

Московский научно-исследовательский институт психиатрии

ПРОЕКТ

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО
ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ШИЗОФРЕНИИ**

Октябрь, 2013

Оглавление

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ	3
Уровни доказательности	4
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ДИАГНОСТИКА.....	5
ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ.....	12
Первый эпизод шизофрении (манифестный приступ).....	14
Шизофрения с повторными эпизодами (рецидив).....	14
Дозы препаратов	18
Терапевтически резистентная шизофрения.....	20
Негативные симптомы	20
Терапия когнитивных симптомов	21
Диагностика и терапия депрессивных симптомов, оценка риска суицида	21
Терапия кататонических симптомов.....	25
Длительная (противорецидивная) терапия	25
Длительность терапии.....	26
Качество жизни	27
Побочные эффекты антипсихотической фармакотерапии.....	28
ПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ.....	31
Этапы психосоциальной реабилитации больных шизофренией	32

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Клинические рекомендации определяют основные правила ведения больных шизофренией на последовательных этапах оказания психиатрической помощи в соответствии с требованиями медицины, основанной на доказательствах. Рекомендуются те методы и препараты, которые имеют убедительные доказательства преимуществ в безопасности, эффективности перед другими, что улучшает соотношение «затраты-эффективность» лечебно-профилактических мероприятий.

Шизофрения – заболевание, в отношении которого помощь не может ограничиваться только биологической терапией. Она, безусловно, должна включать психосоциальную терапию и психосоциальную реабилитацию, психотерапию, клинико-социальные мероприятия и использование различных организационных форм помощи. Это соответствует современным положениям о бригадном подходе в работе с больными и приближению оказания помощи к общественно ориентированной психиатрии.

Актуальность разработки клинических рекомендаций объясняется следующими принципами:

- -медико-социальным и экономическим бременем шизофрении;
- различиями качества и организации психиатрической помощи в различных регионах страны и отдельных лечебно-профилактических учреждений;
- разным уровнем подготовки медицинских и социальных работников;
- недостаточной осведомленностью врачей-психиатров о результатах клинических исследований и рекомендациях по применению отдельных методов терапевтического вмешательства, полученных на основе методологии доказательной медицины;
- существенными отличиями рекомендованной («надлежащей») и реальной (повседневной) практики диагностики и лечения больных шизофренией;
- низким уровнем правовой защиты потребителей психиатрической помощи (пациентов и их близких);
- ограниченными возможностями финансирования психиатрических служб.

Цель настоящих рекомендаций – повышение качества обслуживания больных шизофренией в специализированных лечебно-профилактических учреждениях при обеспечении надлежащего объема психиатрической помощи.

Настоящее издание ограничивается освещением помощи только больным шизофренией (F20 по МКБ-10). Помощь больным с остальными расстройствами

шизофренического спектра, в том числе шизоаффективным и шизотипическим, а также другими психотическими и бредовыми расстройствами, требует отдельного рассмотрения и будет представлена в последующем.

Уровни доказательности

Руководство снабжено четырехуровневой системой оценки доказательности, согласно иерархии достоверности научных данных (при этом следует иметь в виду, что невысокий уровень доказательности – не всегда свидетельство ненадежности данных):

А) Доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемому утверждению, которые получены на основании одного, хорошо спланированного, или нескольких рандомизированных клинических исследований (РКИ) или большого систематического обзора (мета-анализа) РКИ.

В) Относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предположение. Доказательства получены на основании по крайней мере одного контролируемого исследования или систематического обзора когортных исследований или РКИ.

С) Доказательства из неконтролируемых исследований или описание случаев/мнений экспертов

С1 Неконтролируемые исследования

С2 Описания случаев

С3 Мнение экспертов или клинический опыт

Д) Неоднородные результаты

Положительные РКИ перевешиваются примерно равным количеством исследований с отрицательным результатом

Е) Отрицательные доказательства

Достаточно отрицательных доказательств: имеется достаточно доказательств, чтобы рекомендовать отказаться от применения данного лекарственного средства или метода лечения в определенной ситуации.

Ф) Недостаточно доказательств

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ДИАГНОСТИКА

Шизофрения – одно из наиболее распространенных психических расстройств, характеризующееся сочетанием продуктивной (галлюцинаторно-бредовой, кататонно-гебефренной, аффективной и др.) и негативной (апатия, абулия, алогия, эмоциональная и социальная отгороженность и др.) симптоматики, поведенческих и когнитивных нарушений (памяти, внимания, мышления и др.) и приводящее к неблагоприятным социальным и экономическим последствиям.

По данным эпидемиологических исследований распространенность шизофрении в мире оценивается в пределах 0,8-1,0%. Заболеваемость в РФ в 2011г. составила 12,2 на 100 тыс. чел. населения; болезненность – 379,7 на 100 тыс. чел. населения. Модальный возраст начала болезни для мужчин 18-25 лет, для женщин 25-30 лет. Характерны хронический (в большей части случаев) характер заболевания или течение с частыми обострениями, нарастающими изменениями личности и высоким уровнем инвалидизации (до 40% больных шизофренией). Вместе с тем, около 20-30% больных при адекватной терапии достигают степени «социального выздоровления» или ремиссии с минимальной симптоматикой. Социальные издержки связаны более чем на 90% с инвалидностью лиц трудоспособного возраста. Соотношение (2,6:1) медицинских и социальных потерь подчеркивает общественную значимость шизофрении и необходимость повышения ресурсосберегающего потенциала биопсихосоциальной терапии и реабилитации.

Сопутствующие соматические заболевания (сердечно-сосудистые, диабет II типа и т.д.) и суициды являются ведущими причинами преждевременной смертности и сокращают продолжительность жизни больных шизофренией в среднем на 10 лет по сравнению с популяцией.

В настоящее время общепринятой является **стресс-диатезная модель происхождения шизофрении**, в которой находит отражение представление о значении в развитии болезни не только наследственного, но и средовых, в том числе социальных факторов. В случае наличия болезни у одного из родителей риск заболевания шизофренией у пробандов составляет 10%, при болезни у обоих родителей – до 40%. Придается значение отклонениям в развитии головного мозга, явлениям диатеза с личностной уязвимостью, при наличии которых сверхпороговые внешние раздражители (психосоциальные стрессовые факторы) приводят к прогрессирующему процессу, проявляющемуся психопатологической (позитивной и негативной) симптоматикой.

В основе наиболее принятой **нейрохимической концепции патогенеза шизофрении** – нарушение обмена нейромедиаторов, в частности дофамина, в головном

мозге. В последнее время специальное внимание уделяется глутаматергической системе. Специфических тестов (биологических маркеров) для диагностики шизофрении не существует, однако накапливаются нейровизуализационные данные в пользу т.н. гипофронтальности – снижения функциональной активности и обмеченных процессов в передних отделах головного мозга у больных шизофренией (эти явления усугубляются по мере течения заболевания).

Диагноз шизофрении устанавливается на основании критериев Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) (Психические и поведенческие расстройства).

Для диагностики шизофрении необходимо наличие, как минимум, одного четкого симптома (или 2 менее отчетливых симптомов), принадлежащего к перечисленным ниже признакам 1-4, или 2 симптомов, относящихся к признакам 5-9, которые должны отмечаться на протяжении не менее одного месяца.

1. Эхо мыслей, вкладывание или отнятие мыслей, их трансляция (открытость);
2. Бред воздействия, влияния или овладения, относящийся к движениям тела или конечностей или к мыслям, действиям или ощущениям; бредовое восприятие;
3. Галлюцинаторные голоса, комментирующие поведение больного или обсуждающие его между собой; другие типы галлюцинаторных голосов, исходящих из какой-либо части тела;
4. Стойкие бредовые идеи другого рода, которые не адекватны для данной социальной культуры и не имеют рационального объяснения по своему содержанию;
5. Постоянные галлюцинации любой сферы, которые сопровождаются нестойкими или не полностью сформированными бредовыми идеями без четкого эмоционального содержания, или постоянные сверхценные идеи, которые могут появляться ежедневно в течение нескольких недель;
6. Прерывание мыслительных процессов или вмешивающиеся мысли, которые могут привести к разорванности или разноплановости в речи; или неологизмы;
7. Кататонические расстройства, такие как недифференцированное, иногда стереотипное возбуждение, импульсивные действия, застывания или восковая гибкость, негативизм, мутизм и ступор; возможны утрированная манерность, гримасничанье;
8. "Негативные" симптомы, такие как выраженная апатия, бедность речи, сглаженность или неадекватность эмоциональных реакций, что обычно приводит к социальной отгороженности и снижению социальной продуктивности; эти признаки не

обусловлены депрессией или лекарственной нейролепсией;

9. Значительное последовательное качественное изменение поведения, что проявляется утратой интересов, нецеленаправленностью, бездеятельностью, самопоглощенностью и социальной аутизацией.

Состояния, соответствующие приведенным критериям, но продолжающиеся менее месяца (независимо от того находился больной на лечении или нет), должны быть квалифицированы как острое шизофреноподобное психотическое расстройство или перекодироваться, если симптомы продолжаются в течение более длительного периода. Диагноз шизофрении не должен ставиться при наличии выраженных депрессивных или маниакальных симптомов, если указанные выше шизофренические симптомы не предшествовали аффективным расстройствам. Не следует диагностировать шизофрению при наличии явных признаков болезней мозга или при наличии состояний лекарственной интоксикации или отмены.

Продромальные явления могут предшествовать острому психотическому эпизоду на протяжении недель или даже месяцев. К продромальным симптомам относятся: не сильно выраженные когнитивные нарушения, изменения моторики, отдельные расстройства восприятия, утрата интереса к работе, к социальной деятельности, к своей внешности, к гигиеническим привычкам, что может сочетаться с тревогой и легкой степенью депрессии или другой неспецифической психопатологической симптоматикой. Критерий наличия расстройств в течение одного месяца имеет отношение только к вышеупомянутым специфическим симптомам, а не к продромальному непсихотическому этапу. У большинства больных (около 75%) продромальный этап длится более 5 лет.

