терапия когнитивных симптомов

Наличие когнитивных нарушений является основной преградой для социальной и профессиональной реабилитации больных шизофренией. Когнитивный дефицит наиболее выражен у пациентов с отчетливой дефицитарной симптоматикой и при поздних дискинезиях. Антипсихотические препараты обладают небольшой либо умеренной эффективностью в отношении когнитивных нарушений (*категория доказательности В*). Результаты сравнения АПП и АВП являются противоречивыми. В некоторых исследованиях приводятся данные о превосходстве АВП, в то время как в других — данные об отсутствии отличий. Тем не менее ни в одном из исследований не приводятся данные о преимуществе АПП, в связи с чем может быть рекомендовано преимущественное назначение АВП с некоторыми ограничениями доказательных данных (*категория доказательности С*). Имеются данные об эффективности некоторых ингибиторов холинэстеразы (донепезил и галантамин) при их присоединении к антипсихотику (*категория доказательности С*).

Терапия депрессивных симптомов

Депрессивные симптомы могут встречаться на всех этапах шизофрении, а именно в продромальной фазе, в структуре психоза и после наступления ремиссии, в виде резидуальных симптомов шизофрении. Депрессивные симптомы необходимо дифференцировать от побочных эффектов антипсихотической терапии (в первую очередь от нейролептической дисфории, акинезии и акатизии) и первичных негативных симптомов шизофрении (см. рис. 2). Однако первым диагностическим шагом в данном случае является выявление возможных проявлений психоза, которые могут обуславливать депрессию. В этом случае единственным терапевтическим выбором должно быть усиление антипсихотической терапии. Еще одним первостепенным диагностическим шагом является определение суицидального риска. Оно включает в себя направленное клиническо-анамнестическое обследование с последующим выявлением и динамической оценкой факторов риска суицида (по Колумбийской шкале суицидального риска и шкале SAD-PERSON). При выявлении факторов риска суицидального поведения, особенно при сопряженности их с имеющейся психотической симптоматикой, целесообразна замена антипсихотика на клозапин (*категория доказательности В*).

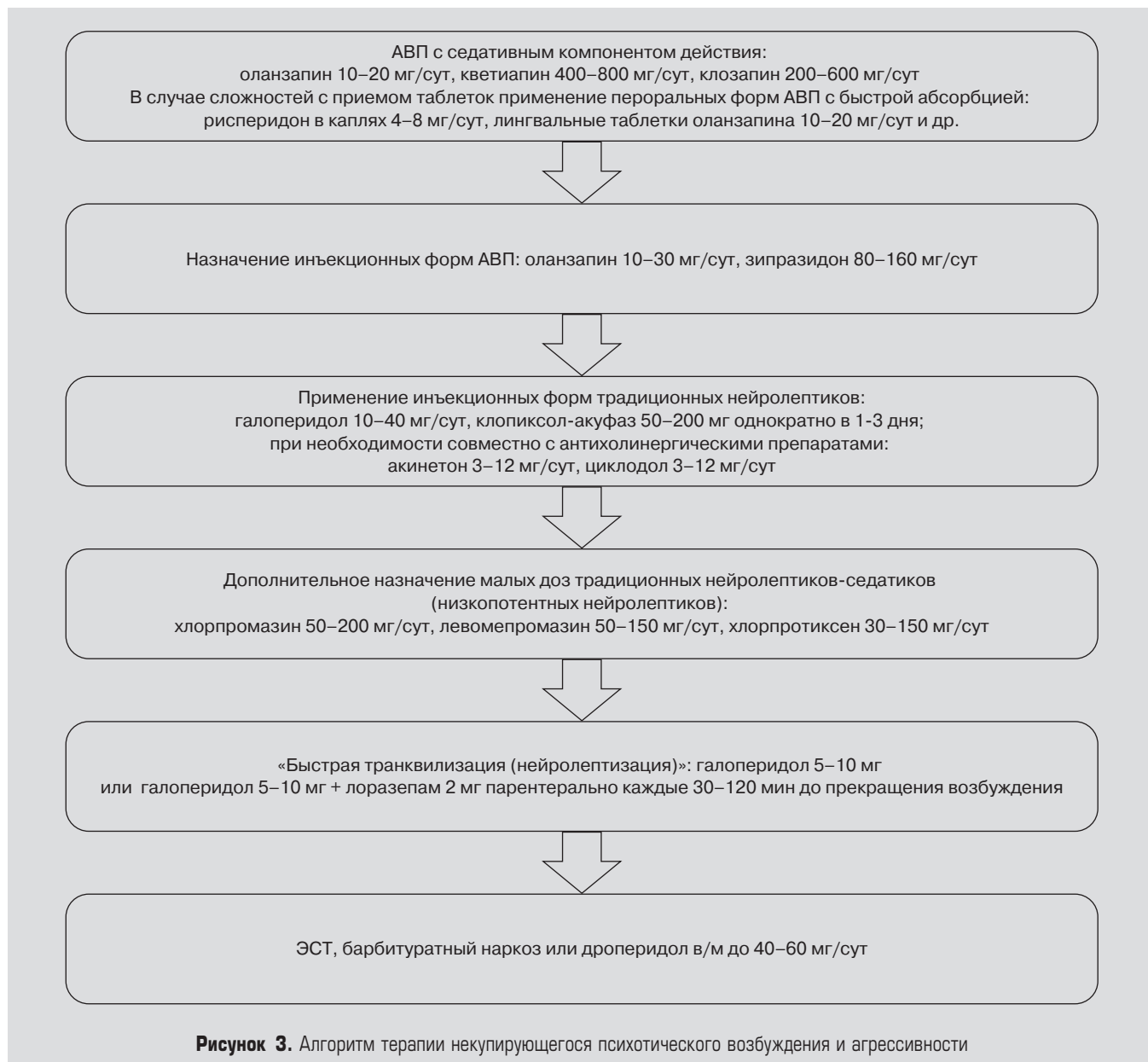
Также необходимо выявить возможную связь депрессии с реактивными механизмами и дезадаптацией. В данном случае показано проведение психотерапии и реабилитационных мероприятий. Показанием к коррекции терапии, в первую очередь, является длительность и тяжесть депрессивных симптомов (см. рис. 2). Преимущественно может быть рекомендован перевод на некоторые АВП,



