

Лечение острого периода шизофрении

Рекомендации Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP)

по биологическому лечению шизофрении (Обзор)

The World Journal of Biological Psychiatry

(Всемирный журнал биологической психиатрии), 2005; 6 (3): 132–191

П. Фалкай¹, Т. Уоброк¹, Д. Либерман²,
Б. Глентой³, В.Ф. Гаттас⁴, Г.-Ю. Мюллер⁵

от имени рабочей группы WFSBP по составлению Рекомендаций по лечению шизофрении

КОНКРЕТНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПЛАН ЛЕЧЕНИЯ

ЛЕЧЕНИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ПОЗИТИВНЫХ СИМПТОМОВ

В обычной клинической практике больные с острыми шизофреническими эпизодами имеют в основном позитивные симптомы. Этот вопрос уже обсуждался в предыдущем разделе данных Рекомендаций. При рецидиве шизофрении рекомендуется незамедлительно начинать применение нейролептиков (если это не мешает диагностическому обследованию), так как острый психоз сопровождается эмоциональным стрессом, нарушает жизнь больного и поведение его потенциально опасно для самого больного и окружающих. При первом эпизоде шизофрении для уточнения диагноза перед началом применения нейролептиков может быть полезно кратковременно понаблюдать за больным и ввести малые дозы бензодиазепинов. Если, несмотря на адекватное лечение, активные симптомы психоза сохраняются, то к нейролептикам можно добавить другие психотропные препараты. Если позитивные симптомы не устраняются медикаментозной терапией, то следует думать о возможном лечении резистентной шизофрении (см. данный раздел Рекомендаций).

Никаких конкретных рекомендаций по лечению больных с преимущественно позитивными симптомами не даётся, и читатель отсылается к разделам, касающимся стратегий лечения острого рецидива и других конкретных клинических признаков, влияющих на план лечения.

ЛЕЧЕНИЕ ВОЗБУЖДЕНИЯ

У больных шизофренией может быть возбуждение, агрессивное или неуправляемое поведение, связанное в основном с психотическими расстройствами (бред преследования, мания, галлюцинации) (Angermeyer, 2000). Агрессивное поведение бывает зачастую обусловлено факторами, связанными с окружением больного и с пребыванием в больнице (переполненные палаты, отсутствие частной жизни и длительное ожидание). Предсказать развитие агрессивного и неуправляемого поведения во время пребывания больного в клинике сложно; однако является связь агрессивного поведения с враждеб-

ностью и нарушениями мышления (Steinert, 2002). Врачи и персонал, осуществляющие лечение агрессивного больного с острым эпизодом шизофрении, должны ослабить влияние факторов, стимулирующих обострение, попытаться поддержать и успокоить больного путём разговора с ним и при первой же возможности разрядить ситуацию (Osser & Sigadel, 2001). Лекарства следует по возможности применять перорально, а не парентерально. Лечение следует начинать с минимальной эффективной дозы, которую при необходимости нужно постепенно увеличивать. Экстренное лечение возбуждения при шизофрении может включать седативные средства, а в качестве крайней меры – связывание и изоляцию. Аналогично при неэффективности или невозможности применения в таких ситуациях психотерапии и поведенческой терапии в качестве последнего средства могут применяться средства купирования нарушенного поведения (быстродействующие транквилизаторы). Целью медикаментозной терапии таких состояний является скорейшее успокоение больного и снижение риска деструктивных действий, а не лечение основного психического расстройства. Психиатры, применяющие быстродействующие транквилизаторы, должны уметь оценивать и лечить именно такие состояния; это должно включать оценку и устранение риска развития побочных эффектов лекарств (бензодиазепинов и нейролептиков), владение методами и наличие оборудования для сердечно-лёгочной реанимации, умение применять в терапевтических дозах антагонисты бензодиазепинов (флумазенил) (DGPPN, 1998; NICE, 2002; APA, 2004).

В двух РКИ обнаружено, что внутримышечное введение галоперидола (5 мг) в комбинации с лоразепамом (4 мг) обеспечивает более выраженный и быстрый клинический эффект, чем один галоперидол (Bienek et al., 1998; Garza-Trevino et al., 1989). Внутримышечная монотерапия лоразепамом или флунизепамом столь же эффективно ослабляла возбуждение и улучшала общее клиническое состояние, как монотерапия галоперидолом (Battaglia et al., 1997; Foster et al. 1997; Dorevitch et al., 1999). В одном исследовании лоразепам в небольших (2 мг) дозах эффективнее, чем 5 мг галоперидола, улучшал общее клиническое состояние больных (Foster et al., 1997). В открытом рандомизированном контролируемом исследовании мидазолам

¹ Университет Саарланда, Хомбург, Германия;

² Колумбийский университет, Нью-Йорк, США;

³ Университет Копенгагена, Дания;

⁴ Университет Сан-Пауло, Бразилия;

⁵ Университет Людвиг-Максимилиана, Мюнхен, Германия

(15 мг) оказывал более выраженное седативное действие (и соответственно лучше ослаблял возбуждение), чем внутримышечная комбинация галоперидола (5 мг) и прометазина (50 мг) (TREC, 2003).

Хотя применение АВП, которые вызывают меньше экстрапирамидных побочных эффектов, для успокоения больных представляется привлекательным, сравнительное исследование оланзапина (10 мг внутримышечно) и галоперидола (7,5 мг внутримышечно) показало сходную эффективность препаратов в отношении снижения возбуждения через 2 и 24 часа после первой инъекции (Wright et al., 2001). Оланзапин имел благоприятный спектр побочных эффектов, т. е. реже вызывал необходимость дополнительного применения бензодиазепинов и холинолитиков, для купирования дистонии и ЭПС (Altamura et al., 2003). При внутримышечном введении оланзапина и бензодиазепинов высок риск внезапной смерти больного, поэтому следует избегать их комбинированного применения. В открытом исследовании показана одинаковая эффективность ziprasидона (20–80 мг внутримышечно) и галоперидола (10–40 мг внутримышечно) у больных с острым эпизодом шизофрении в состоянии возбуждения (Swift et al., 2003), а в рандомизированном исследовании подтверждена сходная эффективность внутримышечного введения ziprasидона 40 мг и галоперидола 10 мг (Brook et al., 2000). Кроме того, в исследовании с использованием разных доз выявлено превосходство 20 мг ziprasидона над 2 мг галоперидола внутримышечно, используемых для ослабления острого возбуждения (Daniel et al., 2001). Быстрое седативное действие также может достигаться с помощью низкоактивных нейролептиков (левоমেпромазина, хлорпротиксена) или зуклопентиксолацетата (DGPPN, 1998), но в более поздних рекомендациях (например, АРА, 2004) эта стратегия уже не упоминается.

Пероральное комбинированное применение рисперидона (2 мг) и лоразепама (2 мг), если оно возможно, по-видимому, столь же эффективно, как внутримышечная комбинация галоперидола (5 мг) и лоразепама (2 мг) (Currier & Simpson, 2001).

Рекомендации

Лоразепам столь же эффективен, как обычные нейролептики, для лечения острой агрессии и психомоторного возбуждения (уровень надёжности С). Благодаря более благоприятному спектру побочных эффектов лоразепама до тех пор, пока ещё не принято решение о характере лечения (медикаментозном или немедикаментозном) и о типе нейролептика, следует назначать лоразепам в дозе 2–4 мг. Для снятия агрессии и возбуждения не рекомендуется применять диазепам и другие бензодиазепины (кроме лоразепама) и низкоактивные нейролептики, например хлорпротиксен, из-за их меньшей эффективности и худшей переносимости. Если агрессивное поведение больного явно вызвано симптомами психоза, то можно применять комбинацию лоразепама с нейролептиком (уровень надёжности С). По возможности следует применять не обычные, а атипичные парентеральные нейролептики, например оланзапин или zipрасидон, так как они лучше переносятся (уровень надёжности С). При внутримышечном введении оланзапина и бензодиазепинов существует риск внезапной смерти больного, поэтому следует избегать их комбинированного применения. Аналогично рекомендуется проявлять осторожность при комбинированном применении клозапина и бензодиазепинов (Rupprecht et al., 2004). Врачи также должны знать о влиянии на сердце, особенно при внутримышечном введении zipрасидона.

При необходимости особенно быстрого достижения седативного эффекта можно парентерально ввести галоперидол с лоразепамом. Если признаки возбужде-

ния/напряжения и тревоги редуцируются недостаточно, то можно дополнительно назначить карбамазепин, вальпроат или литий (уровень надёжности D). Такие меры, как связывание и изоляция, должны применяться только в исключительно экстренных ситуациях. Такие случаи следует тщательно документировать и в последующем объяснять больному. Во всех случаях больному должна быть предоставлена возможность высказать своё мнение и описать свои ощущения. Врач должен посещать связанного или изолированного больного так часто, как это необходимо для контроля изменений его физического и психического состояния и в соответствии с местным законодательством.

ЛЕЧЕНИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО НЕГАТИВНЫХ СИМПТОМОВ

Негативные симптомы при шизофрении делятся на первичные, соответствующие самостоятельным симптомам шизофрении, и вторичные, являющиеся последствием изменённого поведения из-за психических расстройств (например, социальная изоляция вследствие параноидных идей), ЭПС (например, индуцированная нейролептиками акатизия), депрессии (например, постпсихотическая или лекарственно-индуцированная депрессия) или действия факторов окружающей среды (например, недостаточная социальная активность вследствие госпитализации) (Carpenter et al., 1985).

АВП обладают преимуществом перед АПП при лечении негативных симптомов благодаря особенностям фармакологического действия, в частности преимущественной блокаде СТ2А-рецепторов (Moller et al., 2003). К сожалению, в большинстве исследований участвовали больные с обострением или наличием комплекса позитивных и негативных симптомов, поэтому ослабление негативных симптомов у них могло интерпретироваться как ослабление вторичных негативных симптомов. Интерпретация результатов также затрудняется сочетанием неблагоприятных побочных эффектов лекарств (ЭПС) и симптомов депрессии. Кроме того, в большинстве случаев дозы препаратов сравнения – АПП были ретроспективно расценены как слишком высокие и вызывающие высокую частоту ЭПС. Даже при более сложных статистических анализах результаты следует интерпретировать с осторожностью (Moller et al., 1995). С другой стороны, в перекрёстных анализах данных эффективность атипичных нейролептиков для лечения негативных симптомов может недооцениваться из-за методологических недостатков, присущих таким анализам (Moller et al., 2003).

Эффективность антипсихотиков первого поколения

В большинстве исследований при применении АПП наблюдалось ослабление негативных симптомов, но исследования были направлены в основном на оценку позитивных симптомов (Dixon et al., 1995). Имеются данные об эффективности АПП по сравнению с плацебо для лечения негативных симптомов (Davis et al., 1989). Но даже если данные о негативных симптомах приводятся, между первичными и вторичными негативными симптомами различия не делается. Сравнение с АВП (см. ниже) выявило тенденцию к преимуществу малых доз последних для эффективного лечения негативных симптомов. Исследований с участием больных с преимущественно негативными симптомами не проводилось.

Эффективность нейролептиков второго поколения

В краткосрочных РКИ амисульприд в дозах до 800 мг/сут ослаблял негативные симптомы эффективнее, чем галоперидол (20 мг/сут) (Moller et al., 1997), и столь же эффективно, как рисперидон (Peuskens et al., 1999). В годичном рандомизированном исследовании

с двойным слепым контролем и гибким подбором доз амисульприд отчётливее уменьшал негативные симптомы, чем галоперидол (Colonna et al., 2000). В долгосрочном рандомизированном исследовании с двойным слепым контролем после года применения амисульприда (6 разных доз) у больных преимущественно с негативными симптомами наблюдалась недостоверно более выраженная редукция негативных симптомов, чем при использовании галоперидола (Speller et al., 1997). В двух РКИ показано, что амисульприд эффективнее, чем плацебо, редуцирует негативные симптомы при применении в дозах 100–300 мг/сут в течение 6 недель (Boyer et al., 1995) или 100 мг/сут в течение 6 месяцев (Loo et al., 1997). Кроме того, в двух РКИ амисульприд превосходил плацебо по степени воздействия на негативные симптомы в подгруппах больных с преобладанием хронических негативных симптомов (Palliere-Martinot et al., 1995; Danion et al., 1999). В перекрёстных анализах (Leucht et al., 1999, 2002; Leucht, 2004) амисульприд, оланзапин и рисперидон превосходили АПП при лечении негативных симптомов у больных с острой фазой шизофрении. В трёх небольших РКИ, в которых сравнивались эффекты амисульприда и АПП у больных с преимущественно негативными симптомами (Pichot & Boyer, 1989; Saletu et al., 1994; Speller et al., 1997), обнаружена лишь недостоверная тенденция к более высокой эффективности амисульприда. Тем не менее амисульприд является единственным АВП, который активно изучался в этой подгруппе больных, и имеются данные, в основном полученные в исследованиях с плацебо-контролем, об эффективности амисульприда в дозах 50–300 мг/сут для лечения негативных симптомов (Leucht, 2004) (уровень надёжности А).