Согласно МКБ-10, выделяют несколько **форм шизофрении**: параноидная, гебефреническая (гебефреническая), кататоническая, недифференцированная и простая. Для диагностики определенной формы заболевания должны выявляться общие критерии шизофрении и кроме того:

- для **параноидной формы** должны быть выраженными галлюцинации и/или бред: галлюцинаторные голоса угрожающего или императивного характера или слуховые галлюцинации без вербального оформления, обонятельные или вкусовые галлюцинации, сексуальные или другие телесные ощущения; бред преследования, воздействия, отношения, значения, высокого происхождения, особого

- предназначения, телесных изменений или ревности. Эмоциональная сглаженность или неадекватность, кататонические симптомы или разорванная речь не должны доминировать в клинической картине, хотя они могут присутствовать в легкой степени выраженности;
- **гебефреническая (гебефреническая) форма** обычно должна быть впервые диагностирована в подростковом или юношеском возрасте. Должны отмечаться: отчетливая и продолжительная эмоциональная сглаженность или неадекватность; поведение, которое характеризуется больше дурашливостью, нежели нецеленаправленностью; отчетливые расстройства мышления в виде разорванной речи. В клинической картине не должны доминировать галлюцинации или бред, хотя они могут присутствовать в легкой степени выраженности;
 - при **кататонической шизофрении** в течение минимум двух недель отчетливо определяется один или более из следующих кататонических симптомов: ступор или мутизм; возбуждение; застывания; негативизм; ригидность; восковая гибкость; подчиняемость (автоматическое выполнение инструкций);
 - при **недифференцированной шизофрении** симптоматика или недостаточна для выявления другой формы шизофрении, или симптомов так много, что выявляются критерии более одной формы шизофрении;
 - при **простой форме** отмечается медленное развитие на протяжении не менее года всех трех признаков: 1) отчетливое изменение преморбидной личности, проявляющееся потерей влечений и интересов, бездеятельностью и бесцельным поведением, самопоглощенностью и социальной аутизацией, 2) постепенное появление и углубление негативных симптомов, таких как выраженная апатия, обеднение речи, гипоактивность, эмоциональная сглаженность, пассивность и отсутствие инициативы, бедность невербального общения, 3) отчетливое снижение социальной, учебной или профессиональной продуктивности. Отсутствие галлюцинаций или достаточно полно сформировавшихся бредовых идей любого вида, то есть клинический случай не должен отвечать критериям любой другой формы шизофрении или любого другого психического расстройства. Отсутствие данных за деменцию или другое органическое психическое расстройство.

Выделяют следующие типы течения заболевания: **непрерывный, эпизодический с нарастающим дефектом, эпизодический со стабильным дефектом, эпизодический ремиттирующий.**

Приступы (обострения) заболевания могут характеризоваться различной выраженностью симптоматики и не всегда требуют госпитализации больных. Например, первый психотический эпизод может быть купирован во внебольничных условиях в 50% случаев.

Клинические проявления обострения (приступа) шизофрении: манифестация или усиление продуктивной психопатологической симптоматики в виде бреда, галлюцинаций, нарушений мышления, часто сопровождающихся страхом, тревогой, нарастающими изменениями поведения, различными видами психомоторного возбуждения, кататонической и гебефренической симптоматикой, зачастую – суицидальными мыслями и поступками.

В зависимости от выраженности нарушений, обострения (приступы) могут купироваться во внебольничных (при сохранении относительно упорядоченного поведения и отсутствии опасных для самого больного и окружающих тенденций) или стационарных условиях (при выраженности и остроте психопатологических расстройств, грубом нарушении социально приемлемых форм поведения, опасности для себя или окружающих).

Первичный осмотр врача-психиатра проводится с целью уточнения диагноза шизофрении, определения ее формы, типа течения, необходимости стационарного лечения и наблюдения. Осмотр осуществляется также психотерапевтом, психологом, специалистом по социальной работе, социальным работником и другими членами полипрофессиональной бригады (в зависимости от состояния пациента). Осуществляется комплексная диагностика, строится план лечения, назначается фармакотерапия и психосоциальное лечение.

Проводится беседа с пациентом и, по возможности, его родственниками. Выясняются:

- наследственная отягощенность психическими заболеваниями;
- преморбидные особенности личности, в том числе относящиеся или к акцентуациям, или к особенностям психопатического уровня;
- возраст, в котором впервые возникли первые признаки заболевания; продромальные явления, когда заболевание впервые было диагностировано (неврозо- и психопатоподобные расстройства, аффективные колебания, сверхценные образования, нарушения социального функционирования, транзиторные субпсихотические эпизоды);

- психический статус на момент осмотра (поведение больного, ориентировка в месте, времени, собственной личности, доступность в отношении болезненных переживаний, описание выявленных психопатологических расстройств, наличие или отсутствие критики к ним, своему положению и болезни в целом);
- соматический и неврологический статус;
- социальный статус (образование, семейное положение, трудовой статус, особенности социального функционирования, круг и стиль общения – обособленность, неразборчивость в контактах, склонность к агрессии либо пассивная подчиняемость и т.п.);
- особенности динамики заболевания (характер течения заболевания и его прогрессивность).

Следует исключить любое соматическое, неврологическое и органическое психическое расстройство или употребление токсических веществ, которые могут вызвать острое психотическое состояние с шизофреноформной симптоматикой. С этой целью обязательно проводят общий и биохимический анализ крови, анализ мочи, ЭКГ, при необходимости – ЭЭГ, М-ЭХОЭГ, магнито-резонансную томографию (МРТ) и другие лабораторные и инструментальные исследования, токсикологические тесты в крови и моче.

Дифференциальный диагноз с другими психическими заболеваниями требует изучения анамнеза, выделения ведущего синдрома и катамнестического наблюдения с целью уточнения характера течения заболевания.

Специалист по социальной работе (социальный работник) с момента первичного обращения (поступления) пациента в учреждение, оказывающее психиатрическую помощь, и на всем протяжении дальнейшего ведения случая оценивает особенности его социального положения и социального функционирования. Следует отмечать не только проблемы и трудности, но и благоприятные и положительные особенности. Сведения фиксируются как на настоящий момент, так и по данным истории жизни пациента.

Данные группируются по следующим категориям: семейное положение и особенности семьи; ближайшее (лично-значимое) окружение; характеристика периода обучения (в прошлом или в настоящем) и уровень полученного образования; профессиональная занятость; материальное положение; самообслуживание; жилищные условия; досуг; проблемы медицинского обслуживания; юридические проблемы и

проблемы, связанные с взаимодействием с государственными (в том числе правоохранительными) органами; другие психосоциальные проблемы.

На основании выявленных данных разрабатывается план психосоциальных мероприятий и поэтапного ведения случая с выделением целей и форм вмешательства.

Повторный прием врача-психиатра проводится для окончательной диагностики заболевания (шизофрении) и определения динамики психического состояния, контроля эффективности лечебных мероприятий. Обращается внимание на наличие характера сохранившихся или впервые появившихся жалоб и изменение психического состояния больного после проведенной терапии, отношение пациента к ней, соблюдение предписанного режима лечения, наличие побочных эффектов.

Оценивается выраженность психопатологических расстройств и степень их редукции. Обращается внимание на темп редукции симптоматики, равномерность уменьшения выраженности отдельных компонентов синдрома, исчезновение расстройств, определяющих опасность для больного и его окружения, упорядоченность поведения, контакт с врачом, появление критики к болезненным переживаниям. В стационаре (дневном стационаре) осмотр врачом-психиатром с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала проводится ежедневно (с записями в истории болезни в течение первых 5 дней ежедневно, далее – не реже 1 раза в 3 дня; ухудшение состояния больного должно отражаться в истории болезни в тот же день); в амбулаторных условиях – 1 раз в 3-10 дней.

После достижения ремиссии повторные осмотры проводятся для определения ее стойкости, упорядоченности поведения, готовности к контакту с врачом, констатации изменения в критике к болезненным расстройствам и своему положению. Назначаются поддерживающая фармакотерапия, поддерживающее психосоциальное лечение, проводятся реабилитационные мероприятия, групповые и/или индивидуальные психосоциальные интервенции, мероприятия по социально-трудовой реабилитации, активизации больного в социальной среде, осуществляется контроль эффективности проводимых мероприятий. При этом обращается внимание на наличие и характер сохраняющихся или впервые появившихся жалоб и на изменения психического состояния больного, на соблюдение предписанного режима лечения, появление побочных эффектов и выраженность их.

Повторные осмотры проводятся при изменении состояния больного, а в дальнейшем – в зависимости от стойкости достигнутой ремиссии обычно 1 раз в 1-3 месяца, при длительных ремиссиях – не реже 1 раза в год. При затяжном, хроническом

или с частыми обострениями течения комиссионно определяется диспансерное наблюдение.

Шизофрения – заболевание, в отношении которого необходимо комплексное применение биологических методов терапии (медикаментозных и нелекарственных) вместе с психосоциальными, включая психосоциальную реабилитацию, психотерапию, клиничко-социальные мероприятия, психообразование и использование различных организационных форм помощи. Это соответствует современным положениям о бригадном подходе в работе с больными и приближению оказания помощи к общественно ориентированной психиатрии.

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

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

В проведении медикаментозной терапии шизофрении выделяют 3 этапа.