в большей степени обладающие эффективностью по отношению к депрессивной симптоматике (категория доказательности B/C). Назначение антидепрессантов преимущественно ограничивается так называемыми постпсихотическими депрессиями при неэффективности других терапевтических мероприятий. Предпочтительно назначение СИОЗС, а при их неэффективности – СИОЗСН и ТЦА (категория доказательности B/C). При терапевтической рефрактерности депрессивной симптоматики необходимо проведение противорезистентных мероприятий (категория доказательности C/D) (см. рис. 2).

Терапия возбуждения и агрессии

Терапевтические подходы при возбуждении и агрессии должны быть дифференцированными. Проявления агрессии, а также состояния с высоким риском ее развития требуют проведения urgentных терапевтических мероприятий. Они включают применение быстрой транквилизации (БТ), а при необходимости – фиксации или изоляции. Наряду с этим необходимо применение методик поведенческой терапии. В случае нетяжелых проявлений агрессии (вербальная агрессия и т. д.) и быстрого успокоения пациента проведение БТ может быть нецелесоо-



бразно. При проведении БТ нужно обладать навыками оценки рисков, сопряженных с возможным достижением глубокой седации (развитие артериальной гипотонии и угнетения дыхания). Также желательно обеспечение техническими средствами, необходимыми для ургентной помощи при развитии побочных эффектов, в том числе возможность назначения флумазенила (антагониста бензодиазепиновых рецепторов).

При нетяжелом возбуждении и комплаентности пациента пероральные формы лекарственных средств с седативным компонентом действия могут быть более предпочтительны. В начале терапии препараты должны быть назначены в наиболее низких эффективных дозировках, которые в случае необходимости могут быть постепенно повышены. Более тяжелые формы возбуждения требуют применения парентеральной терапии (см. рис. 3). При купировании возбуждения желательно, чтобы терапевтический эффект был достигнут на уровне успокоения или легкой седации. При необходимости до-

пускается достижение глубокой седации или даже анестезии. Применение для контроля возбуждения БТ рассматривается как средство последней линии. Однако при крайне тяжелом возбуждении, сопряженном с рисками агрессии, ее следует применять незамедлительно.

