

РЕФЕРАТ РУКОВОДСТВА ПО ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ШИЗОФРЕНИИ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ: РЕКОМЕНДАЦИИ БРИТАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПСИХОФАРМАКОЛОГОВ. ЧАСТЬ 1¹

Ю. С. Зайцева

Отделение внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России

Руководство по психофармакологическому лечению шизофрении является результатом работы совещания рабочей группы Британской Ассоциации Психофармакологов от 17 сентября 2008 года, в ходе которого были представлены презентации исследований (данные систематических обзоров² и рандомизационных плацебо контролируемых исследований – РКИ) с последующей дискуссией, охватившей вопросы фармакологического ведения и терапии шизофрении на различных этапах заболевания, включая первый психотический эпизод, вопросы поддерживающей терапии шизофрении. Кроме того, принципы, раскрытые в руководстве, охватили области, которые ранее широко не освещались: психофармакотерапия продромального периода, применение психофармакологических препаратов при беременности и кормлении грудью, медикаментозное лечение негативных симптомов, агрессии, фармакотерапия резистентных случаев шизофрении.

T.Barnes и консенсус-группа Британской Ассоциации Психофармакологов цель данного руководства определяют как внедрение доказательной медицины в клиническую практику за счет предоставления новейших доказательств пользы и риска фармакологических воздействий и освещения спорных областей современных знаний в вопросах психофармакологии шизофрении. Клинический опыт подбора и применения лекарственной терапии предполагает понимание научной обоснованности эффективности и безопасности действия препаратов, сбалансированного с учетом индивидуальных особенностей пациента [19, 46, 71].

¹ Расширенный реферат статьи Barnes T.R.E. and the Schizophrenia Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology // Journal of Psychopharmacology. 2011. Vol. 25, N5. P. 567–620.

² Из поисковых баз данных (PubMed, Medline, Embase and PsycINFO).

Перед каждым блоком рекомендаций приводится экскурс в научные исследования применительно к надежности и эффективности терапии. Далее приводятся аспекты фармакологического лечения шизофрении, которые на настоящий момент являются спорными с точки зрения доказательной медицины и являются недостаточными для формулирования практических рекомендаций. В руководстве значимость рекомендаций оценивается от А до D. В случае, где есть необходимость экстраполировать имеющиеся ограниченные доказательства, рекомендации имеют слабую степень градации (В, С или D), хотя они по-прежнему могут охватывать ключевые сферы лечения. В случаях, когда рекомендации являются преимущественно продуктом клинического опыта, при отсутствии эффективных, систематических данных, они оцениваются как S (стандарт надлежащей практики). Категории доказательности взяты из Руководства по доказательной медицине севера Англии (North of England Evidence-Based Guidelines Development Project) и применяются научным центром служб здравоохранения и Университета Ньюкасла на Тайне (University of Newcastle upon Tyne) и Центром экономики здравоохранения, Университета Йорк (Centre for Health Economics, University of York) [61].³

³ Категории доказательности: (I) Данные мета-анализа рандомизационных исследований, по крайней мере, одного крупного РКИ или реплицированных, больше небольших РКИ. (II) Данные небольших, не реплицируемых РКИ, по крайней мере, одного контролируемого исследования без рандомизации, по крайней мере, одного квази-экспериментального исследования. РКИ должны иметь соответствующий контроль лечения; для первичной оценки эффективности должно включаться плацебо. (III) Данные из неэкспериментальных описательных исследований, таких как неконтролируемые, сравнительные, корреляционные и исследования клинического случая. (IV) Данные из докладов Комитета экспертов и/или клинический опыт.

Градация значимости рекомендаций:

(А) Основаны на категории I степени доказательности.

(В) Основаны на фактических данных категории II или экстраполированы рекомендации I категории и доказательности.

(С) Основаны на фактических данных категории III или экстраполированы рекомендации категории доказательности I или II.

(D) Основаны на фактических данных категории IV или экстраполированы рекомендации категории доказательности I, II или III.

(S) Стандарт надлежащей практики.

В настоящем реферате представлены разделы руководства, посвященные научным доказательствам и рекомендациям по фармакологическому лечению лиц в продромальном периоде или лиц в так называемой «зоне риска» развития психоза и при первом психотическом эпизоде.

Раннее вмешательство: продромальная стадия/состояние в «зоне риска»

Как указывают S.Saha и соавт. [58] заболеваемость шизофренией составляет 15 на 100 тысяч населения в год и относительно одинакова в мире, что подчеркивает степень влияния генетических факторов. Однако, в настоящее время наблюдается значительная неоднородность заболеваемости психозами [44], обусловленная изменением ряда факторов, связанных с заболеваемостью в городской или сельской местности, увеличением доли мигрантов, группы, которая по всей видимости, подвергается большему риску по сравнению с коренным населением [5, 6, 29]. Данные центра исследования AESOP, который является одним из крупнейших медицинских исследовательских центров, показали, что заболеваемость всеми психотическими расстройствами – 30 человек на 100 тысяч населения, основную часть которых составляют психозы в рамках шизофрении.

