

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

CONTEMPORARY THERAPY OF MENTAL DISORDERS

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ТЕМАТИЧЕСКИЙ ВЫПУСК № 2/2014 ТЕРАПИЯ ШИЗОФРЕНИИ

Главный редактор **Мосолов С.Н.**,
Заслуженный деятель науки РФ, профессор
Ответственный секретарь редакции **Костюкова Е.Г.**

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

EDITORIAL BOARD

Аведисова А.С. (Москва)	Avedisova A.S. (Moscow)
Александровский Ю.А. (Москва)	Alexandrovsky Y.A. (Moscow)
Барденштейн Л.М. (Москва)	Bardenstein L.M. (Moscow)
Гаврилова С.И. (Москва)	Gavrilova S.I. (Moscow)
ГамкRELIDZE Ш.А. (Тбилиси)	Gamkrelidze Sh.A. (Tbilisi)
Гофман А.Г. (Москва)	Gofman A.G. (Moscow)
Звартау Э.Э. (Санкт-Петербург)	Zvartau E.E. (St. Peterburg)
Иванец Н.Н. (Москва)	Ivanets N.N. (Moscow)
Иванов М.В. (Санкт-Петербург)	Ivanov M.V. (St. Peterburg)
Казаковцев Б.А. (Москва)	Kazakovtsev B.A. (Moscow)
Карпов А.С. (Москва)	Karpov A.S. (Moscow)
Кекелидзе З.И. (Москва)	Kekelidze Z.I. (Moscow)
Краснов В.Н. (Москва)	Krasnov V.N. (Moscow)
Малин Д.И. (Москва)	Malin D.I. (Moscow)
Незнамов Г.Г. (Москва)	Neznamov G.G. (Moscow)
Незнамов Н.Г. (Санкт-Петербург)	Neznamov N.G. (St. Peterburg)
Ретюнский К.Ю. (Екатеринбург)	Retyunsky K.Y. (Ekaterinburg)
Сергеев И.И. (Москва)	Sergeev I.I. (Moscow)
Смулевич А.Б. (Москва)	Smulevich A.B. (Moscow)
Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону)	Soldatkin V.A. (Rostov-Don)
Тиганов А.С. (Москва)	Tiganov A.S. (Moscow)
Цукарзи Э.Э. (Москва)	Tsukarzi E.E. (Moscow)

РОО «Общество семейных консультантов и психотерапевтов»

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи
и охраны культурного наследия.

Рег. номер: ПИ № ФС77-29837 от 5 октября 2007 г.
ISSN 2306-4137

Адрес для корреспонденции:
107076, Москва, ул. Потешная, д. 3
Московский НИИ Психиатрии
проф. Мосолову С.Н.
Сайт: www.psypharma.ru

Журнал представлен в Российском индексе научного цитирования
(<http://www.elibrary.ru>)
и на сайте Российского общества психиатров
(<http://www.psychiatr.ru>)

Воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании,
допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов.

Мнение редакции журнала может не совпадать с точкой зрения
авторов статей.

В разделе «Новые лекарственные средства» может печататься
информация о лекарственных средствах, предоставленная
фармацевтическими компаниями.

Дизайн/верстка **Королева С.И.**
Корректор: **Серебрякова С.А.**

Тираж 10000 экз. Зак. № .
Отпечатано в ООО «Типография на Тульской»
г. Москва, ул. Амундсена, дом 3, корп. 1.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие главного редактора
Мосолов С.Н. 2

Руководство по биологической терапии
шизофрении Всемирной федерации обществ
биологической психиатрии (WFSBP)
*А. Хасан, П. Фалкаи, Т. Воброк, Д. Либерман,
Б. Глентой, В.Ф. Гаттаз, Х.-Ю. Меллер, С.Н. Мосолов
и другие* 3

Предисловие редактора

В этом приложении к журналу мы продолжаем публикацию клинических рекомендаций Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP) по лечению шизофрении. Вторая часть руководства посвящена длительной противорецидивной терапии больных шизофренией, а также коррекции побочных эффектов антипсихотических препаратов, и является прямым продолжением первой части, опубликованной в прошлом тематическом выпуске (1). Шизофрения – тяжелое хроническое прогрессирующее заболевание; большинству больных шизофренией требуется пожизненная терапия с достижением необходимого баланса между эффективностью и переносимостью. Не менее важное значение в этих условиях имеет комплаентность больных. Около 40 % больных шизофренией нарушают рекомендованный режим терапии настолько, что это отражается на эффективности лечения (2). Поэтому активное формирование приверженности терапии с помощью современных психообразовательных методик (3, 4) и более широкое внедрение в практику лекарственных форм длительного действия (5) являются актуальными стратегиями проведения долгосрочной терапии больных шизофренией.

Как и в прошлый раз, нужно сделать короткие комментарии, чтобы читатель понимал, как эти рекомендации составлялись, для чего они предназначены и как ими правильно пользоваться в клинической практике.

Во-первых, руководство касается только методов биологической терапии, т. е. психофармакотерапии и нелекарственных методов. Психотерапия и психосоциальная реабилитация, к сожалению, не рассматриваются, хотя совершенно очевидно, что в комплексном процессе лечения больных шизофренией они занимают важное место.

Во-вторых, клинические рекомендации основаны на методах доказательной медицины, т. е. фактически оценивают статистическую убедительность и методическую доказанность эффективности того или иного терапевтического вмешательства. Поэтому вводится такое понятие, как категория доказательств. Соответственно, чем больше данных, полученных в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), отвечающих международной практике качественных клинических исследований (GCP), в частности, например, исследований с двойным слепым плацебо или активным контролем и обобщенных в сделанных по определенным методическим правилам мета-анализах или систематических обзорах, тем выше категория доказательств и уровень рекомендаций к применению метода или препарата на практике. При этом следует иметь в виду, что невысокая категория доказательств не всегда служит свидетельством ненадежности данных. Кроме того, помимо категории доказательств вводится важное понятие уровня рекомендаций, который устанавливается с учетом категорий доказательств и дополнительных аспектов безопасности, переносимости и риска лекарственных взаимодействий, что существенно упрощает задачу врача при выборе препарата и его сравнительной оценке в координатах «эффективность – безопасность». Авторами были проанализированы практически все доступные в периодических изданиях тематические публикации и электронные базы данных, а по спорным вопросам применялась также консенсусная оценка группы международных экспертов, известных своими работами и авторитетом в области терапии шизофрении.

В-третьих, оценка информации проводилась только в отношении взрослых пациентов и не касалась специальных клинических ситуаций, таких как почечная и печеночная недостаточность, коморбидные психические и соматические расстройства, беременность, роды, период лактации у женщин и др. Очевидно, что терапия больных в различных возрастных группах и в отдельных клинических ситуациях

претерпевает существенную коррекцию и является предметом специального анализа.

В-четвертых, текст перевода руководства адаптирован для нашего читателя и публикуется с существенными сокращениями, например, исключены упоминания о препаратах, не зарегистрированных в России, в редуцированном виде приведены методика сбора информации и данные исследований, вошедшие в рекомендации 2005 г. и опубликованные ранее в нашем журнале (6). Соответственно, акцент сознательно сделан на новые исследования, систематические обзоры и мета-анализы, появившиеся за последние 10 лет. Особое внимание уделено недавно зарегистрированным антипсихотическим препаратам, комбинированной терапии, методам преодоления терапевтической резистентности и другим новым терапевтическим стратегиям. С учетом постоянно обновляющейся базы данных пересмотрены также сведения о переносимости и безопасности препаратов и их комбинаций.

И, наконец, нужно сказать, что клинические рекомендации определяют только основные правила ведения больных шизофренией на последовательных этапах оказания психиатрической помощи в соответствии с требованиями медицины, основанной на доказательствах. Рекомендуются к применению те методы и препараты, которые имеют убедительные доказательства преимуществ в безопасности и эффективности перед другими, что улучшает соотношение «затраты – эффективность» лечебно-профилактических мероприятий и позволяет свести к минимуму влияние субъективной оценки. Это не означает, что другие методы терапии, в том числе давно используемые в клинической практике, неэффективны и не могут применяться. Отсутствие или низкий уровень рекомендации таких методов часто связан с недостатком или отсутствием исследований, проведенных в соответствии с современной методологией доказательной медицины. Подобные документы в компактном виде по определенной научной методологии обобщают актуальную объективную информацию и мировой опыт в области эффективности и безопасности тех или иных методов биологической терапии, но ни в коем случае не могут служить непосредственным руководством к действию у постели конкретного больного. Клиническая практика всегда более разнообразна, чем любая схема. Поэтому выбор препаратов, тактика терапии и условия ее проведения должны исходить из соотношения доказательных данных, здравого клинического смысла, принципов индивидуальной необходимости и разумной достаточности.

Надеюсь, что представленные во второй части руководства объективные данные по сравнительной эффективности различных стратегий длительной антипсихотической терапии и коррекции ее побочных эффектов будут полезны нашим практикующим врачам.

Библиография

1. Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP). Часть 1: Обновленная редакция 2012 г. по терапии острого приступа шизофрении и терапевтически резистентных случаев / Хасан А., Фалка П., Воброк Т. и др. // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 1 (тематический выпуск). – С. 3-40.
2. Незнанов Н.Г., Вид В.Д. Проблема комплаенса в клинической психиатрии // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 159-167.
3. Оптимизация психиатрической помощи (фармако- и психосоциальной) терапии больных шизофренией с длительными госпитализациями: Пособие для врачей / И.Я. Гурович, А.Б. Шмуклер, Н.Г. Шашкова и др. – М., 2007 – 26 с.
4. Бурьгина Л.А., Ушаков Ю.В., Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность медикаментозного и комплексного медикаментозно-образовательного подходов при оказании амбулаторной помощи больным параноидной шизофренией с частыми обострениями // Современная терапия психических расстройств. – 2009. – № 3. – С. 10-26.
5. Психофармакологические и противозипеллетические препараты, разрешенные к применению в России / Под ред. С.Н. Мосолова. – Изд. 2-е. – М.: Бином, 2004. – 302 с.
6. Рекомендации Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP) по биологическому лечению шизофрении. Часть 1: Лечение острого периода шизофрении / П. Фалка, Т. Воброк, Д. Либерман и др. // Современная терапия психических расстройств. – 2011. – № 1. – С. 5-24.

Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP)*

Часть 2. Обновленная редакция 2012 г. по длительной терапии шизофрении и тактике ведения пациентов с индуцированными антипсихотическими препаратами побочными эффектами

А. Хасан, П. Фалкаи, Т. Воброк, Д. Либерман, Б. Глентой, В.Ф. Гаттаз, Х.-Ю. Меллер, С.Н. Мосолов и другие члены рабочей группы Всемирной федерации обществ биологической психиатрии по разработке Руководства по шизофрении

РЕЗЮМЕ. В настоящем выпуске журнала продолжается публикация обновленного Руководства по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии. Это руководство преимущественно касается биологической терапии (включая антипсихотические препараты и прочие варианты фармакологической терапии) взрослых пациентов с шизофренией. Руководство подготовлено рабочей группой WFSBP по изучению шизофрении, состоящей из международных экспертов.

В тематическом выпуске 1 за 2013 г. была опубликована первая часть этих рекомендаций, которая содержала основные сведения об антипсихотиках и вызываемых ими побочных явлениях, биологической терапии острого эпизода (приступа) шизофрении и подходах к ведению терапевтически резистентной шизофрении. Публикуемая в настоящем выпуске вторая часть этого Руководства охватывает длительную терапию, а также тактику ведения значимых побочных эффектов.

Это обновленное руководство основано на первой редакции руководства по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP), опубликованного в 2006 г. Для подготовки настоящей редакции 2012 г. был проведен систематический анализ всех имеющихся публикаций, касающихся биологической терапии шизофрении, с целью обеспечения возможности обновления доказательных данных.

В этом руководстве представлены основанные на методах доказательной медицины практические рекомендации, являющиеся значимыми с клинической и научной точек зрения. Они предназначены для использования всеми врачами, занимающимися диагностикой и лечением шизофрении.

На основании первой редакции этого руководства в дополнение к информации из национальных руководств по терапии для этого обновления был подготовлен систематический обзор базы данных MEDLINE/PUBMED и библиотеки Cochrane. Выявленные данные литературы оценивались в отношении степени доказательств эффективности и затем были распределены на шесть категорий доказательств (A–F) и отнесены к одному из пяти уровней рекомендаций (1–5) (табл. 1).

Рекомендации публикуются с сокращениями и являются расширенным рефератом оригинального манускрипта. Из текста исключены упоминания о препаратах, не зарегистрированных в России, и в сокращенном виде приведены данные исследований, вошедшие в руководство 2006 г.

Краткий обзор рекомендаций

Определенная стратегия терапии требуется не только для пациентов в острый период шизофрении, но также в период стабилизации и в стабильную фазу заболевания. Период стабилизации начинается после острой фазы и представляет собой ограниченный по времени период перехода на длительную терапию в стабильной фазе. Стабильная фаза – это продолжительный период лечения и реабилитации, на протяжении которого обеспечивается адекватный контроль симптоматики, и основное внимание уделяется улучшению функционирования и восстановлению. Задачи длительной терапии необходимо

обсуждать с пациентом в контексте имеющейся информации, а также его (ее) личных целей. Это позволит найти общие интересы, служащие стимулом для эффективной стратегии длительной терапии (принятие совместного решения). С этой позиции будет сформирован и принят план лечения.

На протяжении фазы стабилизации основные цели терапии заключаются в обеспечении продолжения терапии, уменьшения выраженности симптоматики, консолидации ремиссии и стимулировании процесса выздоровления. Задачи лечения в стабильную фазу заключаются в сохранении ремиссии или контроля имеющейся симптоматики, в поддержании или улучшении уровня функционирования и качества

*The World Journal of Biological Psychiatry, 2013; 14 : 2 – 44

Таблица 1. Категории доказательств и рекомендаций (Bandelow et al., 2008 a,b)

Категория доказательств	Описание
А	<p>Полные доказательства из контролируемых исследований основаны: на двух или более двойных слепых, с параллельными группами РКИ, продемонстрировавших превосходство по отношению к плацебо (или, в случае исследований методов психотерапии, превосходство к «психологическому плацебо» в исследовании с адекватным ослеплением) и на одном или более положительных РКИ, продемонстрировавших превосходство или эквивалентную эффективность по сравнению с общепринятым лечением (препаратом сравнения) в исследовании с тремя группами (изучаемый препарат, плацебо и активный контроль) с достаточной мощностью (требуется только в том случае, если такое стандартное лечение существует) Если существуют отрицательные исследования (не показавшие превосходства над плацебо или продемонстрировавшие недостатки по сравнению с известным препаратом сравнения) должно быть, по крайней мере, два перевешивающих их исследования с положительными результатами или мета-анализ всех доступных исследований, который показывает превосходство по отношению к плацебо и отсутствие различий с препаратом сравнения. Исследования должны отвечать установленным методологическим стандартам. Решение основывается на оценке первичной эффективности.</p>
В	<p>Ограниченные положительные доказательства из контролируемых исследований основаны: на одном или более положительных РКИ, продемонстрировавших превосходство по сравнению с плацебо (или, в случае исследований методов психотерапии, превосходство к «психологическому плацебо») или на сравнительном РКИ со стандартным лечением без плацебо-контроля с объемом выборки, достаточным для исследований с активным контролем и при отсутствии отрицательных исследований</p>
С С1	<p>Доказательства из неконтролируемых исследований или исследований с описанием случаев / мнения экспертов Неконтролируемые исследования основаны: на одном или более положительных натуралистических открытых исследованиях (минимум пять оцениваемых пациентов) или на сравнении с известным препаратом с объемом выборки, недостаточным для исследований с активным контролем и при отсутствии отрицательных контролируемых исследований</p>
С2	<p>Описание случаев основаны: на одном или более положительных описаниях случая и при отсутствии отрицательных контролируемых исследований</p>
С3	<p>Основаны на мнениях экспертов в соответствующей области или клиническом опыте</p>
D	<p>Неоднородные результаты Положительные РКИ перевешиваются приблизительно равным количеством отрицательных исследований</p>
E	<p>Отрицательные доказательства Большинство РКИ демонстрируют отсутствие превосходства в сравнении с плацебо (или, в случае исследований методов психотерапии, превосходство к «психологическому плацебо») или недостатки по сравнению с известным препаратом</p>
F	<p>Недостаточно доказательств Недостаточно адекватных исследований, доказывающих эффективность или неэффективность</p>
Уровни доказательств	
1	Категория доказательств А и хороший уровень риск – польза
2	Категория доказательств А и средний уровень риск – польза
3	Категория доказательств В
4	Категория доказательств С
5	Категория доказательств D

жизни пациентов, в продолжении мониторинга побочных эффектов терапии, а также в профилактике рецидивов. Антипсихотическая лекарственная терапия должна быть дополнена психосоциальными вмешательствами.

Эффективность в стабильную фазу была продемонстрирована для ряда вариантов психосоциальной терапии, включая семейную терапию, помощь в трудоустройстве, активную амбулаторную терапию, профессиональное обучение и когнитивно-поведенческую психотерапию. Выбор подходящих видов психосоциальной терапии должен быть основан на потребностях конкретного пациента и социальном контексте. Аналогичным образом, необходим индивидуальный подбор психофармакотерапии. При этом основное внимание должно уделяться профилактике рецидивов, уменьшению выраженности симптоматики, улучшению самочувствия и качества жизни пациента.

Общие рекомендации по проведению длительной терапии

Длительную терапию необходимо проводить у всех пациентов с шизофренией. Если при применении определенного режима лечения у больного будет зафиксировано улучшение, рекомендуется продолжать использование данного режима с дальнейшим мониторингом в течение по крайней мере шести месяцев фазы стабилизации. Преждевременное снижение дозы препарата может привести к повторному возникновению симптомов и рецидиву, хотя по данному вопросу существуют разные точки зрения (*Takeuchi et al.*, 2012). Кроме того, необходимо наблюдать за развитием побочных эффектов и корректировать терапию при возникновении такой необходимости. Антипсихотические препараты значительно снижают риск рецидива в стабильную фазу заболевания, и их настоятельно рекомендуется применять в течение одного-двух лет у пациентов с первым эпизодом, двух-пяти лет у пациентов с одним рецидивом и на протяжении более пяти лет (иногда даже на всем протяжении жизни) у больных с несколькими эпизодами.

Предпочтительным подходом к лечению является антипсихотическая монотерапия. Стратегия непрерывной терапии превосходит по своей эффективности подходы с периодическим (прерывистым) приемом препарата. Принятие решения о дозе антипсихотического препарата в стабильную фазу затрудняет тот факт, что в настоящее время отсутствует надежная стратегия определения минимальной эффективной дозы для профилактики рецидива.

В настоящее время нет сведений, подтверждающих большую эффективность высоких поддерживающих доз (например, более 600 мг хлорпромазинового эквивалента для антипсихотических препаратов

первого поколения) при профилактике рецидива по сравнению со стандартными дозами. Таким образом, рекомендуется поддерживающая дозировка ниже 600 мг хлорпромазинового эквивалента. У пациентов с первым эпизодом шизофрении могут потребоваться меньшие дозы для профилактики рецидива по сравнению с пациентами с несколькими эпизодами.