В четырехнедельном РКИ арипипразол в дозе 15 мг/сут, но не 30 мг/сут, и галоперидол 10 мг/сут уменьшали выраженность негативных симптомов эффективнее, чем плацебо (Kane et al., 2002). В другом краткосрочном РКИ арипипразол в дозах 20 и 30 мг/сут редуцировал негативные симптомы столь же эффективно, как рисперидон (6 мг/сут) (Potkin et al., 2003). В РКИ с плацебо-контролем показано превосходство арипипразола по степени воздействия на негативную симптоматику в течение 6 месяцев (Piggot et al., 2003). Объединённые результаты двух 52-недельных РКИ, в которых сравнивались эффекты арипипразола 30 мг/сут и галоперидола 10 мг/сут, свидетельствуют о более высокой эффективности арипипразола для лечения негативных расстройств (Kasper et al., 2003). Хотя имеются данные об эффективности арипипразола для лечения негативных симптомов (уровень надёжности А), чётких данных об эффектах именно этого препарата у больных с преимущественно негативными расстройствами нет.

Клозапин был более эффективен для лечения больных с резистентными, преобладающими в клинической картине негативными расстройствами в открытых несравнительных исследованиях (Meltzer et al., 1989; Meltzer, 1992; Lindenmayer et al., 1994) и в исследовании с двойным слепым контролем по сравнению с хлорпромазином (Kane et al., 1988). В другом небольшом РКИ с двойным слепым контролем не выявлено различия по степени влияния на негативные симптомы при применении клозапина и галоперидола (Breier et al., 1994). В упомянутом выше сравнительном РКИ с двойным слепым контролем клозапин (целевая доза 50 мг/сут) по сравнению с галоперидолом (целевая доза 20 мг/сут) статистически достоверно сильнее ослаблял негативные симптомы у больных, недостаточно чувствительных к предыдущей терапии, но это различие имело небольшое клиническое значение (Volavka et al., 2002). Хотя в одном перекрёстном анализе данных выявлено слабое, но досто-

верное превосходство клозапина перед АПП при лечении негативных симптомов (Wahlbeck et al., 2004), в другом аналогичном анализе не обнаружено такого преимущества клозапина для больных с резистентными симптомами (Chakos et al., 2001). Хотя имеются данные об эффективности клозапина для лечения негативных симптомов (уровень надёжности А), опыт применения препарата у больных с преимущественно негативными симптомами очень мал.

В РКИ оланзапин более эффективно уменьшал выраженность негативных симптомов при острой фазе шизофрении, чем плацебо и галоперидол (Beasley et al., 1996a, b, 1997; Tollefson et al., 1997). Однако в долгосрочном исследовании преимущество оланзапина над галоперидолом после 24 недель лечения становилось статистически недостоверным (Hamilton et al., 1998). Многофакторный анализ результатов этих исследований показал, что уменьшение выраженности негативных расстройств невозможно объяснить изменением других факторов (позитивных симптомов, депрессии, ЭПС) (Tollefson et al., 1997). Хотя в одном краткосрочном рандомизированном исследовании с двойным слепым контролем выявлено превосходство оланзапина (средняя доза 17,2 мг/сут) над рисперидоном (средняя доза 7,2 мг/сут) по показателю редукции негативных симптомов (Tran et al., 1997), в другом РКИ (средние дозы оланзапина и рисперидона соответственно 12,4 мг/сут и 4,8 мг/сут) эти данные не подтверждены, возможно, из-за того, что меньшие дозы рисперидона реже вызывали ЭПС (Conley & Mahmoud, 2001). Несмотря на то что имеются данные об эффективности оланзапина для лечения негативных симптомов (уровень надёжности А), чётких данных об эффективности препарата у больных с преимущественно негативными симптомами нет.

Кветиапин уменьшал выраженность негативных расстройств при острой фазе шизофрении эффективнее, чем плацебо, в одном РКИ только при высокой дозе (750 мг/сут) (Small et al., 1977) и ещё в одном исследовании – в диапазоне доз 75–750 мг/сут, причём в последнем случае результат был наилучшим при дозе 300 мг/сут (Arvanitis et al., 1997). В последней работе не обнаружено существенного отличия от галоперидола (12 мг/сут), а при сравнении с хлорпромазином (750 мг/сут) выявлена тенденция к более высокой эффективности кветиапина (Peuskens & Link, 1997). В целом, имеются данные об одинаковой эффективности, а не о преимуществе кветиапина перед АПП (Cheer & Wagstaff, 2004) по показателю редукции негативных симптомов (уровень надёжности А).

Рисперидон по сравнению с галоперидолом и плацебо значительно эффективнее, чем плацебо, редуцировал негативные симптомы только при дозе 6 мг/сут (Peuskens et al., 1997). Повторный многофакторный анализ результатов этого исследования показал прямое действие препарата на негативные симптомы (Moller, 2003). У больных с особенно резистентной шизофренией рисперидон уменьшал степень выраженности негативных расстройств так же, как клозапин и перфеназин (Moller, 2003). В рандомизированных исследованиях с двойным слепым контролем получены сходные данные о меньшей эффективности рисперидона по сравнению с оланзапином (Tran et al., 1997; Conley & Mahmoud, 2001). В исследовании поддерживающей терапии показано преимущество рисперидона перед галоперидолом по показателю редукции негативных симптомов (Csernansky et al., 2002). Перекрёстный анализ объединённых результатов 6 РКИ с двойным слепым контролем, в которых сравнивался рисперидон и АПП, выявил значительно более выраженное редуцирование негативных симптомов при применении рисперидона (Carman et al., 1995). Имеются данные об эффективности риспери-

дона для лечения негативных симптомов (уровень надёжности А) и немногочисленные данные о применении препарата у больных с преимущественно негативными симптомами (уровень надёжности С).

В ранних РКИ превосходство зотепина перед АПП при лечении негативных расстройств было непостоянным (Moller, 2003), но в более поздних РКИ с двойным слепым контролем продемонстрировано значительное преимущество зотепина перед галоперидолом (Petit et al., 1996) и хлорпромазином (Cooper et al., 2000a). В исследовании с плацебо-контролем не выявлено эффекта зотепина у больных с преимущественно негативными симптомами (Moller et al., 2004). РКИ с двойным слепым плацебо-контролем, проведённое для изучения профилактики рецидива, не выявило существенного различия в степени изменения негативных симптомов при сроке лечения 26 недель (Cooper et al., 2000b). Имеются данные об эффективности зотепина для лечения негативных симптомов (уровень надёжности А), но данные о применении препарата у больных с преимущественно негативными симптомами отсутствуют.

Эффективность антидепрессантов

В дополнение к атипичным нейролептикам у больных с преимущественно негативными симптомами применяются антидепрессанты (АРА, 2004). Значение такой стратегии остаётся неясной, так как проведённые исследования (в большинстве из них применялись СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) дали противоречивые результаты и часто не соответствуют стандартам качества (Moller, 2004a). Ранние РКИ показали, что добавление имипрамина к длительнодействующим АПП может усиливать влияние последних на негативные симптомы у находящихся в стабильном состоянии амбулаторных больных (Siris et al., 1991), а добавление дезипрамина или амитриптилина в схему лечения больных с острой декомпенсацией сопровождается ухудшением действия нейролептиков без ослабления депрессии (Kramer et al., 1989). В исследовании с двойным слепым контролем и сменой лечения применение мапротилина не оказывало какого-либо действия (Waehrens & Gerlach, 1980).

Из 6 исследований влияния СИОЗС на негативные симптомы с плацебо-контролем в одном обнаружено некоторое преимущество добавления флуоксетина 20 мг/сут к длительнодействующему инъекционному нейролептику (Goff et al., 1995), ещё в одном выявлено значительное усиление влияния на негативные симптомы (Spina et al., 1994), а в 4 не найдено преимущества СИОЗС перед плацебо при добавлении флуоксетина/плацебо к клозапину (Buchanan et al., 1996) или при добавлении флуоксетина (Arango et al., 2000), циталопрама (Salokangas et al., 1996) или сертралина (Lee et al., 1998) к нейролептику первого поколения. В 4 контролируемых исследованиях при добавлении флувоксамина (100 мг/сут) получен положительный результат (Silver & Nassar, 1992; Silver & Shmugliakov, 1998; Silver et al., 2000, 2003), а преимущества добавления мапротилина к нейролептикам не обнаружено (Silver & Shmugliakov, 1998). В исследовании с двойным слепым плацебо-контролем добавление миртазапина усиливало влияние на негативные симптомы после 6 недель лечения (Berk et al., 2001). Наоборот, ребоксетин (8 мг/сут) не влиял на негативные симптомы в исследовании с двойным слепым плацебо-контролем (Schutz & Berk, 2001). В исследовании с плацебо-контролем добавление селегилина не имело преимуществ перед плацебо (Jungemann et al., 1999). В целом, имеющиеся данные об эффективности антидепрессантов в отношении негативных симптомов шизофрении очень немногочисленны (уровень надёжности С), особенно с учётом того, что в ряде случаев сложно отличить ослабление

симптомов депрессии и негативных симптомов. Поскольку в большинстве исследований антидепрессанты добавляли к АПП, не исключено, что для АВП результаты могут быть другими, хотя такая вероятность и представляется небольшой (АРА, 2004). Добавление трициклических антидепрессантов (ТЦА) в схему лечения больных в острой фазе шизофрении может усилить симптомы психоза.

Эффективность других лекарств

В ранних работах добавление лития к нейролептикам специфично уменьшало выраженность негативных расстройств (Small et al., 1975; Growe et al., 1979), но в последующих исследованиях и в перекрёстных анализах эти данные не подтверждены (Leucht et al., 2004). Имеются некоторые данные об эффективности добавления глутаматергических препаратов, например D-циклосерина (Moller, 2003; АРА, 2004), а также применения комбинации d-серина с АПП или рисперидоном для лечения негативных симптомов (Tsai et al., 1998). Чётких данных об эффективности добавления эстрогена или средств улучшения памяти нет, но предварительные исследования дали многообещающие результаты (Moller, 2003). Другие стратегии лечения описаны ниже (см. раздел Резистентная шизофрения).

Рекомендации

Для лечения негативных симптомов следует предпочесть АВП (уровень надёжности А). Среди атипичных нейролептиков амисульприд, по-видимому, имеет преимущество, и этот нейролептик – единственный, который изучался в нескольких исследованиях с участием данной категории на специальной популяции больных шизофренией (уровень надёжности А). Клозапин может иметь преимущество перед другими нейролептиками при лечении негативных симптомов у больных с резистентной шизофренией (уровень надёжности В). При недостаточном эффекте может быть полезно дополнительное применение СИОЗС (уровень надёжности В) и, возможно, миртазапина (уровень надёжности С). Следует тщательно оценить лекарственное взаимодействие с СИОЗС. В качестве экспериментального подхода можно обсудить дополнительное применение глутаматергических препаратов и эстрогена.

ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ПОЗНАВАТЕЛЬНОЙ (КОГНИТИВНОЙ) СФЕРЫ

Нарушение познавательной сферы является важным расстройством при шизофрении. Состояние познавательной функции коррелирует с общим исходом шизофрении и нарушением других функций, и изменение этой функции обуславливает значительный разброс показателей функционального состояния (Green, 1996). АВП оказывают более благоприятное действие на познавательную сферу, чем АПП, но во многих исследованиях методики оценки имели недостатки (Harvey & Keefe, 2001).

Эффективность нейролептиков первого и второго поколений

В обзорах и в большинстве исследований продемонстрировано, что АПП не оказывают или оказывают минимальное благоприятное влияние на познавательную сферу (Cassens et al., 1990; Sharma, 1999), а в чрезмерно больших дозах, вызывающих ЭПС, или в комбинации с холинолитиками могут ухудшать эту функцию. В перекрёстном анализе результатов 20 исследований (11 исследований со сменой лечения, 4 открытых сравнительных рандомизированных исследования и 5 рандомизированных исследований с двойным слепым контролем) обнаружено, что АВП по сравнению с АПП сильнее улучшают важные аспекты познавательной

функции (Harvey & Keefe, 2001) (уровень надёжности А). В отношении некоторых показателей это подтверждено в рандомизированном исследовании с двойным слепым контролем, в котором сравнивались эффекты оланзапина, рисперидона, клозапина и галоперидола у больных, недостаточно чувствительных к обычным нейролептикам (Bilder et al., 2002). Систематический обзор литературы выявил более благоприятное влияние АВП (клозапина, рисперидона, оланзапина, кветиапина и зотепина) на познавательную сферу по сравнению с АПП, хотя в некоторых исследованиях получены противоречивые результаты и имеется ряд методологических ограничений (Weiss et al., 2002). Кроме того, в рандомизированном исследовании с двойным слепым контролем применение оланзапина или zipрасидона улучшало познавательные функции у больных в острой фазе шизофрении так же, как предыдущая терапия этих больных галоперидолом или рисперидоном (Harvey et al., 2004).