Классификация продромального периода/состояния «в зоне риска». Продромальный период или состояние в «зоне риска» являются достаточно неопределенными понятиями, отчасти потому, что они являются предметом исследования лишь последних 10 лет. Определения варьируют, но чаще всего для оценки используются две основные формы категоризации: PACE (Personal Assessment and Crisis Evaluation Clinic) [73] и COPS критерии (Criteria of Prodromal Syndromes) [45], которые используются в англоговорящих странах и основаны на оценке позитивных симптомов, наблюдаемых в развернутом психозе, но в значительной степени менее выраженных. Считается, что лица с подобными проявлениями находятся «в зоне риска» развития психотического состояния.

Вместе с тем, в Германии разработан другой подход, который уделяет больше внимания субъективно декларируемым когнитивным нарушениям (так называемые «базовые симптомы»), чем позитив-

ным симптомам [18, 30]. Предполагается, что субъективно определяемые нарушения мышления, вербализации и внимания являются прогностическими факторами дальнейшего развития психоза, но это не является абсолютным критерием. Исследования показали, что как наличие критериев PACE и COPS, так и наличие «базовых симптомов» связаны с высоким риском (20–40%) развития психоза в течение последующих двух лет, хотя количественные данные варьируют между различными исследованиями. Термин «в зоне риска развития психоза», по мнению T.Barnes, является более подходящим, чем «продром», так как у большинства лиц психотическое состояние в последующем не развивается.

Применение антипсихотиков и антидепрессантов для коррекции состояний «в зоне риска». Для применения антипсихотической терапии для коррекции состояний в «зоне риска» существует несколько мишеней.

Во-первых, для тех лиц, которые обращаются за помощью в связи с наличием у них психотических симптомов (менее выраженных), с целью краткосрочного облегчения симптомов могут быть использованы низкие дозировки антипсихотических препаратов, хотя на сегодняшний день существует лишь ограниченное число исследований, которые дают представление о возможных дозировках для коррекции подобных состояний. Назначаемые дозы для лечения психотических состояний в «зоне риска» ниже, чем назначаемые при первом психотическом эпизоде, так как, как правило, такие лица характеризуются выраженным терапевтическим ответом и чувствительны к возникновению побочных эффектов [42, 43, 57]. Однако, лица в «зоне риска» развития психоза часто отказываются от приема лекарств и предпочитают психотерапевтические методы лечения [3]. Существуют данные о том, что как низкие дозы антипсихотиков, так и когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) способствуют редукции симптомов [57, 69, 70]. Вместе с тем, в сравнительном аспекте в группе «высокого риска» развития психоза данные методы до сих пор не изучались.

Во-вторых, потенциальной мишенью является предотвращение и задержка манифестации психоза, что может быть достигнуто за счет применения малых доз антипсихотических препаратов или когнитивно-поведенческой терапии. Тем не менее, нет убедительных доказательств этого в силу достаточно короткого периода наблюдения в исследованиях, а также небольшого размера выборок [32, 42, 43, 47]. Долгосрочные исследования показывают, что риск развития психоза возрастает как только лица в «зоне риска» прекращают принимать терапию [47, 52].

И, наконец, в-третьих, применение антипсихотической терапии, в случае развития психоза способствует более благоприятному исходу заболевания. Если лицо в «зоне риска» обратилось в службу по раннему выявлению (Early Intervention Service)

еще до развития манифеста, то потенциально возможно предотвратить развитие психоза. К примеру, статистика средней длительности нелеченного психоза (от момента обращения с состоянием в «зоне риска» до развертывания психоза) составляет 10 дней, в сравнении с 12 месяцами у пациентов, чей первый контакт со службами по раннему вмешательству состоялся после манифеста психоза [67]. Необходимы дальнейшие лонгитудинальные исследования, которые могли бы оценить эффективность подобных мероприятий.

Существуют данные о том, что применение антидепрессантов для коррекции состояния в «зоне риска» является эффективным, вместе с тем, доказательства получены скорее от клинических аудиторов, чем из данных клинических исследований. Так, например В.А. Cornblatt и соавт. [8] приводят относительно низкий процент развития психотического состояния у лиц «в зоне риска», которые получали антидепрессивную терапию. Подобные данные были получены P. Fusar-Poli и соавт. [16] в Великобритании. Однако, остается неясным, насколько такие низкие цифры отражают эффект именно антидепрессантов. Антидепрессанты и антипсихотики могут также применяться для лечения коморбидной депрессии и тревоги в данной группе, по мнению М. R. Broome и соавт. [3] и в клинических исследованиях доказана их эффективность [57, 70].