Препараты-депо (антипсихотические препараты первого или второго поколения длительного действия) должны быть вариантом выбора, если пациент предпочтет такой метод лечения как более удобный, или в рамках плана лечения, при котором приоритетным является предотвращение скрытого несоблюдения больным режима антипсихотической терапии. В определенных случаях необходима активная мотивация пациентов и ознакомление их с преимуществами препаратов-депо.

Антипсихотические препараты характеризуются различным уровнем риска развития разных побочных эффектов, включая неврологические, метаболические, сексуальные, эндокринные, седативные и сердечно-сосудистые (более подробное описание приведено в части 1 этого руководства). Данные побочные эффекты могут обладать даже большим влиянием на выбор препарата для длительной терапии по сравнению с лечением в острую фазу. Мониторинг сомато-неврологического состояния и лабораторных показателей больных определяется профилем побочных эффектов конкретного антипсихотического препарата. На протяжении стабильной фазы у всех больных важным элементом мониторинга является общепринятый контроль развития экстрапирамидных симптомов (ЭПС), увеличения массы тела, а также сердечно-сосудистых и метаболических побочных эффектов. При необходимости рекомендуется проводить мониторинг связанных с ожирением проблем (например, повышенное артериальное давление, нарушения липидных показателей и клиническая симптоматика диабета), а также принимать решения о необходимых вмешательствах (см. табл. 2 в части 1 руководства). Поскольку у пациентов часто наблюдаются несколько факторов риска сахарного диабета, особенно у больных с ожирением, врачи могут принять решение о регулярном мониторинге уровня глюкозы натощак или гликированного гемоглобина (HbA1c) с целью выявления сахарного диабета (*De Hert et al.*, 2006, 2011). Антипсихотические препараты первого (АПП) и второго (АВП) поколений характеризуются специфическими профилями побочных эффектов, которые необходимо учитывать при планировании длительной терапии. АВП обладают явными преимуществами в отношении риска развития ЭПС (в особенности поздней дискинезии). Тем не менее ценность этого преимущества необходимо сравнивать с прочими потенциально опасными побочными эффектами, например, метаболическими или сердечно-сосудистыми побочными эффектами (см. табл. 3 в части 1 руководства).

Таблица 2. Некоторые побочные эффекты антипсихотиков. Оценка частоты и тяжести побочных эффектов основана на информации, полученной фармацевтическими компаниями, Federal Drug Administration, из данных литературы и других рекомендаций по терапии

Побочные эффекты	Антипсихотические препараты									
	Галоперидол	Амисульпирид	Арипипразол	Зипразидон	Кветиапин	Клозапин	Оланзапин	Палиперидон	Рисперидон	Сертиндол
Агранулоцитоз	0/(+)	0/(+)	0/(+)	0/(+)	0/(+)	+	0/(+)	0/(+)	0/(+)	0/(+)
Акатизия/паркинсонизм	+++	0/+	+	0/(+)	0/(+)	0	0/(+)	0/++	0/++	0/(+)
Галакторея	++	++	0	0	0	+	+	++	++	(+)
Гипотензия	++	0	+	0	++	(+)	(+)	++	++	(+)
Дисменорея	++	++	0	(+)	(+)	+	+	++	++	(+)
Запоры	+	++	0	0	+	+++	++	++	++	+
ЭНС	+	?	(+)	?	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Нарушения содержания глюкозы в крови	(+)	(+)	0	0	++	+++	+++	++	++	+
Нарушения уровня липидов	(+)	(+)	0	0	++	+++	+++	++	++	+
Повышение уровня пролактина	+++	+++	0	0	(+)	(+)	(+)	++	++	(+)
Поздняя дискинезия	+++	(+)	(+)	?	?	0	(+)	(+)	(+)	(+)
Седация	+	0/(+)	0	0/(+)	++	+ / ++	+ / ++	+	+	(+)
Судороги	+	0	(+)	0	0	++	0	0	0	(+)
Увеличение массы тела	+	+	(+)	(+)	++	+++	+++	++	++	++
Удлинение интервала QT	+	(+)	(+)	++	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+++

0 – нет риска; (+) – крайне редко, возможно отсутствие различий с плацебо; + – очень редко (менее 1 %); ++ – редко (менее 10 %); +++ – часто (>10 %); ? – невозможно оценить, вероятно, в связи с недостаточным количеством данных.

Увеличение массы тела в течение 6–10 недель: + – незначительное (0–1,5 кг); ++ – умеренное (1, 3 кг); +++ – значительное (> 3 кг).

Таблица 3. Мониторинг пациентов при лечении антипсихотиками второго поколения. Наиболее частые обследования могут назначаться в зависимости от клинического статуса

	фон	4 недели	8 недель	12 недель	ежегодно
Анамнез/семейный анамнез	x				
Масса тела (ИМТ)	x	x	x	x	x
Объем талии	x				x
Артериальное давление	x	x		x	x
Уровень глюкозы в плазме крови (натощак)	x			x	x
Липидный профиль (натощак)	x			x	x
Клинический анализ крови	x	x		x	x
ЭКГ	x				x
ЭЭГ	x				x
Тест на беременность	x				x

ИМТ – индекс массы тела, ЭКГ – электрокардиограмма, ЭЭГ – электроэнцефалограмма. В соответствии с APA (2004) с поправками.

Важно определить, действительно ли резидуальные негативные симптомы являются вторичными и связаны с паркинсоническим синдромом или с депрессией, поскольку имеются возможности их коррекции. Варианты лечения первичных негативных симптомов включают переход на АВП или стратегию аугментации терапии. Имеется лишь ограниченный объем доказательств по эффективности этих стратегий (см. часть 1 руководства). Для лечения коморбидных психических расстройств при проведении длительной антипсихотической терапии могут применяться дополнительные препараты. В отношении депрессии и обсессивно-компульсивного расстройства могут быть эффективны антидепрессанты, при выраженной лабильности настроения могут быть полезны нормотимики, а при тревоге и инсомнии – бензодиазепины. Тем не менее имеется лишь минимальный объем доказательств эффективности этих стратегий лечения; кроме того, в настоящее время обсуждается вопрос увеличения смертности пациентов при комбинированной терапии антипсихотическими препаратами и бензодиазепинами с длительным периодом полувыведения (*Baandrup et al.*, 2010) (см. часть 1 руководства).

Ниже приведено подробное обсуждение прочих стратегий терапии, включая ведение пациентов с побочными эффектами.

Общие аспекты длительной терапии шизофрении

Показания и цели длительной терапии шизофрении

Шизофрения является гетерогенным расстройством, различающимся по своему течению и исходам, влияющим на многие аспекты жизни пациента. Лечение большинства больных шизофренией включает множество направлений, при этом необходим мультидисциплинарный бригадный подход, направленный на снижение частоты, длительности и тяжести эпизодов, уменьшение общего уровня осложнений и смертности вследствие этого заболевания, улучшение психосоциального функционирования и качества жизни пациентов.

Антипсихотическую терапию необходимо продолжать в период стабилизации и в стабильную фазу шизофрении; для всех пациентов с хроническим течением шизофрении показана долговременная терапия. Ее клинические аспекты включают профилактику рецидивов, уменьшение выраженности психопатологических симптомов и деморализующих эффектов персистирующей психотической симптоматики, лечение депрессии и профилактику суицидов, снижение уровня злоупотребления психоактивными веществами (ПАВ) и табакокурения, усиление семейных связей и профессиональную реабилитацию.

Период стабилизации (обычно продолжающийся 3–6 месяцев) следует после острой фазы и пред-

ставляет собой ограниченный по времени переход на длительную терапию в стабильной фазе заболевания. Основные задачи фазы стабилизации включают консолидацию терапевтических взаимоотношений, уменьшение выраженности позитивной симптоматики, редукцию когнитивной и негативной симптоматики, уменьшение стресса для пациента, уменьшение дефицита общения, консолидацию ремиссии, формирование критического отношения к болезни и приверженности терапии, помощь в выработке компенсаторных психологических механизмов и стратегий борьбы с заболеванием, предоставление поддержки для снижения вероятности рецидива, улучшение адаптации пациента в обществе и стимуляция процессов восстановления. Если у пациента будет зафиксировано улучшение на фоне определенного режима терапии, данный режим рекомендуется продолжать в течение не менее шести месяцев (*Lehman et al.*, 2004; *Falkai et al.*, 2006). Кроме того, крайне важно продолжать наблюдение за побочными эффектами, которые могли присутствовать в острую фазу, и корректировать лекарственную терапию с целью минимизации побочных эффектов, которые, в свою очередь, могут привести к несоблюдению режима терапии и рецидиву.

Стабильная фаза (продолжительностью от нескольких месяцев до нескольких лет) представляет собой длительный период лечения и реабилитации, на протяжении которого обеспечивается контроль симптоматики и основное внимание уделяется улучшению функционирования или полному его восстановлению (социальному выздоровлению). Основные задачи терапии в стабильную фазу заключаются в обеспечении сохраняющейся ремиссии или адекватного контроля симптоматики, в поддержании или улучшении уровня функционирования и качества жизни пациента, эффективном лечении любого усиления выраженности симптоматики или развивающегося рецидива, а также в продолжающемся мониторинге побочных эффектов. Для большинства пациентов шизофренией в стабильной фазе в качестве полезного дополнения к лекарственной терапии рекомендуется использовать психосоциальные вмешательства. Основные задачи фармакологического лечения в стабильную фазу заключаются в профилактике рецидивов, помощи в поддержании максимальной стабильности, позволяющей сохранять привычный образ жизни пациента, а также в стимуляции процесса восстановления (в плане поддерживающей или продолжающейся терапии).

Задачи длительной терапии необходимо обсудить с самим пациентом и, в случае его (ее) согласия, с членами семьи, родственниками, лицами, осуществляющими уход за пациентом, а также в ряде случаев с адвокатами. Задача этого обсуждения заключается в предоставлении надлежащей информации с учетом понимания целей самого пациента. После достижения согласия о совместном принятии решения необходимо сформировать план лечения. Психофармакологическую терапию необходимо ин-

дивидуально подбирать с учетом нужд и предпочтений конкретного пациента; при этом основное внимание должно уделяться профилактике рецидивов, уменьшению выраженности симптоматики и повышению благополучия и качества жизни пациента. Психотерапевтическое вмешательство сохраняет свою поддерживающую функцию, хотя становится менее директивным и активным по сравнению с острой фазой. Была продемонстрирована эффективность психообразовательных программ для обучения широкого диапазона пациентов с шизофренией таким вопросам, как организация лечения (т. е. преимущества продолжения антипсихотической терапии, борьба с побочными эффектами), самоконтроль симптоматики (т. е. идентификация ранних признаков рецидива, формирование плана профилактики рецидивов, отказ от злоупотребления ПАВ), а также основные социальные навыки (APA, 1997; Lehman et al., 2004; Falkai et al., 2006).

Антипсихотическая терапия

Общие аспекты

Эффективность АПП в отношении профилактики рецидивов была продемонстрирована в 1970-х годах (Davis, 1975; 1985) и подтверждена позднее для большинства АВП (Davis and Chen, 2003; Leucht et al., 2009a, 2012a, 2012b; NICE, 2010). Эти эффекты были продемонстрированы как у пациентов с первым эпизодом шизофрении (Kane et al., 1982; Crow et al., 1986; Bradford et al., 2003; Schooler et al., 2005; Gaebel et al., 2007), так и у больных с несколькими эпизодами (Davis, 1975, 1985, 1993; Jeste et al., 1993; Gilbert et al., 1995; Leucht et al., 2003). Антипсихотическую терапию следует продолжать в составе комплексного лечения, направленного на решение клинических, эмоциональных и социальных проблем пациента (NICE, 2002). Антипсихотические препараты являются обязательным компонентом лечения большинства пациентов в восстановительную и стабильную фазы шизофрении. Основная задача этого вида лечения заключается в профилактике рецидивов и в поддержании достаточно стабильного состояния пациента для продолжения нормальной жизни в максимально возможном объеме (NICE, 2002) с минимальными побочными эффектами. Антипсихотические препараты также необходимы для эффективного психологического лечения, и психосоциальные вмешательства всегда являются важным дополнением к фармакотерапии (RANZCP, 2005).

Задачи длительной терапии включают поддерживающее лечение для стабилизации ремиссии, профилактики рецидивов и обеспечения контроля над сохраняющимися симптомами или даже дальнейшей их редукции. Для определения эффективности изменений программы лечения необходимо проводить текущий мониторинг и обследования в ходе стабильной фазы (Lehman et al., 2004); кроме того, эти меры

необходимы для выявления потенциально опасных побочных эффектов. Тем не менее частота проводимых психиатром или другими специалистами оценок должна зависеть от характера лечения и предполагаемых флюктуаций в течении заболевания, а также от особенностей системы здравоохранения в конкретной стране. Так, у пациентов, получающих определенные антипсихотические препараты (например, клозапин) требуется более часто проводить мониторинг по сравнению с больными, которые получают другие препараты.

Выбор антипсихотического препарата должен осуществляться совместно пациентом и ответственным за лечение врачом на основании обсуждения относительных преимуществ препаратов и профилей их побочных эффектов, а также собственного опыта пациента и врача. Антипсихотические препараты не следует назначать одновременно, нужно выбирать монотерапию. На протяжении коротких периодов в случае перехода с одного препарата на другой при резистентности к терапии или с целью получения сочетания различных фармакологических эффектов (например, комбинированная терапия со слабоактивным АПП в седативных целях) допускается применять комбинированную терапию (NICE, 2002; Lehman et al., 2004; RANZCP, 2005; DGPPN, 2006; Falkai et al., 2006). Психиатры, применяющие для лечения пациентов одновременно более одного антипсихотического препарата, должны быть осведомлены о взаимодействиях между лекарственными средствами, а также о практически полном отсутствии исследований по изучению безопасности таких комбинаций.

Методологические аспекты

В отличие от острой и кратковременной терапии шизофрении проведено лишь небольшое количество исследований по оценке поддерживающей терапии, а также исследований, в которых сравнивались бы АПП и АВП. Как уже обсуждалось в части 1 этого руководства и в других публикациях (Leucht et al., 2009b; Glick et al., 2011), разделение антипсихотических препаратов на первое и второе поколение служит причиной для возникновения ряда проблем («псевдоклассификация»), поскольку каждый антипсихотический препарат обладает своим индивидуальным профилем побочных эффектов. Другая проблема заключается в недостаточном числе качественных мета-анализов, в которых изучаются проблемы длительной антипсихотической терапии. Эта ситуация может быть объяснена небольшим количеством длительных клинических исследований с надлежащим дизайном. Кроме того, основные проблемы мета-анализов заключаются в сравнимости включенных в них исследований (например, диагностические различия, различные периоды наблюдения и дозировки), а также в меньшей частоте публикации отрицательных результатов по сравнению с положительными (предвзятость публикаций) (Leucht et al., 2009c). Кроме того, при длительной терапии помимо

психопатологических симптомов необходимо оценивать другие клинические переменные (например, когнитивные функции, приемлемость препарата, соблюдение режима терапии, подпороговые эпизоды, злоупотребление ПАВ и др.), при этом во многих долгосрочных исследованиях все равно предусмотрен слишком короткий период наблюдения, который не позволяет сделать окончательных выводов о длительной терапии пациентов с шизофренией (*Altamura and Glick, 2010*). Эти методологические аспекты являются крайне значимыми для понимания исходных публикаций и рекомендаций, сделанных в настоящем руководстве.

АПП и АВП

Различия между АПП и АВП необходимо рассматривать в контексте их эффекта или эффективности, побочных эффектов, симптоматики и опыта применения у пациента. Современная антипсихотическая терапия позволяет индивидуально подобрать режим лечения, при этом большое внимание уделяется побочным эффектам. В случае долговременной поддерживающей терапии непереносимые побочные эффекты являются важным фактором, связанным с низкой приверженностью лечению (*Goff et al., 2010*).

В двух сводных рандомизированных многоцентровых 52-недельных исследованиях (со схожими протоколами) сравнивалась эффективность арипипразола и галоперидола при длительном применении у 1294 пациентов с шизофренией (*Kasper et al., 2003*). В этом исследовании была зафиксирована сравнимая эффективность арипипразола и галоперидола в отношении позитивной симптоматики; тем не менее арипипразол превосходил галоперидол по редукции негативной и аффективной симптоматики. Кроме того, терапия галоперидолом сопровождалась большим количеством ЭПС (*Kasper et al., 2003*).

В крупном двойном слепом проспективном длительном исследовании у амбулаторных пациентов со стабильным течением шизофрении (средняя продолжительность заболевания более 15 лет) было выявлено превосходство рисперидона (модальная суточная доза 4,9 мг) по таким параметрам, как частота прекращения терапии, уменьшение выраженности симптоматики и ЭПС при сравнении с галоперидолом (модальная суточная доза 11,7 мг) (*Csernansky et al., 2002*).

В крупном ($n = 555$) двойном слепом контролируемом исследовании с гибким подбором дозы рисперидон (средняя модальная доза 3,3 мг/сут) и галоперидол (средняя модальная доза 2,9 мг/сут) обеспечивали значимое улучшение общей психопатологической симптоматики без различий между группами (*Schooler et al., 2005*). Тем не менее у пациентов с клиническим улучшением при применении рисперидона регистрировалось значительно более продолжительное время до рецидива. На фоне терапии галоперидолом наблюдалась большая частота ЭПС, в то время как у больных из группы рисперидо-

на наблюдалось более выраженное повышение уровня пролактина. Терапия галоперидолом приводила к меньшему первоначальному увеличению массы тела по сравнению с терапией рисперидоном, однако эти различия не достигали значимости в конечной точке исследования (*Schooler et al., 2005*).

В двойном слепом исследовании с участием 159 пациентов с ремиссией после первого эпизода шизофрении не зафиксировано никаких различий по частоте рецидивирования между галоперидолом (4,1 мг/сут) и рисперидоном (4,2 мг/сут) (*Gaebel et al., 2007*). Оба препарата обладали одинаковой эффективностью по вторичным критериям, касающимся редукции симптоматики и улучшения качества жизни. Тем не менее в группе галоперидола чаще встречались ЭПС. Хотя в этом исследовании наблюдалась систематическая ошибка, обусловленная высокой частотой выбывания (68 %), значимых различий в частоте выбывания между группами не отмечено (*Gaebel et al., 2007*).

В двойном слепом сравнительном исследовании оланзапин (средняя доза 10,2 мг/сут) и галоперидол (средняя доза 4,82 мг/сут) обладали сопоставимой эффективностью в отношении редукции симптоматики (*Green et al., 2006*). Тем не менее у пациентов, получавших оланзапин, была меньше вероятность выбывания из исследования и наблюдалась более высокая частота достижения ремиссии. Отметим, что при интерпретации этих результатов должна учитываться значительно большая продолжительность заболевания в группе галоперидола (*Green et al., 2006*).

Еще в одном длительном двухлетнем двойном слепом исследовании сравнивалась терапия галоперидолом и рисперидоном у 63 пациентов со стабильным течением шизофрении. Помимо антипсихотической терапии у участников исследования проводилось «обучение стандартным поведенческим навыкам или более интенсивное обучение с индивидуальным специалистом, который стимулировал использование навыков пациентов в общественной жизни» (*Marder et al., 2003*). В этом исследовании не зафиксировано никаких различий между препаратами в отношении редукции симптоматики по шкале BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale – Краткая Шкала Психиатрической Оценки). Тем не менее для вторичных показателей эффективности, включающих кластер тревоги и депрессии и самостоятельно заполняемого опросника SCL-90-R, рисперидон превосходил галоперидол. Кроме того, рисперидон вызывал меньшее количество ЭПС, и пациенты из группы галоперидола получали больше антихолинергических препаратов и пропранолола (в связи с акатизией) (*Marder et al., 2003*).