В отличие от этих результатов, в рандомизированном исследовании с двойным слепым контролем рисперидон (6 мг/сут) не имел преимущества перед малой дозой галоперидола (5 мг/сут) по показателю улучшения когнитивного функционирования при сроке лечения более двух лет (Green et al., 2002). В рандомизированном исследовании с двойным слепым контролем оланзапин в средней дозе 9,6 мг/сут имел лишь небольшое преимущество перед малой дозой галоперидола (в среднем 4,6 мг/сут) по показателю улучшения познавательной функции у больных с первым эпизодом психоза (Keefe et al., 2004).

Рекомендации

АВП имеют, по крайней мере, небольшое преимущество перед АПП по показателю влияния на познавательную сферу у больных шизофренией (уровень надёжности А), хотя в некоторых исследованиях получены противоречивые результаты. Перед переводом больных на АВП для улучшения познавательной функции следует учесть такие факторы, как сопутствующая терапия, ранее проводившееся лечение и доза АПП.

ЛЕЧЕНИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО КАТАТОНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ

Примерно 10 % больных, госпитализируемых в психиатрические больницы, имеют выраженные кататонические симптомы (Blumer, 1997). Хотя кататонический тип шизофрении диагностируется примерно в 5 % случаев первого эпизода шизофрении (Jablensky et al., 1992), злокачественная кататония встречается исключительно редко. В некоторых случаях бывает невозможно различить кататонию и злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), и эту ситуацию называют кататонической дилеммой (Lausberg & Hellweg, 1998).

Эффективность антипсихотиков первого поколения

Нейролептики, особенно АПП, малоэффективны для лечения кататонии (Zemlan et al., 1986; Hawkins et al., 1995) (уровень надёжности С). Больные, имеющие кататонические симптомы в настоящем или в прошлом, особенно предрасположены к ЗНС (Lausberg & Hellweg, 1998). Поэтому нейролептики, обладающие преимущественным действием к D₂-рецепторам, могут быть неэффективны для лечения кататонии и даже могут усиливать эти симптомы (Blumer, 1997).

Эффективность антипсихотиков второго поколения

Некоторые описания клинических случаев позволяют предположить, что АВП могут быть более эффективны для лечения кататонических симптомов, чем АПП (амисульприд – French & Eastwood, 2003; клозапин – Lausberg & Hellweg, 1998; Gaszner & Makkos,

2004; оланзапин – Martenyi et al., 2001; рисперидон – Poyurovsky et al., 1997; Kopala & Caudle, 1998; Hesslinger et al., 2001; Valevski et al., 2001; зотепин – Narada et al., 1991) (уровень надёжности D).

Другие препараты

Бензодиазепины эффективны при острых кататонических реакциях (Rosebush et al., 1990; Ungvari et al., 1994; Bush et al., 1996; Lee et al., 2000) и оказывают благоприятное действие при их добавлении к нейролептикам при хронической кататонии (Ungvari et al., 1999) (уровень надёжности С).

При выраженных кататонических симптомах особо благоприятное действие оказывает ЭСТ; однако данные об этом ограничены больными с расстройствами настроения и получены в основном в описаниях клинических случаев и серий случаев и в открытых проспективных исследованиях (Bush et al., 1996; Petrides et al., 1997; Suzuki et al., 2003) (уровень надёжности С). В описаниях клинических случаев и серий случаев ЭСТ была столь же эффективна, как применение лоразепама (ослабление соответственно в 85 и 79 % случаев) и могла оказывать положительное действие при злокачественной кататонии (Hawkins et al., 1995). Результаты описанных выше исследований подтверждают клиническое впечатление о благоприятном действии ЭСТ на больных с кататонической шизофренией, нечувствительных к лоразепаму (APA, 2004) (уровень надёжности D).

Рекомендации

Бензодиазепины, например лоразепам, являются безопасными и эффективными средствами первой линии терапии кататонии (уровень надёжности С). Следует рассмотреть возможность проведения ЭСТ при необходимости быстрого снятия симптомов (например, при злокачественной кататонии) и при неэффективности лоразепама (уровень надёжности С). При назначении нейролептиков больным с кататонией следует предпочесть АВП, например клозапин, благодаря меньшему риску развития злокачественного нейролептического синдрома и предполагаемой более высокой эффективности этого препарата (уровень надёжности D).

РЕЗИСТЕНТНАЯ ШИЗОФРЕНИЯ

В зависимости от критериев эффективности лечения у 10–30 % больных антипсихотики неэффективны или слабо эффективны, и ещё у 30 % больных наблюдается частичный эффект, т. е. ослабление симптомов психоза при сохранении галлюцинаций или бреда (Brenner et al., 1990; Essock et al., 1996a). Даже если позитивные симптомы на фоне применения нейролептиков угасают, часто сохраняются другие симптомы, например негативные, или нарушение познавательной функции. Резистентность к лечению часто обуславливает необходимость длительной госпитализации. Однако она может потребоваться и при менее выраженных симптомах психоза, поэтому не является надёжным показателем слабой чувствительности к нейролептикам. При использовании распространённых критериев эффективности лечения, включая функциональный уровень, частота шизофрении, резистентной к АВП, составляет 55–65 %, и эта цифра может быть ещё выше при учёте нарушений познавательной функции и качества жизни (Hegasson, 1990; Hegarty et al., 1994). Лечение может быть частично или полностью безуспешно по разным причинам. Больной может получать неоптимальные дозы нейролептиков из-за недостаточной назначенной дозы или из-за схемы приёма препаратов, либо сам нейролептик может быть малоэффективен либо вообще неэффективен (APA, 2004). Резистентность

также может быть обусловлена злоупотреблением психоактивными веществами. Резистентность шизофрении может быть связана с нейробиологическими факторами (например, нарушением морфологии мозга) или факторами окружающей среды (неблагоприятная обстановка в семье, сильные эмоции). Обследование больных с резистентной шизофренией должно включать исследование сохраняющихся позитивных расстройств, нарушение познавательных функций, странных форм поведения, рецидивов аффективных симптомов и суицидального поведения, нарушения речи и социальных функций, качества жизни. При подозрении на резистентность следует чётко определить симптомы, которые следует устранить. Согласно новым критериям шизофрения считается резистентной при недостаточном или полном отсутствии редукции симптомов-мишеней, несмотря на применение, по крайней мере, двух нейролептиков, один из которых должен быть атипичным, в рекомендуемых дозах в течение, по крайней мере, 6–8 недель (NICE, 2002; APA, 2004). Следует обеспечить контроль за соблюдением больными схемы назначенного лечения, при необходимости – путём проверки концентрации препаратов в крови.

Эффективность антипсихотиков первого поколения

Имеется ограниченное количество данных об эффективности АПП при резистентной шизофрении. В обзоре более 100 исследований, в которых сравнивались два и больше АПП, обнаружено только одно исследование, показавшее более высокую эффективность одного АПП по сравнению с другим (Janicak et al., 1993). В результате все АПП были расценены как взаимозаменяемые по показателю эффективности при этом состоянии (Conley & Buchanan, 1997). В наиболее контролируемых исследованиях резистентной шизофрении, в которых при отсутствии эффекта АПП меняли один или два раза, частота клинического эффекта не превышала 5 % (Kane et al., 1988) или 3–7 % (Kinson et al., 1993). Поэтому основным фактором, влияющим на выбор препарата, является спектр побочных эффектов, схема дозировки или пути введения (Conley & Buchanan, 1997). Исходя из нейробиологических соображений, данные о блокаде 80–90 % D₂-рецепторов при дозе нейролептиков, эквивалентной 400 мг хлорпромазина (Farde et al., 1992), и клинические впечатления, полученные в исследованиях по лечению острой стадии шизофрении (Baldessarini et al., 1988; Bollini et al., 1994; Dixon et al., 1995), позволяют предположить, что более высокие дозы АПП не оказывают более выраженного терапевтического действия при резистентной шизофрении, но повышают частоту и тяжесть ЭПС (Kane, 1994; Moller, 1996).

Эффективность антипсихотиков второго поколения

Мета-анализ результатов 12 РКИ, в которых сравнивалась эффективность и переносимость АПП и АВП при резистентной шизофрении, показал преимущество клозапина по показателям улучшения общего психического состояния, частоты клинического эффекта, ЭПС и соблюдения назначенного лечения и преимущество оланзапина по показателям частоты клинического эффекта и соблюдения назначенного лечения (Chakos et al., 2001).

Эффективность клозапина при резистентной шизофрении обнаружена при мета-анализе данных по критериям кохрановского общества (Wahlbeck et al., 1999) и при ещё одном мета-анализе результатов 10 РКИ, в которых сравнивались эффекты клозапина и других нейролептиков (NICE, 2002). В последнем обзоре рассматривались 6 рандомизированных исследований с двойным слепым контролем, в которых у больных с ре-

зистентной шизофренией обнаружено преимущество применения клозапина в дозах 176–600 мг/сут в течение 6–52 недель по показателям улучшения общего психического состояния и общей частоты клинического эффекта по сравнению с применением хлорпромазина (средняя доза примерно 1200 мг/сут) и галоперидола (16–28 мг/сут) (Kane et al., 1988, 2001; Kumra et al., 1996; Hong et al., 1997; Buchanan et al., 1998; Rosenheck et al., 1997). Кроме того, в открытом рандомизированном контролируемом долгосрочном (два года) исследовании получена более высокая общая частота клинического эффекта при применении клозапина (средняя доза 496 мг/сут), чем при применении стандартных АПП (средняя доза эквивалентна 1386 мг/сут хлорпромазина) (Essock et al., 1996b). В другом систематическом обзоре эффективности применения клозапина при резистентной шизофрении, в который были включены 18 проспективных контролируемых клинических исследований, в т. ч. 15 с двойным слепым контролем, 23 проспективных феноменологических исследования и 9 ретроспективных феноменологических исследований, частота положительного эффекта в проспективных исследованиях составила 36 %, в ретроспективных – 54 %, а доля больных, не учтённых в анализе в этих исследованиях, составляла соответственно 33 и 20 % (Brambilla et al., 2002). В результате в этом обзоре сделан вывод об эффективности и хорошей общей переносимости клозапина при лечении резистентной шизофрении в условиях клинической практики. В других исследованиях дополнительно показана высокая эффективность клозапина по показателям соблюдения режима назначенного лечения, качества жизни и участия в программах психосоциальной терапии (Lieberman et al., 1994; Alvarez et al., 1997; Ciaparelli et al., 2003). Срок до наступления эффекта при применении клозапина колебался от 4 до 8 недель (Conley et al., 1997; Rosenheck et al., 1999), а в других исследованиях эффект сохранялся в течение 6–12 месяцев (Spina et al., 2000). В заключение следует добавить, что имеются хорошие научные основания для рекомендации применения клозапина в лечении резистентной шизофрении (уровень надёжности В).

Достоверно более выраженное улучшение общего психического состояния при применении рисперидона (6 мг/кг) по сравнению с галоперидолом (15 мг/сут) наблюдалось только в первые 4 недели 8-недельного РКИ (Wirshing et al., 1999). Фактором прогноза эффективности рисперидона были преимущественно позитивные симптомы и наличие ЭПС при начале исследования. В 12-недельном исследовании с участием больных с обострением резистентной шизофрении рисперидон (6 мг/сут) более отчётливо редуцировал негативные симптомы и улучшал общее психическое состояние, чем галоперидол 20 мг/кг (Zhang et al., 2001). Кроме того, при применении рисперидона по сравнению с галоперидолом у больных заметнее улучшалась вербальная память (Green et al., 1997) и восприятие эмоций (распознавание выражения лица) (Kee et al., 1998). В 14-недельном РКИ с двойным слепым контролем, в котором сравнивались эффекты рисперидона (средняя доза 11,6 мг/сут), клозапина (средняя доза 527 мг/сут), оланзапина (средняя доза 30,4 мг/сут) и галоперидола (средняя доза 25,7 мг/сут), три АПП имели преимущество по показателю улучшения общего психического состояния (общее количество баллов по шкале PANSS), но с учётом частоты ЭПС это преимущество сохранялось только для клозапина и оланзапина (Volavka et al., 2002). При сравнении рисперидона (3–10 мг/сут) и клозапина (150–400 мг/сут) в одном РКИ обнаружено сходное ослабление симптомов психоза и сходная частота ЭПС (Bondolfi et al., 1999), а в двух других выявлено преимущество клозапина по показателям улучшения общего психического состояния и

уменьшения выраженности позитивных и негативных симптомов (при средних дозах рисперидона и клозапина соответственно 5,9 и 404 мг/сут) (Breier et al., 1999), а также по показателям общей оценки лечения, улучшения общего психического состояния и редукции позитивных симптомов (при средних дозах рисперидона и клозапина соответственно 9,0 и 642 мг/сут) (Azorin et al., 2001). В открытых проспективных исследованиях перевод больных, нечувствительных к рисперидону, на клозапин улучшал состояние в 40–80 % случаев, а перевод больных, нечувствительных к клозапину, на рисперидон – всего в 0–15 % случаев (Cavallaro et al., 1995; Still et al., 1996) либо наблюдалась сходная эффективность этих препаратов (Daniel et al., 1996; Konrad et al., 2000). Из этих исследований сделан вывод о возможном благоприятном эффекте перевода больных с рисперидона на клозапин по показателю частоты продолжительного клинического эффекта. Кроме того, более высокая эффективность клозапина показана в открытых сравнительных исследованиях (Flynn et al., 1998; Lindenmayer et al., 1998; Wahlbeck et al., 2002). Имеются данные о превосходстве рисперидона перед галоперидолом, но он может уступать клозапину при лечении резистентной шизофрении (уровень надёжности B).