Первый этап - **купирующая терапия** начинается сразу же после постановки предварительного диагноза и заканчивается установлением клинической ремиссии, то есть продолжается до существенной или полной редукции психоза. При адекватной антипсихотической фармакотерапии этот этап может продолжаться от нескольких недель до нескольких месяцев (для достижения полного терапевтического контроля за состоянием обычно требуется 6-8 недель). Основными задачами являются редукция тяжести психоза, коррекция нарушений поведения и сопутствующих симптомов (возбуждения, агрессии, суицидальных тенденций, кататонических и аффективных симптомов). Эффективность фармакотерапии тем выше, чем больше выражены признаки остроты психоза (острое начало, психомоторное возбуждение, напряженные аффекты – тревога, страх, экстаз, растерянность, депрессия, агрессивность, яркие галлюцинаторно-бредовые переживания, острый чувственный бред, нарушения сна, негативизм,

расстройства сознания, грубые нарушения социальной адаптации), изменчивость, калейдоскопичность симптоматики и динамическая нестабильность состояния в целом. Эффективность ниже при постепенном развитии заболевания, наличии в преморбидном периоде личностных изменений, негативной симптоматики и когнитивных нарушений, при систематизированном интерпретативном бреде, гебефренической симптоматике, отсутствии признаков критического отношения к болезни, пассивности поведения, при застывших, малоподвижных формах с редукцией динамического потенциала и снижением реактивности.

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

С учетом того, что шизофрения обычно характеризуется хроническим и рецидивирующим течением, у большинства больных требуется переход к следующему третьему этапу – длительной амбулаторной или **противорецидивной** терапии, которая направлена на удержание стабильной ремиссии, предотвращение развития новых психотических эпизодов (приступов) и замедление темпа прогрессивности заболевания. Этот этап прежде всего определяется спонтанными тенденциями течения процесса и частотой приступообразования. Обычно после двух и более психотических эпизодов терапия проводится неопределенно долго, но не менее 1-2 лет, чтобы можно было оценить ее эффективность. Этап включает в себя сохранение достигнутой редукции позитивной симптоматики, влияние на негативные и когнитивные расстройства, обеспечение противорецидивного эффекта, а также поддержание высокого уровня социального функционирования пациента.

Первый эпизод шизофрении (манифестный приступ)

Антипсихотическая терапия должна проводиться с большой осторожностью ввиду высокого риска развития экстрапирамидной симптоматики (ЭПС). В связи с этим оптимальным является постепенная титрация дозы антипсихотика, со стремлением использовать минимально возможную эффективную дозировку. Пациенты с первым эпизодом шизофрении должны получать терапию антипсихотиками в более низких дозировках в сравнении с хроническими больными (*Категория доказательности А*). Препаратами первого выбора могут быть как антипсихотические препараты первого поколения (АПП), так и антипсихотические препараты второго поколения (АВП) (*Категория доказательности А*). В связи с меньшим риском развития экстрапирамидных симптомов в случае первого эпизода шизофрении, предпочтение, в первую очередь, должно быть отдано АВП (*Категория доказательности С3*). Особое внимание на этом этапе заболевания должно уделяться созданию оптимального лекарственного режима для проведения психотерапевтических и социально-реабилитационных мероприятий, а также для формирования приверженности к терапии.

Шизофрения с повторными эпизодами (рецидив)

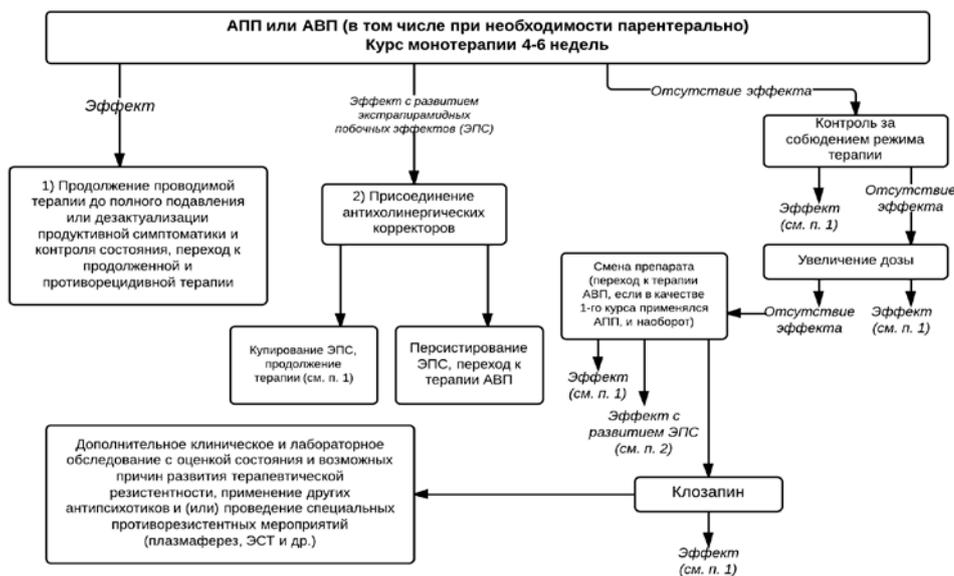
Выбор антипсихотической терапии должен основываться на предыдущем опыте лечения с учетом эффективности и переносимости прежних методов терапии, лекарственной формы препарата, наличия коморбидных психических и соматических расстройств, а также потенциальных лекарственных взаимодействий с сопутствующей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

(экстрапирамидных) побочных эффектов, в особенности поздней дискинезии и злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС). Более того, у АВП существуют определенные преимущества в отношении лучшей комплаентности и преждевременного прекращения терапии (*Категория доказательности В/С3*). Некоторые АВП могут иметь преимущество над другими АВП и АПП в отношении общей эффективности и в отдельных клинических ситуациях (рис.2)(*Категория доказательности В/С3*).

Необходимость смены препарата рассматривается только после того, как терапия настоящим антипсихотиком, в случае отсутствия противопоказаний и хорошей переносимости, была проведена в течение как минимум 4–6 недель в оптимальной терапевтической дозировке (*Категория доказательности С*). В качестве промежуточного шага при отсутствии терапевтического эффекта целесообразно повышение дозы антипсихотика до максимально разрешенной в действующей на территории РФ инструкции по препарату (рис.1). Достаточно часто проведение антипсихотической терапии сопровождается развитием экстрапирамидной симптоматики (ЭПС). В этом случае необходимо применение терапевтических мероприятий по её купированию (см. раздел «Ведение побочных эффектов» и табл.3). При персистировании ЭПС в дальнейшем, несмотря на её коррекцию, целесообразен перевод на другой антипсихотик с более благоприятным профилем неврологической переносимости (рис. 1).

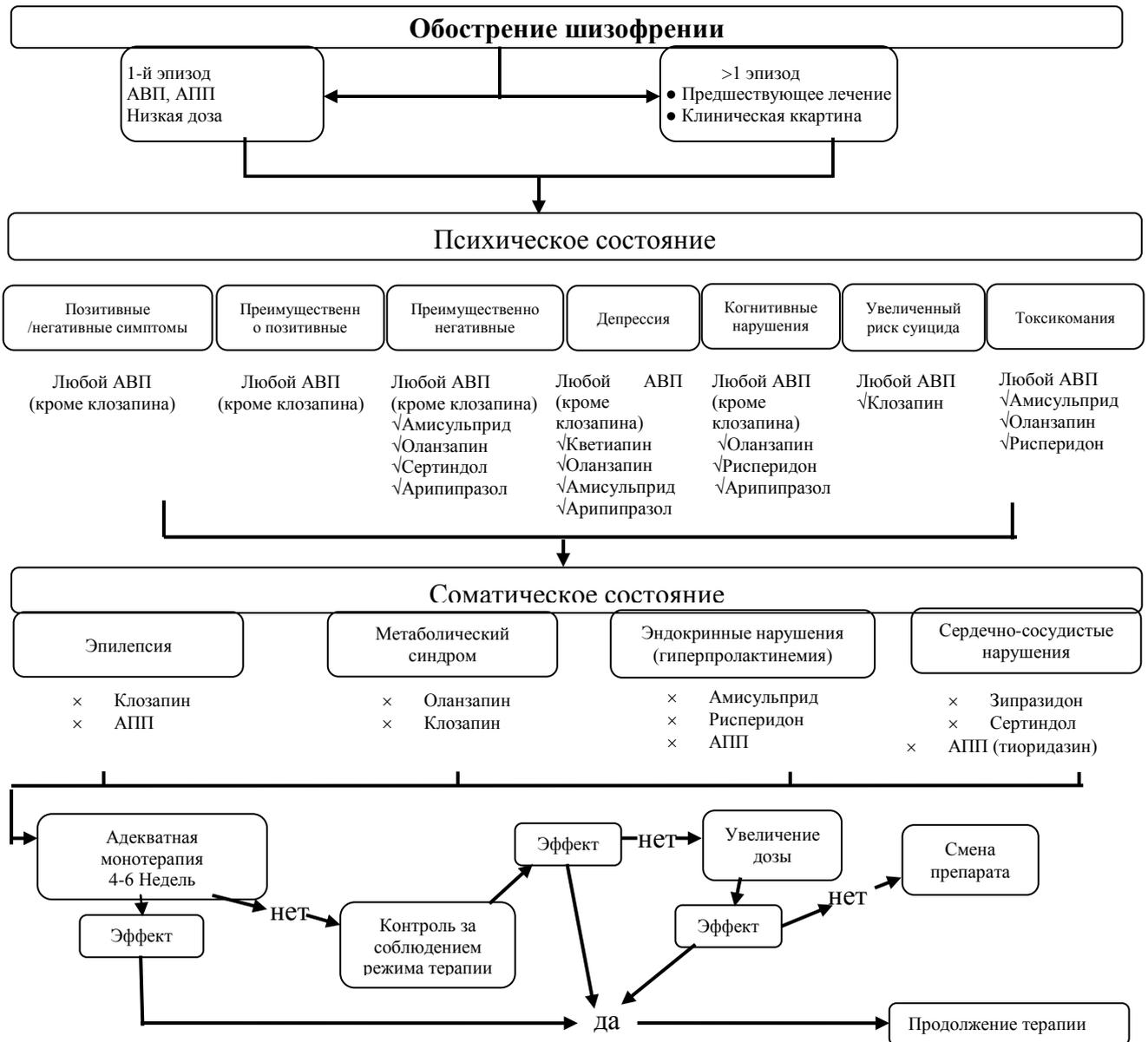
В случае достижения терапевтического эффекта при приеме АПП без развития выраженных побочных явлений не рекомендуется смена АПП на АВП (*Категория доказательности С*). В то же время при неэффективности АПП целесообразен перевод на терапию АВП (*Категория доказательности В*)(рис.1). При неэффективности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