В одном 12-месячном двойном слепом исследовании в медицинских центрах по делам ветеранов (*Rosenheck et al., 2003*) сравнивалась терапия оланзапином и галоперидолом (в сочетании с профилактическим приемом бензтропина для коррекции ЭПС), при этом не было выявлено никаких значимых различий между этими препаратами по таким параметрам, как

продолжение участия в исследовании, оценка симптоматики по PANSS, качество жизни и ЭПС. Тем не менее у получавших галоперидол с бензтропином больных чаще наблюдались когнитивные нарушения. Оланзапин вызывал меньше ЭПС, однако при его применении чаще наблюдалось увеличение массы тела по сравнению с применением галоперидола (*Rosenheck et al.*, 2003). Важными факторами, затрудняющими интерпретацию результатов этого исследования, являются длительное течение заболевания (примерно 20 лет), гибкая схема терапии и профилактическое применение бензтропина (*Moller*, 2008). Последний служит причиной систематической ошибки в этом исследовании в пользу галоперидола, при этом данная комбинация не должна использоваться в обычной практике, поскольку при терапии антихолинергическими препаратами возможны когнитивные нарушения.

В двойном слепом 52-недельном исследовании с гибким подбором доз не было выявлено никаких различий между хлорпромазином и клозапином при оценке с помощью шкал тяжести симптоматики. Тем не менее у больных, получавших клозапин, значительно быстрее наступала ремиссия и наблюдалась ее большая продолжительность по сравнению с больными, получавшими хлорпромазин (*Lieberman et al.*, 2003).

По результатам исследования CATIE (за исключением части 3 этого исследования) (*Lieberman et al.*, 2005; *Essock et al.*, 2006; *Stroup et al.*, 2006; *Stroup et al.*, 2007) был получен ряд сведений, позволяющих предположить, что оланзапин может превосходить АПП перфенанзин, а также другие АВП при поддерживающей терапии шизофрении. В исследовании CUTLASS с наблюдением до 52-й недели не было выявлено никаких различий между группами АВП и АПП (преимущественно сульпирид) при длительной терапии шизофрении (*Jones et al.*, 2006). Тем не менее оба исследования обладали значимыми методологическими ограничениями, которые обсуждались в части 1 этого руководства и в других источниках (*Moller*, 2008; *Naber and Lambert*, 2009).

По данным одного проспективного наблюдательного исследования у 374 пациентов с шизофренией / шизоаффективным расстройством и периодом наблюдения длительностью 24 месяца оланзапин (средняя суточная доза 15 мг) в некоторой степени превосходил рисперидон (средняя суточная доза 4,9 мг) и кветиапин (средняя суточная доза 588 мг) по числу повторных госпитализаций (*Kilian et al.*, 2012).

В исследовании EUFEST (*Kahn et al.*, 2008) участвовали пациенты с первым эпизодом шизофрении, при этом сравнивался галоперидол с четырьмя различными АВП (амисульприд, оланзапин, кветиапин и зипрасидон). Частота прерывания терапии независимо от причины была значительно выше при применении галоперидола. Прерывание терапии вследствие недостаточной эффективности также чаще встречалось в группе галоперидола, тем не менее различия между галоперидолом и кветиапином были статистически незначимыми (*Kahn et al.*, 2008).

В наблюдательном исследовании SOHO при применении АВП наблюдалась меньшая частота прекращения терапии и большая частота ремиссий по сравнению с АПП, при этом на фоне терапии АВП пациенты сообщали об улучшении субъективного чувства благополучия (*Lambert et al.*, 2006; *Haro et al.*, 2007).

В проведенном в 2003 г. мета-анализе рандомизированных краткосрочных исследований клозапин, амисульприд, рисперидон и оланзапин превосходили по эффективности АПП. Для других АВП явного превосходства обнаружено не было (*Davis et al.*, 2003). При сравнении амисульприда, рисперидона и оланзапина различий в их эффективности не обнаружено. В более позднем мета-анализе (*Leucht et al.*, 2009b, 2011b) только рисперидон, оланзапин и сертиндол (по результатам только одного исследования) превосходили АПП в отношении профилактики рецидивов. Для амисульприда, арипипразола и клозапина никаких значимых различий по сравнению с АПП не отмечено. Для других АВП данные отсутствовали (*Leucht et al.*, 2009b). Необходимо учесть, что эти мета-анализы (*Davis et al.*, 2003; *Leucht et al.*, 2009b) преимущественно включали краткосрочные исследования, поэтому интерпретировать их результаты по отношению к долгосрочным исследованиям нужно с осторожностью.

В мета-анализе (*Leucht et al.*, 2003), включающем только исследования с минимальной длительностью 6 месяцев, было зафиксировано превосходство АВП (в совокупности) по сравнению с плацебо, превосходство отдельных АВП (рисперидон, оланзапин и сертиндол), а также количественное, но статистически незначимое превосходство амисульприда и клозапина при сравнении с АПП. Кроме того, зафиксировано превосходство пула АВП по сравнению с АПП. Различий в частоте выбывания вследствие побочных эффектов между АПП и АВП не отмечено. Авторы также обсуждали ряд факторов, влияющих на результаты этого мета-анализа (например, сложности в определении рецидива, режим с фиксированной дозировкой в исследованиях), и пришли к выводу, что «имеющиеся данные не позволяют сделать какие-либо выводы относительно того, связано ли это умеренное превосходство новых антипсихотических препаратов в отношении профилактики рецидивов с их большей эффективностью, лучшим соблюдением режима терапии или комбинацией этих факторов» (*Leucht et al.*, 2003). В более позднем мета-анализе рандомизированных исследований длительностью 6 месяцев и дольше, в котором сравнивались АВП и АПП при длительной терапии шизофрении (*Kishimoto et al.*, 2011), АВП в совокупности значительно превосходили АПП по профилактике рецидивов. Ни в одном из исследований не было выявлено превосходства используемых для сравнения АПП. Кроме того, результаты этого мета-анализа не позволили провести статистически корректное сравнение между отдельными АВП. Тем не менее авторы обсуждают возможность объединения АВП в единую

группу препаратов с особыми свойствами а также отличия средне- и низкопотентных АПП от галоперидола (Kishimoto et al., 2011).

В недавнем анализе средних и долгосрочных результатов применения новых антипсихотических препаратов обсуждается ряд преимуществ АВП при длительной терапии шизофрении (Glick et al., 2011). Авторы освещают проблемы сопоставимости различных антипсихотических препаратов, а также тот факт, что в ходе поддерживающего лечения пациенты и родственники обращают внимание на другие аспекты (например, уменьшение выраженности симптомов, являющихся причиной нетрудоспособности, возобновление работы, восстановление личностных взаимоотношений) по сравнению с терапией острой фазы (Glick et al., 2011). Кроме того, согласно консенсусной статье, опубликованной европейской коллегией нейропсихофармакологии (ECNP), в контролируемых долгосрочных исследованиях, в которых вторичные негативные симптомы становились менее выраженными, определенные АВП могут обладать рядом преимуществ с точки зрения уменьшения негативной симптоматики (Montgomery and van Zwieten-Boot, 2007).

Другим важным аспектом поддерживающего лечения шизофрении является терапия суицидальных проявлений, при этом существуют некоторые сведения о превосходстве определенных антипсихотических препаратов над другими препаратами в отношении уменьшения суицидального поведения при шизофрении (Meltzer et al., 2003; Crocq et al., 2010).

По аналогии с терапией острой фазы шизофрении в рекомендациях по длительной терапии необходимо ответить на вопрос о побочных эффектах. При длительном лечении риск развития поздней дискинезии (ПД) ниже при применении АВП (Kasper et al., 2006; Naber and Lambert, 2009; Leucht et al., 2011b). Не следует недооценивать профиль метаболических побочных эффектов определенных антипсихотических препаратов (см. часть 1 данного руководства), тем не менее отсутствуют долговременные исследования, направленные на разрешение этого вопроса. Поскольку увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний в результате метаболического синдрома является основной причиной смертности у пациентов с шизофренией, необходимо уделять особое внимание этим побочным эффектам (Newcomer, 2007; De Hert et al., 2009; Laursen et al., 2009; De Hert et al., 2011).

Таким образом, при поддерживающем лечении необходимо соблюдать общие правила терапии острой фазы: поддерживающая антипсихотическая терапия должна быть сбалансирована с точки зрения эффективности, соблюдения режима лечения, профиля побочных эффектов у конкретного пациента и предшествующего применения определенных антипсихотических препаратов.

Риск развития ПД при применении АПП хорошо изучен, но в отношении поздних побочных эффектов и осложнений терапии определенными АВП нужны

дополнительные исследования. По результатам текущих исследований невозможно исключить риск развития метаболического синдрома, сахарного диабета и ишемической болезни сердца при применении отдельных АВП (см. часть 1 руководства).

Даже после получения результатов исследований CATIE и CUtLASS не следует недооценивать риск развития ПД, поскольку широко обсуждаются ограничения этих двух исследований, которые могли привести к снижению частоты ПД (Moller, 2008; Naber and Lambert, 2009). В исследовании CATIE пациентов с ПД исключали из рандомизации в группу АПП (систематическая ошибка при отборе), в то время как в исследовании CUtLASS наиболее часто выбираемым АПП был сульпирид. Сульпирид является «атипичным» АПП и сопоставим по некоторым своим характеристикам с АВП. Кроме того, ни в одном из этих исследований в качестве препарата сравнения не использовался галоперидол (наиболее часто применяемый АПП в большинстве развитых стран) (Naber and Lambert, 2009). Результаты масштабного европейского исследования у пациентов с первым эпизодом (EUFEST) подтверждают, что терапия галоперидолом может приводить к значительному увеличению частоты ЭПС и значимо более высокому уровню выбывания из исследования (Kahn et al., 2008).

С учетом этих противоречивых точек зрения, основанная на принципах доказательной медицины длительная терапия шизофрении должна представлять собой индивидуально подобранную стратегию лечения, в которой особое внимание уделяется поздней дискинезии и метаболическим побочным эффектам.

Резюме

- Антипсихотические препараты (АПП и АВП) являются эффективными препаратами для профилактики рецидивов (категория доказательств А, уровень рекомендаций 1).
- АПП и АВП не различаются по редукции симптоматики при длительной терапии (категория доказательств А, уровень рекомендаций 1).
- Имеется ряд данных в поддержку превосходства определенных АВП по показателям частоты прерывания терапии и предотвращению рецидивов (категория доказательств В, уровень рекомендаций 3).
- Уменьшение риска развития двигательных побочных эффектов (в частности, ПД) может являться преимуществом определенных АВП (категория доказательств С3, уровень рекомендаций 4).
- При длительной терапии, когда вторичная негативная симптоматика становится менее выраженной, определенные АВП могут обладать рядом преимуществ по влиянию на негативную симптоматику (категория доказательств С3, уровень рекомендаций 4).
- ПД и метаболические побочные эффекты при длительной терапии, по-видимому, оказывают наибольшее влияние на благополучие и состояние

здоровья пациента. Таким образом, необходим непрерывный мониторинг и как можно более быстрое лечение этих побочных эффектов (помимо прочих явлений, см. часть 1 данного руководства) (категория доказательств С3, уровень рекомендаций 4).

- При выборе антипсихотических препаратов необходимо руководствоваться теми же критериями, что и при начале лечения (надлежащая клиническая практика).

- При поддерживающей терапии необходимо использовать антипсихотический препарат, характеризующийся наилучшей эффективностью и оптимальным профилем побочных эффектов у данного пациента в ходе эпизода обострения (надлежащая клиническая практика).

- Подбор антипсихотического препарата для каждого пациента необходимо проводить индивидуально с учетом предшествующего применения определенных классов препаратов и профиля побочных эффектов.

Дозировки для длительной терапии

В настоящее время имеется недостаточно доказательных исследований по снижению дозы эффективного в острой фазе антипсихотического препарата для проведения длительной поддерживающей терапии. При улучшении у пациента с первым эпизодом шизофрении рекомендуется продолжение режима лечения эффективным препаратом в сочетании с мониторингом (при наличии такой возможности) на протяжении минимум шести месяцев в фазу стабилизации и на протяжении минимум одного года после назначения сниженной дозы (*Lehman et al.*, 2004; *DGPPN*, 2006; *Falkai et al.*, 2006). Преждевременное снижение дозы может привести к усилению симптоматики и развитию рецидива. Тем не менее некоторые считают это утверждение спорным (*Takeuchi et al.*, 2012). В целом у пациентов с первым эпизодом требуются меньшие поддерживающие дозировки по сравнению с пациентами с несколькими эпизодами (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4). Эта рекомендация основана на наблюдениях, согласно которым у пациентов с первым эпизодом шизофрении наблюдается более высокий риск развития побочных эффектов, и требуется меньшая дозировка для достижения эффекта антипсихотической терапии (см. часть 1 данного руководства).

В ряде исследований изучались режимы терапии, в которых в качестве поддерживающего лечения использовались значительно меньшие дозировки АПП (пероральных и депонированных форм препаратов) по сравнению с острой фазой терапии. Согласно этим результатам, в большинстве исследований наблюдалось увеличение частоты рецидивов, особенно при низких дозах (например, снижение на 25 или 50 % стандартной дозы (*Johnson et al.*, 1987; *Schooler et al.*, 1997) по сравнению с непрерывной терапией в полноценных дозах. Тем не менее полученные зна-

чения находились в приемлемом диапазоне (*Kane et al.*, 1982, 1983; *Marder et al.*, 1984; *Johnson et al.*, 1987; *Hogarty et al.*, 1988; *Dixon et al.*, 1995; *Schooler et al.*, 1997). При использовании меньших дозировок наблюдался более благоприятный профиль побочных эффектов и более высокий уровень соблюдения режима терапии. По результатам других исследований было установлено, что высокие дозировки поддерживающего лечения (т. е. более 600 мг хлорпромазинового эквивалента для АПП) не превосходят меньшие дозировки; кроме того, по данным одного исследования дозировки ниже 375 мг/сут хлорпромазинового эквивалента оказались приемлемы для профилактики рецидивов (*Bollini et al.*, 1994). В одном недавно опубликованном клиническом исследовании с надлежащим дизайном снижение дозы во время поддерживающей терапии рисперидоном привело к значительному увеличению частоты рецидивов по сравнению с продолжением лечения в первоначальной стабилизирующей дозировке (*Wang et al.*, 2010). Необходимы новые исследования, направленные на установление оптимальной дозы поддерживающей терапии (особенно для АВП).

С учетом необходимости уравновесить такие факторы, как профилактика рецидивов и развитие побочных эффектов, при поддерживающей терапии необходимо использовать стабилизирующую дозу до тех пор, пока наблюдается хороший контроль рецидивов и отсутствуют серьезные побочные эффекты (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4) в течение, по крайней мере, одного года (в табл. 4 приведена более подробная информация о пациентах с первым эпизодом шизофрении и с повторными эпизодами).

Продолжительность длительного лечения

Шизофрения в большинстве случаев является хроническим заболеванием с рецидивирующим течением. Поэтому основная задача длительного поддерживающего лечения заключается в профилактике рецидивов. Адекватная продолжительность терапии до настоящего времени не установлена, при этом различия в определении рецидива в исследованиях затрудняют возможность сравнения результатов. Согласно данным плацебо-контролируемых исследований и исследований отмены терапии, антипсихотические препараты (как АПП, так и АВП) позволяют с высокой эффективностью предотвращать рецидивы (см. выше).

У пациентов с первым эпизодом шизофрении может потребоваться более короткая продолжительность поддерживающего лечения по сравнению с пациентами с несколькими эпизодами. По данным *Leucht* с коллегами (2010), продолжительность исследований у пациентов с первым эпизодом ограничено двумя годами; при этом отмена антипсихотических препаратов в этой группе больных приводит к значимому увеличению частоты рецидивов по

Таблица 4. Рекомендуемые дозировки (при пероральном приеме) выбранных антипсихотиков при долгосрочном лечении

Антипсихотические препараты	Начальная доза (мг/сут)	Интервал дозирования ¹	Целевая доза при первом эпизоде (мг/сут)	Целевая доза при множественных эпизодах (мг/сут)	Максимальная дозировка (мг/сут) ²
<i>Антипсихотические препараты второго поколения</i>					
Азенаприн ³	5	1	5–10	5–20	20
Амисульприд	200	(1)–2	100–300	400–800	1200
Арипипразол	5–15	1	15–(30)	15–30	30
Зипразидон	40	2	40–80	80–160	160
Кветиапин IR/XR	50	2/1	300–600	400–750	750
Клозапин ⁴	25	2–(4)	100–250	300–800	900
Оланзапин	5–10	1	5–15	5–20	20
Палиперидон ³	3–6	1	3–9	3–12	12
Рисперидон	1–2	1–2	1–4	3–10	16
Сертиндол	4	1	12–20	12–24	24
<i>Антипсихотические препараты первого поколения</i>					
Галоперидол	1–10	(1)–2	1–4	3–15	100
Зуклопентиксол	2–50	1–3	2–10	25–50	75
Перфеназин	4–24	1–3	6–36	12–42	56
	1–4	2	1–4	2–12	16
Флупентиксол	2–10	1–3	2–10	10–20	60
	0,4–10	2–3	2,4–10	10–20	20–(40)
Хлорпромазин	50–150	2–4	300–500	300–1000	1000

¹ Интервал дозирования (рекомендуемое распределение суточной дозы): один раз – 1, два раза – 2 и т. д.

² Максимальная одобренная доза во многих странах (одобренная национальными комитетами; эти дозировки могут варьироваться в различных странах). В клинической практике некоторые антипсихотические препараты первого и второго поколения назначаются даже в больших дозах без достаточных показаний. Увеличение дозы, особенно при долгосрочной терапии, может привести к развитию большего числа побочных эффектов и к уменьшению комплаентности.

³ Эти антипсихотические препараты не были исследованы у пациентов с первым эпизодом шизофрении.

⁴ Клозапин обычно не применяется у пациентов с первым эпизодом шизофрении в качестве первой линии лечения.

сравнению с продолжением лечения (*Kane et al.*, 1982; *Crow et al.*, 1986; *Hogarty and Ulrich*, 1998; *Chen et al.*, 2010). У пациентов с хроническим течением заболевания, у которых наблюдалось стабильное состояние на протяжении многих лет, после отмены терапии значимо увеличивалась частота рецидивов по сравнению с больными, продолжавшими антипсихотическую терапию (*Johnson*, 1976; *Cheung*, 1981; *Odejide and Aderounmu*, 1982; *Sampath et al.*, 1992; *Leucht et al.*, 2011b). Кроме того, у подавляющего большинства больных, не получающих никакой антипсихотической терапии, в течение трех-пяти лет развивался рецидив. Таким образом, в различных публикациях для пациентов с несколькими эпизодами шизофрении рекомендуется применять непрерывную антипсихотическую терапию (*Kisling*, 1991; *DGPPN*, 2006; *Falkai et al.*, 2006). Примерно у 20 % больных шизофренией наблюдается только один эпизод, и у такого же или большего числа, не-

смотря на продолжающуюся антипсихотическую терапию, развиваются рецидивы (*Müller, van Zerssen*, 1995; *Robinson et al.*, 1999; *Moller*, 2004; *Falkai et al.*, 2006). Согласно данным наблюдательного исследования, у амбулаторных пациентов с шизофренией в десяти европейских странах наблюдалась постоянная частота рецидивов на всем протяжении периода наблюдения, что указывает на наличие зависимости частоты рецидивов от течения заболевания (*Haro et al.*, 2007). Пациенты и члены их семей могут настаивать на отмене антипсихотической терапии после разрешения эпизода шизофрении, тем не менее результаты исследований показывают, что после острого психотического эпизода наблюдается относительно высокая частота рецидивов. Учитывая тот факт, что в настоящее время достоверные прогностические факторы эффекта терапии отсутствуют, всем пациентам с диагнозом «шизофрения» следует назначать фармакологическую про-

филактику рецидивов. Возможными исключениями являются пациенты с очень непродолжительными психотическими эпизодами без отрицательных психосоциальных последствий, а также редкие пациенты, у которых все имеющиеся антипсихотические препараты представляют значительный риск для здоровья (*Fleischhacker, Hummer, 1997; NICE, 2002, 2010*).