Рекомендации для группы в зоне «риска» развития психоза. Создание терапевтического альянса между врачом и пациентом, который позволит осуществлять оценку, наблюдение и мониторинг симптомов (S).

Оценка природы и влияния любого рода сопутствующей зависимости от психоактивных веществ (S). Сопутствующая зависимость от психоактивных веществ может служить причиной ошибок в диагностике. Однако, на настоящий момент нет достаточных доказательств в пользу того, что зависимость от психоактивных веществ ускоряет время перехода из состояния «в зоне риска» в психоз.

Считается, что антипсихотические препараты облегчают симптомы в продромальной фазе заболевания:

- это следует рассматривать как не прямое показание (S);
- назначение следует рассматривать как краткосрочную терапию отдельного случая (D);
- должны быть использованы очень низкие дозы (D);
- необходимо мониторировать терапевтический ответ (D);
- необходимо тщательно отслеживать побочные эффекты (D);
- лечение должно осуществляться преимущественно в условиях Центра по раннему вмешательству (D).

Индивидуальная когнитивно-поведенческая психотерапия может считаться приемлемой альтернативой фармакологическому лечению (D).

Спорными областями применения психофармакологических препаратов для коррекции состояний в «зоне риска» с точки зрения доказательной медицины являются: значение антипсихотических препаратов в предотвращении или задержке начала развития психоза, а также значение антидепрессантов в снижении риска развития психоза. Открытым остается вопрос о допустимой длительности терапии. Следует внимательно отнестись к потенциальному риску стигматизации и самостигматизации лиц группы риска развития психоза [7, 10].

Первый психотический эпизод

Окончательный диагноз варианта психотического расстройства часто откладывается до 12 месяцев, к тому времени, когда более четко выявляются различия в симптоматике и можно определить особенности течения заболевания. Как правило, среди пациентов с первыми психотическими эпизодами, около 25% страдают биполярным расстройством или психотической депрессией, и только 30–40% будет удовлетворять критериям шизофрении, хотя эта пропорция будет увеличиваться с течением времени [63, 74].

Основная цель раннего вмешательства – это сокращение длительности нелеченного психоза, а также оказание психофармакологической и психотерапевтической помощи в критической ранней фазе заболевания [21]. Обоснованием такого подхода является то, что на ранней стадии заболевания имеет место хороший терапевтический ответ, и потенциальные вредные последствия активного болезненного процесса, ассоциируемые с нелеченым психозом, могут быть минимизированы с помощью раннего начала терапии, улучшая, таким образом, клинический и функциональный исход [41, 50]. Вопрос о способности антипсихотических препаратов предотвращать прогрессирование структурных изменений головного мозга остается открытым, несмотря на некоторые позитивные результаты ряда исследований [35, 38, 39].

Антипсихотические препараты доказали клиническую эффективность [53]: изменения в клинических симптомах могут быть оценены вскоре после начала приема лекарств, а отсутствие ответа на антипсихотическое лечение в первые несколько недель может быть предиктором потенциального отсутствия терапевтического ответа [9, 13, 23, 27, 28, 31, 34]. Доказано, что значительная доля пациентов после первого психотического эпизода достигает устойчивого ремиссионного состояния в течение первых двух лет болезни [15, 40, 56, 62]. Так, в исследовании M. Lambert и соавт. [31] при оценке ремиссии и социального восстановления в течение 3-летнего периода наблюдения 392 больных шизофренией, ранее не получавших антипсихотического лечения (90% больным были назначены атипичные антипсихотики в качестве препаратов «первой линии»), было выявлено, что примерно у 60% пациентов отмечались ремиссии в

течение не менее 6 месяцев, и у 52% сохранялось стабильное состояние, по крайней мере, в течение двух лет. Только 14% больных не достигали критериев ремиссии.

В Европейском исследовании EUFEST [24], проведенном в 50 центрах, в 14 странах сравнивалась эффективность галоперидола (препарата первого поколения, FGA) и нескольких атипичных антипсихотиков при первом эпизоде шизофрении и расстройствах шизофренического спектра. Симптоматическое улучшение (оценивалось по общему баллу PANSS) отмечалось более чем в 60% случаев, и этот показатель не различался в группах. Однако, пациенты, которым назначался а amisульприд, оланзапин и зипразидон, продемонстрировали более выраженное снижение уровня симптомов и более качественную ремиссию по сравнению с пациентами, получавшими низкие дозы галоперидола [2].