Рис. 1. Алгоритм фармакотерапии обострения шизофрении



Важнейшим параметром, определяющим выбор антипсихотика, является предполагаемое соотношение эффективности и переносимости препарата у конкретного пациента. В отдельных клинических ситуациях имеются доказательства преимуществ тех или иных антипсихотических препаратов. Эти данные для АВП суммированы на рис. 2. Например, клозапин в качестве препарата первого выбора рекомендуется только в двух случаях: при терапевтической резистентности (категория доказательности В) и увеличении суицидального риска (категория доказательности В). При преобладании первичной негативной симптоматики убедительные данные имеются в отношении амисульприда и в меньшей степени – ряда других антипсихотиков (см. Раздел «терапия негативных симптомов и рис.2). При большом удельном весе депрессивной симптоматики целесообразен выбор кветиапина и арипипразола (см. Раздел «терапия депрессии» и рис.2). Кроме того, при первичном выборе антипсихотика следует учитывать индивидуальные особенности соматического и неврологического состояния пациента. Например, при повышенной массе тела, диабете 2 типа и метаболическом синдроме не рекомендуется назначать оланзапин и клозапин (категория доказательности В/С3), при нейроэндокринных нарушениях, связанных с гиперпролактинемией, - АПП, амисульприд и рисперидон (категория доказательности С3), при нарушениях сердечного ритма – сертиндол, zipразидон и тиоридазин (категория доказательности С3), а при судорожном синдроме или снижении порога судорожной готовности – клозапин и некоторые АПП (категория доказательности В/С3).

Рисунок 2. Рекомендации по выбору атипичных антипсихотиков в отдельных клинических ситуациях при лечении шизофрении



Примечание:

АВП – антипсихотик второго поколения

АПП – антипсихотик первого поколения

× - препарат не рекомендуется

√ - предпочтительный препарат (имеется больше убедительных данных в РКИ)

Далеко не во всех психотических эпизодах можно рассчитывать на достижение полной редукции симптоматики. Это относится лишь к терапии острых психозов, в структуре которых наиболее полно представлены проявления чувственного бреда и циркулярный аффект. При большом удельном весе параноидной симптоматики и признаках непрерывного течения можно рассчитывать лишь на редукцию психоза. В случаях неустойчивости достигнутой ремиссии при проведении долечивающей или

стабилизирующей антипсихотической терапии дозы эффективного антипсихотика остаются прежними или снижаются незначительно. В этом случае также возможен перевод на антипсихотики пролонгированного действия (см. раздел «пролонгированные антипсихотики»).

Дозы препаратов

При первичном назначении АП необходим тщательный сбор аллергического анамнеза и при возможности применение пробной (небольшой) тестовой дозы. При терапии АПП и АВП, терапевтическая дозировка препарата может быть достигнута достаточно быстро. Во многих случаях повышение дозы не должно быть быстрым в целях превенции потенциально опасных побочных эффектов. В целом, в терапии острого эпизода шизофрении, желательно стремиться использовать более низкие терапевтические дозировки препаратов (*Категория доказательности С*). Стратегии быстрого наращивания дозировок, использование высоких ударных доз и дозировок, превосходящих рекомендуемые, не продемонстрировали большей терапевтической эффективности, но сопряжены с увеличением числа побочных эффектов. Суточные дозировки ниже 300 мг хлорпромазинового эквивалента (ХПЭ) в большинстве случаев недостаточны для обеспечения оптимального терапевтического эффекта, а дозировки выше 900 мг хлорпромазинового эквивалента не обеспечивают прироста эффекта в сравнении с использованием препаратов в дозировках в диапазоне 500–900 мг ХПЭ (*Категория доказательности А*).

Следующие дозировки могут быть рекомендованы в отношении нижеприведенных препаратов (табл. 1).

Таблица 1. Спектр психотропной активности, дозы и хлорпромазиновые (аминазиновые) эквиваленты основных антипсихотических средств

СУТОЧНЫЕ ДОЗЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В СТАЦИОНАРЕ (мг)					
СРЕДНЯЯ СУТОЧНАЯ ДОЗА					
АМИАЗИНОВЫЙ ЭКВИВАЛЕНТ (УСЛОВНЫЕ ЕДИНИЦЫ)					
ГЛОБАЛЬНОЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЕ (ИНЦИЗИВНОЕ) ДЕЙСТВИЕ					
СЕДАТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ					
ПРЕПАРАТ					
ХЛОРПРОМАЗИН	++++	++	1,0	300	200-1000
ЛЕВОМЕПРОМАЗИН	++++	+	1,5	200	100-500
КЛОЗАПИН	++++	+++	2,0	150	100-900
ТИОРИДАЗИН	+++	+	1,5	200	50-600
ХЛОРПРОТИКСЕН	+++	++	2,0	150	30-500
ПЕРИЦИАЗИН	+++	+	1,5	200	100-300
ЗУКЛОПЕНТИКСОЛ	+++	+++	4,0	75	25-150
КВЕТИАПИН	+++	++	0,75	500	75-750
АЛИМЕМАЗИН	++	+	3,0	100	25-40
ПЕРФЕНАЗИН	++	++	6,0	50	20-100
ТРИФЛУОПЕРАЗИН	++	+++	10,0	30	10-100
ГАЛОПЕРИДОЛ	++	+++	30,0	10	1,5-30
ФЛУПЕНТИКСОЛ	++	+++	20,0	12	3-18
ДРОПЕРИДОЛ	++	+++	50,0	6	2-40
ОЛАНЗАПИН	++	+++	30,0	10	5-20
ЗИПРАЗИДОН	++	+++	2,0	120	80-160
ТИАПРИД	++	+	1,0	300	200-600
СЕРТИНДОЛ	+	++	18,0	16	4-20
АРИПИПРАЗОЛ	+	++	15,0	20	10-30
РИСПЕРИДОН	+	+++	75,0	4	2-8
ПАЛИПЕРИДОН	+	+++	30,0	9	6-12
ФЛУФЕНАЗИН	+	++	35,0	8	2-20
ПИПОТИАЗИН	+	+++	7,0	40	30-120
АЗЕНАПИН	++	++	17,0	15	10-20
СУЛЬПИРИД	-	++	0,5	600	400-2400
АМИСУЛЬПРИД	-	+++	1,0	400	150-800

Примечания:

... - **АВП**

Терапевтически резистентная шизофрения

Терапевтически резистентная шизофрения диагностируется при отсутствии уменьшения выраженности психопатологической симптоматики и/или иных ключевых симптомов на фоне терапии двумя антипсихотиками различных химических классов (как минимум, один из антипсихотиков должен быть АВП) в рекомендуемых терапевтических дозировках на протяжении, как минимум, 6–8 недель каждым препаратом.

Первым шагом при указании на терапевтическую резистентность должен быть контроль приема терапии, в том числе при возможности путем определения концентрации лекарственных средств в плазме крови.

У пациентов с терапевтически резистентной шизофренией клозапин должен быть рассмотрен в качестве средства первой линии выбора (*Категория доказательности В*) (рис.1). Целевая дозировка клозапина распределяется в диапазоне 100–900 мг/сут (*Категория доказательности В/С3*). Пациенты, получающие терапию клозапином, требуют контроля гематологических и кардиологических побочных эффектов, а также изменений на ЭЭГ (снижение порога судорожной активности). Комбинирование клозапина с другим АВП (предпочтительно рисперидоном) может иметь преимущества в сравнении с монотерапией (*Категория доказательности С*).

В определенных случаях при отсутствии эффекта терапии могут быть использованы другие терапевтические альтернативы, такие как иные АВП, стратегии аугментации (антидепрессанты, нормотимики) с учетом ключевых симптомов, комбинированная терапия антипсихотиками с ЭСТ, а также применение ТМС. Однако доказательства эффективности данных стратегий ограничены.

Негативные симптомы

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

АПП также эффективны в терапии вторичных негативных симптомов, за исключением связанных с ЭПС (*Категория доказательности А*), при этом нет

достаточных данных об их эффективности у больных с преобладанием первичной негативной симптоматики (*Категория доказательности F*).

Имеются ограниченные и, в целом, противоречивые данные об эффективности некоторых антидепрессантов (преимущественно СИОЗС) при их комбинированном назначении с антипсихотиками (*Категория доказательности D*). Более убедительные результаты получены при применении миртазапина как в комбинации с АПП так и с АВП (*Категория доказательности B*).