В мета-анализе результатов двух РКИ, в которых сравнивались эффекты оланзапина и АПП при резистентной шизофрении, частота клинического эффекта при применении оланзапина была примерно в 1,7 раза выше (Chakos et al., 2001). При этом у больных, получавших оланзапин, реже развивались ЭПС. В 8-недельном РКИ обнаружено лишь небольшое превосходство оланзапина (25 мг/сут) перед хлорпромазином (1200 мг/сут) по показателю частоты клинического эффекта (соответственно 7 и 0 %) (Conley et al., 1998). Анализ результатов РКИ, относящихся к больным резистентной шизофренией, показал более высокую частоту клинического эффекта при применении оланзапина (47 %; средняя доза 11,1 мг/сут) по сравнению с галоперидолом (35 %; средняя доза 10,0 мг/сут) (Breier & Hamilton, 1999). В этом исследовании у больных, получавших оланзапин, отмечено более выраженное уменьшение позитивных, негативных симптомов и симптомов депрессии и улучшение общего психического состояния. Как указывалось выше, оланзапин по сравнению с галоперидолом заметнее улучшал общее психическое состояние и уменьшал негативные симптомы, и на этот результат не влияло развитие ЭПС (Volavka et al., 2002). Тем не менее в этом рандомизированном исследовании с двойным слепым контролем клинические эффекты атипичных нейролептиков (клозапина, оланзапина, рисперидона) лишь слабо отличались от эффектов галоперидола. В другом РКИ оланзапин (средняя доза 20,5 мг/сут) так же улучшал общее психическое состояние, как клозапин (средняя доза 304 мг/сут), но оланзапин вызывал меньше побочных эффектов (Tollefson et al., 2001). В проспективных исследованиях перевод больных с клозапина на оланзапин (5–25 мг/сут) обеспечивал клинический эффект более чем у 40 % больных (Henderson et al., 1998; Dossenhach et al., 2000), причём в последнем исследовании максимальная редукция симптомов психоза наблюдалась через 3–6 недель лечения. Другие исследования со сменой лечения (в основном перевод с рисперидона), проведённые в реальных клинических условиях, дали сходные результаты (Lindenmayer et al., 2001, 2002; Rodriguez-Perez et al., 2002; Chiu et al., 2003; Karagianis et al., 2003). Имеются данные о превосходстве оланзапина перед галоперидолом и хлорпромазином, а также ограниченное количество данных о сходной эффективности оланзапина и клозапина при лечении резистентной шизофрении (уровень надёжности B).

В 12-недельном РКИ у больных с частичным эффектом флуфеназина (20 мг/сут) частота положительного эффекта после перевода на кветиапин (600 мг/сут) была значительно выше, чем после перевода на галоперидол (20 мг/сут) (соответственно 52 и 38 %) (Emsley et al., 2000). У больных, ранее получавших галоперидол, оланзапин или рисперидон, после перевода на кветиапин (средняя доза 505 мг/сут) частота клинического эффекта составила 69 % (De Nayer et al., 2003).

В рандомизированном исследовании с двойным слепым контролем применение арипипразола (средняя доза 28,8 мг/сут) и перфеназина (средняя доза 39,1 мг/сут) вызывало одинаковую частоту клинического эффекта у больных, соответствующих последним критериям резистентной шизофрении (безуспешное применение одного АВП и рисперидона или оланзапина) (Ebrecht et al., 2004). Оба препарата значительно улучшали общее психическое состояние больных. В открытом исследовании перевод больных с хроническими психотическими проявлениями на арипипразол (30 мг/сут) редуцировал позитивные и негативные симптомы, улучшал общее психическое состояние и оценку лечения (Casey et al., 2003).

Перевод на зипрасидон (средняя доза 91 мг/сут) амбулаторных пациентов с хроническими психотическими расстройствами, ранее получавших обычные нейролептики, оланзапин или рисперидон, приводил к уменьшению выраженности симптомов и хорошо переносился (Weiden et al., 2003).

В шестинедельном РКИ с двойным слепым контролем, в котором сравнивались эффекты зотепина (150–450 мг/сут) и клозапина (150–450 мг/сут), показано одинаковое ослабление позитивных и негативных симптомов и некоторых показателей познавательной функции (Meyer-Lindenberg et al., 1997). В двух открытых исследованиях обнаружено умеренное улучшение общего психического состояния после года применения зотепина (50–500 мг/сут), а частота положительного эффекта (уменьшение общего количества баллов по шкале BPRS, по крайней мере, на 20 %) в первые 12 недель составила почти 80 % (Harada et al., 1992).

Имеются очень ограниченные данные об эффективности арипипразола, кветиапина, зипрасидона и зотепина для лечения резистентной шизофрении (уровень надёжности D).

Общие рекомендации

Первым шагом в лечении резистентной шизофрении является подтверждение достаточности дозы и длительности приёма нейролептиков, а также соблюдение больными режима лечения. Следует рассмотреть и другие причины отсутствия эффекта, например сопутствующую терапию, неблагоприятные лекарственные взаимодействия и злоупотребление психоактивными веществами, соматические заболевания, плохое социальное окружение и недостаточную поддержку (DGPPN, 1998; NICE, 2002; McGorry et al., 2003; APA, 2004). При назначении малых доз АВП необходимо учесть массу тела больного для коррекции дозы (Kane et al., 2003a). Наличие некоторого периода между началом лечения и появлением клинического эффекта затрудняет определение эффективности препарата; симптомы иногда продолжают ослабляться в течение 6 месяцев. При наличии частичного эффекта эксперты сходятся во мнении о необходимости продления срока лечения до 4–10 недель для первого назначенного нейролептика и примерно до 5–11 недель для второго назначенного нейролептика (Kane et al., 2003a). Следует определить симптомы-мишени. Если эти симптомы не чувствительны к обычным нейролептикам, то следует назначить АВП; исходя из имеющихся данных для первой линии терапии следует рассмотреть оланзапин или рисперидон (NICE, 2002) (уровень

надёжности В). У больных с чётко установленной резистентной шизофренией (получавших, по крайней мере, один АВП) средством выбора должен быть клозапин благодаря его высокой эффективности при таких состояниях (уровень надёжности В) (DGPPN, 1998; NICE, 2002; APA, 2004). В случае несоблюдения больными назначенного режима терапии необходимо приложить все усилия для убеждения в необходимости соблюдать лечебные рекомендации, включая психотерапию и психосоциальную терапию, обучение соблюдению режима и схемы лечения, психообразование, психологический тренинг и работу с членами семьи. При недостаточном соблюдении режима лечения можно рассмотреть возможность применения препаратов длительного действия, но и в этой ситуации клозапин может быть предпочтителен благодаря улучшению общего психического состояния больного и уменьшению необходимости контроля (McGorry et al., 2003). Параллельно с применением клозапина следует предложить больному когнитивную поведенческую терапию, повышающую уровень социального функционирования, качество жизни и уменьшающую выраженность позитивных и негативных симптомов (см. раздел Психотерапия) (уровень надёжности С). Если не считать клозапина, то другие возможности лечения больных с тяжёлыми остаточными симптомами ограничены даже после оптимизации монотерапии нейролептиками. По этой причине больным предлагают различные средства усиления эффекта и комбинированную терапию, несмотря на ограниченность или отсутствие данных в поддержку таких подходов. Средства усиления эффекта и комбинированная терапия рассматриваются ниже. Эксперты сходятся во мнении о том, что перед переводом больного на другой нейролептик нужно попытаться увеличить дозу применяемого нейролептика, если только этому не препятствуют побочные эффекты (Kane et al., 2003).

СТРАТЕГИИ СМЕНЫ ПРЕПАРАТА

Существуют три основные стратегии перевода больных с одного нейролептика на другой:

- 1) перекрёстное титрование доз (одновременное постепенное снижение дозы одного препарата и повышение дозы другого);
- 2) перекрывание и снижение дозы (продолжение применения первого препарата в прежней дозе с одновременным повышением дозы второго препарата до целевого уровня, затем снижение дозы первого препарата);
- 3) резкая смена препарата.

В некоторых исследованиях проводилось сравнение этих стратегий, особенно первых двух, и не обнаружено различия их эффективности и переносимости (Kane et al., 2003a). В большинстве рекомендаций предпочтение отдаётся перекрёстному титрованию доз, кроме случая перевода на клозапин (APA, 2004). В этом случае перед началом приёма клозапина предыдущий препарат следует постепенно отменить совсем во избежание гематологических побочных эффектов. Однако многие эксперты и в этом случае предпочитают перекрёстное титрование доз, что, вероятно, отражает необходимость относительно медленного повышения дозы клозапина (Kane et al., 2003a).

Перевод на клозапин

Как обсуждалось выше, в большом количестве исследований всегда обнаруживалось превосходство клозапина перед обычными нейролептиками при лечении резистентной шизофрении (уровень надёжности В). В этом случае невозможно дать какие-либо общие рекомендации относительно доз: хотя средняя доза кло-

запина в исследованиях составляла 400–500 мг/сут, некоторые больные хорошо реагировали уже на дозы 100–200 мг/сут, а для некоторых требовались дозы до 900 мг/сут. Исходя из клинической практики можно установить целевую дозу 400 мг/сут. При отсутствии эффекта после 4–6 недель лечения (при достаточной концентрации клозапина в крови) дозу можно увеличить до 900 мг/сут с тщательным контролем неблагоприятных побочных эффектов (уровень надёжности D). Если и в этом случае эффект не достигается, то следует рассмотреть возможность комбинированной терапии (уровень надёжности D).

Перевод на другие АВП

Как указывалось выше, в небольшом количестве исследований получены данные о превосходстве иных, чем клозапин, АВП (в основном рисперидона и оланзапина) перед типичными нейролептиками при лечении резистентной шизофрении (уровень надёжности В). В исследованиях со сменой лечения получены некоторые данные о благоприятном эффекте перевода больных с клозапина на другие АВП, например на оланзапин, при недостаточной эффективности клозапина (уровень надёжности D). Срочно необходимы дополнительные исследования для разработки научно обоснованных стратегий смены лечения, особенно смены клозапина.

Комбинации нейролептиков

Несмотря на то что в клинической практике часто (более чем у 50 % госпитализированных больных) применяются комбинации двух и более нейролептиков, проведено очень мало рандомизированных исследований, в которых бы изучалась эффективность этой стратегии (Freudenreich & Goff, 2002). Добавление второго нейролептика к клозапину упоминается как разумный способ лечения больных резистентной шизофренией. К настоящему времени опубликовано 4 рандомизированных исследования с двойным слепым плацебо-контролем, в которых изучались комбинации с клозапином. Хотя комбинация клозапина с хлорпромазином не имела преимуществ (Potter et al., 1989), добавление сульпирида к клозапину по сравнению с добавлением плацебо более чем на 20 % сильнее улучшало общее психическое состояние больных (уменьшало общее количество баллов по шкале BPRS) (Shiloh et al., 1997). В дополнение к ранним открытым исследованиям и описаниям клинических случаев, в недавно проведённом РКИ с двойным слепым контролем обнаружено значительное ослабление позитивных и негативных симптомов и улучшение общего психического состояния при добавлении рисперидона (до 6 мг/сут) к клозапину (средняя доза 400 мг/сут) (Josiasen et al., 2005). В отличие от этих результатов, в другом РКИ при добавлении рисперидона позитивные симптомы уменьшались менее заметно, чем при добавлении плацебо (Yagcioglu et al., 2005). В открытых исследованиях комбинация пимозиды (средняя доза 4 мг/сут) с клозапином приводила к заметной редукции симптомов психоза, но при этом усиливались или изменялись побочные эффекты (Freudenreich & Goff, 2002; Miller & Craig, 2002). Высказывалось предположение о том, что улучшение результата лечения (например, при добавлении рисперидона) может быть связано с повышением концентрации клозапина в сыворотке крови (Tyson et al., 1995). Однако эффект повышения концентрации клозапина в крови не подтверждён в другом 4-недельном исследовании с участием больных резистентной шизофренией (Henderson & Goff, 1996). В этом исследовании значительное послабление симптомов психоза наблюдалось без изменения концентрации клозапина в сыворотке крови. Эффективность добавления рисперидона к клозапину показана также в описаниях се-

рий клинических случаев (McCarthy & Terkelsen, 1995; Morea et al., 1999; Raskin et al., 2000; Taylor et al., 2001). Описания клинических случаев и открытые исследования продемонстрировали эффективность комбинаций клозапина с оланзапином (Gupta et al., 1998), амисульпридом (Allouche et al., 1994) и зипрасидоном (Kaye, 2003).