Резюме

Для рекомендаций по продолжительности терапии шизофрении отсутствуют достаточные эмпирические основания, поэтому для предоставления более доказательных рекомендаций необходимо проводить дальнейшие исследования. Большинство рекомендаций основано на небольших исследованиях, мнениях экспертов и клиническом опыте. Тем не менее в случае прекращения терапии в течение одного-двух лет после острого психоза наблюдается высокий риск рецидива.

- У пациентов с первым эпизодом рекомендуется непрерывная антипсихотическая терапия в течение, по крайней мере, одного года (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4).

- У пациентов с несколькими эпизодами следует решить вопрос о поддерживающей терапии на протяжении двух-пяти лет (в тяжелых случаях – пожизненная терапия) (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4).

Длительность лечения необходимо определять на индивидуальной основе с учетом мотивации пациента, психосоциальной ситуации и проводимого дополнительного лечения. У пациентов с серьезными попытками суицида или грубым агрессивным поведением и очень частыми рецидивами в анамнезе рекомендуется продолжать антипсихотическую терапию на протяжении неопределенно долгого срока (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4).

Стратегии лечения (непрерывная или периодическая терапия)

Была продемонстрирована меньшая эффективность периодического назначения терапии нейролептиками и постепенного снижения дозы до полной отмены с последующим тщательным наблюдением и ранним повторным повышением дозы при первых симптомах заболевания по сравнению с непрерывным лечением, поскольку показано, что при использовании такой стратегии наблюдается более высокая частота рецидивов и госпитализаций и у пациентов с первым эпизодом, и у пациентов с повторными эпизодами шизофрении (*Schooler, 1993; Schooler et al., 1997; Gaebel et al., 2002, 2011; Wunderink et al., 2007; Takeuchi et al., 2012*).

Таким образом, настоятельно рекомендуется проводить непрерывную антипсихотическую терапию для профилактики рецидивов (категория доказательств А, уровень рекомендаций 1). Прерывистая

терапия может подходить только больным, которые отказываются от непрерывного поддерживающего режима или имеют противопоказания к непрерывной поддерживающей терапии (*NICE, 2010*).

Раннее вмешательство

Раннее вмешательство при появлении продромальных симптомов рецидива может быть эффективным способом его предотвращения и является одним из элементов ведения больных шизофренией. Рецидиву обычно предшествует появление продромальных симптомов, которые могут продолжаться несколько дней, недель или даже более длительный период времени. Продромальная фаза рецидива обычно включает умеренно выраженные или тяжелые симптомы, например, чувство напряжения и нервозности, снижение аппетита, затруднения, связанные с концентрацией и памятью, проблемы с засыпанием и депрессию. При этом возможно появление новых симптомов или увеличение тяжести уже имевшихся симптомов. Кроме того, могут появиться нерезко выраженные психотические симптомы и идиосинкратическое поведение, которое обычно замечают родственники больного. Примеры включают социальное отчуждение, избыточный или причудливый макияж, потерю интереса к своему внешнему виду (*APA, 1997*).

Согласно данным контролируемых исследований, специальные программы, разработанные для обучения больных и членов их семьи вопросам, связанным с продромальными симптомами и ранним вмешательством при появлении симптомов, могут быть полезны для снижения частоты рецидивов (*APA, 1997; Lehman et al., 2004*) (категория доказательств В, уровень рекомендаций 3). Одним из аспектов раннего вмешательства также может быть возобновление фармакологической терапии, которая была ранее отменена, либо повышение дозы применяемого настоящие время антипсихотического препарата. Для снижения тревожности и напряжения, часто наблюдаемого в начале рецидива, могут быть полезны бензодиазепины (*Carpenter et al., 1999; Lehman et al., 2004*) (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4).

Препараты-депо пролонгированного действия (см. таблицу рекомендаций 1)

Несоблюдение и частичное соблюдение перорального режима антипсихотической терапии наблюдается более чем у 40 % больных шизофренией (*Cramer, Rosenheck, 1998*) и является основной проблемой длительной терапии. Имеется прямая связь между неполным соблюдением режима терапии и риском госпитализации (*Weiden et al., 2004*). Разработка депонированных форм антипсихотических препаратов длительного действия расширила возможности терапии, особенно у пациентов с недостаточным комплаенсом.

Таблица рекомендаций I. Рекомендации, касающиеся антипсихотического лечения пациентов с шизофренией с помощью инъекционных препаратов длительного действия

Антипсихотические препараты с медленным высвобождением	Категория доказательств ^a	Рекомендации ^b
АПП	A	1
Рисперидон	A	1
Палиперидон	A	1

^a Категория доказательств, где А — полный объем объективных данных по результатам контролируемых исследований (см. табл. 1).

^b Количественная оценка безопасности — уровень рекомендаций, полученный на основе категории доказательств и дополнительных аспектов безопасности, переносимости и потенциального взаимодействия.

Антипсихотические средства длительного действия преимущественно состоят из эфира нейролептического препарата в масляном растворе, который вводится с помощью глубоких внутримышечных инъекций. После инъекции препарат медленно высвобождается из места введения (за исключением рисперидона). Это приводит к установлению относительно стабильного уровня препарата в плазме на протяжении длительного периода времени, что позволяет вводить препарат один раз в 2–4 недели. Преимущества антипсихотических препаратов-депо необходимо соотносить с рядом их недостатков (Nasrallah, 2007).

Преимущества антипсихотических препаратов длительного действия:

- улучшенное соблюдение режима терапии;
- меньшая необходимость напоминать пациентам о приеме препарата;
- более безопасное достижение принципа минимальной эффективной дозы (позапное снижение);
- избегание проблем с абсорбцией в желудочно-кишечном тракте;
- исключение проблемы, связанной с метаболизмом при первом прохождении через печень;
- уменьшение риска случайной или преднамеренной передозировки.

Недостатки антипсихотических препаратов длительного действия:

- уменьшение гибкости терапии;
- коррекция оптимальной дозировки носит длительный характер, и этот процесс не вполне очевиден;
- замедленное исчезновение побочных эффектов после отмены препарата;
- редкие местные реакции в области инъекции (риск боли, отека, зуда и иногда — пальпируемого образования).

Тем не менее некоторые пациенты, уже получающие антипсихотические препараты-депо, предпо-

читают данный метод терапии, поскольку они считают его более удобным в сравнении с пероральными антипсихотическими препаратами (Walburn et al., 2001).

Депозитивные формы антипсихотических препаратов первого поколения

Имеется очень небольшое количество исследований, в которых сравниваются антипсихотические препараты-депо с плацебо. Наиболее достоверные данные получают на основании мета-анализов, с выполнением которых связан ряд методологических проблем (Leucht et al., 2009c). Исследования со сравнением препаратов-депо и плацебо удалось обнаружить только для бромперидола, флуфеназина, флуспирилена и галоперидола. По результатам одного обзора Cochrane получен ограниченный объем данных по превосходству бромперидола деканоата над плацебо, но не над флуфеназином или галоперидолом-депо (Purgato, Adams, 2011). Для галоперидола деканоата существуют лишь разрозненные данные, тем не менее можно предположить, что этот препарат значительно более эффективно редуцирует симптоматику шизофрении по сравнению с плацебо, и для него отсутствуют явные различия между пероральной лекарственной формой и препаратом-депо (Quarashi et al., 1999). Флуфеназин-депо (деканат или энантат) был подвергнут тщательному изучению, и обзор Cochrane включает в общей сложности 70 исследований. Согласно этому мета-анализу флуфеназин-депо превосходит плацебо по снижению числа рецидивов за длительный период наблюдения, тем не менее данный эффект отсутствовал в исследованиях средней продолжительности (6 месяцев — 1 год). Кроме того, флуфеназина деканоат, по-видимому, превосходит флуфеназина энантат, но явных различий между пероральной формой и флуфеназином-депо не выявлено (David et al., 2005). В целом имеются ограниченные данные, указывающие на эффективность депонированных антипсихотиков при профилактике рецидивов шизофрении, и этот результат подтверждается значительным количеством исследований, в которых один антипсихотический препарат-депо сравнивался с другим. В соответствии с данными мета-анализа имеется лишь незначительное превосходство препаратов-депо над пероральными лекарственными формами, и невозможно выявить явное преимущество одного препарата-депо над другим (Adams et al., 2001). Это согласуется с результатами обзоров Cochrane, но противоречит результатам более раннего мета-анализа, в котором превосходство депонированных лекарственных форм объяснялось обеспечением приверженности терапии (Davis et al., 1994). В другом мета-анализе (10 рандомизированных клинических исследований) с включением долговременных исследований (1 год и выше), в которых сравнивались препараты-депо (8 препаратов первого поколения и 2 второго поколения) с пероральными лекарственными формами

у амбулаторных пациентов депонированные препараты превосходили пероральные по предотвращению рецидивов, но не по числу повторных госпитализаций вследствие обострения психопатологической симптоматики, частоте выбывания или по несоблюдению режима терапии (*Leucht et al.*, 2011a). Кроме того, в руководстве PORT для поддерживающей терапии шизофрении рекомендуется использовать галоперидола деканоат и флуфеназина деканоат (*Buchanan et al.*, 2010).

Резюме

• В настоящее время имеются достаточные данные в поддержку использования депонированных форм АПП для профилактики рецидивов шизофрении (категория доказательств А, уровень рекомендаций 1), тем не менее невозможно выявить достоверные различия в эффективности между пероральными и депонированными лекарственными формами (категория доказательств А, уровень рекомендаций 1).

Депозитивные формы антипсихотических препаратов второго поколения

К настоящему моменту имеется три депонированных препарата АВП: рисперидон в микросферах, палиперидона пальмитат и оланзапина памоат¹.

Рисперидон в микросферах (рисперидон-депо)

Препарат представляет собой водную суспензию микросфер, содержащих рисперидон в биорасщепляемой полимерной матрице. Интервал между его инъекциями составляет 2 недели. Перед переходом на монотерапию депо-препаратом необходим дополнительный пероральный прием рисперидона в течение первых трех недель. При использовании данной лекарственной формы высвобождение значимого количества рисперидона начинается через 3 недели после первой инъекции, после чего происходит постепенное длительное высвобождение препарата в течение 4–6 недель после первой инъекции (*Harrison and Goa*, 2004). В 12-недельном многоцентровом двойном слепом контролируемом исследовании рисперидон пролонгированного действия превосходил по эффективности плацебо по результатам оценки по шкале PANSS (*Kane et al.*, 2003). Эти данные были подтверждены результатами двух других 12-недельных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых было зафиксировано превосходство рисперидона длительного действия по влиянию на психопатологическую симптоматику и эффекту терапии по сравнению с плацебо (*Ciliberto et al.*, 2005; *Lauriello et al.*, 2005). В двух исследованиях (*Harrison and Goa*, 2004; *Chue et al.*, 2005) не выявлено никаких различий в эффективности между риспе-

ридоном для перорального приема и рисперидоном в микросферах; кроме того, по результатам одного 12-недельного рандомизированного контролируемого исследования рисперидон пролонгированного действия в инъекциях превосходил рисперидон для перорального приема по подшкале позитивных симптомов PANSS и меньшей выраженности побочных эффектов (*Bai et al.*, 2006).

В открытом исследовании III фазы CATIE не зафиксировано никаких различий в эффективности между разными АВП, перфеназином, флуфеназином и рисперидоном в инъекционной форме длительного действия (*Stroup et al.*, 2009). Кроме того, после 13 недель терапии и 12-месячного последующего наблюдения (было рандомизировано в две терапевтические группы 618 пациентов, завершили участие в исследовании 347 пациентов) не зафиксировано превосходства инъекционного рисперидона длительного действия (25–50 мг) над оланзапином для перорального приема (5–20 мг/сут) (*Keks et al.*, 2007). В натуралистическом двухлетнем проспективном исследовании (e-STAR) инъекционная форма рисперидона длительного действия превосходила пероральные АВП (рисперидон или оланзапин) по шкале Общего клинического впечатления (CGI-S) и количеству госпитализаций (*Olivares et al.*, 2009). В двухлетнем исследовании длительной открытой терапии оценивался переход со стабильного лечения пероральными препаратами рисперидона, оланзапина или традиционными нейролептиками на лечение инъекционным рисперидоном длительного действия или пероральным препаратом кветиапина. При оценке по методу Kaplan-Meier время до рецидива было значительно более продолжительным у пациентов, получающих инъекционную форму рисперидона длительного действия, по сравнению с больными, принимающими кветиапин перорально (*Gaebel et al.*, 2010). Тем не менее у пациентов с нестабильным течением заболевания (что определялось как госпитализация в течение предшествующих двух лет или явный риск госпитализации), по-видимому, наблюдается другая ситуация. Эту популяцию больных исследовали в обширном недавно опубликованном рандомизированном исследовании Клинического центра по делам ветеранов (*Rosenheck et al.*, 2011). У пациентов с нестабильным течением заболевания применялась либо инъекционная форма рисперидона длительного действия (каждые 2 недели), либо пероральный антипсихотический препарат по выбору психиатра. По результатам анализа значимого снижения частоты рецидивов после рандомизации у пациентов, получающих инъекционную форму рисперидона длительного действия, по сравнению с больными, получавшими пероральные антипсихотические препараты, не наблюдалось. Тем не менее у больных, получавших депонированную лекарственную форму, наблюдались реакции раздражения в месте инъекции и больше двигательных побочных эффектов (*Rosenheck et al.*, 2011). В одном наблюдательном исследовании «Когорта общего изучения

¹ Препарат пока не зарегистрирован в России и поэтому далее не упоминается в тексте рекомендаций.

шизофрении» (CGS) рисперидон длительного действия особенно часто назначался молодым пациентам и больным с более частыми госпитализациями (независимо от тяжести заболевания). Тем не менее даже после коррекции данных с исключением влияния этих факторов рисперидон длительного действия характеризовался значимым снижением риска госпитализации по сравнению с другими вариантами терапии (отсутствие лечения, другие лекарственные формы-депо или пероральные лекарственные формы АПП или АВП) (*Grimaldi-Bensouda et al.*, 2011).

Были проведены три исследования инъекционной лекарственной формы рисперидона длительного действия в особых группах больных шизофренией: 1) пациенты с первым эпизодом; 2) пожилые пациенты; 3) пациенты с сопутствующим синдромом зависимости.

В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с первым эпизодом шизофрении инъекционная форма рисперидона длительного действия характеризовалась хорошей переносимостью и обеспечивала большую приверженность терапии по сравнению с пероральным приемом рисперидона (*Weiden et al.*, 2009). В другом длительном открытом исследовании у пациентов с первым эпизодом шизофрении ремиссия достигалась у 64 % больных, а у 97 % пациентов данный статус сохранялся до завершения исследования (*Emsley et al.*, 2008). По материалам публикации, касающейся пациентов, которые участвовали в вышеупомянутом 12-недельном исследовании, инъекционная форма рисперидона длительного действия являлась безопасным и хорошо переносимым препаратом (*Lindenmayer et al.*, 2007). Безопасность этого препарата также была продемонстрирована у пожилых пациентов (65 лет и старше) (*Kissling et al.*, 2007). В субпопуляции больных шизофренией с сопутствующим синдромом зависимости пролонгированная лекарственная форма рисперидона в открытом рандомизированном 6-месячном исследовании превосходила по эффективности АПП зуклопентиксола-депо (*Rubio et al.*, 2006). В 52-недельном двойном слепом рандомизированном исследовании у больных шизофренией было зафиксировано отсутствие превосходства комбинации галантамину с инъекционной формой рисперидона длительного действия над комбинацией плацебо с рисперидоном-депо при оценке различных когнитивных доменов (*Lindenmayer and Khan*, 2011).

Резюме

- Имеется достаточный объем данных в поддержку использования инъекционной формы рисперидона длительного действия для лечения шизофрении (категория доказательств А, уровень рекомендаций 1).

- Существует ряд данных в поддержку превосходства депонированной лекарственной формы по сравнению с пероральным препаратом (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4).

- Существует ряд данных в пользу применения инъекционной формы рисперидона длительного действия у пациентов с первым эпизодом шизофрении, пожилых больных с шизофренией и пациентов с шизофренией и сопутствующим синдромом зависимости (категория доказательств В, уровень рекомендаций 3).

- В настоящее время отсутствуют сведения в поддержку комбинированной терапии галантamiном и рисперидоном-депо для лечения когнитивной симптоматики шизофрении (категория доказательств Е).

Палиперидона пальмитат (палиперидон-депо)

Палиперидона пальмитат представляет собой лекарственную форму-депо палиперидона. Этот препарат обладает низкой растворимостью в воде и после инъекции медленно высвобождается в системное кровеносное русло. Терапия палиперидона пальмитатом не требует дополнительного приема пероральной лекарственной формы в начале лечения (*Hough et al.*, 2009). Этот препарат был зарегистрирован на основании его эффективности в четырех краткосрочных (от 9 до 13 недель) исследованиях, в которых он сравнивался с плацебо (20 % интралипид 200 мг/мл для инъекций) (*Citrome*, 2010). Согласно результатам одного двойного – слепого контролируемого исследования, пациенты с шизофренией были рандомизированы для получения инъекций плацебо, инъекций палиперидона пальмитата в дозе 50 мг или 100 мг в 1-й, 8-й и 36-й дни (*Kramer et al.*, 2010). Обе дозировки активного препарата превосходили плацебо по снижению суммарного балла PANSS, оценок по шкале CGI и частоте «отмены терапии». Кроме того, палиперидона пальмитат характеризовался хорошей переносимостью и не вызывал увеличения количества экстрапирамидных побочных симптомов (ЭПС), в то время как процент больных, принимавших корректоры по поводу ЭПС, был выше в группе больных, получавших дозу 100 мг. Однако при применении палиперидона пальмитата наблюдалось значительно большее увеличение массы тела, чем при применении плацебо (*Kramer et al.*, 2010). В 9-недельной открытой фазе другого исследования пациентов переводили со стабильной антипсихотической терапии на терапию палиперидона пальмитатом. Пациенты получали две внутримышечные инъекции препарата (50 мг) с интервалом в одну неделю с последующими ежемесячными инъекциями (25, 50 или 100 мг с гибким подбором дозы). Далее в ходе двойной слепой фазы исследования достигшие стабилизации состояния пациенты были рандомизированы для терапии палиперидона пальмитатом (в стабильной дозе) или плацебо. Палиперидона пальмитат превосходил плацебо при запланированном промежуточном и итоговом анализе по времени до развития рецидива (*Hough et al.*, 2010).