Бензодиазепины (лоразепам) и АПП демонстрируют сравнимую эффективность в терапии возбуждения и агрессии (*категория доказательности С*). Назначение диазепама, феназепама и других бензодиазепинов (кроме лоразепама), а также низкопотентных антипсихотиков (хлорпромазина, левомепромазина и хлорпротиксена) для терапии возбуждения рекомендуется с осторожностью, поскольку это связано с худшей переносимостью и более длительным периодом полувыведения (*категория доказательности С*). Парентеральные формы АВП не уступают по эффективности внутримышечной форме галоперидола (*категория доказательности А*), но вызывают меньшее число неврологических побочных эффектов (*категория доказательности А*).

Комбинированное назначение парентеральных форм бензодиазепинов (диазепама, феназепама) или лоразепама вместе с антипсихотиком может быть рекомендовано для пациентов с выраженным возбуждением и агрессией (*категория доказательности С*). При этом необходимо учитывать повышенный риск развития побочных эффектов. В связи с риском развития дыхательной недостаточности необходимо избегать комбинированного назначения внутримышечной формы бензодиазепинов с клозапином. Ввиду риска развития внезапной смерти следует избегать комбинированного назначения внутримышечной формы оланзапина и бензодиазепинов.

Применение ЭСТ при некупирующемся психотическом возбуждении показано при наличии в клинической картине кататонических симптомов, острого чувственного бреда и циркулярного аффекта (*категория доказательности С/D*).

Фиксация и изоляция могут применяться только в кризисных ситуациях. Необходимость их назначения должна быть тщательно документирована и объяснена пациенту.

Терапия кататонических симптомов

Применение АПП может сопровождаться утяжелением кататонической симптоматики, а также развитием ЗНС. Для лечения кататонических симптомов предпочтительно применять АВП с благоприятным профилем неврологической переносимости, а также сульпирид (*категория доказательности С*). Препаратами выбора являются также бензодиазепины (диазепам, лоразепам) (*категория доказательности С*). Вместе с тем доказательных исследований в этом отношении не проводилось. При наличии кататонических симптомов и недостаточного эффекта терапии, а также при необходимости быстрой редукции симптомов (например, злокачественной кататонии) необходимо рассмотреть возможность более раннего применения ЭСТ (*категория доказательности С*).

Длительная (противорецидивная) терапия

Антипсихотики являются эффективными препаратами для профилактики рецидивов (*категория доказательности А*). При этом вероятность развития рецидива по сравнению со случаем применения плацебо сокращается в несколько раз. АПП и АВП не различаются между собой по степени редукции симптоматики при длительной терапии (*категория доказательности А*). Имеется ряд данных в пользу отдельных АВП по показателям частоты прекращения терапии и профилактике рецидивов (*категория доказательности В*). Снижение риска развития неврологических побочных эффектов (в частности, поздней дискинезии) является преимуществом АВП (*категория доказательности С*). При длительной терапии, когда вторичная негативная симптоматика становится менее выраженной, некоторые АВП

обладают рядом преимуществ в отношении коррекции негативной симптоматики (*категория доказательности С*).