В описании серии клинических случаев присутствует ослабление выраженности позитивных и негативных симптомов при применении комбинации оланзапина и сульпирида (Raskin et al., 2000). Однако в небольшом 8-недельном рандомизированном контролируемом исследовании с участием больных резистентной шизофренией добавление сульпирида (600 мг/сут) к оланзапину существенно не влияло на позитивные и негативные симптомы, но уменьшало симптомы депрессии (Kotler et al., 2004). В небольшой серии клинических случаев показана эффективность комбинации оланзапина и рисперидона (Lerner et al., 2000).

Рекомендации

В целом, имеется очень мало данных об эффективности комбинированного применения нейролептиков при резистентной шизофрении. Исходя из результатов РКИ наилучшими способами лечения могут быть комбинации клозапина с рисперидоном или сульпридом (уровень надёжности С). Тем не менее в клинической практике для комбинированной терапии может быть полезно выбрать нейролептик, который ранее давал наилучший эффект (уровень надёжности D). С точки зрения теоретической фармакодинамики, для комбинированного применения следует отбирать нейролептики, действующие на разные рецепторы (например, клозапин с амисульпридом) (уровень надёжности D). Наконец (но не в последнюю очередь), врачи должны знать о возможности усиления побочных эффектов при комбинации двух и более нейролептиков и должны выбирать препараты с наименьшим риском взаимодействия.

СТРАТЕГИИ УСИЛЕНИЯ ЭФФЕКТА

Стратегии усиления эффекта следует выбирать с учётом симптомов, на которые осуществляется воздействие. В зависимости от преимущественного типа остающихся симптомов (например, агрессивное поведение, тревожность, позитивные, негативные, аффективные симптомы, нарушение познавательной функции) средства усиления эффекта могут включать литий, противосудорожные препараты, бензодиазепины, β-блокаторы, а в некоторых исключительных случаях, когда осуществляется более или менее экспериментальный подход, – агонисты рецепторов N-метил-D-аспартата (d-серин, d-циклосерин, глицин) и холиномиметики (APA, 2004).

Для предотвращения опасных побочных эффектов и возможного лекарственного взаимодействия следует с небольшими интервалами контролировать эффекты дополнительной терапии и отменять те дополнительные препараты, которые не дают клинического эффекта. Крупномасштабные рандомизированные контролируемые исследования стратегий усиления эффекта нейролептиков при резистентной шизофрении до сих пор не проводились, поэтому рекомендации основываются главным образом на клиническом опыте (Freudenreich & Goff, 2002).

Стабилизаторы настроения и противосудорожные препараты

В мета-анализ данных об эффективности лития при шизофрении были включены 20 рандомизированных контролируемых исследований, в 11 из которых изучалась эффективность добавления лития к нейролеп-

тикам (Leucht et al., 2004). В целом, комбинированная терапия была более эффективна, но превосходство над монотерапией нейролептиками наблюдалось не во всех исследованиях и исчезало при исключении из анализа больных с расстройствами настроения. В небольшой серии клинических случаев дополнительное применение лития улучшало состояние больных резистентной шизофренией (Simhandl et al., 1996).

Как упоминалось выше, в рандомизированных контролируемых исследованиях добавление вальпроата к галоперидолу, оланзапину или рисперидону оказывало непостоянное положительное действие только в отношении определённых показателей, например негативных симптомов, общей оценки лечения (Wassef et al., 2000) и враждебности (Dose et al., 1998; Citrome et al., 2004), и ускоряло достижение эффекта (Casey et al., 2003a), а в другом исследовании не обнаружено какого-либо благоприятного действия ни по одному показателю (Hesslinger, 1999). В одной небольшой серии клинических случаев описано улучшение состояния больных резистентной шизофренией (Morinigo et al., 1989).

Добавление карбамазепина в схему лечения давало противоречивые результаты. В комбинации с галоперидолом выявлено усиление симптомов, возможно, из-за изменения фармакокинетики (снижения концентрации галоперидола в крови) (Hesslinger, 1999). В перекрёстном анализе сделан вывод об отсутствии подтверждений эффективности комбинации карбамазепина с нейролептиками при шизофрении (Leucht et al., 2002). В целом, в 8 исследованиях с плацебо-контролем существенное ослабление симптомов наблюдалось лишь у меньшинства больных, получавших комбинацию препаратов, и добавление карбамазепина не имело преимущества перед добавлением плацебо по показателю частоты положительного эффекта (определяемого как уменьшение общего количества баллов по шкале BPRS более чем на 50 %). При дополнительном применении карбамазепина по сравнению с плацебо реже развивались ЭПС, а переносимость лечения была одинакова. В небольшой серии клинических случаев дополнительное применение карбамазепина улучшало состояние больных резистентной шизофренией (Simhandl et al., 1996).

В описаниях клинических случаев комбинация ламотриджина с клозапином уменьшала психотические расстройства (Dursun et al., 1999; Dursun & Deakin, 2001; Saba et al., 2002). Описания клинических случаев добавления ламотриджина к рисперидону и галоперидолу дали противоречивые результаты (Dursun & Deakin, 2001; Kolivakis et al., 2004). При добавлении ламотриджина к оланзапину и флупентиксолу существенного улучшения состояния больных не отмечено (Dursun & Deakin, 2001). В двух РКИ добавление ламотриджина (200 мг/сут) к клозапину (Tiihonen et al., 2003) или к обычным нейролептикам, рисперидону или клозапину в дозе 400 мг/сут (Kremer et al., 2004) слегка ослабляло по сравнению с плацебо позитивные симптомы и улучшало общее психическое состояние больных резистентной шизофренией. В обоих исследованиях ламотриджин хорошо переносился.

В открытом нерандомизированном исследовании не обнаружено благоприятного эффекта добавления топирамата к клозапину, оланзапину, рисперидону или флупентиксолу у больных резистентной шизофренией (Dursun & Deakin, 2001).

Антидепрессанты

При дополнительном применении антидепрессантов следует иметь в виду возможность усиления симптомов психоза из-за усиления адренергической и дофаминергической передачи сигналов (Siris et al., 2000). Помимо ослабления симптомов депрессии (см.

предыдущий раздел), целью применения антидепрессантов является воздействие на сохраняющиеся негативные симптомы. Следует отметить, что в недавно опубликованном обзоре установлено, что флуоксетин и флувоксамин уменьшают негативные симптомы независимо от их влияния на депрессию (Silver, 2003). Кроме того, недавно проведенное исследование с двойным слепым плацебо-контролем показало, что добавление миртазапина 30 мг/сут к клозапину значительно ослабляло негативные симптомы и улучшало общее психическое состояние больных через 8 недель лечения (Zoccali et al., 2004). Эффективность для лечения больных шизофренией с преимущественно негативными симптомами обсуждается в других разделах данных Рекомендаций. Другие исследования были проведены с участием в основном больных с постпсихотической депрессией, и никаких рекомендаций в отношении лечения резистентной шизофрении из них вывести нельзя.

Бензодиазепины

Дополнительное применение бензодиазепинов у больных резистентной шизофренией не имело постоянного преимущества перед монотерапией нейролептиками. В двух РКИ с двойным слепым контролем показано более заметное улучшение общего психического состояния (Lindjaerde et al., 1979; Wolkowitz et al., 1992), а в других исследованиях такого эффекта не обнаружено (Holden et al., 1968; Hanlon et al., 1970; Ruskin et al., 1979; Pato et al., 1989). Применение бензодиазепинов оксазема и клоназема было эффективно у больных с острой кататонией, но в РКИ с плацебо-контролем не выявлено эффекта применения лоразема у больных с хронической кататонией (Ungvari et al., 1999). В целом, при комбинированной терапии лоразем может иметь некоторое преимущество благодаря хорошему всасыванию перорального препарата и менее выраженной мышечной релаксации по сравнению с другими бензодиазепинами (APA, 2004).

Бета-блокаторы

В систематическом обзоре и мета-анализе данных сделан вывод об отсутствии четких данных в пользу дополнительного применения β-блокаторов при шизофрении, в т. ч. резистентной (Cheine et al., 2004). В РКИ с плацебо-контролем выявлено лишь слабое, недостоверное улучшение состояния больных при добавлении в схему лечения надолола (80–120 мг/сут) в течение трех недель (Allan et al., 1996). В 16-недельном рандомизированном клиническом исследовании не обнаружено какого-либо существенного эффекта при добавлении в схему лечения пропранолола (до 1920 мг/сут) (Myers et al., 1981). В других РКИ не достигнуто клинического улучшения при добавлении в схему лечения окспренолола (160–640 мг/сут) (Karniol & Portela, 1982) или пропранолола в дозах 80–640 мг/сут (Pugh et al., 1983) или в средней дозе 450 мг/сут (Yorkston et al., 1977) в течение 12 недель.

Рекомендации

Имеется очень небольшое количество данных о благоприятном эффекте добавления стабилизаторов настроения или противосудорожных препаратов в схему лечения больных резистентной шизофренией. Поэтому возможность применения вальпроевой кислоты, карбамазепина или ламотриджина следует рассмотреть только после того, как другие средства лечения окажутся неэффективными. Имеются данные о том, что адекватное применение ламотриджина, особенно в комбинации с клозапином, может ослаблять симптомы шизофрении (уровень надежности С). Добавление вальпроата в схему лечения может

быть оправданно при преобладании симптомов агрессивности и враждебности (уровень надежности С), а литий может оказывать благоприятное действие при доминирующих симптомах депрессии (уровень надежности D). Карбамазепин не следует применять вместе с клозапином из-за возможности повышения риска развития гематологических побочных эффектов. При наличии возбуждения, тревожности и кататонии может быть полезно дополнительное применение бензодиазепинов (уровень надежности С). У больных с постоянными негативными симптомами (уровень надежности С) и симптомами депрессии (уровень надежности В) можно применять антидепрессанты.

ЭЛЕКТРОСУДОРОЖНАЯ ТЕРАПИЯ РЕЗИСТЕНТНОЙ ШИЗОФРЕНИИ

Описания клинических случаев и серий случаев позволяют предположить, что ЭСТ может усиливать эффект АПП (Konig & Glatte-Gotz, 1990; Sajatovic & Meltzer, 1993; Chanpattana et al., 1999) и АВП (Kupchik et al., 2000; Hirose et al., 2001) при резистентной шизофрении. Поэтому можно рекомендовать комбинированное применение нейролептиков и ЭСТ (APA, 2004) (уровень надежности С). Обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) выявил только одно исследование, в котором изучался эффект комбинации нейролептиков и ЭСТ (с контролем ложной ЭСТ) у больных, соответствующих строгим критериям резистентной шизофрении. Существенного преимущества проведения ЭСТ в этом исследовании не обнаружено (Thayran & Adams, 2004). Однако в другом РКИ проведение ЭСТ при резистентной шизофрении обеспечивало частоту достижения ремиссии более 50 % (Chanpattana et al., 1999). Имеются разнородные данные о том, что показателями эффективности ЭСТ может быть наличие расстройств настроения и шизоаффективного расстройства (Folstein et al., 1973; Dodwell & Goldberg, 1989) (уровень надежности D). Некоторые данные позволяют предположить более высокую эффективность ЭСТ у молодых больных (Chanpattana et al., 1999), при преимущественно позитивных симптомах (Landmark et al., 1987), более короткой длительности заболевания и эпизода шизофрении (частота эффекта 50–70 % при длительности заболевания менее года и всего 20 % – при длительности более трех лет) (Kalinowsky & Worthing, 1943; Chanpattana et al., 1999; Thayran & Adams, 2004) и при слабо выраженном параноидном и шизоидном преморбиде (Dodwell & Goldberg, 1989) (уровень надежности D). Имеющиеся данные позволяют предположить, что применение нейролептиков следует продолжать во время и после ЭСТ, проводимой для лечения шизофрении (APA, 2004) (уровень надежности D). В обзоре серии клинических случаев указано, что проведение ЭСТ в дополнение к применению клозапина у больных, нечувствительных к традиционной терапии или к одному клозапину, хорошо переносится и эффективно в 67 % случаев (Kupchik et al., 2000) (уровень надежности D).

Имеется лишь небольшое количество данных об эффективности ЭСТ при резистентной шизофрении, поэтому она может рассматриваться как способ лечения больных, нечувствительных к клозапину, или в случаях, когда применение клозапина не рекомендуется (например, из-за неблагоприятных побочных эффектов) (APA, 2004) (уровень надежности С). Имеющиеся данные позволяют предположить, что применение нейролептиков следует продолжать во время и после ЭСТ (APA, 2004) (уровень надежности D). В случае достижения эффекта ЭСТ при резистентной шизофрении следует рассмотреть возможность проведения поддерживающей ЭСТ (уровень надежности С).