В исследовании E.T.Sikich [60] проводилось сравнение эффективности и безопасности двух антипсихотиков второго поколения, рисперидона и оланзапина, в сравнении с препаратом первого поколения молиндолом в течение 8 недель у 116 пациентов с ранним началом шизофрении и шизоаффективным расстройством. Не было получено данных, подтверждающих разницу в эффективности между тремя антипсихотиками, но различия отмечались в профиле побочных эффектов: большая выраженность акатизии была связана с приемом молиндола, метаболические побочные эффекты были более характерны для рисперидона и оланзапина.

Ни одно двойное слепое сравнительное исследование типичных и атипичных нейролептиков при лечении острых состояний при первом эпизоде шизофрении не подтвердило большую эффективность атипичных нейролептиков, с единственным исключением сравнительного исследования клозапина и хлорпромазина, проведенного в Китае, с небольшим преимуществом в пользу клозапина [36, 37]. Мета-анализ РКИ, охвативший исследования терапии ранней стадии психоза, не продемонстрировал различий между применением типичных и атипичных антипсихотиков в лечении острых психотических симптомов [12]. Однако, отмечались различия в профиле побочных эффектов с большим риском метаболических нарушений при приеме атипичных нейролептиков и более выраженной экстрапирамидной симптоматикой при приеме антипсихотиков первого поколения.

Как подчеркивает T.Barnes, данные результаты меняют представление о практически эксклюзивной роли атипичных нейролептиков для лечения первого эпизода шизофрении и шизоаффективного расстройства [1, 66] и поднимают важные проблемы общественного здравоохранения, учитывая широкое использование атипичных нейролептиков в лечении молодых пациентов с непсихотическими расстройствами [17, 75].

Существует множество доказательств того, что пациенты при первом психотическом эпизоде ре-

агируют на более низкие дозы антипсихотических препаратов, чем требуется для лечения более поздних стадий шизофрении [11, 53, 59]. У пациентов на ранних стадиях болезни обнаруживается биологическая чувствительность к таким препаратам, которая относится как к терапевтическим, так и побочным эффектам. Следовательно, клиницисты должны применять самые низкие рекомендованные терапевтические дозы для пациентов с впервые возникшими психотическими состояниями [33, 64, 65]. Существует незначительная разница между тем или иным применяемым антипсихотическим препаратом при лечении первого психотического эпизода, выбор антипсихотика в большей степени зависит от профиля побочных эффектов и их переносимости конкретным больным. Сведение к минимуму негативных последствий, таких как экстрапирамидные побочные эффекты особенно важно на данном этапе, учитывая, что возникающие побочные эффекты могут быть препятствием для комплайенса и влиять на отношение к лечению и активному включению пациента в терапевтические мероприятия в долгосрочной перспективе [51, 54].

Вопрос о длительности антипсихотического лечения после первого психотического эпизода является ключевым. Учитывая отсутствие надежных предикторов прогноза или терапевтического ответа, прием антипсихотических препаратов должен осуществляться в течение 1–2 лет [4, 49]. Плацебо контролируемые исследования с использованием типичных нейролептиков при первом психотическом эпизоде продемонстрировали существенное преимущество активной терапии в профилактике рецидивов [20, 25, 55]. Без сомнения, прекращение приема антипсихотических препаратов приводит к рецидиву заболевания [53]. Исследование MESIFOS [72] поддерживает рекомендации о необходимости приема антипсихотических препаратов, по крайней мере, в течение 18 месяцев⁴.

Рекомендации по терапии первого эпизода шизофрении. Если манифест психоза произошел в звене первичной медицинской помощи, желательно перевести пациента в службу по раннему вмешательству, если такая служба имеется (S).

При выборе первой линии антипсихотического препарата должны учитываться следующие пункты:

- профиль побочных эффектов, в особенности это касается экстрапирамидных расстройств, нарушений обмена веществ (B);

⁴Это рандомизационное открытое исследование, в ходе которого были проанализированы стратегии прекращения приема антипсихотических препаратов в качестве поддерживающей терапии в группе больных шизофренией с первым психотическим эпизодом в течение 18-месячного периода наблюдения. Полученные результаты подтвердили, что только небольшая часть таких пациентов может оставаться без поддерживающей терапии и обходится без рецидивов.

- индивидуальные предпочтения пациента (S);
- индивидуальные факторы риска развития побочных эффектов (B);
- сопутствующие заболевания (S);
- дозировки препаратов должны назначаться в пределах нижней границы лицензированного диапазона дозирования (A).