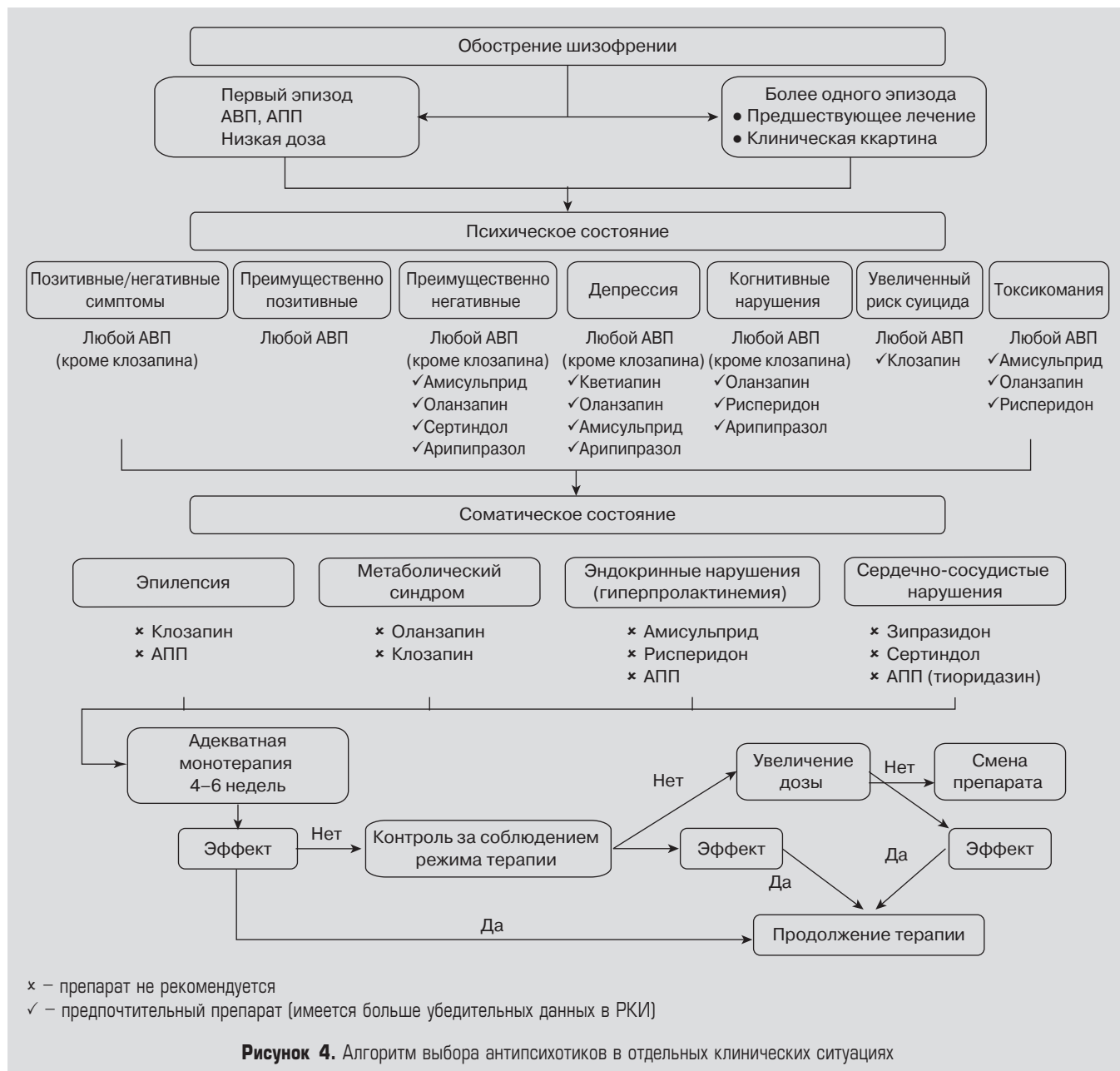
При длительной терапии поздняя дискинезия и метаболические побочные эффекты наиболее сильно влияют на состояние здоровья пациента. Необходимо непрерывный мониторинг, раннее выявление и лечение этих побочных эффектов.

При проведении длительной противорецидивной терапии необходимо использовать тот антипсихотический препарат, который обладал наилучшим эффектом и переносимостью у данного пациента в ходе купирования эпизода обострения и в процессе стабилизации состояния, т. е. на первых этапах терапии. Подбор антипсихотического препарата для каждого пациента необходимо проводить индивидуально с учетом предшествующего применения определенных групп препаратов и профиля побочных эффектов.

Длительность терапии

В случае прекращения терапии в течение 1–2 лет после острого психоза наблюдается высокий риск рецидива. У пациентов с первым эпизодом шизофрении рекомендуется применять непрерывную антипсихотическую терапию в течение, по крайней мере, одного года (*категория доказательности С*). У пациентов с несколькими эпизодами следует решить вопрос о поддерживающей терапии на протяжении 2–5 лет (при сохраняющейся симптоматике и частых рецидивах – пожизненная терапия) (*категория С*). Прежде всего, многолетняя терапия показана при непрерывном течении шизофрении, при ее злокачественных и раноначавшихся формах. При приступообразном течении длительность противорецидивной терапии определяется принципом разумной достаточности. Тем не менее длительность лечения необходимо определять индивидуально с учетом мотивации пациента, психосоциальной ситуации и некоторых других факторов. У пациентов с попытками суицида или грубым агрессивным поведением и частыми рецидивами также рекомендуется продолжать антипсихотическую терапию на протяжении неопределенно долгого срока.