В 13-недельном двойном слепом исследовании

с участием 388 пациентов сравнивались три различные дозировки палиперидона пальмитата (50, 100, 150 мг) с плацебо. В этом исследовании только палиперидона пальмитат в дозе 100 мг обладал значимым эффектом в отношении снижения оценок PANSS (Gopal et al., 2010b). В другом 13-недельном исследовании со сравнимым дизайном (палиперидона пальмитат в дозах 25, 100 и 150 мг по сравнению с плацебо) превосходство в отношении редукции показателей PANSS зафиксировано для всех терапевтических групп по сравнению с плацебо в популяции пациентов с обострением шизофрении (Pandina et al., 2010). Еще в одном 13-недельном исследовании сравнивался палиперидона пальмитат в дозах 25, 50 и 100 мг с плацебо, при этом зафиксировано значимое улучшение во всех терапевтических группах по сравнению с плацебо (Nasrallah et al., 2010). В открытой фазе двойного слепого исследования Hough et al., (2010) продолжительностью 1 год наблюдалась значимая редукция психопатологической симптоматики, при этом наиболее частой применяемой дозировкой палиперидона пальмитата было 100 мг (Gopal et al., 2011). Тем не менее авторы не сравнивали частоту рецидивов при использовании различных дозировок палиперидона пальмитата.

В сравнительных исследованиях (одно двойное слепое 12-недельное контролируемое исследование и одно открытое исследование) зафиксирована не меньшая эффективность палиперидона пальмитата по сравнению с инъекционной формой рисперидона длительного действия, при этом оба препарата характеризовались схожим профилем побочных эффектов (Li et al., 2011; Pandina et al., 2011). В 53-недельном двойном слепом исследовании III фазы у па-

циентов с острой симптоматикой подтверждена по крайней мере равная эффективность палиперидона пальмитата по сравнению с инъекционной лекарственной формой рисперидона длительного действия (Fleischhacker et al., 2011). По результатам анализа субпопуляции тяжелых больных шизофренией (согласно оценке по шкале CGI) палиперидона пальмитат превосходил плацебо уже к четвертому дню терапии (Alphs et al., 2011). По данным дополнительного анализа результатов 13-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у принимавших перорально рисперидон пациентов с сохраняющейся симптоматикой применение палиперидона пальмитата по сравнению с плацебо приводило к улучшению общей оценки PANSS, оценкам CGI, а также по шкале личностного и социального функционирования (PSP) (Sliwa et al., 2011).

Резюме

- Получен достаточный объем данных в поддержку использования инъекционной лекарственной формы палиперидона длительного действия для лечения шизофрении (категория доказательств А, уровень рекомендаций 1).
- В настоящее время отсутствуют данные, позволяющие подтвердить превосходство лекарственной формы-депо по сравнению с палиперидоном для перорального приема (категория доказательств А, уровень рекомендаций 1).
- Палиперидон-депо, по-видимому, равен по эффективности рисперидону-депо (категория доказательств А, уровень рекомендаций 1).

Дозировки депо-нейролептиков (см. табл. 5)

Согласно руководству PORT, рекомендуемая дозировка флуфеназина деканоата составляет от 6,25 мг раз в 2 недели до 25 мг раз в 2 недели, а дозировка галоперидола деканоата – от 50 до 200 мг раз в 4 недели (Dixon et al., 1995; Kane et al., 2002).

В одном из исследований изучалась замена перорального рисперидона на инъекции рисперидона пролонгированного действия в эквивалентной дозе у госпитализированных пациентов. Согласно полученным результатам, переход рекомендуется выполнять следующим образом: пациенты, получавшие пероральный рисперидон в дозах менее или равных 3 мг в день, должны получить 25 мг рисперидона пролонгированного действия; пациенты, получавшие 3–5 мг в день рисперидона перорально, должны получить 37,5 мг; пациенты, получавшие более 5 мг рисперидона в день, должны получить 50 мг рисперидона пролонгированного действия в виде инъекции (Bai et al., 2007). В ходе двойного слепого рандомизированного клинического исследования продолжительностью 1 год проводилось сравнение рисперидона длительного действия в дозировках 25 и 50 мг у стабильных пациентов с шизофренией; отмечалось

Таблица 5. Рекомендуемые дозировки антипсихотиков медленного высвобождения при долгосрочном лечении

Антипсихотический препарат	Интервал дозирования (недели)	Пациенты с первым эпизодом (мг)	Пациенты с множественными эпизодами (мг)
<i>Антипсихотические препараты второго поколения</i>			
Рисперидон – микросферы	2	25	25–50
Рисперидона пальмитат	4	25–75	25–150
<i>Антипсихотические препараты первого поколения</i>			
Галоперидола деканоат	4	50–100	100–200
Зуклопентиксола деканоат	2–4	100–200	200–400
Флупентиксола деканоат	2–3	20–40	20–100
Флуфеназина деканоат	2–4	6,25–37,5	12,5–50

некоторое количественное (но не статистически значимое) преимущество более высокой дозировки. В целом рисперидон в форме микросфер в дозировках 25 и 50 мг является адекватным препаратом для долгосрочного лечения шизофрении и шизоаффективного расстройства (*Simpson et al.*, 2006).

Лечение палиперидона пальмитатом может начинаться после отмены перорального антипсихотика (дополнительное назначение пероральных препаратов не требуется) либо у пациентов, получавших депо-нейролептики (в том числе рисперидон пролонгированного действия), в день запланированной следующей инъекции, а затем ежемесячно (*Gopal et al.*, 2010a). Начальная доза палиперидона пальмитата составляет 150 мг в первый день, а затем 100 мг в восьмой день (± 2 дня). Обе инъекции выполняются в одну и ту же мышцу с целью быстрого достижения адекватной концентрации препарата. После второй инъекции палиперидона пальмитат следует вводить один раз в месяц (± 7 дней) в дозах от 25 до 150 мг (*Gopal et al.*, 2010a).

Сводные рекомендации по длительному лечению

У больных шизофренией, перенесших один или несколько эпизодов, прием антипсихотиков в фазе ремиссии существенно снижает риск обострения и потому настоятельно рекомендован. Выбор препарата для длительного лечения должен быть сделан пациентом и врачом совместно с учетом адекватной информации о пользе препарата и его побочных эффектах (*Lehman et al.*, 2004; *Leucht et al.*, 2011b; *NICE*, 2010); при этом особое внимание следует уделять ПД и метаболическим нарушениям. При возможности в процессе принятия решения должны участвовать члены семьи или опекуны, а в некоторых случаях, если необходимо, адвокат. Для длительного поддерживающего лечения следует выбрать антипсихотик, позволяющий достичь ремиссии и обладающий наиболее благоприятным профилем побочных эффектов. Выбор целевой дозы антипсихотика в стабильную фазу заболевания затрудняется тем, что не существует надежной стратегии определения минимальной дозы, которая предотвратит обострение. Нет доказательств того, что высокие дозы (более 600 мг хлорпромазина или эквивалентные дозы других АПП) более эффективны в предотвращении обострения, чем стандартные дозы (*Bollini et al.*, 1994). Однако пациентам, перенесшим первый эпизод шизофрении, для поддержания ремиссии могут потребоваться меньшие дозы, чем пациентам с множественными эпизодами. Следует выбирать наименьшую дозу, при которой не развиваются побочные эффекты, а риск обострения существенно снижается и подавляются имеющиеся симптомы. При необходимости коррекции терапии вследствие развития побочных явлений желательно избегать слишком быстрого и резкого снижения доз. В целях снижения риска ПД у пациентов, получавших АПП, их можно перевести на АВП,

учитывая при этом риск развития сердечно-сосудистых и метаболических побочных эффектов. Для длительной терапии следует выбирать препарат, характеризующийся наилучшим соотношением эффективности и профиля побочных эффектов, а также обладающий наилучшей индивидуальной переносимостью, поскольку это способствует приверженности пациента лечению. Рядом преимуществ обладают антипсихотики с низкой частотой ЭПС и метаболических побочных эффектов, однако в настоящее время нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать какой-то конкретный препарат. Стратегии замены препаратов и ведение лекарственной резистентности описано в части 1 данного руководства.

Поскольку известно, что постоянный прием антипсихотиков дает лучшие результаты, чем прерывистый, предпочтительной стратегией лечения является продолжительное применение пероральных или внутримышечных препаратов.

Во всех случаях следует наблюдать за продромальными признаками обострения и корректировать дозы соответствующим образом. В стабильной ремиссии, если есть разумные причины отказа от приема лекарственных препаратов (к примеру, недостаточная приверженность), можно рассмотреть стратегию прерывистого лечения антипсихотиками под контролем продромальных признаков, особенно у пациентов с благоприятным прогнозом, перенесших первый эпизод шизофрении. При этом очень важно, чтобы пациент самостоятельно мог распознать ранниестораживающие признаки и принять соответствующие меры.

Депонированные препараты являются средством выбора, особенно если пациент предпочитает такой вид терапии, поскольку это позволяет улучшить приверженность. При наличии побочных эффектов, а также после обсуждения с пациентом можно рекомендовать введение низких доз депо-препаратов с добавлением пероральных нейролептиков при появлении ранних продромальных признаков обострения. Для достижения оптимальной эффективности в предотвращении обострения пролонги должны назначаться в стандартных дозировках и со стандартными интервалами введения. До начала введения антипсихотика длительного действия можно также назначить пациенту несколько пробных доз пероральной формы препарата, чтобы избежать неожиданных тяжелых побочных эффектов.

Качество жизни

Наряду с воздействием на психопатологическую симптоматику и мероприятиями по сохранению социальных функций одной из важнейших задач в долгосрочном лечении шизофрении является улучшение субъективного благополучия пациента и качества жизни.

Для оценки аспектов качества жизни существует ряд инструментов, в том числе Шкала качества жизни (QLS), Профиль влияния заболевания (SIP), опросник

Исследования медицинских результатов из 36 пунктов (SF-36). Некоторые опросники были разработаны специально для пациентов, получающих антипсихотики (например, Шкала субъективного благополучия пациента при лечении нейролептиками – SWN). Качество жизни редко является первичным критерием оценки эффективности в клинических исследованиях, поэтому обычно бывает трудно установить различия между препаратами по этому параметру.

В предыдущей версии данного руководства было сказано, что благодаря **амисульприду** (Carriere et al., 2000; Colonna et al., 2000; Saleem et al., 2002), **клозапину** (Essock et al., 1996; Rosenheck et al., 1997; Rosenheck et al., 1998; Rosenheck et al., 1999), **оланзапину** (Hamilton et al., 1998; Revicki et al., 1999; Hamilton et al., 2000), **кветиапину** (Awad and Voruganti, 2004), **рисперидону** (Mahmoud et al., 1999; Voruganti et al., 2000) и **зотепину** (Voruganti et al., 2000) наметилась тенденция к преимуществу АВП по сравнению с АПП. Тем не менее даже в 2006 г. имелись неоднородные результаты исследований, не позволявшие сделать однозначные выводы (Falkai et al., 2006). Кроме того, результаты исследований CATIE и CUtLASS поставили под сомнение превосходство АВП перед АПП по показателям улучшения качества жизни. Ситуация еще более затрудняется, если учитывать, что побочные эффекты, особенно моторные и метаболические, обладают значительным влиянием на качество жизни пациента. Согласно трем публикациям по итогам анализа CATIE не наблюдалось различий между АВП и АПП перфеназином по таким показателям, как трудоустройство и психологическая реабилитация (Resnick et al., 2008), качество жизни (Swartz et al., 2007) и число лет качественной жизни (Rosenheck et al., 2006), однако эти параметры не были первичными при оценке результатов исследования. Эти данные были подтверждены исследованием CUtLASS, согласно которому не наблюдалось значительных различий в улучшении качества жизни между АВП и АПП (преимущественно сульпиридом) (Jones et al., 2006). Однако ограничения данных исследований хорошо известны и должны учитываться при обсуждении их результатов (Moller, 2008; Naber and Lambert, 2009). В ходе небольшого двухлетнего исследования по сравнению галоперидола и рисперидона, а также в годовом исследовании по сравнению оланзапина и галоперидола не было выявлено различий между АПП и АВП по показателям улучшения качества жизни (Marder et al., 2003; Rosenheck et al., 2003). Однако, согласно результатам, полученным Marder et al. (2003), пациенты субъективно чувствовали себя лучше в группе рисперидона. Это согласуется с данными других исследований, в которых отмечалось улучшение субъективного самочувствия на фоне лечения АВП (Wehmeier et al., 2008; Naber and Lambert, 2009).

В исследовании EUFEST не отмечалось различий между галоперидолом и АВП по Манчестерской краткой шкале качества жизни (Kahn et al., 2008). В других исследованиях, проведенных у пациентов с первым эпизодом шизофрении, не было выявлено

различий по показателю качества жизни при приеме галоперидола и рисперидона (Gaebel et al., 2007) или галоперидола и оланзапина (Strakowski et al., 2005). В исследовании по сравнению трех АВП (оланзапина, кветиапина и рисперидона) в течение 52 недель не отмечалось превосходства какого-либо из данных препаратов по показателю качества жизни (McEvoy et al., 2007). При анализе результатов различных исследований, касающихся качества жизни, необходимо принимать во внимание, что самоопросники по качеству жизни могут быть недостаточно чувствительным для дифференцировки различных терапевтических подходов (Moller, 2008).

Резюме

- Антипсихотики улучшают качество жизни больных шизофренией, однако нет сведений о преимуществах какого-либо одного или группы препаратов (категория доказательств А, уровень рекомендаций 1).
- Следует учитывать, что на качество жизни также влияют побочные эффекты, для улучшения качества жизни пациентов одинаково важны и уменьшение их проявлений, и их тщательная коррекция (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4).
- Существуют некоторые доказательства того, что субъективное благополучие улучшается в большей степени при приеме определенных АВП, как отмечено выше (категория доказательств В, уровень рекомендаций 3).

Коррекция побочных эффектов

В первой части данного руководства подробно описаны значимые побочные эффекты антипсихотиков. Отметим, что и АПП, и АВП, в зависимости от индивидуального профиля связывания с рецепторами, могут вызывать неврологические побочные эффекты (например, острые и хронические ЭПС, злокачественный нейролептический синдром), седацию, эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, набор лишней массы тела и метаболические нарушения, холинолитические, адренолитические и антигистаминовые эффекты, гиперпролактинемия и сексуальную дисфункцию.

Мониторинг сомато-неврологического состояния больного и лабораторных показателей зависит от специфического профиля побочных эффектов назначенного антипсихотика. В стабильную фазу заболевания очень важно регулярно проводить контроль за массой тела, ЭПС, побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и метаболических нарушений. Особое внимание следует уделять нарушениям, связанным с ожирением (повышению артериального давления, нарушениям липидного обмена, клиническим признакам диабета). В связи с этим в клинической практике следует регулярно проверять уровень глюкозы натощак или гликированного гемоглобина (HbA1c) в целях ранней диагностики метаболического синдрома и сахарного

диабета, поскольку у пациентов, особенно страдающих ожирением, обычно имеются многочисленные факторы риска развития этих состояний. В отношении ЭПС АВП обладают явными преимуществами перед АПП. Эти преимущества следует иметь в виду при учете других побочных эффектов, например, более высокого риска ожирения и сахарного диабета на фоне приема некоторых препаратов. Адекватное лечение побочных эффектов может способствовать приверженности пациента терапии и более благоприятным ее результатам. В следующем разделе описаны стратегии и рекомендации по коррекции побочных эффектов.

Следует отметить, что исследования высокого научного качества остаются редкостью в данной сфере, а лечению побочных эффектов уделяется меньше внимания, чем контролю психопатологической симптоматики.

Побочные эффекты со стороны нервной системы

Неврологические побочные эффекты являются серьезным бременем для пациента; настоятельно рекомендуется проводить частый скрининг для их выявления. В более ранних исследованиях указывалось, что неврологические побочные эффекты часто остаются не диагностированными и, следовательно,

их не лечат (*Weiden et al.*, 1987). Практикующий психиатр должен уметь вовремя распознать эти потенциально тяжелые симптомы. Неврологические побочные эффекты обычно связывают с применением АПП, однако и прием АВП сопровождается определенным риском их развития.

Экстрапирамидные симптомы (ЭПС) (см. табл. 6)

ЭПС можно разделить на острые (острые дистонические реакции, паркинсонизм, акатизия) и хронические (ПД). Острые ЭПС развиваются в первые дни или недели приема антипсихотика; они зависят от дозы и являются обратимыми при снижении дозы препарата или его отмене (*APA*, 1997).

Острая дистоническая реакция

Данный побочный эффект обычно возникает либо в начале лечения антипсихотиками, либо при повышении дозы. Острые дистонические реакции более характерны для молодых пациентов и связаны с применением высоких доз антипсихотиков (*Singh et al.*, 1990). Острые дистонические реакции хорошо купируются введением антихолинергических или антигистаминных средств (*APA*, 1997) (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4). Препараты для

Таблица 6. Терапевтические возможности ведения пациентов с неврологическими побочными эффектами антипсихотиков (ЭПС и ЗНС) (категории доказательств представлены в тексте)

Побочный эффект	Профилактика	Лечение
Острые дистонические реакции	<ul style="list-style-type: none"> Выбор антипсихотиков с низкой частотой появления экстрапирамидной симптоматики Низкие стартовые дозы Медленное и пошаговое повышение дозы 	<ul style="list-style-type: none"> Пероральное или внутривенное применение антихолинергических препаратов, например, 2,5–5 мг биперидена, при необходимости повторить процедуру через 30 минут, продолжить пероральный прием биперидена (максимально 12 мг/сут)
Паркинсонизм	<ul style="list-style-type: none"> Выбор антипсихотиков с низким риском развития паркинсонизма Медленное и пошаговое повышение дозы 	<ul style="list-style-type: none"> Снижение дозы или отмена антипсихотического препарата Переход на АВП Пероральное применение антипсихотических препаратов
Акатизия	<ul style="list-style-type: none"> Выбор антипсихотиков с низким риском развития акатизии Медленное и пошаговое повышение дозы 	<ul style="list-style-type: none"> Снижение дозы Пероральное применение бета-блокаторов (например, пропранолол 30–90 мг/сут) Переход на определенные АВП Пероральное применение бензодиазепинов Пробное применение антихолинергических или антигистаминных препаратов Применение витамина В6 Применение тразодона
Поздняя дискинезия (ПД)	<ul style="list-style-type: none"> Выбор антипсихотиков с низким риском развития ПД Оценка факторов риска в отношении ПД 	<ul style="list-style-type: none"> Переход на применение клозапина (альтернативно – на применение некоторых других АВП) Применение витамина Е Применение тиаприда ЭСТ (только единичные отчеты и серийные случаи) Глубокая стимуляция мозга (лечение в тяжелых случаях) Паллидотомия (как последнее средство в крайне тяжелых случаях)
Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)	<ul style="list-style-type: none"> Выбор антипсихотиков с низким риском развития ЗНС 	<ul style="list-style-type: none"> Интенсивное лечение Прекращение лечения антипсихотическими препаратами Применение дантролена внутривенно (2,5–10 мг/кг ежедневно) Применение лоразепама (4–8 мг/сут внутривенно) В редких случаях – ЭСТ

парентерального введения действуют быстрее, чем пероральные. Если при введении первой дозы антихолинергического или антигистаминного средства острую дистоническую реакцию прервать не удалось, следует повторить введение препарата.