Индивидуализированный подбор антипсихотического препарата должен проводиться следующим образом:

- показания к пероральному приему антипсихотических препаратов, учет потенциальных пользы и рисков, ожидаемые сроки для улучшения состояния и появления побочных эффектов (S);
- титрование дозы должно быть в диапазоне доз, определенных Британским национальным формуляром (British National Formulary) или краткой характеристикой лекарственного средства (Summary of Product Characteristics), и должно проводиться постепенно с учетом динамики редукции симптомов и характера переносимости побочных эффектов (S);
- обоснования для каких-либо изменений в лечении должны быть внесены в медицинскую документацию (S);
- необходимо стремиться к достижению адекватного результата терапии: оптимальная дозировка при хорошем комплаенсе в течение 4-х недель (A);

- если выбор сделан в пользу типичных антипсихотиков, то это должны быть средне- или низко-потентные, а не высоко-потентные препараты (S).

После начала антипсихотической терапии необходимо регулярно и всесторонне оценивать побочные эффекты (B).

До настоящего момента, как указывает T. Barnes, применение депонированных препаратов (инъекционных препаратов длительного действия) при первом эпизоде шизофрении остается неопределенным. Несоблюдение режима терапии является особой проблемой в этой группе. Некоторые пациенты рассматривают первый эпизод как кратковременное однократное событие. Несмотря на то, что в клинической практике рассматриваемые формы препаратов достаточно эффективны, доказательные данные по эффективности и переносимости депо-препаратов в первом эпизоде пациентов очень ограничены [14, 22, 26, 68]. На сегодняшний день не существует долгосрочных исследований сравнительной эффективности депо-препаратов с пероральным применением антипсихотиков после первого эпизода психоза, и их использование идет в разрез с рекомендациями, предлагаемыми в программах Центров раннего вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alvarez-Jimenez M., Gonzalez-Blanch C., Crespo-Facorro B. et al. Antipsychotic-induced weight gain in chronic and first-episode psychotic disorders: a systematic critical reappraisal // *CNS Drugs*. 2008. Vol. 22. P. 547–562.
2. Boter H., Peuskens J., Libiger J., Fleischhacker W.W. et al. Effectiveness of antipsychotics in first episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: an open randomized clinical trial (EUFEST) // *Schizophr. Res.* 2009. Vol. 115. P. 97–103.
3. Broome M.R., Woolley J.B., Johns L.C. et al. Outreach and support in South London (OASIS): implementation of a clinical service for prodromal psychosis and the at risk mental state // *Eur. Psychiatry*. 2005. Vol. 20. P. 372–378.
4. Buchanan R.W., Kreyenbuhl J., Kelly D.L. et al. The 2009 Schizophrenia PORT Psychopharmacological Treatment Recommendations and Summary Statements // *Schizophr. Bull.* 2010. Vol. 36. P. 71–93.
5. Cantor-Graae E., Selten J.-P. Schizophrenia and migration: A meta-analysis and review // *Am. J. Psychiatry*. 2005. Vol. 162. P. 12–24.
6. Coid J.W., Kirkbride J.B., Barker D. et al. Raised incidence rates of all psychoses among migrant groups: Findings from the East London first episode psychosis study // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2008. Vol. 65. P. 1250–1258.
7. Corcoran C., Malaspina D., Hercher L. Prodromal interventions for schizophrenia vulnerability: the risks of being 'at risk' // *Schizophr. Res.* 2005. Vol. 73. P. 173–184.
8. Cornblatt B.A., Lencz T., Smith C.W. et al. Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents // *J. Clin. Psychiatry*. 2007. Vol. 68. P. 546–557.
9. Correll C.U., Malhotra A.K., Kaushik S. et al. Early prediction of antipsychotic response in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 2003. Vol. 160. P. 2063–2065.
10. Corrigan P.W., Watson A.C., Barr L. The self-stigma of mental illness: implications for self-esteem and self efficacy // *J. Soc. Clin. Psychol.* 2006. Vol. 25. P. 875–884.
11. Crespo-Facorro B., Perez-Iglesias R., Ramirez-Bonilla M. et al. A practical clinical trial comparing haloperidol, risperidone, and olanzapine for the acute treatment of first-episode nonaffective psychosis // *J. Clin. Psychiatry*. 2006. Vol. 67. P. 1511–1521.
12. Crossley N.A., Constante M., McGuire P., Power P. Efficacy of atypical v. typical antipsychotics in the treatment of early psychosis: meta-analysis // *Br. J. Psychiatry*. 2010. Vol. 196. P. 434–439.
13. Derks E.M., Fleischhacker W.W., Boter H. et al. EUFEST Study Group. Antipsychotic drug treatment in first-episode psychosis: should patients be switched to a different antipsychotic drug after 2, 4, or 6 weeks of nonresponse? // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010. Vol. 30. P. 176–180.
14. Emsley R., Oosthuizen P., Koen L. et al. Remission in patients with first-episode schizophrenia receiving assured antipsychotic medication: a study with risperidone long-acting injection // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2008. Vol. 23. P. 325–331.
15. Emsley R., Oosthuizen P.P., Kidd M. et al. Remission in first-episode psychosis: predictor variables and symptom improvement patterns // *J. Clin. Psychiatry*. 2006. Vol. 67. P. 1707–1712.
16. Fusar-Poli P., Valmaggia L., McGuire P. Can antidepressants prevent psychosis? // *Lancet*. 2007. Vol. 370. P. 1746–1748.
17. Gaebel W., Weinmann S., Sartorius N. Schizophrenia practice guidelines: International survey and comparison // *Br. J. Psychiatry*. 2005. Vol. 187. P. 248–255.
18. Haefner H., Maurer K., Ruhrmann S. et al. Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2004. Vol. 254. P. 117–128.
19. Haynes R.B., Devereaux P.J., Guyatt G.H. Physicians' and patients' choices in evidence based practice // *BMJ*. 2002. Vol. 324. P. 1350.
20. Hogarty G.E., Ulrich R.F. The limitations of antipsychotic medication on schizophrenia relapse and adjustment and the contributions of psychosocial treatment // *J. Psychiatr. Res.* 1998. Vol. 32. P. 243–250.
21. International Early Psychosis Association Writing Group. International clinical practice guidelines for early psychosis // *Br. J. Psychiatry*. 2005. Vol. 187, Suppl. 48. P. 120–124.
22. Jaeger M., Rossler W. Attitudes towards long-acting depot antipsychotics: A survey of patients, relatives and psychiatrists // *Psychiatr. Res.* 2010. Vol. 175. P. 58–62.
23. Jaeger M., Schmauss M., Laux G. et al. Early improvement as a predictor of remission and response in schizophrenia: Results from a naturalistic study // *Eur. Psychiatry*. 2009. Vol. 24. P. 501–506.
24. Kahn R.S., Fleischhacker W.W., Boter H. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial // *Lancet*. 2008. Vol. 371. P. 1085–1097.
25. Kane J.M., Rifkin A., Quitkin F. et al. Fluphenazine vs placebo in patients with remitted, acute first-episode schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1982. Vol. 39. P. 70–73.