Терапия когнитивных симптомов

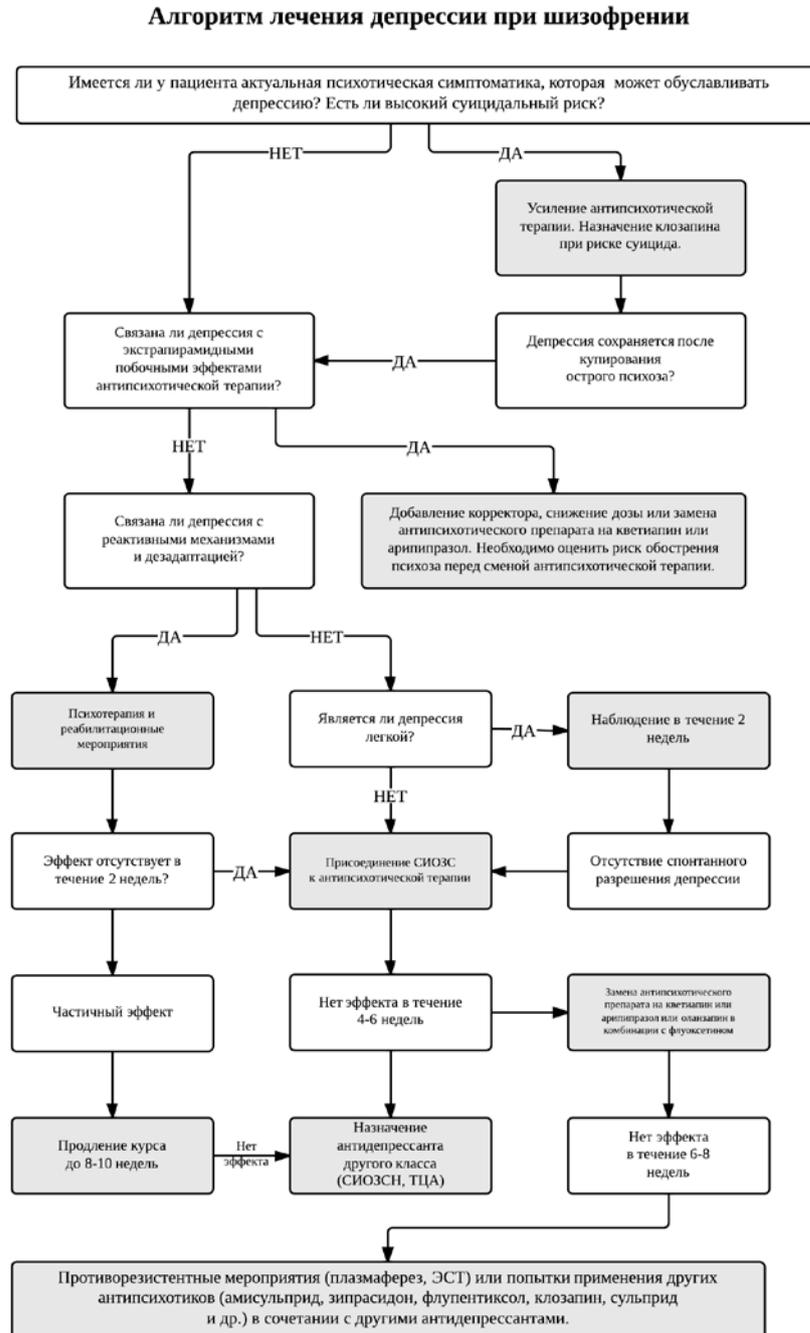
Наличие когнитивных нарушений является основной преградой для социальной и профессиональной реабилитации больных шизофренией. Когнитивный дефицит наиболее выражен у пациентов с отчетливой дефицитарной симптоматикой и при поздних дискинезиях. Антипсихотические препараты обладают небольшой либо умеренной эффективностью в отношении когнитивных нарушений (*Категория доказательности B*). Результаты сравнения АПП и АВП являются противоречивыми. В некоторых исследованиях приводятся данные о превосходстве АВП, в то время как в других – об отсутствии отличий. Тем не менее, ни в одном из исследований не приводятся данные о преимуществе АПП, в связи с чем, может быть рекомендовано преимущественное назначение АВП с некоторыми ограничениями доказательных данных (*Категория доказательности C3*). Имеются данные об эффективности некоторых ингибиторов холинэстеразы (донепезил и галантамин) при их присоединении к антипсихотику (*Категория доказательности C3*).

Диагностика и терапия депрессивных симптомов, оценка риска суицида

Депрессивные симптомы могут встречаться на всех этапах шизофрении, а именно, в продромальной фазе, в структуре психоза и после наступления ремиссии, в виде резидуальных симптомов шизофрении. Депрессивные симптомы необходимо дифференцировать от побочных эффектов антипсихотической терапии (в первую очередь от нейролептической дисфории, акинезии и акатизии) и первичных негативных симптомов шизофрении (рис.3). Однако первым диагностическим шагом в данном случае является выявление возможных проявлений психоза, которые могут обуславливать депрессию (рис.3). В этом случае единственным терапевтическим выбором должно быть усиление антипсихотической терапии. Ещё одним первостепенным диагностическим шагом является определение **суицидального риска**. Оно включает в себя направленное клиническо-анамнестическое обследование с последующим выявлением и динамической

оценкой факторов риска суицида (например, по Колумбийской шкале суицидального риска). При выявлении факторов риска суицидального поведения, особенно при сопряженности их с имеющейся психотической симптоматикой целесообразна замена антипсихотика на клозапин (*Категория доказательности В*).

Рис. 3. Алгоритм диагностики и терапии депрессии при шизофрении



Также необходимо выявить возможную связь депрессии с реактивными механизмами и дезадаптацией. В данном случае показано проведение психотерапии и реабилитационных мероприятий (рис.3). Показанием к коррекции терапии, в первую

очередь, является длительность и тяжесть депрессивных симптомов (рис.3). Преимущественно может быть рекомендован перевод на некоторые АВП, в большей степени обладающие эффективностью по отношению к депрессивной симптоматике (рис.3) (*Категория доказательности В/С3*). Назначение антидепрессантов ограничивается преимущественно так называемыми постпсихотическими депрессиями при неэффективности других терапевтических мероприятий. Предпочтительно назначение СИОЗС, а при их неэффективности – СИОЗСН и ТЦА (*Категория доказательности В/С3*). При терапевтической рефрактерности депрессивной симптоматики необходимо проведение противорезистентных мероприятий (категория доказательности В/С3) (рис.3).

Терапия возбуждения и агрессии

Терапевтические подходы при возбуждении и агрессии должны быть дифференцированными. Проявления агрессии, а также состояния с высоким риском её развития требуют проведения urgentных терапевтических мероприятий. Они включают применение быстрой транквилизации (БТ), а при необходимости – фиксации или изоляции. Наряду с этим необходимо применение методик поведенческой терапии. В случае нетяжелых проявлений агрессии (вербальная агрессия и т.д.) и быстрым успокоением пациента проведение БТ может быть нецелесообразно. При проведении БТ необходимы навыки по оценке рисков, сопряженных с возможным достижением глубокой седации (развитие артериальной гипотонии и угнетения дыхания). Также желательно обеспечение техническими средствами, необходимыми для urgentной помощи при развитии побочных эффектов, в том числе возможность назначения флумазенила (антагониста бензодиазепиновых рецепторов).

При нетяжелом возбуждении и комплаентности пациента пероральные формы лекарственных средств с седативным компонентом действия могут быть более предпочтительны. В начале терапии препараты должны быть назначены в наиболее низких эффективных дозировках, которые в случае необходимости, могут быть постепенно повышены. Более тяжелые формы возбуждения требуют применения парентеральной терапии (рис.4). При купировании возбуждения желательно, чтобы терапевтический эффект был достигнут на уровне успокоения или легкой седации. При необходимости допускается достижение глубокой седации или даже анестезии. Применение для контроля возбуждения быстрой транквилизации (БТ) рассматривается как средство последней линии. Однако при крайне тяжелом возбуждении, сопряженным с рисками агрессии, её следует применять незамедлительно.

Бензодиазепины (лоразепам) и АПП демонстрируют сравнимую эффективность в терапии возбуждения и агрессии (*Категория доказательности C*). Назначение диазепам и других бензодиазепинов (кроме лоразепама), а также низкопотентных антипсихотиков (хлорпромазин, левомепромазин и хлорпротиксен) для терапии возбуждения рекомендуется с осторожностью в связи с худшей переносимостью и более длительным периодом полувыведения (*Категория доказательности C*). Парентеральные формы АВП не уступают в эффективности внутримышечной форме галоперидола (*Категория доказательности A*), но вызывают меньшее число неврологических побочных эффектов (*Категория доказательности A*). Комбинированное назначение лоразепама и антипсихотика может быть рекомендовано у пациентов с выраженным возбуждением и агрессией (*Категория доказательности C*). При этом необходимо учитывать повышенный риск развития побочных эффектов.

Рис. 4. Алгоритм терапии некупирующегося психотического возбуждения и агрессивности

АВП с седативным компонентом действия: оланзапин 10-20 мг/сут, кветиапин 400-800 мг/сут, клозапин 200-600 мг/сут. В случае сложностей с приемом таблеток применение пероральных форм АВП с быстрой абсорбцией: рисперидон в каплях 4-8 мг/сут, лингвальные таблетки оланзапина 10-20 мг/сут и др.



назначение инъекционных форм АВП: оланзапин 10-30 мг/сут, zipразидон 80-160 мг/сут



применение инъекционных форм традиционных нейролептиков: галоперидол 10-40 мг/сут, клопиксол-акуфаз 50-200 мг однократно в 1-3 дня; при необходимости совместно с антихолинэргическими препаратами: акинетон 3-12 мг/сут, циклодол 3-12 мг/сут



дополнительное назначение малых доз традиционных нейролептиков-седатиков (низкопотентных нейролептиков): хлорпромазин 50-200 мг/сут, левомепромазин 50-150 мг/сут, хлорпротиксен 30-150 мг/сут



«быстрая транквилизация (нейролептизация)»: галоперидол 5-10 мг или галоперидол 5-10 мг + лоразепам 2 мг парентерально каждые 30-120 минут до прекращения возбуждения



Электросудорожная терапия (ЭСТ)



Барбитуратный наркоз или дроперидол в/м до 40-60 мг/сут

В связи с риском развития дыхательной недостаточности необходимо избегать комбинированного назначения внутримышечной формы бензодиазепинов с клозапином. Ввиду риска развития внезапной смерти следует избегать комбинированного назначения внутримышечной формы оланзапина и бензодиазепинов.

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

Терапия кататонических симптомов

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

Длительная (противорецидивная) терапия

Антипсихотики являются эффективными препаратами для профилактики рецидивов (*категория доказательности A*). При этом вероятность развития рецидива по сравнению с плацебо сокращается в несколько раз. АПП и АВП не отличаются между собой по степени редукции симптоматики при длительной терапии (*категория доказательности A*). Имеется ряд данных в пользу отдельных АВП по показателям частоты прекращения терапии и профилактике рецидивов (*категория доказательности B*). Снижение риска развития неврологических побочных эффектов (в частности поздней дискинезии) является преимуществом АВП (рис.3)(*категория доказательности C3*). При длительной терапии, когда вторичная негативная симптоматика становится менее выраженной, некоторые АВП обладают рядом преимуществ в отношении коррекции негативной симптоматики (рис.3) (*категория доказательности C3*).