Во всех случаях для профилактики рецидива рекомендуется применять непрерывную антипсихотическую терапию (*категория доказательности А*). Стратегии прерывистой терапии могут подходить только пациентам с шизофренией, которые отказываются от непрерывного поддерживающего режима или имеют противопоказания к непрерывной поддерживающей терапии. При проведении длительной противорецидивной терапии у больных с низкой комплаентностью рекомендуется применять антипсихотические препараты пролонгированного действия. В настоящее время имеются достаточные данные в поддержку использования антипсихотических препаратов-депо первого поколения для профилактики рецидивов шизофрении (*категория доказательности А*), тем не менее невозможно выявить достоверные различия в эффективности между пероральными препаратами и лекарственными формами-депо (*категория доказательности А*).



Имеется достаточный объем данных в поддержку использования инъекционной формы рисперидона и палиперидона длительного действия для лечения шизофрении (*категория доказательности А*). Существует также ряд данных в поддержку превосходства клинической эффективности лекарственной формы-депо по сравнению с пероральным препаратом (*категория доказательности С*).

Дозы препаратов

При первичном назначении антипсихотика необходимо тщательный сбор аллергического анамнеза и при возможности применение пробной (небольшой) тестовой дозы. При терапии АПП и АВП терапевтическая дозировка препарата может быть достигнута достаточно быстро. Во многих случаях повышение дозы не должно быть быстрым в целях

превенции потенциально опасных побочных эффектов. В целом в терапии острого эпизода шизофрении желательно стремиться использовать более низкие терапевтические дозировки препаратов (*категория доказательности С*). Стратегии быстрого наращивания дозировок, использование высоких ударных доз и дозировок, превосходящих рекомендуемые, не демонстрируют большей терапевтической эффективности, но сопряжены с увеличением числа побочных эффектов. Суточные дозировки ниже 300 мг хлорпромазинового эквивалента (ХПЭ) в большинстве случаев недостаточны для обеспечения оптимального терапевтического эффекта, а дозировки выше 900 мг хлорпромазинового эквивалента не обеспечивают прироста эффекта в сравнении с использованием препаратов в дозировках в диапазоне 500–900 мг ХПЭ (*категория доказательности А*).

Приложение 1 — Алгоритм выбора антипсихотика в отдельных клинических ситуациях

Важнейшим параметром, определяющим выбор антипсихотика, является предполагаемое соотношение эффективности и переносимости препарата конкретным пациентом. В отдельных клинических ситуациях имеются доказательства преимущества тех или иных антипсихотических препаратов. Эти данные для АВП суммированы на рис. 4. Например, клозапин в качестве препарата первого выбора рекомендуется применять только в двух случаях: при терапевтической резистентности (*категория доказательности В*) и увеличении суицидального риска (*категория доказательности В*). При преобладании первичной негативной симптоматики убедительные данные имеются в отношении амисульприда и, в меньшей степени, ряда других антипсихотиков (см. раздел «Терапия негативных симптомов»). При большом удельном весе депрессивной симптоматики целесообразен выбор кветиапина и арипипразола (см. раздел «Терапия депрессии при шизофрении» и рис. 4). Кроме того, при первичном выборе антипсихотика следует учитывать индивидуальные

особенности соматического и неврологического состояния пациента. Например, при повышенной массе тела, диабете 2-го типа и метаболическом синдроме не рекомендуется назначать оланзапин и клозапин (*категория доказательности В/С*), при нейроэндокринных нарушениях, связанных с гиперпролактинемией, не рекомендуется назначать АПП, амисульприд и рисперидон (*категория доказательности С*), при нарушениях сердечного ритма – сертиндол, zipразидон и тиоридазин (*категория доказательности С*), а при судорожном синдроме или снижении порога судорожной готовности – клозапин и некоторые АПП (*категория доказательности В/С*).