26. Kim B., Lee S-H., Choi T.K. et al. Effectiveness of risperidone long-acting injection in first episode schizophrenia in naturalistic setting // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatr.* 2008. Vol. 32. P. 1231–1235.
27. Kinon B.J., Chen L., Ascher-Svanum H. et al. Predicting response to atypical antipsychotics based on early response in the treatment of schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2008. Vol. 102. P. 230–240.
28. Kinon B.J., Chen L., Ascher-Svanum H. et al. Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia // *Neuropsychopharmacol.* 2010. Vol. 35. P. 581–590.
29. Kirkbride J.B., Boydell J., Ploubidis G.B. et al. Testing the association between the incidence of schizophrenia and social capital in an urban area // *Psychol. Med.* 2008. Vol. 38. P. 1083–1094.
30. Klosterkötter J., Hellmich M., Steinmeyer E.M., Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2001. Vol. 58. P. 158–164.
31. Lambert M., Naber D., Schacht A., Wagner T. Rates and predictors of remission and recovery during 3 years in 392 never-treated patients with schizophrenia // *Acta Psychiatr. Scand.* 2008. Vol. 118. P. 220–229.
32. Larson M.K., Walker E.F., Compton M.T. Early signs, diagnosis and therapeutic of the prodromal phase of schizophrenia and related psychotic disorders // *Expert Rev. Neurother.* 2010. Vol. 10. P. 1347–1359.
33. Lehman A.F., Kreyenbuhl J., Buchanan R.W. et al. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2003 // *Schizophr. Bull.* 2004. Vol. 30. P. 193–217.
34. Levine S.Z., Rabinowitz J. Trajectories and antecedents of treatment response over time in early-episode psychosis // *Schizophr. Bull.* 2010. Vol. 36. P. 624–632.
35. Li X.-M., Xu H. Evidence for neuroprotective effects of antipsychotic drugs: implications for the pathophysiology and treatment of schizophrenia // *Int. Rev. Neurobiol.* 2007. Vol. 77. P. 107–142.
36. Lieberman J.A., Phillips M., Gu H. et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine // *Neuropsychopharmacology.* 2003. Vol. 28. P. 995–1003.
37. Lieberman J.A., Tollefson G., Tohen M. et al. Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol // *Am. J. Psychiatry.* 2003. Vol. 160. P. 1396–1404.
38. Lieberman J.A., Tollefson G.D., Charles C. et al. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2005. Vol. 62. P. 361–370.
39. Lieberman J.A., Bymaster F.P., Meltzer H.Y. et al. Antipsychotic drugs: comparison in animal models of efficacy, neurotransmitter regulation, and neuroprotection // *Pharmacol. Rev.* 2008. Vol. 60. P. 358–403.
40. Malla A., Norman R., Schmitz N. et al. Predictors of rate and time to remission in first-episode psychosis: a two-year outcome study // *Psychol. Med.* 2006. Vol. 36. P. 649–658.
41. Marshall M., Lewis S., Lockwood A. et al. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first episode patients: a systematic review // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2005. Vol. 62. P. 975–983.
42. McGlashan T.H., Zipursky R.B., Perkins D. et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis // *Am. J. Psychiatry.* 2006. Vol. 163. P. 790–799.
43. McGorry P.D., Yung A.R., Phillips L.J. et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2002. Vol. 59. P. 921–928.
44. McGrath J., Saha S., Chant D., Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality // *Epidemiol. Rev.* 2008. Vol. 30. P. 67–76.
45. Miller T.J., McGlashan T.H., Rosen J.L. et al. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity // *Am. J. Psychiatry.* 2002. Vol. 159. P. 863–865.
46. Morris A.H. Decision support and safety of clinical environments // *Qual. Saf. Health Care.* 2002. Vol. 11. P. 69–75.
47. Morrison A.P., French P., Parker S. et al. Three-year follow-up of a randomized controlled trial of cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra high risk // *Schizophr. Bull.* 2007. Vol. 33. P. 682–687.
48. Morrison A.P., French P., Walford L. Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: randomised controlled trial // *Br. J. Psychiatry.* 2004. Vol. 185. P. 291–297.
49. National Institute for Health and Clinical Excellence. Schizophrenia: Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update), National Clinical Practice Guideline Number 82. National Collaborating Centre for Mental Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.
50. Perkins D.O., Gu H., Boteva K., Lieberman J.A. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first episode schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2005. Vol. 162. P. 1785–1804.