Паркинсонизм

Паркинсонизм обычно развивается через несколько дней или недель после начала лечения антипсихотиками и разрешается самостоятельно после отмены препарата (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4), хотя сообщалось о некоторых случаях стойкой симптоматики (*Melamed et al.*, 1991). Первичное лечение паркинсонизма, обусловленного приемом антипсихотических средств, заключается в снижении дозы или в назначении АВП (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4). Если это не представляется возможным, следует рассмотреть назначение антихолинергических препаратов (например, бипериден, бензтропин или тригексифенидил) или агонистов дофаминовых рецепторов (например, бромокриптин, амантадин). Тем не менее агонисты

дофаминовых рецепторов могут привести к обострению психоза, а прием антихолинергических средств может сопровождаться характерными для них нежелательными эффектами. Таким образом, следует избегать длительного приема или высоких доз этих препаратов.

Акатизия

Акатизия обычно развивается в начале лечения антипсихотиками или при переходе с одного препарата на другой. Важно не спутать акатизию с психотическим возбуждением, поскольку для купирования последнего назначают антипсихотики, которые могут дополнительно усилить акатизию. Считается, что акатизия реже возникает при лечении АВП, чем АПП, но она может развиваться на фоне приема любых антипсихотиков (*Kumar and Sachdev*, 2009). В связи с этим психиатр должен проводить скрининг на выявление акатизии у всех пациентов, получающих нейролептики.

В целях борьбы с акатизией применяют несколько стратегий, которые, однако, до настоящего времени не подтверждены достаточным числом доказательных исследований. Первым шагом в лечении акати-

зии является снижение дозы. Также при назначении для лечения акатизии бета-блокаторов центрального действия (например, пропранолола в дозах 30–90 мг в день) наблюдались хорошие результаты, однако выборка больных в исследованиях была очень маленькой, и данные результаты следует интерпретировать с осторожностью (*Dupuis et al.*, 1987; *Fleischhacker et al.*, 1990). Обзор Cochrane, включающий данные трех исследований, не подтверждает эффективность бета-блокаторов в лечении акатизии (*Lima et al.*, 2004a). Таким образом, доказательства в поддержку применения бета-блокаторов центрального действия для лечения акатизии весьма ограничены (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4). При назначении и изменении дозы этих препаратов следует вести наблюдение за артериальным давлением и частотой сердечных сокращений.

В обзор Cochrane были включены два небольших рандомизированных контролируемых исследования, в которых приняли участие всего 27 пациентов. Согласно результатам проведенного анализа, клоназепам более эффективно, чем плацебо, приводил к уменьшению выраженности акатизии в коротком (7–14 дней) периоде наблюдения (*Kutcher et al.*, 1989; *Pujalte et al.*, 1994; *APA*, 1997; *Lima et al.*, 2002). Таким образом, имеются некоторые доказательства эффективности бензодиазепинов в лечении акатизии (категория доказательств В, уровень рекомендаций 3), однако известно, что длительный прием бензодиазепинов сопровождается риском развития лекарственной толерантности и зависимости, что должно учитываться при назначении лечения. Кроме того, возможно повышение летальности у пациентов, страдающих шизофренией, при одновременном назначении нейролептиков и некоторых бензодиазепинов с длительным временем полувыведения (*Baandrup et al.*, 2010).

Рандомизированных контролируемых исследований, доказывающих эффективность антихолинергических препаратов для лечения акатизии, не проводилось (*Rathbone and Soares-Weiser*, 2011). Однако если пациент страдает от акатизии, несмотря на применение различных стратегий лечения, можно попробовать применить антихолинергические или антигистаминные средства (*Vinson and Drotts*, 2001; *Lima et al.*, 2004b) (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4).

В ходе небольшого плацебо-контролируемого исследования изучался витамин В6 как средство для лечения острой акатизии, вызванной приемом нейролептиков. Согласно оценке по шкале акатизии Барнса, витамин В6 снижал акатизию более эффективно, чем плацебо (*Lerner et al.*, 2004). В другом небольшом рандомизированном клиническом исследовании у пациентов с акатизией, вызванной приемом антипсихотиков, витамин В6 и миансерин более эффективно, чем плацебо, уменьшали субъективный дискомфорт; однако при оценке объективных показателей акатизии различия достигли лишь уровня тенденции (*Miodownik et al.*, 2006). Таким образом,

имеются некоторые доказательства эффективности витамина В6 для лечения акатизии (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4).

В небольшом (13 пациентов) плацебо-контролируемом двойном слепом перекрестном исследовании были получены данные о возможной эффективности тразодона в лечении акатизии, вызванной приемом антипсихотиков (*Stryjer et al.*, 2010) (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4).

Поздняя дискинезия (ПД)

ПД – это тяжелый неврологический побочный эффект, который обычно развивается на фоне длительного приема антипсихотиков, но может возникнуть и при кратковременном лечении. АВП по сравнению с АПП имеют меньший риск развития ПД (*Tenback et al.*, 2005; *Kasper et al.*, 2006; *Correll and Schenk*, 2008; *Tenback et al.*, 2010). В руководстве PORT сообщалось о возможности развития ПД при приеме любых АВП без каких-либо различий в частоте этого побочного эффекта (*Buchanan et al.*, 2010). В настоящий момент доказано, что назначение АВП сопровождается меньшим риском развития ПД по сравнению с АПП (категория доказательств А, уровень рекомендаций 1).

Во многих учебниках и руководствах в качестве терапии первого выбора в лечении ПД рекомендуется отмена антипсихотиков, однако, согласно результатам мета-анализа, проведенного группой Cochrane по шизофрении, нет каких-либо доказательств того, что отмена или снижение дозы антипсихотика может быть эффективным специфическим лечением ПД (*Soares-Weiser and Rathbone*, 2006). В то же время снижение дозы антипсихотика сопровождалось улучшением симптоматики у пациентов с ПД в исследованиях с небольшим размером выборок (*Kane et al.*, 1983; *Cookson*, 1987). Снижение дозы антипсихотиков связано с высоким риском обострения основного заболевания, который следует учитывать, принимая во внимание слабые доказательства в пользу данного терапевтического подхода.

Перевод с одного антипсихотика (обычно АПП) на другой (обычно АВП) также неоднократно предлагался для лечения ПД. В руководстве PORT обсуждаются потенциальные преимущества атипичных антипсихотиков с точки зрения уменьшения симптомов ПД и указывается на отсутствие доказательств, позволяющих рекомендовать АВП для этой цели (*Buchanan et al.*, 2010). Однако в том же руководстве PORT упоминаются исследования, в которых были получены некоторые данные в поддержку перехода на АВП. В ходе небольшого двойного слепого плацебо-контролируемого исследования продолжительностью 12 недель изучался переход с АПП на рисперидон или плацебо после 4-недельного периода отмычки у больных шизофренией с ПД (*Bai et al.*, 2003). В данном исследовании рисперидон эффективно (68 % респондеров) по сравнению с плацебо (30 %) уменьшал симптоматику ПД (*Bai et al.*, 2003). Той же группой было проведено проспективное наблюдательное ис-

следование продолжительностью 48 недель (открытая продолженная фаза длительностью 36 недель), в ходе которого определялись признаки долгосрочного улучшения у пациентов, переведенных на рисперидон (*Bai et al.*, 2005). В неконтролируемом слепом исследовании со снижением доз и периодом наблюдения 8 месяцев переход на оланзапин приводил к уменьшению явлений ПД даже после снижения дозы оланзапина (*Kinon et al.*, 2004). В небольшом ослепленном для исследователей рандомизированном исследовании продолжительностью 12 месяцев пациентам с шизофренией на протяжении двух недель постепенно снижали дозы антипсихотиков, а затем назначали гибкие дозы кветиапина или галоперидола. У пациентов, получавших кветиапин, отмечалось значительно более выраженная редукция симптоматики ПД и моторных побочных эффектов (*Emsley et al.*, 2004). Этот положительный эффект кветиапина был воспроизведен в другом небольшом исследовании (*Cortese et al.*, 2008). В ходе анализа данных исследования CATIE у больных шизофренией было проведено сравнение 200 пациентов с ПД и 997 пациентов без ПД, которым в случайном порядке назначался один из АВП (оланзапин, кветиапин, рисперидон или зипрасидон). Согласно полученным результатам, не отмечалось значительных различий между препаратами с точки зрения снижения признаков ПД; у большинства пациентов симптомы сохранялись либо флюктуировали (*Caroff et al.*, 2011). Хотя при замене АПП на АВП наблюдается некоторая тенденция к улучшению картины ПД, доказательства остаются ограниченными (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4). Это можно объяснить отсутствием больших двойных слепых исследований и очень маленьким размером выборки больных в проведенных исследованиях. Более того, известно, что смена антипсихотика может привести к утяжелению симптоматики ПД.

Переход на клозапин – наиболее часто обсуждаемая стратегия лечения ПД. В ходе небольшого открытого исследования семи больным шизофренией с тяжелой ПД были на одну неделю отменены антипсихотики, а затем в течение 24 недель проводилось лечение клозапином. Данная стратегия привела к значительной редукции симптомов ПД (*Bassitt and Louza Neto*, 1998). Эти результаты были подтверждены итогами 5-летнего наблюдательного исследования (*Louza and Bassitt*, 2005). В обзоре восьми опубликованных исследований говорится, что ПД хорошо реагирует на клозапин, однако методологические ограничения проведенных исследований снижают качество имеющихся данных (*Lieberman et al.*, 1991). Это согласуется с результатами еще одного короткого исследования, в котором отмечалась эффективность клозапина для лечения ПД (*Spivak et al.*, 1997). Пациенты с уже имеющейся ПД отвечали на длительное лечение клозапином (*Tamminga et al.*, 1994). Итак, имеются ограниченные данные в пользу положительного эффекта клозапина при ПД, однако не хватает доказательств, полученных в двойных слепых рандомизированных исследованиях (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4).

Для лечения ПД изучалась эффективность и ряда других препаратов. Возможно, некоторым положительным эффектом обладает витамин Е (*Soares-Weiser et al.*, 2011) (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4), в то время как назначение антихолинергических препаратов не рекомендовано в связи с отсутствием доказательств их пользы и нежелательными эффектами (*Soares, McGrath*, 2000; *Tammenmaa et al.*, 2002) (категория доказательств F). Также нет убедительных доказательств того, что бензодиазепины могут значительно снижать проявления ПД (*Bhoopathi, Soares-Weiser*, 2006), но при этом их прием сопровождается риском развития лекарственной толерантности и зависимости (категория доказательств F). В одном из обзоров Cochrane, обновленном в 2010 г. без внесения изменений в заключение, изучались эффекты смешанной группы веществ (токсина ботулизма, эндорфина, эссенциальных жирных кислот, EX11582A, ганглиозида, инсулина, лития, налоксона, эстрогена, периактина, фенилаланина, пирацетама, стефолидина и триптофана), а также нейрохирургического вмешательства и электросудорожной терапии (ЭСТ) при ПД. Ни одно из перечисленных веществ или вмешательств не было эффективным (*Soares-Weiser and Joy*, 2003) (категория доказательств F). В отсутствие надежных доказательств возможную пользу блокаторов кальциевых каналов при ПД следует противопоставлять потенциальным нежелательным эффектам, например, снижению артериального давления и даже ухудшению симптоматики ПД (*Soares-Weiser and Rathbone*, 2004) (категория доказательств F). Эффективность ГАМК-ергических агонистов (баклофена, гамма-винил-ГАМК, гамма-ацетиленовой ГАМК, прогабида, мусцимола, вальпроата и тетрагидроизооксазолопиридина) при ПД не доказана, и их использование не может быть рекомендовано (*Alabed et al.*, 2011) (категория доказательств F).

По результатам обзора, включавшего 3 проспективных исследования, 8 дополнительных исследований, 1 серию клинических случаев и 8 сообщений о клинических случаях, сообщалось, что тетрабеназин может быть эффективен при ПД (*Leung and Breden*, 2011) (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4). В натуралистическом длительном наблюдательном исследовании, проведенном у шести пациентов, комбинация тетрабеназина, клозапеама и клозапина приводила к быстрому уменьшению симптомов ПД (*Kimiagar et al.*, 2011). Однако для тетрабеназина также отсутствуют доказательства, полученные в исследованиях с надлежащим дизайном.

Бензамидное производное тиаприд, возможно, обладает некоторым действием на симптомы ПД, однако исследований с хорошим дизайном недостаточно, чтобы сделать выводы, основанные на доказательствах (*El-Sayeh et al.*, 2006) (категория доказательств F).

Помимо фармакологической терапии при ПД изучались и другие виды терапевтических вмешательств. Согласно описанию серии клинических слу-

чаев, ЭСТ была эффективна при лечении ПД (Hay et al., 1990; Ucoq, Ucoq, 1996) (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4). Глубокая стимуляция головного мозга (ГСМ), зарекомендовавший себя метод лечения ряда моторных неврологических расстройств (например, болезни Паркинсона и дистонии), обладает потенциалом для лечения тяжелой ПД (Lyons, 2011). На сегодняшний момент исследования ГСМ для лечения ПД не проводились, однако сообщения о клинических случаях и сериях случаев (Trottenberg et al., 2005; Sako et al., 2008) и опыт лечения моторных нарушений позволяют предположить, что ГСМ теоретически может в некоторых случаях облегчать симптоматику поздней дискинезии (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4).

При крайне тяжелой, резистентной к терапии ПД, вызванной антипсихотиками, в качестве «терапии отчаяния» может рассматриваться нейрохирургическое вмешательство – паллидотомия (Wang et al., 1997; Thobois et al., 2011) (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4).

Итак, лечение ПД является сложной задачей. В настоящий момент нет данных, однозначно доказывающих эффективность какой-либо из существующих терапевтических стратегий. В тяжелых случаях, когда переход на клозапин или другие АВП не приводит к улучшению, могут рассматриваться подходы, описанные выше. При этом психиатры должны принимать во внимание относительно небольшое число доказательств эффективности данных методов.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

ЗНС характеризуется дистонией, ригидностью, лихорадкой ($> 38^{\circ}\text{C}$, как минимум, при двух измерениях), такими проявлениями нестабильности вегетативной нервной системы, как тахикардия ($> 25\%$ от исходного уровня), тахипное ($> 50\%$ относительно исходного уровня), повышение артериального давления ($> 25\%$ от исходного уровня) и его колебания (≥ 20 ммHg (диастолическое) или ≥ 25 ммHg (систолическое) в течение 24 часов), делирий, миоглобинурия, повышение уровня креатинкиназы (как минимум, 4-кратное повышение относительно верхнего предела нормы) (Gurrera et al., 2011), лейкоцитов и ферментов печени (лактат дегидрогеназы и аспартат трансминазы) и низкий уровень железа в плазме. В то же время специфические лабораторные параметры для диагностики ЗНС отсутствуют. ЭЭГ может иметь такие признаки метаболической энцефалопатии, как генерализованное торможение (Caroff, Mann, 1988; Strawn et al., 2007). Биологические показатели могут быть опорой для дифференциальной диагностики ЗНС и серотонинового синдрома, который имеет схожую клиническую картину и в редких случаях развивается у пациентов, получающих одновременно нейролептики и агонисты серотонина. В принципе, данный синдром может развиваться на фоне лечения любым антипсихотиком (см. часть 1). В случае развития ЗНС нейролептики следует

немедленно отменить. Наряду с общими терапевтическими подходами необходимо проводить специфические фармакологические или соматические лечебные мероприятия.

Пациенты с ЗНС должны быть помещены в отделение интенсивной терапии с целью неотлучного наблюдения, стабилизации жизненно важных функций и адекватного лечения таких симптомов, как гипертермия. Любые препараты, которые могут вызвать подобную симптоматику (к примеру, литий или антидепрессанты), следует также отменить. Доказательства эффективности каких-либо специфических методов лечения до настоящего времени остаются весьма ограниченными. Введение миорелаксанта дантролена (2,5/10 мг/кг в день в/в) показало многообещающие результаты (Sakkas et al., 1991). Однако, согласно результатам мета-анализа, включавшего 271 клинический случай, произошедший с 1980 по 2006 г., комбинация дантролена и других препаратов сопровождалась пролонгацией клинического восстановления, а монотерапия дантроленом была связана с повышением общей смертности (Reulbach et al., 2007). Поэтому с этим авторы пришли к выводу, что ни одна схема лечения, включающая дантролен, не основана на научных доказательствах (Reulbach et al., 2007). Результаты изучения эффективности дантролена при ЗНС противоречивы, поэтому лечение ЗНС дантроленом пока не может быть рекомендовано (категория доказательств F). В то же время в некоторых случаях использование дантролена может обсуждаться (например, при крайне высокой температуре, ригидности и истинном гиперметаболизме) (Strawn et al., 2007) (категория доказательств С).

ЭСТ в обычном режиме от 6 до 10 процедур приводила к некоторым положительным результатам, но рандомизированные контролируемые исследования ограничены (Trollor, Sachdev, 1999; Supprian, 2004) (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4).

Невозможно дать основанные на доказательствах рекомендации по возобновлению терапии антипсихотиками после перенесенного ЗНС, поскольку число методологически выдержанных исследований по этому вопросу невелико. Противоречие состоит в том, что возобновление терапии антипсихотиками после перенесенного ЗНС связано с высоким риском (до 30%) повторения ЗНС (Caroff, Mann, 1988; Pope et al., 1991; Strawn et al., 2007), однако большинство пациентов нуждаются в длительной антипсихотической терапии. В одной из публикаций излагаются некоторые общие правила по предупреждению повторного развития ЗНС (Strawn et al., 2007):

- сообщения о предшествующих эпизодах должны тщательно анализироваться;
- показания для назначения антипсихотика должны быть точно документированы;
- должны рассматриваться альтернативные варианты медикаментозной терапии;
- факторы риска (например, быстрая титрация дозы, использование очень высоких дозировок антипсихотика) должны быть сведены к минимуму;

- не менее двух недель должно пройти после выздоровления перед возобновлением нейролептической терапии любые антипсихотики должны назначаться в низких дозах с медленной титрацией после тестовой дозы;
- пациенты должны находиться под тщательным контролем для выявления ранних признаков ЗНС;
- пациент и члены его семьи должны дать информированное (письменное) согласие на возобновление антипсихотической терапии, в котором изложены преимущества возобновления терапии и риски развития нового эпизода ЗНС.

В одном обзоре (анализ литературы 1972–2011 гг.) утверждается, что клозапин может быть с осторожностью назначен повторно после ЗНС и нейтропении, но не после агранулоцитоза или миокардита (*Manu et al.*, 2011). Однако это утверждение основано только на пяти клинических наблюдениях, и в них среднее время повторного введения клозапина после ЗНС составляло 8,5 недель (*Manu et al.*, 2011). Описания клинических случаев (*Mendhekar et al.*, 2002; *Norgard, Stark*, 2006) указывают, что антипсихотики могут быть назначены повторно после ЗНС. Основываясь на этих весьма ограниченных доказательствах (обзор клинических случаев см. *Wells et al.*, 1988; *Strawn et al.*, 2007) можно заключить, что осторожное возобновление антипсихотической терапии после ЗНС возможно (категория доказательств С3, уровень рекомендаций 4).