При длительной терапии поздняя дискинезия и метаболические побочные эффекты оказывают наибольшее влияние на состояние здоровья пациента. Необходим непрерывный мониторинг, раннее выявление и лечение этих побочных эффектов (*категория доказательности C3*).

При проведении длительной противорецидивной терапии необходимо использовать тот антипсихотический препарат, который обладал наилучшим эффектом и переносимостью у данного пациента в ходе купирования эпизода обострения и в процессе

стабилизации состояния, т.е. на первых этапах терапии. Подбор антипсихотического препарата у каждого пациента необходимо проводить индивидуально с учетом предшествующего применения определенных групп препаратов и профиля побочных эффектов.

Длительность терапии

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

Во всех случаях для профилактики рецидива рекомендуется непрерывная антипсихотическая терапия (*категория доказательности A*). Стратегии прерывистой терапии могут подходить только пациентам с шизофренией, которые отказываются от непрерывного поддерживающего режима, или имеются противопоказания к непрерывной поддерживающей терапии.

При проведении длительной противорецидивной терапии у больных с низкой комплаентностью рекомендуются *антипсихотические препараты пролонгированного действия*, которые имеют ряд преимуществ:

- Обеспечивают максимальную непрерывность терапевтического воздействия и надежный контроль за приемом антипсихотика, что снижает необходимость контролировать врачом соблюдение режима терапии;
- Более стабильная и низкая концентрация нейролептика в крови (уменьшение риска развития «пиковых» побочных эффектов);
- Более безопасное достижение принципа минимальной эффективной дозы (поэтапное снижение);

- Более удобный для больных лекарственный режим, что имеет важное психотерапевтическое значение, поскольку сглаживает ощущение привязанности к лекарственным средствам;
- Избегание проблем с абсорбцией в желудочно-кишечном тракте и эффектов, связанных с метаболизмом при первом прохождении через печень (более предсказуемый метаболизм и редкие лекарственные взаимодействия);
- Уменьшение риска случайной или преднамеренной передозировки.

К недостаткам антипсихотических препаратов длительного действия следует отнести уменьшение гибкости терапии, длительный период подбора оптимальной дозы, длительный период выведения препарата из организма в случае развития побочных эффектов, местные реакции в области инъекции.

В настоящее время имеются достаточные данные в поддержку использования антипсихотических препаратов-депо первого поколения для профилактики рецидивов шизофрении (*категория доказательности А*), тем не менее, невозможно выявить достоверных различий в эффективности между пероральными препаратами и лекарственными формами-депо (*категория доказательности А*). Имеется достаточный объем данных в поддержку использования инъекционной формы рисперидона и палиперидона длительного действия для лечения шизофрении (*категория доказательности А*). Существует также ряд данных в поддержку превосходства клинической эффективности лекарственной формы-депо в сравнении с пероральным препаратом (*категория доказательности С*).

Качество жизни

Антипсихотики улучшают качество жизни пациентов с шизофренией, однако нет доказательств в поддержку какого-либо конкретного препарата или группы (*Категория доказательств А*). Существуют некоторые доказательства того, что на фоне приёма отдельных АВП улучшаются показатели субъективного самочувствия (*Категория доказательств В*). Кроме того, значимым фактором является наличие побочных эффектов, а их снижение и контроль важны для улучшения качества жизни пациентов (*Категория доказательств С*).

Побочные эффекты антипсихотической фармакотерапии

Экстрапирамидные побочные эффекты (ЭПС)

ЭПС наиболее часто развиваются при применении АВП, у некоторых АВП могут также отмечаться дозозависимые ЭПС (табл. 3). К ЭПС относятся острая дистония, акатизия, псевдопаркинсонизм и поздняя дискинезия. Добавление антихолинергического препарата, снижение дозы типичного антипсихотика или перевод на лечение АВП (в настоящее время предпочтение отдаётся такой замене) составляют возможности выбора при возникновении нежелательных эффектов. Риск развития ЭПС выше при лечении нейролептиками из группы пиперазиновых фенотиазинов и бутирофенонов. ЭПС легко распознаются, однако, их возникновение весьма трудно предвидеть, так как оно связано отчасти с дозировкой, отчасти с особенностями самого препарата, отчасти с индивидуальной чувствительностью пациента.

Паркинсоническая симптоматика исчезает после отмены препарата или может быть уменьшена присоединением центральных антихолинергических средств, так называемых корректоров нейролептической терапии (см. табл. 2). Назначение этих препаратов для профилактики экстрапирамидных расстройств при антипсихотической терапии необоснованно и не рекомендуется, так как они развиваются не у каждого больного. Кроме того, антипаркинсонические препараты могут способствовать развитию поздней дискинезии и ухудшать ее течение, а также вызывать лекарственную зависимость и когнитивные нарушения.

Таблица 2. Купирование побочных явлений нейролептической терапии

Нежелательное явление	Рекомендуемая терапия
Острая дистония	5-10 мг биперидена или дифенилгидрамин 50-75 мг
Псевдопаркинсонизм (акинето-ригидный симптомокомплекс)	Тригексифенидил 2-12 мг, бипериден 5-10 мг
Акатизия	Пропранолол 10-20 мг, бипериден 5-10 мг
ЗНС	Отмена нейролептика. Детоксикационная, инфузионная и гомеостатическая терапия, мышечные релаксанты (дантролен), непрямые агонисты дофамина
Поздняя дискинезия	По возможности прекращение приема нейролептика. Витаминотерапия С, Е. Продолжение лечения атипичным антипсихотиком.

Таблица 3 Частота развития побочных эффектов при применении АВП и галоперидола

Препараты	Галоперидол	Амисульприд	Арипипразол	Клозапин	Оланзапин	Рисперидон/палиперидон	Кветиапин	Зипразидон	Сертиндол	Азенапин
Акатизия/паркинсонизм ^а	+++	+	+	0	+	++	0	+	(+)	+
Поздняя дискинезия	+++	(+)	(+)	0	(+)	+	0	(+)	(+)	(+)
Судорожный синдром ^а	(+)	0	0	++	0	0	0	(+)	(+)	0
Удлинение интервала QT ^а	+	+	(+)	(+)	(+)	+	+	+(+)	++	(+)
Нарушения обмена глюкозы	(+)	(+)	+	+++	+++	++	++	0	+	(+)
Нарушения липидного обмена	(+)	(+)	+	+++	+++	++	++	0	+	+
Запоры	+	++	++	+++	++	++	+	++	+	+
Гипотензия	++	0	(+)	+++	++	+	++	+	+	++
Агранулоцитоз	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0
Увеличение веса *	+	+	(+)	+++	+++	++	++	0	+	+
Гиперпролактинемия	+++	+++	0	0	(+)	++	0	(+)	(+)	(+)
Галакторея	++	++	(+)	0	0	++	0	0	0	0
Дисменорея	++	++	(+)	0	0	++	(+)	0	0	0
Седация	++	(+)	+	+++	++	+	+++	+	(+)	++
ЗНС	+	(+)	?	(+)	(+)	(+)	?	(+)	(+)	?
Холинолитические ^а	(+)	0	(+)	+++	++	(+)	+	(+)	(+)	(+)
Сексуальные нарушения	+	+	+	++	+	+	(+)	(+)	+	+
Повышение трансаминаз	+	+	0	++	++	+	+	+	+	+

Примечание:

- ++++ сильное (максимально выраженное) действие;
- +++ выраженное;
- ++ умеренное;
- + слабое;
- отсутствует.

Побочные эффекты со стороны нервной системы

Примечание

- 0 – отсутствуют
- (+) – отдельные случаи (нет разницы с плацебо)
- + - очень редкие (менее 1%)
- ++ - редкие (менее 10%)
- +++ - частые (более 10%)

? – данные отсутствуют

* - увеличение веса в течение 6-10 недель: + = незначительное (0-1,5 кг), ++ = среднее (1,5-3 кг), +++ = сильное (более 3 кг).

а – дозозависимые побочные эффекты

Нейроэндокринные побочные эффекты

Наиболее часто гиперпролактинемия (ГП) вызывают АПП, но также амисульприд, рисперидон и палиперидон. При наличии клинических проявлений ГП: галакторея, нарушения менструального цикла, сексуальные дисфункции, гинекомастия рекомендуется (по возможности) проводить исследование уровня пролактина. Кроме того, с целью минимизации развития ГП необходимо учитывать следующие факторы риска: женщины репродуктивного возраста, дети, подростки, наличие ГП при предшествующей терапии. К дополнительным факторам риска относятся проблемы с фертильностью и вынашиванием у женщин и наличие гинекомастии, эректильной дисфункции, снижения полового влечения, уменьшением роста волос у мужчин.

При применении АВП чаще наблюдаются метаболические побочные эффекты ...

С целью профилактики развития побочных явлений при проведении антипсихотической фармакотерапии рекомендуется регулярно проводить следующие лабораторные и клинические исследования (табл. 4).

Таблица 4. График мониторингования некоторых соматических показателей при применении антипсихотической фармакотерапии

	до лечения	4 недели	8 недель	12 недель	ежеквартально	ежегодно
Вес (индекс массы тела), объем талии	X	X	X	X	X	X
Артериальное давление	X	X		X		X
Содержание сахара в крови (натощак)	X			X		X
Содержание липидов (ЛПНП, ЛПВП) в крови (натощак)	X			X		X
Формула крови*	X	X		X		X
ЭКГ	X	X			X	X
ЭЭГ	X	X				

Примечание: * - при применении клозапина – первые 18 недель еженедельно, а затем 1 раз в месяц.