51. Perkins D.O., Gu H., Weiden P.J. et al. Comparison of atypicals in first episode study group. Predictors of treatment discontinuation and medication non-adherence in patients recovering from a first episode of schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizo-affective disorder: a randomised, double-blind, flexible-dose, multicentre study // *J. Clin. Psychiatry.* 2008. Vol. 69. P. 106–113.
52. Phillips L.J., McGorry P.D., Yuen H.P. Medium term follow-up of a randomized controlled trial of interventions for young people at ultra high risk of psychosis // *Schizophr. Res.* 2007. Vol. 96. P. 25–33.
53. Robinson D., Woerner M.G., Alvir J.M.J. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1999. Vol. 56. P. 241–247.
54. Robinson D.G., Woerner M.G., Alvir J.M. et al. Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder // *Schizophr. Res.* 2002. Vol. 57. P. 209–219.
55. Robinson D.G., Woerner M.G., Delman H.M., Kane J.M. Pharmacological treatments for first-episode schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2005. Vol. 31. P. 705–722.
56. Robinson D.G., Woerner M.G., Napolitano B. et al. Randomized comparison of olanzapine versus risperidone for the treatment of first-episode schizophrenia: 4-month outcomes // *Am. J. Psychiatry.* 2006. Vol. 163. P. 2096–2102.
57. Ruhrmann S., Bechdolf A. et al. Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in a late initial prodromal state of psychosis // *Br. J. Psychiatry.* 2007. Vol. 191, Suppl. 51. P. 88–95.
58. Saha S., Chant D., Welham J., McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia // *PLoS Med.* 2005. Vol. 2. P. 141.
59. Schooler N., Rabinowitz J., Davidson M. et al. Risperidone and haloperidol in first episode psychosis: a long-term randomized trial // *Am. J. Psychiatry.* 2005. Vol. 162. P. 947–953.
60. Sikich L., Frazier J.A., McClellan J. et al. Double-blind comparison of first- and second generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study // *Am. J. Psychiatry.* 2008. Vol. 165. P. 1420–1431.
61. Shekelle P.G., Woolf S.H., Eccles M., Grimshaw J. Clinical guidelines: Developing guidelines // *BMJ.* 1999. Vol. 318. P. 593–596.
62. Simonsen E., Friis S., Opjordsmoen S. et al. Early identification of non-remission in first-episode psychosis in a two-year outcome study // *Acta Psychiatr. Scand.* 2010. PMID: 20722632 [Epub ahead of print].
63. Singh S.P., Burns T., Amin S. et al. Acute and transient psychotic disorders: precursors, epidemiology, course and outcome // *Br. J. Psychiatry.* 2004. Vol. 185. P. 452–459.
64. Spencer E., Birchwood M., McGovern D. Management of first-episode psychosis // *Adv. Psychiatr. Treatment.* 2001. Vol. 7. P. 133–140.
65. Taylor D., Paton C., Kapur S. (Eds.). *The Maudsley Prescribing Guidelines*. London: Informa Healthcare, 2009.
66. Tschoner A., Engl J., Laimer M. et al. Metabolic side effects of antipsychotic medication // *Int. J. Clin. Pract.* 2007. Vol. 61. P. 1356–1370.
67. Valmaggia L.R., McCrone P., Knapp M. et al. Economic impact of early intervention in people at high risk of psychosis // *Psychol. Med.* 2009. Vol. 39. P. 1617–1626.
68. Weiden P.J., Schooler N.R., Weedon J.C. et al. A randomized controlled trial of longacting injectable risperidone vs continuation on oral atypical antipsychotics for first-episode schizophrenia patients: initial adherence outcome // *J. Clin. Psychiatry.* 2009. Vol. 70. P. 1397–1406.
69. Woods S.W., Breier A., Zipursky R.B. et al. Randomized trial of olanzapine versus placebo in the symptomatic acute treatment of the schizophrenic prodrome // *Biol. Psychiatry.* 2003. Vol. 54. P. 453–464.
70. Woods S.W., Tully E.M., Walsh B.C. et al. Aripiprazole in the treatment of the psychosis prodrome: An open-label pilot study // *Br. J. Psychiatry.* 2007. Vol. 191, Suppl. 51. P. 96–101.
71. Woolf S.H., Grol R., Hutchinson A. et al. Clinical guidelines: Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines // *BMJ.* 1999. Vol. 318. P. 527–530.
72. Wunderink L., Nienhuis F.J., Sytma S. Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome // *J. Clin. Psychiatry.* 2007. Vol. 68. P. 654–661.
73. Yung A.R., Phillips L.J., McGorry P.D. et al. Prediction of psychosis: a step towards indicated prevention of schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* 1999. Vol. 172, Suppl. P. 14–20.
74. Yung A.R., Phillips L.J., Yuen H.P. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk (“prodromal”) group // *Schizophr. Res.* 2003. Vol. 60. P. 21–32.
75. Zhang Z.J., Yao Z.J., Liu W. et al. Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels: Magnetic resonance imaging study of previously untreated people with schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* 2004. Vol. 184. P. 58–62.