Судорожный синдром

У пациентов, страдающих шизофренией, повышен риск возникновения эпилептических судорог, который усиливается на фоне приема антипсихотиков (*Alper et al.*, 2007). Судорожный синдром встречается

у 0,5–0,9 % больных, получающих нейролептики, при этом наибольший риск его развития связан приемом клозапина (около 3 %) и кумулятивным риском (около 10 %) после четырех лет лечения (*Devinsky et al.*, 1991; *Pacia, Devinsky*, 1994; *Buchanan*, 1995).

Клиническое ведение больных с судорожным синдромом включает назначение бензодиазепинов и противосудорожных средств (например, фенитоина, леветирацетама, вальпроевой кислоты) и наблюдение за параметрами сердечно-сосудистой системы. Карбамазепин не следует назначать в комбинации с клозапином в связи с повышением риска развития нейтропении и агранулоцитоза. В целом при возникновении судорог рекомендуется снизить дозу или переходить с клозапина на другой антипсихотик, если его назначение не обусловлено строгими клиническими показаниями.

Ожирение, прибавка массы тела и метаболические параметры

Пациентов следует информировать о возможном наборе массы на фоне лечения антипсихотиками. Ведение больных шизофренией с избыточной массой тела, обусловленной приемом лекарственных средств, должно быть направлено на многофакторную патофизиологию этого феномена. Важными элементами, способствующими набору избыточной массы тела у психически больных, являются особенности их поведения и образа жизни. Врачу следует поощрять постепенное повышение физической активности пациентов в сочетании с пищевыми ограничениями с целью достижения отрицательного энергетического баланса (*Ananth et al.*, 2004) (см. табл. 7 и таблицу рекомендаций 2).

Таблица 7. Терапевтические возможности ведения пациентов с метаболическими побочными эффектами антипсихотиков (категории доказательств представлены в тексте)

Побочный эффект	Профилактика	Лечение
Увеличение массы тела	<ul style="list-style-type: none"> • Выбор антипсихотиков с более низким риском увеличения массы тела 	<ul style="list-style-type: none"> • Психосоциальное вмешательство (программы контроля массы тела, диетические программы, поведенческая терапия) • Переход на применение другого антипсихотика с лучшим метаболическим профилем побочных эффектов • Добавить амантадин, антагонисты H₂-рецепторов, (розаглитазон) • Добавить топирамат
Гиперлипидемия	<ul style="list-style-type: none"> • Выбор антипсихотиков с низким риском возникновения гиперлипидемии • Скрининг факторов риска, определение уровня холестерина и триглицеридов 	<ul style="list-style-type: none"> • Психосоциальное вмешательство (программы контроля массы тела, диетические программы, поведенческая терапия) • Переход на применение другого антипсихотика с лучшим метаболическим профилем побочных эффектов
Диабет	<ul style="list-style-type: none"> • Скрининг факторов риска диабета, определение уровня глюкозы крови натощак, в некоторых случаях – определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) • Выбор антипсихотиков с низким риском возникновения диабета 	<ul style="list-style-type: none"> • Психосоциальное вмешательство (программы контроля массы тела, диетические программы, поведенческая терапия) • Переход на применение другого антипсихотика с лучшим метаболическим профилем побочных эффектов • Направление к эндокринологу для назначения специального медикаментозного лечения диабета

Психосоциальные вмешательства с целью снижения массы тела и улучшения метаболических параметров

Психосоциальные вмешательства могут обладать некоторым положительным эффектом и способствовать снижению массы тела у пациентов с шизофренией, хотя научные доказательства этого ограничены (Birt, 2003; Faulkner et al., 2007a, 2007b).

В рандомизированных клинических исследованиях изучалась существующая программа контроля лишней массы тела, модифицированная для пациентов с шизофренией. Она включает программу замены пищевых продуктов и использование пищевых добавок, а также коллективное обучение покупкам и приготовлению здоровой пищи. Согласно полученным результатам, такая программа может остановить набор лишнего веса или даже привести к его снижению у пациентов с шизофренией (Jean-Baptiste et al., 2007). Кроме того, в исследованиях поведенческой терапии и психообразовательных методов было показано, что эти методы могут приводить к снижению массы тела у пациентов с шизофренией, получавших антипсихотики (Mauri et al., 2006; Ganguli, 2007). В предыдущей версии руководства мы рассматривали исследования, в которых были получены данные в поддержку диетических ограничений (Heimberg et al., 1995), программ контроля массы тела (Menza et al., 2004; Centorrino et al., 2006) и поведенческих вмешательств (Umbricht et al., 2001; Littrell et al., 2003; Werneke et al., 2003). Мы упоминали исследования, в которых были получены негативные результаты (Wirshing et al., 2002), а также тот факт, что имеющихся доказательств недостаточно для формулировки четких рекомендаций (Falkai et al., 2006).

Итак, психологические вмешательства (программы контроля массы тела, диетические программы, поведенческая терапия) могут быть рекомендованы для лечения набора массы тела и метаболических нарушений у пациентов с шизофренией (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4), однако на сегодняшний день отсутствуют доказательства их эффективности, полученные в исследованиях, отвечающих стандартам доказательной медицины. Тем не менее врачам следует поощрять участие пациентов, страдающих ожирением, в психологических программах, направленных на коррекцию питания, физическую нагрузку и самостоятельное наблюдение за результатами (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4).

Фармакологические вмешательства, направленные на снижение массы тела

В руководстве PORT 2010 г. описаны три возможных типа фармакологического вмешательства при наборе массы тела, обусловленном приемом нейролептиков: 1) замена одного препарата другим; 2) назначение дополнительного препарата (см. ниже) до

Таблица рекомендаций II. Рекомендации, касающиеся психосоциального и фармакологического вмешательства при прибавке веса и других метаболических побочных эффектах, связанных с антипсихотической терапией

Вмешательство / препарат	Категория доказательств ^а	Рекомендации ^б
Агонисты H ₂ -рецептора	C	4
Амантадин	C	4
Метформин	D	5
Орлистат	F	–
Перевод на арипипразол	A	2 ²
Перевод на zipрасидон	B	3 ²
Психосоциальное вмешательство	C	4 ¹
Розаглитазон	F	–
Розаглитазон + клозапин	C	4
Сибутрамин	F	–
Сибутрамин + оланзапин	C	4
Топирамат	C	4
Топирамат + оланзапин	B	3

^а Категория доказательств, где А – полный объем объективных данных по результатам контролируемых исследований (см. табл. 1).

^б Количественная оценка безопасности – уровень рекомендаций, полученный на основе категории доказательств и дополнительных аспектов безопасности, переносимости и потенциального взаимодействия.

¹ В связи с недостаточным количеством исследований категория доказательств для психосоциального вмешательства только С, однако его следует рекомендовать в связи с хорошей переносимостью.

² Замена антипсихотиков несет риск утяжеления симптоматики и рецидива. Пожалуйста, обратитесь к тексту для получения информации о специфической стратегии замены препаратов.

начала лечения антипсихотиками; 3) назначение дополнительного препарата (см. ниже) на фоне лечения антипсихотиками (Buchanan et al., 2010). Хотя некоторые стратегии кажутся многообещающими, доказательства их эффективности ограничены (Buchanan et al., 2010). Кроме того, каждая из этих стратегий может привести к ухудшению состояния пациента (Falkai et al., 2006).

Замена антипсихотиков

В ходе многоцентрового двойного слепого исследования 173 больных шизофренией с избыточной массой тела случайным образом переводились с оланзапина на арипипразол или продолжали прием оланзапина. Переход на арипипразол приводил к улучшению метаболических параметров и умень-

шению массы тела (*Newcomer et al.*, 2008). В другом рандомизированном исследовании при переводе больных с оланзапина, кветиапина или рисперидона на арипипразол ($n = 89$) отмечалось значительное снижение массы тела и улучшение метаболических параметров по сравнению с пациентами, продолжавшими принимать тот же самый нейролептик ($n = 98$) (*Stroup et al.*, 2011). В коротких открытых исследованиях переход с различных антипсихотиков на арипипразол приводил к замедлению набора массы тела или к ее значительному снижению (*Casey et al.*, 2003; *Ganguli et al.*, 2011). Переход с оланзапина на кветиапин приводил к снижению среднего набора массы тела; переход с оланзапина/рисперидона на zipрасидон в открытых исследованиях также дал положительный результат (*Weiden et al.*, 2003a; 2003b; *Gupta et al.*, 2004). В длительном наблюдательном исследовании переход с оланзапина/рисперидона на zipрасидон сопровождался стойкими улучшениями параметров массы тела и метаболизма (*Weiden et al.*, 2008). Однако переход с АПП на zipрасидон не приводил к изменению каких-либо метаболических параметров (*Weiden et al.*, 2008). Согласно результатам I фазы исследования CATIE, переход с оланзапина на любой другой антипсихотик приводил к прекращению набора массы тела или к ее снижению, а продолжение приема оланзапина сопровождалось увеличением массы тела (*Rosenheck et al.*, 2009). Согласно данным обзора Cochrain, переход на антипсихотик с меньшим количеством метаболических побочных эффектов может приводить к улучшению значений этих параметров (*Mukundan et al.*, 2010).

Согласно недавно опубликованным результатам, переход на арипипразол – это многообещающий подход к лечению ожирения, обусловленного приемом антипсихотиков (категория доказательств А, уровень рекомендаций 2). Переход на zipрасидон, возможно, обладает некоторыми преимуществами по сравнению с продолжением приема рисперидона /оланзапина, однако доказательства ограничены (категория доказательств В, уровень рекомендаций 3). До замены препарата следует учесть, что переход с одного антипсихотика на другой сопровождается риском ухудшения симптоматики, что наблюдалось, к примеру, в исследовании CATIE (*Essock et al.*, 2006; *Rosenheck et al.*, 2009).

Фармакологическая терапия ожирения

В популяции, не страдающей психическими заболеваниями, фармакологическая терапия ожирения рекомендуется исключительно в рамках комплексного плана лечения у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м², либо у пациентов с ИМТ более 27 кг/м², у которых имеются факторы риска или заболевания, связанные с ожирением. У пациентов с шизофренией изучались различные препараты, действие которых направлено на уменьшение набора массы тела и улучшение метаболических параметров, однако в большинстве исследований положительных эффектов не наблюдалось.

Амантадин

Прием амантадина, агониста дофаминовых рецепторов, сопровождается риском обострения психоза (*Ananth et al.*, 2004). Сообщалось о снижении массы тела после двух недель приема амантадина в открытом режиме у 10 больных, получавших АПП (*Correa et al.*, 1987). Эффект снижения массы тела был также получен у 12 пациентов с прибавкой массы тела на фоне приема оланзапина. Эти пациенты получали 100–300 мг амантадина в день на протяжении 3–6 месяцев (*Floris et al.*, 2001). В небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании амантадин, принимавшийся одновременно с оланзапином, был более эффективен, чем плацебо, по влиянию на снижение массы тела (*Graham et al.*, 2005). Данный результат подтвержден в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором приняли участие 60 пациентов с шизофренией, шизофреноформными или биполярными расстройствами. Тем не менее через 24 недели эффект не сохранялся (*Deberdt et al.*, 2005).

Таким образом, имеются минимальные доказательства в поддержку того, что амантадин может снижать набор массы тела, обусловленный приемом антипсихотиков (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4).

Антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов

Механизм действия низатидина, блокатора периферических H₂-гистаминовых рецепторов, вероятно, основан на раннем появлении чувства сытости в связи с повышением уровня холецистокинина и снижением выработки соляной кислоты в желудке. Сообщалось, что данный препарат в дозе 300 мг в день приводит к снижению набора массы тела у пациентов, принимающих оланзапин (*Sacchetti et al.*, 2000). В двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью 8 недель был подтвержден эффект низатидина по снижению массы тела у пациентов, получавших оланзапин; среднее снижение массы тела составило 1,0 кг (*Atmaca et al.*, 2003). Кроме того, низатидин приводил к прекращению набора массы тела у пациентов, получавших кветиапин (*Atmaca et al.*, 2004). Согласно результатам двойного слепого рандомизированного исследования, у пациентов, получавших оланзапин в дозах от 5 до 20 мг в день, отмечался значительно меньший набор массы тела после четырех недель дополнительного приема низатидина (300 мг, прием 2 раза в день), при этом серьезных различий со стороны нежелательных явлений не наблюдалось. Однако через 16 недель эффект уже не был статистически значимым (*Cavazoni et al.*, 2003). В рандомизированном открытом исследовании продолжительностью 16 недель у пациентов, получавших ранитидин (300–600 мг в день) одновременно с оланзапином, отмечался меньший набор массы тела (*Lopez-Mato et al.*, 2003). В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании

фамотидина не отмечалось существенных эффектов этого препарата (Poyurovsky et al., 2004).

Таким образом, имеются ограниченные доказательства в поддержку назначения антагонистов H₂-гистаминовых рецепторов в целях лечения ожирения, обусловленного приемом антипсихотиков (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4).

Метформин

Метформин – это препарат для лечения сахарного диабета II типа, который повышает чувствительность к инсулину и, следовательно, может приводить к снижению массы тела у людей, не страдающих диабетом (Desilets et al., 2008; Buchanan et al., 2010). Комбинированный прием метформина и оланзапина в различных исследованиях был как более эффективен, так и менее эффективен, чем прием оланзапина и плацебо, по влиянию на прибавку массы тела и метаболические показатели (Baptista et al., 2006; 2007; Chen et al., 2008; Wu et al., 2008). Однако можно ожидать более высокой эффективности комбинации метформина и оланзапина у пациентов с первым эпизодом шизофрении, поскольку они более восприимчивы к побочным эффектам (Wu et al., 2008). В другом исследовании не отмечалось каких-либо эффектов метформина у пяти пациентов, проходящих длительный курс лечения галоперидолом, флуфеназином, трифтазином или рисперидоном (Baptista et al., 2001). Согласно результатам мета-анализа 12 исследований, прием метформина одновременно с оланзапином оказывал слабое или умеренное действие на набор массы тела и метаболические параметры (Praharaj et al., 2011). Прием метформина в комбинации с пероральным средством для снижения аппетита сибутрамином не оказывал эффекта на метаболические показатели по сравнению с плацебо, за исключением предотвращения повышения уровня триглицеридов (Baptista et al., 2008). В ходе рандомизированного открытого исследования сравнивались метаболические показатели у пациентов, получавших либо оланзапин в виде монотерапии, либо оланзапин в сочетании другими препаратами в одном из двух режимов (А: оланзапин + амантадин 200 мг в день, с возможным переходом на метформин в дозе 1000–1500 мг в день, а затем на зонисамид в дозе 100–400 мг в день; В: оланзапин + метформин в дозе 1000–1500 мг в день, с возможным переходом на амантадин в дозе 200 мг в день, а затем на зонисамид в дозе 100–400 мг в день) (Hoffmann et al., 2011). Наиболее благоприятные эффекты отмечались у пациентов, следующих режиму В. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 12 недель, проведенном у детей и подростков с шизофренией, не отмечалось положительного эффекта комбинации рисперидона и метформина (Arman et al., 2008). Назначение метформина одновременно с рисперидоном у одной пациентки 20 лет привело к ухудшению психотических симптомов («звучание мыслей») (Venkatasubramanian et al., 2010).

Таким образом, имеющиеся для метформина данные в отношении влияния на метаболические нарушения при антипсихотической терапии противоречивы; нельзя дать какие-либо убедительные рекомендации касательно назначения метформина в комбинации с антипсихотиками (категория доказательств D, уровень рекомендаций 5).

Орлистат

Орлистат – ингибитор липазы, предотвращает всасывание жиров в кишечнике, не влияя на аппетит. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 16 недель прием орлистата был связан с потерей массы только у мужчин, получавших клозапин или оланзапин (Joffe et al., 2008). В открытом продолжении данного исследования прием орлистата в течение еще 16 недель не улучшал метаболические параметры у пациентов, у которых не наблюдалось ответа в течение первых 16 недель (Tchoukhine et al., 2011). По данным одного клинического случая, после добавления орлистата к амисульприду отмечалось умеренное снижение массы тела (Anghelescu et al., 2000).

В настоящее время недостаточно данных, позволяющих рекомендовать орлистат для снижения массы тела, вызванного антипсихотиками (категория доказательств F).

Росиглитазон

В небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 12 недель при приеме росиглитазона (средство для лечения диабета) в комбинации с оланзапином не наблюдалось эффекта влияния на метаболические показатели (Baptista et al., 2009). Однако в другом небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 8 недель при добавлении росиглитазона к клозапину отмечались положительное действие с точки зрения резистентности к инсулину и других метаболических параметров (Henderson et al., 2009). Имеются лишь минимальные доказательства того, что комбинация клозапина и росиглитазона может обладать положительными эффектами по отношению к метаболическим параметрам (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4), однако данных недостаточно для того, чтобы сделать однозначные выводы (категория доказательств F).

Сибутрамин

Сибутрамин – препарат, одобренный для лечения ожирения, изучался в ходе двойных слепых плацебо-контролируемых исследований в комбинации с оланзапином (Henderson et al., 2005a) и клозапином (Henderson et al., 2007). В комбинации с оланзапином отмечалось снижение массы тела и улучшение метаболических параметров, в то время как в со-

четании с клозапином положительных эффектов не наблюдалось (Henderson et al., 2005a, 2007; Barinas-Mitchell et al., 2006). Имеются некоторые доказательства того, что комбинация оланзапина и сибутрамина может обладать положительными эффектами в отношении метаболических показателей (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4), однако имеющихся данных недостаточно, чтобы дать однозначные рекомендации (категория доказательств F). Следует учитывать, что сибутрамин может индуцировать психотические симптомы, поэтому его применение при шизофрении ограничено.

Топирамат

Противосудорожный препарат топирамат более эффективно, чем плацебо, приводил к снижению набора массы тела, обусловленного приемом антипсихотиков, и улучшению метаболических параметров в 12-недельном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, в котором приняли участие 66 госпитализированных пациентов с шизофренией. Эффект зависел от дозы. У пациентов, получавших 200 мг топирамата в день, он был более выражен, чем у пациентов, получавших 100 мг в день (Ko et al., 2005). В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании топирамат по сравнению с плацебо способствовал контролю набора массы тела, связанного с приемом антипсихотиков (Afshar et al., 2009). В 12-недельном рандомизированном открытом исследовании, проведенном в параллельных группах у амбулаторных пациентов с шизофренией, топирамат снижал набор массы тела, вызванный оланзапином (Kim et al., 2006). Эти результаты были подтверждены в 12-недельном двойном слепом исследовании у больных с первым эпизодом шизофрении, ранее не получавших лечение. Топирамат в дозе 100 мг в день в комбинации с оланзапином значительно более эффективно улучшал метаболические параметры и снижал набор массы тела по сравнению с присоединением плацебо (Narula et al., 2010). Назначение топирамата в дополнение к клозапину не приводило к снижению массы тела в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (Muscatello et al., 2011). В небольшом исследовании у пациентов, принимавших клозапин, отмечалось снижение массы тела после приема топирамата в дозе 125 мг/сут в течение более 5 месяцев (Dursun and Devarajan, 2000). Однако в другом 12-недельном рандомизированном исследовании не отмечалось различий между топираматом и плацебо с точки зрения этих параметров (Tiihonen et al., 2005). Таким образом, имеются некоторые доказательства в пользу того, что топирамат улучшает метаболические параметры и предотвращает набор массы тела, обусловленный антипсихотиками (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4). Наиболее благоприятной представляется комбинация топирамата с оланзапином (категория доказательств В, уровень рекомендаций 3).