Далеко не во всех психотических эпизодах можно рассчитывать на достижение полной редукции симптоматики. Это относится лишь к терапии острых психозов, в структуре которых наиболее полно представлены проявления чувственного бреда и циркулярный аффект. При большом удельном весе параноидной симптоматики и признаках непрерывного течения можно рассчитывать лишь на редукцию психоза. В случаях неустойчивости достигнутой ремиссии при проведении долечивающей или стабилизирующей антипсихотической терапии дозы эффективного антипсихотика остаются прежними или снижаются незначительно. В этом случае также возможен перевод на антипсихотики пролонгированного действия.

Список литературы

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. – 2-е изд. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
2. Джонс П.Б., Бакли П.Ф., Мосолов С.Н. Шизофрения: Клинич. руководство / Пер. с англ. под общ. ред. С.Н. Мосолова. – М., 2008.
3. Краснов В.Н., Гурович И.Я., Мосолов С.Н. и др. Психиатрическая помощь больным шизофренией: Клинич. руководство / Под ред. В.Н. Краснова, И.Я. Гуровича, С.Н. Мосолова, А.Б. Шмуклера. – 2-е изд. – М., 2007.
4. Мазо Г.Э., Шманева Т.М. Минимизация риска развития метаболических нарушений при использовании атипичных антипсихотиков // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 2. – С. 2–8.
5. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13. – № 2. – С. 162–172.
6. Мосолов С.Н., Калинин М.В., Еремин А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении (мета-анализ оригинальных исследований оланзапина, рисперидона, кветиапина, клозапина, галоперидола) // В кн.: Новые достижения в терапии психических заболеваний / Под ред. С.Н. Мосолова. – М., – 2002. С. 82–94.
7. Мосолов С.Н., Кузавкова М.В., Калинин В.В. и др. Анализ влияния атипичных антипсихотиков на 5-факторную модель шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13. – № 3. – С. 45–51.
8. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996. – 288 с.
9. Мосолов С.Н., Рыжков П.В., Потапов А.В. и др. Метаболические нарушения при лечении больных шизофренией // Современная терапия психических расстройств. – 2008. – № 3. – С. 4–14.
10. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12. – № 10. – С. 646–652.
11. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Капилетти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / Под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 11–61.
12. Фалкаи П., Воброк Т., Либман Д. и др. Рекомендации Всемирной федерации обществ биологической психиатрии по биологической терапии шизофрении. Лечение острого периода шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2011. – № 1. – С. 5–25.
13. Хасан А., Фалкаи П., Воброк Т. и др. Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP). Ч. 1. Терапия острого приступа шизофрении и терапевтически резистентных случаев // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – Тематич. вып. 1. – С. 3–40.
14. Хасан А., Фалкаи П., Воброк Т. и др. Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP). Ч. 2. Длительная терапия шизофрении и тактика ведения пациентов с индуцированными антипсихотическими препаратами побочными эффектами // Современная терапия психических расстройств. – Тематич. вып. 2. – 2014. – С. 2–36.
15. Цукарзи Э.Э. Суицид: оценка рисков и первая помощь // Современная терапия психических расстройств. – 2011. – № 2. – С. 30–39.
16. Цукарзи Э.Э. Неотложная помощь при агрессивном поведении. Часть II. Ведение пациентов // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 2. – С. 31–40.
17. Adams C.E., Fenton M., Quraishi S. et al. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia // Br. J. Psychiatry. – 2001. – Vol. 179. – P. 290–299.
18. Blumer D. Catatonia and the neuroleptics: Psychobiologic significance of remote and recent findings // ComP. Psychiatry. – 1997. – Vol. 38, No 4. – P. 193–201.
19. Dixon L.B., Perkins B., Calmes C. Guideline watch (September 2009): Practice Guideline for the treatment of patients with schizophrenia. – APA, 2009.
20. Fenton M., Coutinho E., Campbell C. Zuclopenthixol acetate in the treatment of acute schizophrenia and similar serious mental illnesses (Cochrane Review) // The Cochrane Library. Issue 2. – Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd., 2004.
21. Johnsen E., Jorgensen H.A. Effectiveness of second generation antipsychotics: a systematic review of randomized trials // BMC Psychiatry. – 2008. – Vol. 8. – P. 31.
22. Kishimoto T., Agarwal V., Kishi T., Leucht S. et al. Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics // Mol. Psychiatry. – 2011. – Vol. 12. – P. 432–436.
23. Leucht S., Corves C., Arbter D., Engel R., Li C., Davis J. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 31–41.
24. Mishara A.L., Goldberg T.E. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book // Biol. Psychiatry. – 2004. – Vol. 55. – P. 1013–1022.
25. NICE. Guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care (updated ed.). – London, 2010.
26. Peterson K., Carson S., McDonagh M. et al. Drug Class Review. Atypical Antipsychotic Drugs 2010. – Oregon Health & Science University Portland, Oregon Final Update. – July 2010.
27. Rabinowitz J., Levine S., Barkai O. et al. Dropout Rates in Randomized Clinical Trials of Antipsychotics: A Meta-analysis Comparing First- and Second-Generation Drugs and an Examination of the Role of Trial Design Features // Schizophrenia Bulletin. – 2009. – Vol. 35, No 4. – P. 775–788.