В заключение необходимо отметить, что фармакотерапия шизофрении должна быть дифференцированной, динамичной и максимально индивидуализированной. Выбор препаратов, тактика терапии должна исходить из соотнесения доказательных данных, здравого клинического смысла, принципов индивидуальной необходимости и разумной достаточности. Ещё один важный аспект, позволяющий оптимизировать лечение и минимизировать врачебные ошибки, заключается в обсуждении клинических случаев во врачебном коллективе, с привлечением мнений более опытных коллег с последующим анализом предлагаемых подходов. И, наконец, фармакотерапия шизофрении является базовой, но не единственной составляющей лечения пациентов. Успех терапии определяется её комплексностью, сочетанием фармакотерапии, психосоциальных вмешательств и психотерапии.

ПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация, наряду с фармакотерапией, представляют собой необходимые и дополняющие друг друга терапевтические стратегии.

Психосоциальная терапия и реабилитация – формирование или восстановление недостаточных или утраченных (в условиях нарушенных в результате болезни когнитивных, мотивационных, эмоциональных ресурсов личности), навыков, знаний, умений взаимодействовать, решать проблемы, использовать стратегии совладения у психически больных с изъятиями социальной адаптации, обеспечивающих их интеграцию в общество.

Применяется комплекс психосоциальных воздействий, направленных на восстановление потенциала самого пациента, участие в реабилитационном процессе с постоянным освоением прежних социальных, в том числе ролевых функций в условиях усложняющегося социального контекста для достижения возможно более полного или равного с другими положения в обществе.

Этапы психосоциальной реабилитации больных шизофренией

1. Этап активных психосоциальных воздействий (психосоциальная терапия)

Психосоциальная работа с больным может начаться в любом периоде оказания психиатрической помощи. Необходимо, прежде всего, определение характера и степени социальной дезадаптации, нуждаемости в той или иной конкретной форме психосоциального воздействия. При этом пациент может участвовать в двух группах параллельно, а тем более последовательно. Чаще используются групповые формы работы, однако при невозможности включения пациента в группу (например, в случае его отказа и др.) допустимы индивидуальные формы работы, основанные на различных многочисленных программах («модулях»): тренинги социальных навыков, общения, уверенного поведения, независимого проживания, психообразовательные программы, обучение стратегии совладания с остаточными психотическими расстройствами, семейная терапия, когнитивный тренинг. Категория доказательности «А», если программы (модули) структурированы, направлены на четко определенные задачи, ситуации и проблемы.

Психосоциальные воздействия не сдвигаются к концу процесса реабилитации; напротив, они могут быть наиболее интенсивными, возможно ближе к началу оказания психиатрической помощи после купирования остроты состояния, все в большей степени становясь почти параллельным процессом биологического лечения.

2. Этап практического освоения приближенных к прежним или новым для пациента ролевым функциям и социальным позициям

В основном, это функция всего комплекса «промежуточных» (между психиатрическими учреждениями и обществом) звеньев реабилитационной направленности, приближающих пациента (с помощью ступенчатого практического освоения социальных ролей и позиций) к жизни непосредственно среди населения. Одновременно это процесс «генерализации» восстанавливаемых навыков, умений, знаний (полученных с помощью различных форм психосоциальных воздействий и использующих, естественно, более узкий круг моделей) применительно ко все более сложным социальным отношениям и требованиям, то есть к тому, что ожидает пациента при возвращении в жизнь.

3. Этап закрепления и поддержки в той или иной степени неполного или полного социального восстановления

В системе социальной поддержки и продолжении социальной работы в сообществе значительная часть пациентов нуждается постоянно. Кроме того, эффект

психосоциальных воздействий сохраняется лишь определенное время, после чего требуется их повторение.

К мероприятиям этого этапа относится также социальная (инструментальная и эмоциональная) поддержка; многие больные нуждаются в ней постоянно (категория доказательности С3).

Кроме такой поддержки, осуществляемой социальными специалистами, в отношении некоторых пациентов проводится работа по активизации их социальной сети. Наконец часто оказывается важным поощрение включения больных в группы самопомощи – общественные организации больных и их родственников.

Однако, не все этапы обязательны. При относительной сохранности личности этап с использованием промежуточных форм психиатрической помощи оказывается излишним. Например, направление больного в общежития (отделения для формирования навыков самостоятельного проживания), трудовые или лечебно-производственные мастерские целесообразно лишь при более выраженных личностных изменениях, а также соответственно при бытовой неустроенности или трудовой дезадаптации.

В значительной части случаев III этап является непосредственным продолжением I этапа. Так же, как и при биологической терапии после купирования приступов или обострений переходят к поддерживающей фармакотерапии, так и после интенсивных психосоциальных воздействий переходят к поддерживающей психосоциальной терапии и другим психосоциальным мероприятиям, направленным на поддержание и закрепление достигнутых результатов.

При проведении психосоциальных мероприятий необходимо учитывать ряд принципиальных положений:

1. Процесс психосоциальной реабилитации может быть начат на любом этапе оказания психиатрической помощи – вне острых состояний (обострений), но возможно более рано после купирования острых проявлений психического расстройства. Чем раньше по отношению к началу заболевания начинаются психосоциальные мероприятия, тем скорее можно рассчитывать на благоприятный исход.
2. Необходимо формулировать цель каждого вмешательства с определением временного периода, в течение которого указанную цель предполагается достигнуть. Психосоциальные вмешательства должны быть, во-первых, дифференцированы и направлены на достижение определенной цели (или целей), и, во-вторых, ограничены во времени.

3. Выбор формы вмешательства для конкретного больного должен осуществляться в соответствии с особенностями у него психосоциального дефицита (социальной дезадаптации).
4. Последовательность психосоциальных воздействий осуществляется с учетом все большего приближения к обычным жизненным требованиям и достижению социальной компетентности.
5. При завершении каждого этапа или всей программы психосоциальной реабилитации необходимы поддерживающие психосоциальные воздействия.

Этапность и закрепление достигнутых результатов путем неоднократных повторений – обычное требование к психосоциальной реабилитации.

Выбор методики зависит от особенностей состояния и социальной дезадаптации, этапа психиатрической помощи и задач, которые ставятся на данном этапе его социального восстановления. Предпочтительным является использование психообразовательного подхода с элементами проблемно-разрешающей техники и тренинга социальных навыков.

I этап

В начальном периоде заболевания (в том числе в клиниках первого психического эпизода) используется психообразовательная методика с целью повысить осведомленность о заболевании, с акцентом также на следующих задачах: улучшение комплаенса, выполнение режима терапии, восстановление уровня социального функционирования, распознавание ранних проявлений рецидивов. Близкие к этим задачи при использовании психообразовательного подхода ставятся также при работе с семьями этих пациентов, включая также совладание со стрессом вследствие возникновения болезни у члена семьи и налаживание внутрисемейных отношений.

На последующих этапах болезни выбор программ (модулей) психосоциальной, в том числе когнитивной реабилитации может быть более широким с акцентом на задачах, которые так же, как и отдельные из указанных, могут становиться доминирующими (проблема общения, уверенного поведения, наиболее часто – улучшение комплаенса, совладание с остаточной психотической симптоматикой и др.). Категория доказательности «А», если программы (модули структурированы, нацелены на четко определённые задачи, ситуации и проблемы.

Специальные задачи становятся доминирующими в психосоциальной работе с пациентами, относящимися к той или иной «проблемной» группе:

- для больных шизофренией с частыми госпитализациями программа обычно включает проблемы комплаенса и выполнение режима фармакотерапии, распознавание начальных проявлений рецидивов, исключение факторов, способствующих обострению, а также изменение стиля внутрисемейного взаимодействия для семей этих больных;
- для одиноких больных – проблемы общения и других социальных навыков, комплаенса, независимого проживания, а кроме пациент-центрированных вмешательств, работа по активизации социальной сети;
- для больных шизофренией с длительным пребыванием в стационаре в условиях социальной депривации – независимого проживания, социальных навыков;
- для больных с неустойчивой трудовой адаптацией – комплаенс и выполнение режимов фармакотерапии, взаимодействие в трудовом коллективе, самоконтроль болезненного поведения, помощь в адекватном трудоустройстве.

Особое внимание следует уделять психосоциальной терапии больных с *впервые возникшими психотическими состояниями*: развитие шизофрении, как правило, сопровождается, с одной стороны, серьезными нарушениями социальных и коммуникативных навыков, а с другой – стигматизацией и дискриминацией, существующей в общественном сознании по отношению к людям, страдающим этим заболеванием; осознание факта болезни отражается на эмоциональном состоянии заболевшего, изменяет его самовосприятие, самооценку, поведение, взаимоотношения с окружающими, вносит коррективы в планы на будущее. Работа над этими проблемами включает следующие компоненты:

- 1) помощь в преодолении стресса вследствие перенесенного психотического эпизода и смягчение социальных факторов риска его возникновения и повторения;
- 2) предоставление адекватной информации о психических расстройствах, соответствующих формах и службах помощи больному, членам его семьи и другим значимым членам ближайшего окружения;
- 3) разъяснение связи улучшения состояния с принимаемым лечением;
- 4) достижение комплаенса и профилактика повторных обострений;
- 5) раннее распознавание повторного обострения и быстрое вмешательство при его наступлении;
- 6) уменьшение риска суицида;

7) включение в психосоциальную программу когнитивной ремедиации.

Целесообразно первые три компонента психосоциального вмешательства включать в программу лечения уже на стадии выхода из первого острого состояния, тогда как остальные являются предметом долгосрочного ведения пациента по достижении терапевтической ремиссии (категория доказательности С3).