Другие препараты

Флуоксетин не был эффективен по сравнению с плацебо в снижении набора массы тела, вызванного приемом оланзапина (Poyurovsky et al., 2002; Bustillo et al., 2003), однако у пациентов, получавших флувоксамин, отмечалось предотвращение набора веса на фоне приема клозапина (Lu et al., 2004). У обоих селективных ингибиторов обратного захвата серотонина имеется высокий потенциал лекарственного взаимодействия с антипсихотическими средствами, поэтому они не могут быть рекомендованы для назначения по данным показаниям.

Общие аспекты

Прием таких препаратов, как фентермин, хлорфентермин, сибутрамин или фенилпропаноламин, у больных шизофренией не показан, поскольку данные лекарственные средства могут вызывать обострения психотических симптомов. Как отмечено в руководстве PORT за 2010 г. (Buchanan et al., 2010) и в обзоре научной группы по шизофрении (Faulkner et al., 2007a), нельзя дать какие-либо общие рекомендации по фармакологической терапии набора массы тела, вызванного приемом антипсихотиков. Кроме того, риск усиления психотической симптоматики после добавления одного или двух препаратов к текущей схеме лечения нейролептиками должен быть изучен в дополнительных исследованиях. Тем не менее переход с антипсихотиков, обладающих неблагоприятным метаболическим профилем, на препараты с лучшей переносимостью (арипипразол, зипрасидон) у больных с предрасположенностью к метаболическим нарушениям является обоснованной терапевтической альтернативой.

Несмотря на наличие лишь ограниченных доказательств в пользу значительного снижения массы тела при использовании программ по снижению массы тела (включающих когнитивно-поведенческую терапию), врачам следует поощрять пациентов с ожирением к участию в психологических программах, направленных на здоровое питание, повышение физической активности и самостоятельное отслеживание результатов (категория доказательств В, уровень рекомендаций 4).

Мониторинг метаболических побочных эффектов

Мониторинг метаболических побочных эффектов на фоне лечения антипсихотиками имеет особое значение. В совместной публикации Европейской психиатрической ассоциации, Европейского кардиологического общества и Европейской ассоциации по изучению диабета представлен алгоритм контроля риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с тяжелыми нарушениями психики (De Hert et al., 2009). Согласно этой публикации, до начала терапии нейролептиками нужно предпринять следующие шаги:

Другие побочные эффекты

Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы (см. табл. 8)

оценить семейный анамнез сердечно-сосудистых и метаболических нарушений, анамнез курения, диетические привычки и физическую активность пациента с точки зрения факторов риска. Затем необходимо измерить артериальное давление, массу тела, окружность талии, рассчитать индекс массы тела. После этого следует собрать информацию об уровне глюкозы и липидов натощак, уровнях общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов (De Hert et al., 2009). Измерения необходимо повторно провести на 6-й и 12-й неделях после начала лечения, а затем повторять ежегодно. Эта информация совпадает с рекомендациями Американской психиатрической и диабетической ассоциаций (APA/ADA), согласно которым перед началом и во время лечения антипсихотиками необходимо проводить мониторинг метаболических параметров до начала лечения, через 4, 8 и 12 недель, а затем один раз в год (APA, 2004). Врачам следует также поощрять пациентов вести письменные наблюдения за собственной массой тела. Особенно важно отслеживать любые изменения массы тела после смены препарата. Наличие у пациента психического заболевания не означает, что не нужно наблюдать за метаболическими осложнениями, риск которых у этой группы пациентов повышен (APA, 2004). Пациенты и их семьи/опекуны должны быть информированы о метаболическом синдроме и симптоматике сахарного диабета (Alberti et al., 2009). При необходимости смены препарата риски и возможные последствия метаболического синдрома и сахарного диабета необходимо взвешивать по сравнению с возможностью обострения психотических симптомов.

Стратегии ведения ортостатической гипотензии включают снижение дозы антипсихотика или ее разделение на несколько приемов, а также переход на антипсихотик без антиадренергических эффектов. Пациентов, страдающих тяжелой постуральной гипертонией, следует предупреждать о том, что резкое вставание без поддержки может привести к падению и к переломам шейки бедра (особенно у пожилых пациентов) или другим последствиям. Постепенное увеличение дозы, начиная с самой низкой, и наблюдение за признаками ортостатической гипотензии позволяет свести к минимуму риск, связанный с этим побочным эффектом. Поддерживающие меры включают использование компрессионного белья, повышение потребления соли, а также избегание резких подъемов и использование опоры при подъеме. Тахикардию, связанную с антихолинергическими эффектами и не сопровождающуюся гипотензией, можно корректировать низкими дозами бета-блокаторов периферического действия, к примеру, атенолола (Miller, 2000).

Все антипсихотики могут с различной частотой вызывать дозозависимые побочные эффекты со стороны сердца. Среди АПП это прежде всего относится к трициклическим препаратам фенотиазинового ряда (хлорпромазин, прометазин, и особенно тиоридазин), а также к пимозиду. Среди АВП при применении сертиндола и зипрасидона отмечалось значительное удлинение

Таблица 8. Терапевтические возможности ведения пациентов с сердечно-сосудистыми и гематологическими побочными эффектами антипсихотиков (категории доказательств представлены в основном тексте)

Побочный эффект	Профилактика	Лечение
Ортостатическая гипотензия	<ul style="list-style-type: none"> Начало лечения с низких доз, медленное и пошаговое повышение дозы Выбор антипсихотиков с низким профилем блокады α-адренорецепторов 	<ul style="list-style-type: none"> Физическая активность Переход на лечение другими антипсихотиками с другим рецепторным профилем (Применение перорального дигидроэрготамина (максимально 6 мг/сут) или этилэфрина (20–60 мг/сут))
Удлинение интервала QTc	<ul style="list-style-type: none"> Выбор антипсихотиков с низким риском удлинения интервала QTc Оценка кардиальных факторов риска Контроль фармакологических взаимодействий Контроль параметров ЭКГ Избегание комбинации препаратов с известным риском удлинения интервала QTc 	<ul style="list-style-type: none"> Если интервал QTc > 450/470–500 мс или увеличивается более чем на 30–60 мс, показан переход на применение других антипсихотиков
Лейкопения	<ul style="list-style-type: none"> Контроль количества лейкоцитов крови 	<ul style="list-style-type: none"> В случае развития агранулоцитоза (менее 1000 гранулоцитов) немедленное прекращение терапии антипсихотиками Консультация гематолога Профилактика инфекций, мониторинг количества лейкоцитов В некоторых случаях – применение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора / гранулоцитарного колониестимулирующего фактора Лечение клозапином должно быть прекращено, если количество лейкоцитов менее 3500 или количество гранулоцитов менее 1500

интервала QT. Удлинение QTс (длительность интервала выше 450/470 (до 500) мс или увеличение более чем на 30–60 мс по сравнению с исходным) связано с повышением риска пируэтной желудочковой тахикардии и перехода к желудочковой фибрилляции (Glassman, Bigger, 2001; Roden, 2004; Sumic et al., 2007; Semple, Smyth, 2009; Nielsen et al., 2011). Если такой нежелательный эффект развивается на фоне лечения нейролептиком, препарат следует отменить и перевести пациента на препарат, прием которого сопровождается меньшим риском нарушения сердечной проводимости (Glassman, Bigger, 2001; Marder et al., 2004; Nielsen et al., 2011). Для большинства антипсихотиков выявлена дозозависимая связь с удлинением интервала QTс. Следует избегать комбинаций с препаратами, увеличивающими длительность интервала QTс (подробные списки этих препаратов приводятся в учебниках по терапии, а также на сайте <http://www.qtdrugs.org/>).

Клозапин связывают с риском миокардита у одного из 500–10000 пациентов. К типичным симптомам миокардита относятся боль в груди, сердцебиение, ухудшение общего состояния, лихорадка, симптомы перегрузки правой половины сердца, например, отеки или респираторный дистресс. В случаях, когда вероятен диагноз миокардита, клозапин следует немедленно отменить, а пациента направить к терапевту или кардиологу (Marder et al., 2004).

Гематологические побочные эффекты (см. табл. 9)

Агранулоцитоз является самым тяжелым побочным эффектом клозапина и некоторых АПП (например, хлорпротиксена). Но осложнение может развиваться и на фоне приема других антипсихотиков. Снижение числа

лейкоцитов до 2000/мм³ или числа нейтрофилов до 1000/мм³ свидетельствует о высоком риске агранулоцитоза; в таком случае следует немедленно отменить клозапин, ежедневно контролировать число лейкоцитов с дифференцированным подсчетом, вести наблюдение на предмет возможных признаков инфекции. В случае нарушений гранулопоэза можно рассмотреть вариант аспирации костного мозга и защитной изоляции. В дальнейшем при повышении числа лейкоцитов до 3000–3500/мм³ и числа нейтрофилов до более чем 1500/мм³, следует контролировать число лейкоцитов 2 раза в неделю до достижения их числа более 3500/мм³.

Гиперпролактинемия и сексуальная дисфункция (см. табл. 9)

Если возникло подозрение на гиперпролактинемия, следует измерить уровень пролактина и установить причину (к примеру, исключить опухоль гипофиза), особенно если концентрация пролактина более чем в 5 раз превышает нормальную (Marder et al., 2004). Если гиперпролактинемия, вызванная приемом антипсихотика, сопровождается нарушениями менструального цикла и сексуальной дисфункцией, следует рассмотреть замену препарата на другой, с меньшим риском данного побочного эффекта. Если симптоматика исчезает, а уровень пролактина снижается, то можно обойтись без дополнительного эндокринологического обследования. Следует иметь в виду, что одним из важных долгосрочных последствий гиперпролактинемии является остеопороз (Holt, Peveler, 2011).

Переход с антипсихотика, способствующего повышению уровня пролактина (рисперидон, сульпирид), на антипсихотик, не обладающий данным эффектом (арипипразол, кветиапин, оланзапин), рекомендуется

Таблица 9. Терапевтические возможности ведения пациентов с другими побочными эффектами антипсихотиков

Побочный эффект	Профилактика	Лечение
Сухость во рту	<ul style="list-style-type: none"> • Назначение низких доз • Выбор антипсихотиков с другим рецепторным профилем и меньшим риском 	<ul style="list-style-type: none"> • Частое питье в небольших объемах • Использование капель, не содержащих сахар, или жевательной резинки • Снижение дозы
Сиалорея (слюноотечение)	<ul style="list-style-type: none"> • Выбор антипсихотиков с другим рецепторным профилем и меньшим риском 	<ul style="list-style-type: none"> • Применение пирензепина в дозе 25–50 мг/сут • Снижение дозы (например, клозапина)
Сексуальная дисфункция	<ul style="list-style-type: none"> • Выбор антипсихотиков, не повышающих уровень пролактина, или с минимальным повышением уровня пролактина • Оценка уровня пролактина 	<ul style="list-style-type: none"> • Переход на применение других антипсихотиков с меньшим риском повышения уровня пролактина
Запор	<ul style="list-style-type: none"> • Выбор антипсихотиков с меньшим риском • Аускультация, пальпация и перкуссия 	<ul style="list-style-type: none"> • Пищевые добавки, физическая активность • Лактулоза в дозе 5–10 г/сут или макрогол в дозе 13–40 г/сут или натриумпикосульфат в дозе 5–10 мг/сут • Обратите внимание на адекватное употребление жидкости пациентом
Задержка мочи	<ul style="list-style-type: none"> • Выбор антипсихотиков с меньшими антихолинергическими эффектами 	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение дозы • Переход на применение других антипсихотиков • Применение карбахола в дозе 1–4 мг/сут перорально; если требуется, 0,25 мг внутривенно или подкожно • Применение дистигмина в дозе 2,5–5 мг/сут перорально

во многих исследованиях (Kim et al., 2002; Casey et al., 2003; Kaneda et al., 2004; Kinon et al., 2006; Lee et al., 2006; Potkin et al., 2006; Shim et al., 2007; Lu et al., 2008). Однако мы не нашли ни одного исследования, в котором бы изучался переход с амисульприда, повышающего уровень пролактина, на другие препараты. Смена антипсихотика при развитии гиперпролактинемии является адекватной стратегией (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4), однако необходимо учитывать известные риски обострения и (или) ухудшения симптомов при переходе с одного препарата на другой. Другой вариант лечения – присоединение к антипсихотической терапии агониста дофаминовых рецепторов бромокриптина (Matsuoka et al., 1986; Bliessener et al., 2004; Miller, Sebastian, 2005; Lee et al., 2010) (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4), хотя данному методу недостает доказательств, полученных в двойных слепых исследованиях. Следует также учитывать риск обострения психического заболевания. Доказательства эффективности агониста дофаминовых рецепторов каберголина ограничены данными одного исследования, проведенного у 19 пациентов (Cavallaro et al., 2004). В ходе одного рандомизированного перекрестного сравнения эффекты по снижению уровня пролактина растительного препарата «Отвар пиона и солодки» был не меньшим, чем эффект бромокриптина (Yuan et al., 2008).

Комбинация арипипразола с рисперидоном или кветиапином изучалась в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 16 недель, в котором приняли участие 323 пациента с шизофренией или шизоаффективным расстройством. Комбинированное лечение не приводило к значительной редукции психопатологической симптоматики по сравнению с плацебо, однако хорошо переносилось, а в группе рисперидона отмечалось снижение уровня пролактина в крови (Kane et al., 2009a).

Авторы руководства PORT провели обзор различных методов лечения сексуальной дисфункции, обусловленной приемом антипсихотиков, и не выявили достаточного количества доказательств для формулирования каких-либо рекомендаций (Buchanan et al., 2010). Однако имеются минимальные (полученные в открытых или небольших двойных слепых клинических исследованиях) доказательства того, что препараты для лечения эректильной дисфункции (силденафил, варденафил) могут быть эффективны в лечении сексуальной дисфункции, обусловленной приемом антипсихотиков. Тем не менее данных в настоящее время недостаточно (Buchanan et al., 2010) (категория доказательств С, уровень рекомендаций 4).

Другие побочные эффекты (см. табл. 9)

Усиленное слюноотделение и слюнотечение относительно часто встречаются при приеме клозапина и, вероятнее всего, обусловлены снижением клиренса слюны из полости рта в результате затрудненного глотания, или, возможно, антагонистическим дейст-

вием по отношению к M_4 -мускариновым рецепторам либо агонистическим – по отношению к альфа-адренергическим рецепторам (Rabinowitz et al., 2001). В целях лечения повышенного слюноотделения назначают пирензепин в дозе 25–50 мг/сут и, по возможности, снижают дозу клозапина.

Аллергические и дерматологические побочные эффекты, в том числе развитие фоточувствительности, возникают нечасто, в основном на фоне приема низкопотентных фенотиазиновых производных. Пациентам следует рекомендовать избегать чрезмерного воздействия солнечных лучей и пользоваться солнцезащитными средствами (Lehman et al., 2004).

Нежелательные эффекты со стороны печени (например, повышение уровня печеночных ферментов) могут возникать при приеме ряда антипсихотиков, хотя протекают они по большей части бессимптомно. Прямая гепатотоксичность или холестатическая желтуха развиваются крайне редко и связаны со низкопотентными препаратами фенотиазинового ряда (APA, 2004; Lehman et al., 2004).

В качестве побочных эффектов антипсихотиков также были описаны такие офтальмологические явления, как накопление пигмента в хрусталике и роговице, ретинопатии, отек роговицы, нарушения аккомодации, глаукома. В целях предотвращения пигментной ретинопатии, помутнения роговицы и катаракты пациенты, принимающие тиоридазин и хлорпромазин, должны регулярно проходить осмотр офтальмолога (приблизительно 1 раз в 2 года для пациентов, общий стаж лечения у которых превышает 10 лет). Рекомендуются, чтобы доза тиоридазина не превышала 800 мг/сут (Lehman et al., 2004). Поскольку у собак, получавших кветиапин, отмечалось развитие катаракты, психиатру следует спрашивать пациентов о состоянии их зрения «вдаль» и о четкости зрения, а также направлять пациента к офтальмологу ежегодно или 1 раз в 2 года (Marder et al., 2004).

Такие нарушения со стороны мочевыводящих путей, как задержка или недержание мочи, могут быть отчасти спровоцированы приемом антипсихотиков с выраженным антихолинергическим компонентом (например, фенотиазинов), а также препаратами с холинергическими эффектами. В случае острой задержки мочи назначается лечение низкими дозами карбахола.

В связи с адренергической и антихолинергической стимуляцией может возникать сухость слизистых полости рта и глаз, а также запоры; эти явления многократно описаны как побочные эффекты АПП. При симптомах сухости полости рта пациентам можно рекомендовать использовать жевательную резинку без сахара или специальные капли. Обычно пациенты страдают от этих эффектов со стороны вегетативной нервной системы в начале лечения антипсихотиками или сразу после смены препарата.

Пациентам, страдающим запорами, рекомендуется пить больше жидкости; в некоторых случаях хороший эффект оказывает прием лактулозы. Запор – частый побочный эффект (см. часть 1 данного

руководства); в тяжелых случаях следует рассмотреть возможность замены нейролептика. Запоры должны быть вовремя диагностированы в целях предотвращения паралитической непроходимости, обструкции кишечника, уплотнения его содержимого, перфорации и других тяжелых осложнений (*De Hert et al.*, 2010).

Заключение

В настоящем обновленном руководстве WFSBP по долгосрочному биологическому лечению шизофрении и контролю побочных эффектов обобщены данные доступных публикаций и представлены рекомендации, основанные на доказательствах.

Для практикующего психиатра огромное значение имеют сведения об эффективности различных антипсихотиков при их длительном применении, а также умение контролировать побочные эффекты этих препаратов. Большинству больных шизофренией требуется пожизненное лечение, а это означает, что стратегия должна быть направлена на достижение необходимого баланса между эффективностью, переносимостью и приверженностью терапии. Как АПП, так и АВП эффективно предотвращают обострения шизофрении. При этом АВП обладают рядом преимуществ с точки зрения профилактики обострений и ЭПС. Это может сделать некоторые АВП приоритетными при выборе препарата для проведения длительного лечения шизофрении.

Коррекция ЭПС (особенно поздней дискинезии) и нарушений метаболизма является важнейшей задачей. До появления АВП пациенты с шизофренией страдали от тяжелых неврологических нарушений, и никому не хотелось бы, чтобы эти времена вернулись. Однако никто не хочет и будущего, в котором молодые больные шизофренией страдают от ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета и коронарной недостаточности. Перед наукой будущего стоит задача решения этих проблем.

Антипсихотики с оптимальным соотношением эффективности и переносимости могут обладать преимуществами при долгосрочном лечении, однако в настоящее время недостаточно доказательств для того, чтобы сделать однозначные выводы. По-прежнему остается много вопросов, связанных с длительным лечением шизофрении, для однозначного ответа на которые недостаточно исследований, выполненных в соответствии с современной методологией. В последние годы опубликованы данные ряда важных клинических исследований, однако все они характеризуются определенными методологическими ограничениями. Тем не менее необходимо разрабатывать национальные и международные рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины, а практикующим психиатрам следует регулярно повышать уровень своей информированности, обновлять свои знания и быть в курсе актуальных терапевтических стратегий, чтобы предоставлять пациентам наиболее качественное и современное лечение.