КОМБИНАЦИЯ С ПСИХОТЕРАПИЕЙ

В обзоре литературы указано, что методы когнитивной поведенческой терапии (КПТ) могут быть полезны для ослабления позитивных симптомов и повышения эффективности лечения резистентной шизофрении (Cormac et al., 2004). Кроме того, когнитивная терапия может служить стратегией лечения нарушений познавательной функции (Bark et al., 2003). В случае постоянных позитивных симптомов или инвалидирующих негативных симптомов программа КПТ может отчетливее улучшить состояние больных, чем стандартная терапия или поддерживающие консультации (Lewis et al., 2002). В другом РКИ индивидуальная или групповая КПТ, включающая работу с семьей, была эффективна для ослабления бреда и галлюцинаций (Drury et al., 2000). В настоящее время проводится несколько других рандомизированных контролируемых исследований для оценки эффективности КПТ у больных в острой фазе заболевания (Wiedemann & Klingberg, 2003). КПТ эффективнее, чем стандартная терапия, способствует соблюдению больными режима назначенного лечения (Kemp et al., 1968). В перекрестном анализе сделан вывод о том, что в некоторых РКИ КПТ была более эффективна, чем стандартная терапия, по показателю ослабления симптомов (Falloon, 2003).

Психотерапия, особенно КПТ и работа с семьей, полезна как дополнение к нейролептикам при лечении резистентной шизофрении (уровень надёжности В).

ЛЕЧЕНИЕ В ОСОБЫХ ОБСТОЯТЕЛЬСТВАХ

Сопутствующие психические заболевания

Суицидальное поведение. Согласно оценкам, 10 % больных шизофренией совершают самоубийство, а в 2–5 раз больше больных пытаются это сделать (Siris, 2001). Исследования в группах больных показали, что в течение года попытку самоубийства предпринимают 10 % больных с первым эпизодом шизофрении, и самыми сильными факторами риска такого поведения являются наличие галлюцинаций и попыток самоубийства ранее (Nordentoft et al., 2002). Среди демографических факторов с суицидальным поведением при шизофрении связаны молодой возраст, мужской пол, малый срок заболевания, высокий социально-экономический статус, высокий уровень образования, наличие больших жизненных ожиданий, отсутствие семьи, отсутствие социальной поддержки, осознание симптомов и недавняя выписка из больницы. Кроме того, факторами риска являются сниженная самооценка, стигматизированность, недавняя перенесённая потеря близких или стресс, беспомощность, изоляция, несоблюдение режима лечения и злоупотребление психоактивными веществами (Siris, 2001). Среди клинических факторов с суицидальным поведением при шизофрении чаще всего связано наличие симптомов депрессии и синдрома депрессии, хотя вклад могут также вносить выраженные симптомы психоза и паники (Siris, 2001). Попытки самоубийства у больных шизофренией чаще всего бывают успешными и осуществляются brutальными способами (Beautrais, 2001). Считается, что на суицидальное поведение влияют разные генетические и нейробиологические факторы, которые могут быть не связаны с генетическими факторами развития шизофрении (Meltzer, 2002). Самоубийство является ведущей причиной преждевременной смерти больных шизофренией (Meltzer, 2002). Суицидальные мысли и угрозы следует рассматривать в контексте анамнеза больного, который следует получать от самого больного и, по возможности, от родственников и лечащего врача (APA, 1997). Следует тщательно контролировать поведение больных, предрасположенных к самоубийству,

во время кризисов, при значительных изменениях обстановки, сильном стрессе или депрессии. В опасные периоды, включая период после выписки из больницы, следует увеличить частоту амбулаторного наблюдения за больными (APA, 1997).

В некоторых открытых и рандомизированных контролируемых сравнительных исследованиях АПП и АВП наблюдался защитный эффект в отношении профилактики самоубийств, однако он был нестабильным (Keck et al., 2000; Tondo et al., 2001; Barak et al., 2004). В связи с этим сделан вывод об отсутствии существенного различия эффективности АПП и АВП для профилактики самоубийств (уровень надёжности С). В открытых и рандомизированных клинических исследованиях показано, что при повышенном риске самоубийства клоzapин имеет преимущество перед другими нейролептиками по показателю снижения риска самоубийства (Meltzer & Okayli, 1995; Meltzer et al., 2003; Wagstaff & Perry, 2003) (уровень надёжности В).

Рекомендации

При повышенном риске самоубийства следует рассмотреть возможность госпитализации больного и принять меры к предотвращению самоубийства. Важно максимально интенсифицировать медикаментозное лечение психоза и депрессии и прямо воздействовать на суицидальное настроение больного путём активного лечения (APA, 2004). При постоянном высоком риске самоубийства следует рассмотреть возможность применения клоzapина (уровень надёжности В).

Депрессия и тревога. Симптомы депрессии могут появиться на всех стадиях шизофрении, т. е. в продромальной фазе, при первом эпизоде, на ранних стадиях развития психоза и после при формировании ремиссии, и депрессия может вносить вклад в сохранение остаточных симптомов шизофрении. Симптомы депрессии наблюдаются у 7–75 % больных шизофренией (Siris, 2000). Их следует отличать от побочных эффектов нейролептиков (в т. ч. лекарственно-индуцированной дисфории, акинезии и акатизии) и от первичных негативных симптомов шизофрении (APA, 2004). В случае дисфории, вызванной нейролептиками, может быть эффективно снижение дозы нейролептика или переход на другой препарат с меньшим риском развития экстрапирамидных симптомов, например АВП. Некоторые АПП, например тиоридазин (Dufrense et al., 1993), и АВП эффективны для лечения симптомов депрессии при шизофрении. Предполагается, что АВП в этом отношении имеют преимущество перед АПП, но данные об этом очень ограничены (Tollefson et al., 1998; Peukens et al., 2000; Moller, 2005a) (см. также раздел **Эффективность АПП**). Нейролептики могут ослаблять выраженность депрессии в острых эпизодах параллельно с симптомами психоза (Moller, 2005a). Из-за возможности усиления симптомов психоза под влиянием антидепрессантов в активной фазе, эти препараты рекомендуется применять только для дополнительной терапии в стабильной фазе шизофрении (Mulholland & Cooper, 2000). Добавление антидепрессантов к нейролептикам рекомендуется также при наличии генерализованной депрессии или в случае, когда симптомы депрессии сопровождаются суицидальными мыслями (DGPPN, 1998; APA, 2004). Для лечения постпсихотической депрессии изучались в основном трициклические антидепрессанты (ТЦА) (Siris et al., 2000) (уровень надёжности В). Другие антидепрессанты, например СИОЗС и двойные ингибиторы обратного захвата, тоже оказались полезны для лечения депрессии при шизофрении (Siris et al., 2000) (уровень надёжности В). Однако

в одном РКИ не обнаружено существенного преимущества сертралина перед плацебо, хотя в этом исследовании эффект плацебо был высоким (Addington et al., 2002). В небольшом РКИ, в котором сравнивались эффекты сертралина и имипрамина при постпсихотической депрессии, выявлена сходная эффективность, но более быстрое наступление эффекта при применении сертралина (Kirli & Caliskan, 1998). Однако эффекты антидепрессантов у больных, получающих АВП, изучались в очень небольшом количестве исследований, что затрудняет оценку их пригодности как средств дополнительной терапии. Обычно антидепрессанты применяются в тех же дозах, в каких они назначаются для лечения генерализованной депрессии (АРА, 2004). Однако возможно лекарственное взаимодействие между антидепрессантами и некоторыми нейролептиками; например, СИОЗС (флуоксетин, пароксетин, флувоксамин) являются активными ингибиторами цитохрома P450 и могут увеличивать концентрацию нейролептиков в крови. Аналогично сопутствующее применение нейролептиков может увеличивать концентрацию в крови некоторых антидепрессантов.

Агрессивное поведение. В феноменологических и ретроспективных групповых исследованиях брутальное поведение среди больных шизофренией наблюдалось чаще (почти в 4 раза), чем среди больных без психических расстройств (Angermeyer, 2000). В мета-анализе факторами прогноза агрессивного поведения больных шизофренией являлся молодой возраст, высокая частота госпитализации, наличие сопутствующих антисоциальных изменений личности, участие в криминальной деятельности ранее (Bonta et al., 1998). Кроме того, факторами риска являются наличие арестов ранее, злоупотребление психоактивными веществами, наличие галлюцинаций, бреда или странных форм поведения, неврологических нарушений, а также мужской пол, бедность, отсутствие профессии, образования и холостой семейный статус (АРА, 1997). Часто жертвами деструктивного поведения становятся родственники, например родители (Angermeyer, 2000). Выявление факторов риска агрессивного поведения и мыслей о нём является частью стандартного психиатрического обследования. Если больной представляет серьёзную угрозу для других людей, психиатр должен использовать свои знания и опыт для защиты людей от предсказуемого вреда в соответствии с местным законодательством (АРА, 1997). Эффективное лечение агрессии и нападения у больных шизофренией часто может достигаться путём поведенческой терапии, методики установления границ и «уговаривания» (АРА, 2004). Основным средством лечения остаются нейролептики; также некоторую пользу могут оказать противосудорожные препараты (Cotroneo et al., 2004), литий и высокие дозы β-блокаторов (пропранолол, пиндолол) (Caspi et al., 2001) (уровень надёжности С) (АРА, 2004). Для лечения враждебности и агрессивного поведения эффективны АВП, например рисперидон (Chengara et al., 2000; Aleman & Kahn, 2001), и особенно клозапин (Chengara et al., 2002) (уровень надёжности С). Лечение в экстренных ситуациях уже обсуждалось выше.

Зависимость от психоактивных веществ. Среди больных шизофренией часто наблюдается зависимость от психоактивных веществ, которая является самым распространённым психическим расстройством, сопутствующим шизофрении (Cuffel et al., 1993). Распространённость зависимости от психоактивных веществ среди больных шизофренией за время жизни оценивается в 15–65 % (Kovanaszay et al., 1997; Regier et al., 1990; Wobrock et al., 2004). Эта величина зависит от методов выявления злоупотребле-

ния психоактивными веществами, условий обследования (амбулаторно или стационарно) и от различных социальных и культурных факторов. В недавних исследованиях распространённость злоупотребления психоактивными веществами среди больных шизофренией за 6 месяцев и в течение жизни составила соответственно 27 и 60 % (Fowler et al., 1998), в то время как среди населения в целом распространённость злоупотребления психоактивными веществами (не считая алкоголя) за время жизни составила 16 %, а распространённость курения марихуаны среди мужчин-шизофреников моложе 36 лет – 60 % (Duke et al., 2001). Сопутствующая зависимость от психоактивных веществ приводит к более частым и длительным госпитализациям и другим неблагоприятным последствиям, включая высокую частоту рецидивирования даже при первом эпизоде шизофрении, частое несоблюдение режима назначенного лечения, учащение ЭПС при применении нейролептиков нередко сопровождается потерей работы, жилья, нарушениями поведения, изоляцией, самоубийством и ВИЧ-инфицированием (Mueser et al., 1990; Olivera et al., 1990; Soyka et al., 1993; Linszen et al., 1994; Blanchard et al., 2000; Mueser et al., 2000; Goldham et al., 2002; Hunt et al., 2002; Lacro et al., 2002). Помимо легальных веществ – табака и алкоголя – самым распространённым веществом, которым злоупотребляют больные шизофренией, является марихуана, и её курение – важный фактор риска развития шизофрении (Bersani et al., 2002; Caspari & Wobrock, 2004). Наличие злоупотребления психоактивными веществами или зависимости от них при обследовании часто не замечается, особенно у больных с острым эпизодом психоза. Поскольку сообщаемые больным сведения могут быть ненадёжными, следует получить подтверждения из всех доступных источников, включая лабораторные анализы (функции печени) и скрининг веществ в крови и моче. Влияние злоупотребления психоактивными веществами на течение шизофрении может быть разным, что затрудняет различение симптомов, вызванных злоупотреблением психоактивными веществами, и симптомов психоза (АРА, 2004). У больных с шизофреническим психозом злоупотребление психоактивными веществами может усиливать галлюцинации, параноидные симптомы и тревожность (Dixon et al., 1991). Эти эффекты не обязательно ослабляются нейролептиками (Gawin, 1986). В некоторых случаях исключительно сложно отличить шизофрению от лекарственно-индуцированного психоза.

Ключевым аспектом терапии таких больных является принцип лечения двойного заболевания (шизофрения и злоупотребление психоактивными веществами) (Ridgely & Jerrel, 1996; Drake & Mueser, 2000; Wobrock et al., 2004). Сейчас многие программы лечения основаны на этом принципе и проводятся междисциплинарной группой специалистов, имеющих опыт лечения шизофрении и злоупотребления психоактивными веществами. Такое лечение включает активный контакт с больным, индивидуальный подход, работу с семьёй, изменение условий проживания, реабилитацию и медикаментозную терапию. Оно также должно подразумевать постепенное формирование мотивации у больных, не осознающих необходимости лечения злоупотребления психоактивными веществами, и поведенческую терапию больных, пытающихся отказаться или закрепить отказ от злоупотребления психоактивными веществами. Программы комбинированной терапии с элементами формирования мотивации, обучением и когнитивной/поведенческой, избегающей прямой конфронтации терапии могут быть эффективны для уменьшения злоупотребления психоактивными веществами и

для снижения частоты и тяжести декомпенсации психоза (Hellerstein et al., 1995; Addington & El-Guebaly, 1998; Drake & Mueser, 2000; Barrowclough et al., 2001; Clark, 2001; Baker et al., 2002).