**РЕФЕРАТ РУКОВОДСТВА ПО ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ШИЗОФРЕНИИ
НА ОСНОВЕ ДАННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ:
РЕКОМЕНДАЦИИ БРИТАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПСИХОФАРМАКОЛОГОВ. ЧАСТЬ 1**

Ю. С. Зайцева

В приведенной части руководства по психофармакологическому лечению шизофрении, разработанной Британской ассоциацией психофармакологов, освещены практические рекомендации по психофармакотерапии продромального этапа шизофрении (терапия лиц в «зоне риска» развития психотического состояния) и пациентов с первыми психотическими эпизодами. Отражены теоретические предположения (данные рандомизационных плацебо контролируемых иссле-

дований и систематических обзоров), положенные в основу практических рекомендаций. Приводятся области знаний в сфере психофармакологического лечения, которые обладают слабой доказательной базой с точки зрения критериев доказательной медицины и требуют дополнительных исследований.

Ключевые слова: рекомендации по психофармакотерапии шизофрении, продромальный этап, первый психотический эпизод.

**AN ABSTRACT OF THE EVIDENCE-BASED GUIDELINES FOR THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT
OF SCHIZOPHRENIA: RECOMMENDATIONS FROM THE BRITISH ASSOCIATION
FOR PSYCHOPHARMACOLOGY. PART 1**

Y. S. Zaytseva

This section of the guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia that has been developed by the British Association for Psychopharmacology, provides practical recommendations concerning pharmacological treatment in the prodromal phase of schizophrenia (specifically persons at risk for development of psychosis) and patients with the first psychotic episode. It reflects current theoretical concepts (data of

randomized placebo-controlled investigations and meta-analysis) that form the basis of practical recommendations. It also mentions the lacunas in the evidence-based knowledge about medication and emphasizes the importance of further investigations.

Key words: guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia, prodromal phase, first psychotic episode.

Зайцева Юлия Станиславовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России; email: yuliya.zaytseva@gmail.ru