II этап

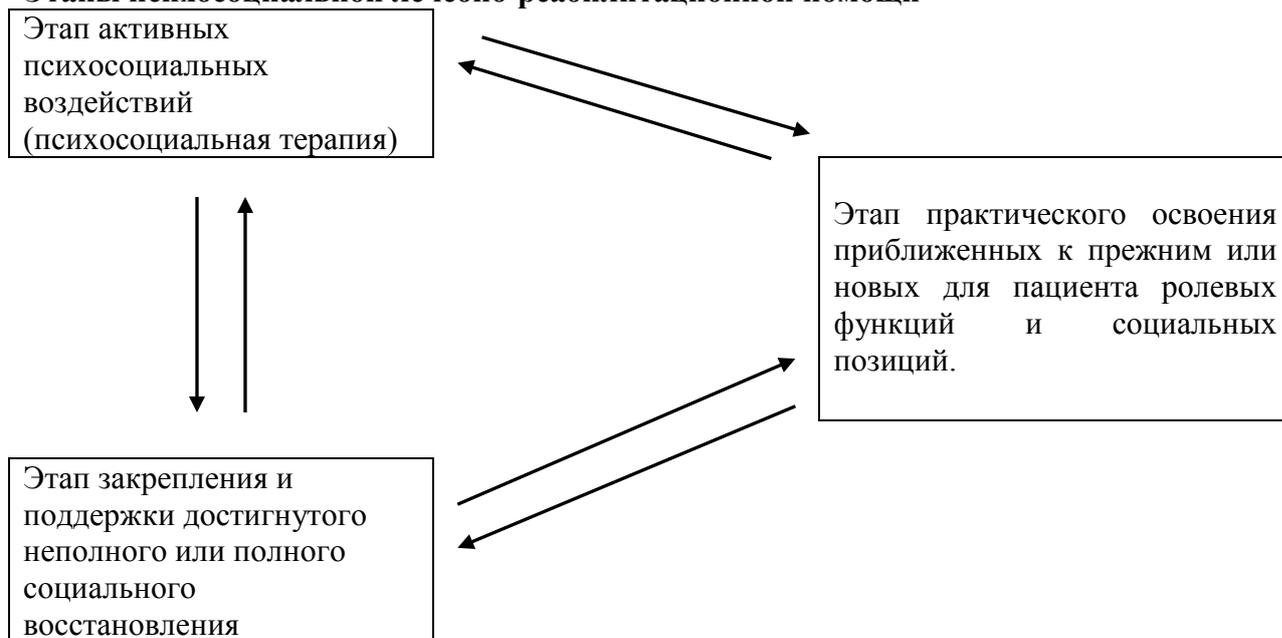
Психосоциальные программы для больных, получающих помощь в «промежуточных» реабилитационных звеньях психиатрической службы имеют отличия, связанные с задачами данного реабилитационного этапа, в частности:

- для больных, направленных в *лечебно-трудовые мастерские* или при оказании помощи в трудоустройстве – формирование мотивации на труд, на овладение новой профессией, взаимодействие в трудовом коллективе, продвижение к трудоустройству на обычных предприятиях;
- для больных медико-реабилитационных отделений, утративших социальные связи – модуль независимого проживания, тренинг социальных навыков, помощь в активизации, трудоустройстве, психосоциальная (инструментальная и эмоциональная) поддержка.

III этап

Поддерживающая психосоциальная терапия (наряду с поддерживающей фармакотерапией) с более редким проведением занятий, являющихся продолжением программ, используемых на этапе интенсивных психосоциальных воздействий и направленных на поддержание комплаенса и соблюдения режима терапии. Интервалы между занятиями могут варьироваться в зависимости от стойкости достигнутых результатов (1 раз в месяц, в два месяца, раз в полгода). Оказание социальной (инструментальной и эмоциональной) поддержки осуществляется в зависимости от нуждаемости в ней, особенно при отсутствии естественной социальной поддержки у одиноких. Активизация социальной сети пациентов. Поощрение включения в деградировавшую за время болезни социальную сеть других пациентов, участвующих в работе групп. Поощрение участия пациентов в общественных организациях больных и их родственников. Помощь в трудоустройстве.

Этапы психосоциальной лечебно-реабилитационной помощи



Соотношение психосоциальной терапии и психосоциальной (в том числе когнитивной) реабилитации с биологической терапией в различных организационных формах психиатрической помощи на последовательных этапах социального восстановления больных шизофренией

Этапы	Организационные формы помощи	Содержание помощи
I. Этап активных психосоциальных воздействий (психосоциальная терапия)		
Психосоциальная терапия начинается и проводится на любом этапе оказания психиатрической помощи после купирования остроты проявлений психического расстройства, повлекшего госпитализацию, помещение в дневной стационар.	Психиатрическая больница (отделение). Дневной стационар. Участок психоневрологического диспансера. Психиатрический кабинет.	Купирующая и долечивающая фармакотерапия при острых, подострых состояниях амбулаторного уровня до установления ремиссии. Групповая психосоциальная терапия по модулям: психообразование, формирование социальных навыков, общения, уверенного поведения, независимого проживания, обучение стратегии совладания с остаточными психическими расстройствами и др.
<i>Проблемные группы больных шизофренией</i>		

<p>Больные с частыми госпитализациями</p>	<p>отделение интенсивного оказания психиатрической помощи</p>	<p>Требуются совместные усилия специалистов стационара и диспансера. Предпочтительно использование антипсихотиков длительного действия; при выраженности в приступах аффективных расстройств – назначение нормотимиков. Психосоциальная групповая терапия с образовательной методикой, акцентом на улучшении комплаенса и выполнении режима фармакотерапии, идентификации начальных явлений обострения и своевременного обращения к врачу, а также (или) психосоциальная семейная терапия</p>
<p>Больные с длительным пребыванием в стационаре</p>		<p>В стационаре (с продолжением в амбулаторных условиях) предпочтительно назначение антипсихотиков длительного действия и АВП, обладающих ресоциализирующим эффектом. Групповая психосоциальная терапия: с психообразовательной методикой, модуль независимого проживания, тренинг социальных навыков – в стационаре в качестве подготовки к выписке и поддерживающей психосоциальной терапией в амбулаторных условиях. Работа с социальным окружением, семьей (диспансер, кабинет).</p>
<p>Больные с неустойчивой трудовой адаптацией</p>		<p>Амбулаторная терапия с предпочтительным использованием АВП и препаратов пролонгированного действия. Групповая психосоциальная терапия (улучшение комплаенса,</p>

		<p>самоконтроля поведения, формирование адекватного стиля межличностных отношений, в том числе в рабочем коллективе). Помощь в сохранении работы или трудоустройстве, социальная поддержка. Своевременное решение вопросов оформления инвалидности.</p>
<p>Одинокие больные</p>		<p>Предпочтительно назначение антипсихотиков длительного действия. Социальная (инструментальная и эмоциональная) поддержка, вовлечение в психосоциальные группы, приобретающие характер терапевтических сообществ. Тренинг социальных навыков и использование психообразовательной методики с акцентами (комплаенс, режим психофармакотерапии и своевременное обращение случае соматических заболеваний). Работа по активизации социальных сетей. Вовлечение в группы самопомощи.</p>
<p>II. Этап практического освоения приближенных к прежним или новых для пациента ролевых функций и социальных позиций.</p>		
<p>В основном эта функция всего комплекса промежуточных организационных звеньев помощи реабилитационной направленности, приближающих пациента (с помощью ступенчатого практического освоения социальных ролей и позиций) к жизни среди населения. Одновременно</p>	<p>Общественные организации психически больных и их родственников Лечебно-трудовые мастерские Медико-реабилитационное отделение Отделение медико-психосоциальной работы в</p>	<p>Амбулаторная (поддерживающая и при необходимости купирующая) фармакотерапия. Психосоциальные программы с акцентом на формировании устойчивой мотивации на труд, овладении новой профессией, взаимодействии в трудовом</p>

<p>этот процесс «генерализации» восстанавливаемых навыков, умений, знаний (полученных с помощью различных форм психосоциальных воздействий, использующих, естественно, во время занятий, более узкий круг моделей) применительно ко все более сложным социальным отношениям и требованиям, то есть к тому, что ожидает пациента при возвращении в жизнь</p>	<p>амбулаторных условиях</p> <p>Медико-реабилитационное отделение для формирования навыков самостоятельного проживания у пациентов, утративших социальные связи</p> <p>Предоставление квартир для независимого проживания</p>	<p>коллективе; продвижение к трудоустройству на обычных предприятиях. Помощь в трудоустройстве.</p> <p>Создание терапевтического сообщества.</p> <p>Психосоциальные программы независимого проживания, тренинг социальных навыков, помощь в активизации социальной сети, помощь в трудоустройстве.</p> <p>Социальная (инструментальная и эмоциональная) поддержка.</p>
<p>III. Этап закрепления и поддержки достигнутого социального восстановления</p>		
<p>В связи с тем, что эффект психосоциальных воздействий (образовательных, тренинговых и других программ) сохраняется лишь определенное время, требуется их повторение. Поддерживающая психосоциальная терапия.</p>	<p>Психоневрологический диспансер (каждый участок).</p> <p>Психиатрический кабинет в сельской местности.</p>	<p>Амбулаторная (купирующая и поддерживающая) фармакотерапия.</p> <p>Профилактическая фармакотерапия.</p> <p>Поддерживающая психосоциальная терапия.</p> <p>Вовлечение больных в трудовую занятость, в дневные реабилитационные программы при диспансере и центрах социальной помощи. Помощь в трудоустройстве.</p> <p>Активизация социальной сети пациентов.</p> <p>Социальная (инструментальная и эмоциональная) поддержка.</p> <p>Помощь в установлении контактов с государственными и общественными организациями в сообществе, могущих оказать поддержку психически больным, лицам с инвалидностью, в том числе в получении льгот.</p> <p>Защита законных прав и интересов психически</p>

		<p>больных, в том числе с инвалидностью, борьба со стигмой и ее негативными последствиями.</p> <p>Взаимодействие с общественными организациями психически больных и их родственников и их поддержка. Поощрение участия пациентов в общественных организациях больных и их родственников.</p>
--	--	--