Хотя проспективных рандомизированных исследований с включением больных шизофренией с сопутствующим злоупотреблением психоактивными веществами не проводилось, рекомендации о необходимом применении нейролептиков основываются главным образом на исследованиях с участием больных шизофренией, в которых наличие злоупотребления психоактивными веществами являлось критерием исключения. В старых обзорах в качестве предпочтительных нейролептиков рекомендовались галоперидол в дозах 5–10 мг/сут (максимально 20 мг/сут) и флупентиксол 5–20 мг/сут (Soyka, 1996; Wilkins, 1997). Следует избегать применения нейролептиков с выраженными холинолитическими побочными эффектами, поскольку при этом могут усилиться холинолитические эффекты от психоактивных веществ. Вызываемые злоупотреблением психоактивными веществами дополнительные позитивные симптомы обычно быстро исчезают после прекращения приёма этих препаратов; поэтому больным шизофренией, злоупотребляющим психоактивными веществами, не требуется увеличения дозы нейролептиков по сравнению с больными без сопутствующего злоупотребления психоактивными веществами (Richard et al., 1985; Siris, 1990; Wilkins, 1997). При применении нейролептиков у больных шизофренией, потребляющих кокаин, следует учитывать возможность усиления вызываемой кокаином гипертермии (Kosten & Kleber, 1988). Длительное высвобождение марихуаны из висцеральной жировой ткани может обуславливать длительное психотропное действие и лекарственное взаимодействие, особенно на ранних сроках лечения. Имеются данные о том, что приём алкоголя снижает концентрацию нейролептиков в крови (например, флуфеназина) (Soni et al., 1994).

Результаты открытых исследований АПП, в частности флупентиксола, и описания серий клинических случаев позволяют предположить эффективность этих препаратов для ослабления сопутствующей зависимости. У больных шизофренией с сопутствующим алкоголизмом применение флупентиксола деканоата (10–60 мг/сут в/м каждые две недели) приводило к отчётливому снижению потребления алкоголя и тяги к нему, в то время как психотические симптомы едва ослаблялись (Soyka & Sand, 1995; Soyka et al., 2003). В другом исследовании флупентиксола деканоат улучшал психическое состояние и уменьшал потребление алкоголя, кокаина, марихуаны, бензодиазепинов и амфетаминов больными шизофренией с сопутствующей лекарственной зависимостью (Schilkrut et al., 1988; Levin et al., 1998). Наоборот, у алкоголиков, не имеющих шизофрении, применение флупентиксола деканоата по сравнению с плацебо чаще сопровождалось рецидивами (Wiesbeck et al., 2001). В срезовом исследовании АВП снижали тягу к потреблению алкоголя сильнее, чем обычные нейролептики, хотя эти препараты не различались по показателям влияния на симптомы психоза и по частоте вызываемых экстрапирамидных побочных эффектов (Scheller-Gilkey et al., 2003).

Среди АВП наибольшее количество данных о применении у больных шизофренией с сопутствующим злоупотреблением психоактивными веществами собрано для клозапина. В описаниях клинических случаев, серий случаев, в ретроспективных анализах лечения резистентной шизофрении показано снижение потребления психоактивных веществ, особенно алкоголя и кокаина, при применении клозапина. Уменьшение частоты потребления психоактивных веществ сопровождалось уменьшением симптомов шизофре-

нии (особенно негативных) в большинстве серий клинических случаев (Albanese et al., 1994; Yovell & Opler, 1994; Marcus & Snyder, 1995; Tsuang et al., 1999) и в ретроспективных исследованиях (Lee et al., 1998; Drake & Mueser, 2000; Zimmet et al., 2000), хотя это обнаруживалось и не во всех ретроспективных анализах (Buckley et al., 1994a,b). Контролируемых исследований поддерживающей терапии и профилактики рецидивов у больных с таким двойным расстройством не проводилось. В проспективном феноменологическом исследовании не выявлено различия влияния клозапина на частоту повторной госпитализации больных резистентной шизофренией, злоупотреблявших и не злоупотреблявших психоактивными веществами (Kelly et al., 2003). Применение клозапина у кокаиновых наркоманов может повышать концентрацию кокаина в крови и вызывать сердечно-сосудистые побочные эффекты, поэтому в периоде титрования (повышения) дозы клозапина необходимо тщательно контролировать состояние больных (Farren et al., 2000). Пациентов с хронифицированной симптоматикой психоза или имеющих побочные эффекты от обычных нейролептиков рекомендуется перевести на клозапин (50–600 мг/сут) (Soyka, 1996; Wilkins, 1997). В ретроспективных и проспективных исследованиях обнаружено снижение потребления табака и гашиша после перевода больных шизофренией с галоперидола на клозапин (McEnvoy et al., 1995; Procyshyn et al., 2001, 2002). Для рисперидона в некоторых клинических случаях в небольшом открытом проспективном исследовании отмечено ослабление тяги к употреблению психоактивных веществ, а также симптомов и частоты рецидивов по сравнению с эффектом от применения обычных нейролептиков (галоперидола, флуфеназина, хлорпромазина) (Gupta & Basu, 2001; Smelson et al., 2002). В небольшом предварительном проспективном исследовании, в котором сравнивались эффекты оланзапина и галоперидола, выявлено снижение потребления кокаина, наряду с улучшением психического состояния и ослаблением неблагоприятных побочных эффектов (Tsuang et al., 2002). Открытые проспективные клинические исследования показали, что перевод больных с обычных нейролептиков на оланзапин может уменьшать степень злоупотребления психоактивными веществами и наряду с редукцией симптомов шизофрении (Noordsy & O'Keefe, 1999; Litrell et al., 2001). В качестве неблагоприятного побочного эффекта отмечается значительное увеличение массы тела. В одном открытом проспективном исследовании оланзапин в дозах 10–25 мг/сут односторонне ослаблял симптомы психоза у больных резистентной шизофренией, злоупотреблявших и не злоупотреблявших психоактивными веществами (Conley et al., 1998). Результаты открытого проспективного исследования и клинических наблюдений позволяют предположить, что кветиапин может ослаблять тягу к алкоголю и кокаину, снижать частоту рецидивов и уменьшать выраженность симптомов у больных с сопутствующим злоупотреблением психоактивными веществами (Brown et al., 2002; Weisman, 2003). В ретроспективном исследовании, в котором сравнивалось влияние клозапина и рисперидона на потребление алкоголя и марихуаны больными шизофренией, применение клозапина чаще приводило к отказу от употребления этих веществ (Green et al., 2003).

Поскольку у больных шизофренией с сопутствующей зависимостью от злоупотребления психоактивными веществами часто развивается депрессия, были проведены исследования эффективности трициклических антидепрессантов (ТЦА). Помимо антидепрессивного действия, у больных шизофренией, принимающих кокаин, отмечено уменьшение тяги и удержание

случаев употребления кокаина. Подобный результат получен при применении дезипрамина в открытом исследовании (Ziedonis et al., 1992) и в исследовании с плацебо-контролем (Wilkins et al., 1997), а также при назначении имипрамина совместно с нейролептиками (Siris et al., 1993). Из-за холинолитического действия ТЦА можно использовать только после очистки организма от ранее принимавшихся веществ. Кроме того, при назначении совместно с адреномиметиками ТЦА могут провоцировать гипертонический криз и усиливать симптомы психоза (Siris, 1990).

Что касается средств для купирования зависимости, например акампросата (модулятора НМДА-рецепторов) и налтрексона (антагониста опиоидных рецепторов), то контролируемых исследований их применения у больных шизофренией с наркотической зависимостью не проводилось. В научных тезисах сообщалось о возможной эффективности налтрексона (Sernyak et al., 1998; Maxwell & Shinderman, 2000). Благодаря отличной переносимости эти препараты можно применять у больных шизофренией, страдающих алкоголизмом (Noordsy & Green, 2003). Дисульфирам сам по себе может вызывать психоз, вероятно, за счет блокады активности дофамин-*b*-гидроксилазы (Ewing et al., 1977; Major et al., 1978; Noordsy & Green, 2003). По этой причине и из-за возможности ускорения метаболизма нейролептиков мнения о возможности применения дисульфирама у больных шизофренией с сопутствующим алкоголизмом расходятся, хотя в клинических наблюдениях и в обзорах историй болезни приводятся данные о положительном клиническом эффекте применения препарата в дозах 250–500 мг/сут (Kofoed et al., 1986; Mueser et al., 2003).

Поскольку у больных шизофренией, злоупотребляющих психоактивными веществами, повышена частота ЭПС, можно рассмотреть возможность сопутствующего или раннего использования холинолитиков, например биперидена (Soyka, 1996). Повышенный риск развития ЭПС у таких больных может служить аргументом в пользу применения АВП в первой линии терапии. При дискинезии средством выбора может быть нейролептик группы бензамидов типаприд, так как он ослабляет тягу к психоактивным веществам и применяется для лечения синдрома отмены алкоголя (Soyka, 1996).

Исходя из незначительного числа работ, в которых подтверждаются теоретические рассуждения с точки зрения нейрофармакологии (снижение частоты ЭПС, ослабление нарушений функций мозга и импульсной активности), согласно с возрастающим клиническим опытом, можно рекомендовать применение АВП в первой линии терапии больных шизофренией, злоупотребляющих психоактивными веществами (Krystal et al., 1999; Noordsy & Green, 2003; Potwvin et al., 2003) (уровень надёжности D). Для таких больных по сравнению с больными шизофренией, не злоупотребляющими психоактивными веществами, уровень рекомендуемых доз при пробном применении клозапина может быть ниже (уровень надёжности D). Из-за частого несоблюдения назначенного режима лечения для таких больных предпочтительными средствами лечения могут быть нейролептики длительного действия (депо-формы) (Soyka, 1996) (уровень надёжности D).

Сопутствующие соматические заболевания

Эпидемиологические исследования показывают, что больные шизофренией часто имеют различные сопутствующие заболевания, в т. ч. сердечно-сосудистые, респираторные, сахарный диабет и различные инфекции. Высокая частота соматических заболеваний определяется многими факторами, включая

как связанные с самой шизофренией, так и с образом жизни (курение, злоупотребление психоактивными веществами, ожирение, низкая физическая активность), окружающей средой и лечением (Jeste et al., 1996). Поэтому при разработке плана терапии, выборе средств для неё и лечении больных шизофренией следует учитывать медицинский анамнез и общее клиническое состояние больного (APA, 2004). Поскольку больные с психотическим расстройством и умственной отсталостью имеют повышенный риск развития экстрапирамидных побочных эффектов и поздней дискинезии, рекомендуются нейролептики второго поколения с минимальным риском развития ЭПС (например, кветиапин) (APA, 2004). Больным с остеопенией или остеопорозом по возможности следует назначать нейролептики, оказывающие минимальное влияние на уровень пролактина. Кроме того, следует избегать применения нейролептиков, повышающих уровень пролактина, у больных раком молочной железы, либо такие препараты следует назначать только после консультации с онкологом. В таких случаях предпочтительно выбрать арипипразол, который частично ослабляет секрецию пролактина (APA, 2004). Для больных с ожирением необходимо особое лечение. При выборе нейролептиков всегда нужно сопоставлять эффект и риск развития или усиления тех или иных нежелательных состояний. Нейролептики, удлиняющие интервал QT или повышающие риск развития трепетания-мерцания желудочков, нельзя применять у больных с синдромом удлинения интервала QT, с брадикардией, некоторыми нарушениями электролитного баланса, сердечной недостаточностью или недавно перенесённым инфарктом миокарда, а также у пациентов, принимающих другие препараты, способные удлинять интервал QT. К таким нейролептикам относятся тиоридазин, пимозид, дроперидол и зипрасидон (Marder et al., 2004). У больных, предрасположенных к ортостатической гипотонии, в т. ч. у пожилых, больных с периферической ангиопатией, сердечно-сосудистыми и другими тяжёлыми заболеваниями, следует использовать препараты с низким сродством к α -адренорецепторам (APA, 2004). У больных с острой закрытоугольной глаукомой, тяжёлым запором, паралитическим илеусом в анамнезе, задержкой мочи, гипертрофией предстательной железы или делирием/деменцией следует применять нейролептики с минимальным холинолитическим действием. При назначении рисперидона или оланзапина у больных с выраженной деменцией повышается риск инсульта по сравнению с применением плацебо. Этот высокий риск также может иметь место при применении АПП и других АВП, однако вопрос систематически не изучался. Клозапин нельзя назначать больным с гематологическими заболеваниями, особенно с нейтропенией (менее 1500/мм³), лейкопенией (менее 3000/мм³) или с такими состояниями в анамнезе при предыдущем лечении (применение хлорпротикасена или миансерина). У больных с заболеваниями печени метаболизм нейролептиков может быть нарушен и возможно увеличение токсического действия. Важно отметить, что все нейролептики снижают судорожный порог, особенно хлорпромазин, клозапин и зотепин.