28. Rummel-Kluge C., Komossa K., Leucht S. et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // Schizophr Res. – 2010. – November. – No 123 (2–3). – P. 225–233.
29. Rummel-Kluge C., Komossa K., Leucht S. et al. Second-Generation Antipsychotic Drugs and Extrapyramidal Side Effects: A Systematic Review and Meta-analysis of Head-to-Head Comparisons // Schizophrenia Bulletin. – 2012. – Vol. 38, No 1. – P. 167–177.
30. Rund B.R. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients // Schizophr. Bull. – 1998. – Vol. 24. – P. 425–435.
31. Tandon R., Moller H.J. Belmaker R.H. et al. World Psychiatry Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia // Schizophr. Res. – 2008. – Vol. 100. – P. 20–38.
32. Uchida H., Suzuki T., Takeuchi H. et al. Low Dose vs Standard Dose of Antipsychotics for Relapse Prevention in Schizophrenia: Meta-analysis // Schizophrenia Bulletin. – 2011. – Vol. 37, No 4. – P. 788–799.
33. Volz A., Khorsand V., Gillies D. et al. Benzodiazepins for schizophrenia // Cochrane database Syst. Rev. – 2007. – CD006391.
34. Wahlbeck K., Cheine M., Essali A. et al. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // Am. J. Psychiatry. – 1999. – Vol. 156. – P. 990–999.
35. Weinmann S., Read J., Aderhold V. Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: systematic review // Schizophr. Res. – 2009. – Vol. 113. – P. 1–11.
36. Whitehead C., Moss S., CardNo A. et al. Antidepressants for the treatment of depression in schizophrenia: a systematic review // Psychol. Med. – 2003. – Vol. 33. – P. 589–599.
37. Wolkowitz D.M. Pickar D. Benzodiazepine in the treatment of schizophrenia: a review and reappraisal // Am. J. Psychiatry. – 1991. – Vol. 148. – P. 714–726.

Algorithms for biological treatment of schizophrenia

S. Mosolov, E. Tsukarzi, P. Alfimov

Moscow research institute of psychiatry Minzdrava Rossii

SUMMARY. This paper provides an overview of algorithms of biological therapy in schizophrenia. The algorithms were compiled using a standardized method adopted by the Section of biological therapy of mental disorders of Russian Society of Psychiatrists. The algorithms were drafted using current literature data (systematic reviews and meta-analyses) as well as clinical recommendations of international expert groups (in particular, the World Federation of Societies of Biological Psychiatry – WFSBP). Four algorithms are presented: algorithm for acute schizophrenia, algorithm for depression in schizophrenia, algorithm for agitation and aggression, and algorithm of choosing the appropriate antipsychotic in various clinical situations. Recommendations for some clinical scenarios (manifest episode, treatment-resistant conditions, maintenance therapy, treatment of cognitive, negative and catatonic symptoms) are presented in summary form in the text of the paper (with the categories of evidence).

KEY WORDS: schizophrenia, algorithm, acute episode, long-term treatment, agitation, catatonia, negative and cognitive symptoms, depression, therapy-resistance.

CONTACTS: profmosolov@mtu-net.ru

Бланк бесплатной подписки на журнал «Современная терапия психических расстройств»					
Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Должность					
Телефон					
Почтовый адрес					
Индекс			Республика, край область		
Город			Улица		
Дом №			Корп.	Кв. №	
Адрес электронной почты					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ психиатрии, проф. Мосолову С.Н. или по e-mail: ekostukova@gmail.com					