Пожилые больные

Примерно 20 % больных шизофренией среднего и пожилого возраста имеют так называемую позднюю шизофрению (развивающуюся после 40-летнего возраста) или очень поздний шизофренический психоз (развивающийся после 60-летнего возраста) (APA, 2004). Лечение пожилых больных шизофренией осуществляется так же, как и более молодых, и включает комбинацию медикаментозной терапии и психосоци-

альной терапии (NICE, 2002; APA, 2004). В пожилом возрасте наблюдаются возрастные физиологические изменения, например снижение объёма сердечного выброса, скорости клубочковой фильтрации и активности печёночного метаболизма и накопление жира, которые изменяют всасывание, распределение, метаболизм и выведение нейролептиков. По сравнению с более молодыми больными у пожилых сильнее выражен разброс эффективности препаратов и повышена чувствительность к ним. Хотя у пожилых больных эффект нейролептиков чаще бывает усилен, у некоторых больных наблюдается ослабленный или парадоксальный эффект или непереносимость препаратов. В целом, для пожилых рекомендуемая начальная доза должна составлять от четверти до половины обычной начальной дозы для взрослых (APA, 2004). Пожилые больные часто имеют повышенную чувствительность к терапевтическим и токсическим эффектам нейролептиков, что обусловлено возрастным ослаблением дофаминовой и ацетилхолиновой передачи импульсов в мозге. Эта чувствительность особенно повышена у пожилых пациентов с органическим поражением мозга. Побочные эффекты нейролептиков, которые у пожилых больных развиваются чаще, чем у более молодых, включают седативное действие, ортостатическую гипотонию, холинолитические реакции, экстрапирамидные симптомы (акатизия и паркинсонизм, но не острая дистония) и тардивную дискинезию (Jeste, 2000). Поскольку почти все обычно применяемые нейролептики у пожилых больных столь же эффективны, как и у более молодых, выбор препарата должен основываться главным образом на спектре побочных эффектов (о случаях сопутствующих соматических заболеваний см. предыдущий раздел данных Рекомендаций) (APA, 2004). В 6 контролируемых исследованиях с плацебо-контролем, в которых участвовали больные шизофренией со средним возрастом более 45 лет, средняя частота рецидива за 6 месяцев после отмены нейролептика составила 39,9 %, а за 6 месяцев продолжения лечения – 11,4 % (Jeste et al., 1993). Этот результат позволяет предположить необходимость продолжения лечения больных. Необходимо избегать неоправданной полипрагмазии, особенно у пожилых больных, у которых холинолитические побочные эффекты нейролептиков становятся более выраженными и значимыми. Это следует учитывать при назначении нейролептиков и средств дополнительной терапии.

Половые различия

Существуют многочисленные половые различия клинических проявлений и течения шизофрении (Goldstein & Tsuang, 1990; Hafner, 2000). У женщин болезнь развивается в среднем на 3–4 года позже, и распределение возраста максимальной заболеваемости имеет двугорбый характер со вторым пиком после наступления менопаузы (Hafner, 2000). Вероятно, из-за более позднего развития заболевания, более благоприятного преморбида и возможного защитного действия эстрогенов, болезнь у женщин протекает менее злокачественно, с менее выраженными негативными и более выраженными аффективными симптомами и с более высокой вероятностью эффекта нейролептиков (Seeman, 1986; Goldstein & Tsuang, 1990; Castle et al., 1993; Hafner, 2000). На исход заболевания у женщин также положительно влияют и другие факторы, в т. ч. наличие семейных и социальных планов, меньшая частота злоупотребления психоактивными веществами, лучшая поддержка со стороны членов семьи. Кроме того, традиционные общественные отношения обуславливают более высокую зависимость женщин от семьи и большую значимость помощи от членов семьи. Также имеются данные о том, что вне зависи-

мости от массы тела женщины реагировали на меньшие дозы нейролептиков, чем мужчины (Szymanski et al., 1995; Leung & Chue, 2000), однако после наступления менопаузы женщинам могут требоваться более высокие дозы (Leung & Chue, 2000). При применении нейролептиков у женщин по сравнению с мужчинами чаще развиваются ЭПС и значительно повышается уровень пролактина (Leung & Chue, 2000). Из-за изменения гормонального статуса в середине менструального цикла женщинам могут требоваться меньшие дозы, а во время менструации – большие дозы нейролептиков (Castle et al., 1995). Женщины с шизофренией по сравнению с мужчинами чаще подвергаются физическому и сексуальному насилию, и им требуется особое внимание и помощь в этом отношении (Goodman et al., 1997).

Имеется ограниченное количество данных о том, что женщинам могут требоваться меньшие дозы нейролептиков, чем мужчинам (уровень надёжности D). Женщин следует дополнительно проинформировать о контрацепции, защите от физического и сексуального насилия и о возможных специфических для женщин побочных эффектах нейролептиков (остеопороз, рак молочной железы) (уровень надёжности D).

Беременность и кормление грудью

При применении нейролептиков у беременных или кормящих грудью больных шизофренией следует сопоставлять возможную степень риска при применении препаратов для плода, новорождённого и грудного ребёнка и степень вреда от психотических расстройств матери и недостаточного ухода за ребёнком (APA, 2004). По очевидным этическим причинам контролируемых исследований применения нейролептиков у беременных женщин не проводилось, поэтому данные о степени риска при использовании этих препаратов получены в исследованиях на животных и на основе отдельных клинических наблюдений у людей. Выявлены два периода высокого риска для плода и новорождённого – первый триместр беременности, когда максимален риск тератогенного действия, и роды, когда максимален риск развития синдрома отмены (APA, 2004). В первом триместре беременности психотропные препараты можно применять только под полным контролем врача. Что касается АПП, то данных об их неблагоприятных эффектах относительно мало, особенно в отношении высокоактивных препаратов, что обуславливало их широкое применение в прошлом (Cohen & Rosenbaum, 1998; American Academy of Pediatrics, 2000; Gold, 2000). Данные о применении психотропных препаратов во время беременности относятся в основном к хлорпромазину и галоперидолу. Информации о воздействии АВП на плод – меньше. При назначении оланзапина отмечены случаи спонтанного аборта, мёртворождения, преждевременных родов, врождённых нарушений развития, нежелательных перинатальных реакций, осложнений беременности, включая развитие сахарного диабета и преэклампсии (Ernst & Goldberg, 2002). При использовании клозапина описаны случаи медицинского аборта, развития или усиления сахарного диабета, синдрома гуттаперчевого ребёнка, судорог новорождённого, желудочно-кишечного рефлюкса, внутриматочной гибели плода (Gentile, 2004). При применении рisperидона зафиксированы случаи медицинского аборта (McKay et al., 1998) и один случай недоразвития мозолистого тела (Gentile, 2004). В двух случаях применения кветиапина у беременных, больных шизофренией, не отмечено осложнений (Tenyi et al., 2002; Taylor et al., 2003). Данные о применении арипипразола и zipрасидона у таких больных отсутствуют, хотя в исследованиях на животных обнаружена возможность тератогенного действия (Gentile, 2004). В систематическом

обзоре сделан вывод о том, что назначение оланзапина и клозапина не сопровождается повышенным риском тератогенного действия; эти же данные о кветиапине, рисперидоне, арипипразоле и zipрасидоне очень немногочисленны или отсутствуют (Gentile, 2004). Применение оланзапина и клозапина может повышать риск развития гипергликемии (Gentile, 2004). Следует учесть, что беременные, больные шизофренией, принимающие АВП, часто имеют ожирение и получают недостаточное количество фолиевой кислоты (что связано с повышенным риском нарушения развития нервной трубки плода), и это позволяет предположить скорее не прямое, а опосредованное действие нейролептиков (Koren et al., 2002). В ряде исследований показано, что беременные, больные шизофренией, получают недостаточную акушерскую помощь, имеют больше осложнений беременности, и их дети чаще имеют малую массу при рождении или рождаются мёртвыми (APA, 2004). В это могут вносить вклад такие факторы, как низкий социально-экономический статус, высокая распространённость курения и злоупотребления психоактивными веществами. По сравнению с нейролептиками, стабилизаторы настроения и бензодиазепины гораздо чаще вызывают нарушения развития плода и поведенческие эффекты, и особенно хорошо известен тератогенный эффект вальпроата натрия (Ernst & Goldberg, 2002; American Academy of Pediatrics, 2000; Gold, 2000). Таким образом, эти препараты имеют другое соотношение риск/выгода, и их применение во время беременности и кормления грудью требует серьёзного клинического обоснования.

Исходя из имеющихся данных и мнений рекомендуется уже на ранних стадиях лечения беременных больных привлекать к лечению акушеров, которые могут способствовать снижению риска в отношении беременности путём обсуждения риска и преимущества применения тех или иных препаратов. По возможности, во время беременности следует использовать немедикаментозные методы лечения шизофрении (RANZCP, 2003), хотя для матери и плода может быть больше вреда от психоза, чем пользы от отмены препаратов (Working Group for the Canadian Psychiatric Association, 1998). При необходимости использования нейролептиков следует рекомендовать минимальную эффективную дозу и уделять особое внимание снижению дозы препарата за месяц перед родами или отмене препарата за 5–10 дней до ожидаемых родов (APA, 1997; Working Group for the Canadian Psychiatric Association, 1998). Поскольку пока опыта применения АПП при беременности больше, чем АВП, никакого преимущества АВП при беременности не известно (Gentile, 2004). Некоторые высокоактивные препараты (например, галоперидол), по-видимому, безопасны и имеют преимущество, но и их следует назначать в минимальных дозах и по возможности на меньший срок, чтобы избежать развития ЭПС и необходимости применения средств лечения паркинсонизма (APA, 1997; DGPPN, 1998; Working Group for the Canadian Psychiatric Association, 1998). Особенно следует избегать использования средств лечения паркинсонизма в первом триместре беременнос-

ти (APA, 1997), а фенотиазины нельзя применять совсем (DGPPN, 1998). Из-за возможности развития послеродового психоза нужно рассмотреть возможность возобновления применения полной дозы нейролептиков (APA, 1997; Working Group for the Canadian Psychiatric Association, 1998).

Эффективность ЭСТ для лечения шизофрении при беременности считается такой же, как у небеременных женщин, хотя рандомизированные исследования по изучению этого вопроса не проводились (UK ECT Group, 2002). По данным более 300 описаний клинических случаев и обзоров (Miller, 1994; UK ECT Group, 2002), ЭСТ имеет низкую частоту осложнений (примерно 1 %), к числу которых относятся 4 случая преждевременных родов, 5 случаев выкидыша, 5 случаев врождённых пороков и 3 случая мёртворождения или смерти новорождённых. Поэтому в нескольких рекомендациях ЭСТ рассматривается как возможный способ лечения при невозможности применения нейролептиков (APA, 1997; DGPPN, 1998).

Поскольку нейролептики, особенно клозапин, могут накапливаться в грудном молоке и, основываясь на скудных данных литературы, женщинам, принимающим нейролептики, не рекомендуется кормить грудью (Gentile, 2004). Разные рекомендации совпадают в необходимости избежания кормления грудью при приёме женщиной нейролептиков (APA, 1997; DGPPN, 1998; Working Group for the Canadian Psychiatric Association, 1998).

Раннее лечение начальной продромальной фазы

Субклинические признаки психоза, особенно при наличии подобных нарушений у родственников, указывают на очень высокий риск развития психоза (McGorry et al., 2003). Поэтому следует активно проводить обследование и регулярный контроль психического состояния у лиц из группы высокого риска. Это следует по возможности проводить в домашних условиях или амбулаторно, чтобы избежать стигматизации (McGorry et al., 2003). Следует соответствующим образом купировать сопутствующие синдромы, например депрессию и злоупотребление психоактивными веществами, и устранять проблемы, например стресс и нарушение межличностного общения. Необходимо сообщить больному о степени риска психического заболевания, поддерживая надежду в отношении возможности лечения. Следует подчеркнуть, что имеющиеся проблемы можно устранить, что прогрессирование до развития психотического расстройства не неизбежно и что если оно разовьётся, то имеются эффективные и хорошо переносимые средства его лечения. Вовлечение больного в процесс лечения на этих ранних стадиях способствует своевременному началу лечения при развитии в последующем первого эпизода болезни. Применение нейролептиков в продромальной фазе до настоящего времени остаётся предметом исследований. При более чётких психотических симптомах приём нейролептиков становится необходимым (уровень надёжности D) (McGorry et al., 2003).

Список литературы приведен на сайте:
www.logospress.ru