

УДК 616.895.8–085:615.214(048.1)

РЕФЕРАТ РУКОВОДСТВА ПО ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ШИЗОФРЕНИИ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ: РЕКОМЕНДАЦИИ БРИТАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПСИХОФАРМАКОЛОГОВ. ЧАСТЬ 3¹

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 2008 года. В опубликованной ранее первой части руководства приводились рекомендации терапии шизофрении на различных этапах заболевания, включая первый психотический эпизод, вопросы поддерживающей терапии шизофрении. Вторая часть посвящена вопросам фармакологического ведения острых состояний при шизофрении, поддерживающей терапии, побочным эффектам при применении антипсихотических препаратов. В третьей части будут рассмотрены особенности фармакологического ведения больных шизофренией во время беременности и при грудном вскармливании, фармакологического лечения негативной симптоматики, когнитивных нарушений, лечебной тактики при резистентной шизофрении.

Фармакологическое ведение больных шизофренией во время беременности и грудного вскармливания

Данные о тератогенном эффекте антипсихотиков, даже типичных, немногочисленны. Около 200 случаев было зафиксировано при приеме оланзапина, галоперидола, флуфеназина, 100–200 случаев – при приеме рисперидона и флупентиксола и менее 100 случаев – при приеме хлорпромазина, клозапина, сульпирида, трифлуоперазина и кветиапина [23, 58, 62, 66, 67, 86]. На сегодняшний день, только в 4-х исследованиях показано отрицательное действие арипипразола в

первом триместре, нет исследований об отрицательном действии амисульприда, сертиндола и зотепина.

Данные о риске приема психотропных препаратов во время грудного вскармливания также ограничены. Так, T.Hale [38] подсчитал относительную детскую дозу: согласно его данным, ребенок поглощает около 2% кветиапина, хлорпромазина, оланзапина и клозапина, но значительно более высокие дозы – сульпирида, галоперидола и рисперидона.

Рекомендации фармакологического лечения во время беременности и кормления грудью. Для женщин репродуктивного возраста, больных шизофренией, которые принимают антипсихотическое лечение:

- клиницист должен знать, что, по крайней мере, 50% всех зачатий происходит незапланированно;
- клиницист должен регулярно проводить беседы с пациенткой о намерениях зачатия ребенка и быть уверенным в том, что пациентка принимает контрацептивы.

Для женщин, больных шизофренией, которые планируют беременность:

- пациентка должна быть проинформирована о том, что антипсихотические препараты не являются безопасными для развивающегося ребенка, однако результаты современных исследований не доказывают их тератогенный эффект. Существует небольшая вероятность возникновения аномалий развития сердечно-сосудистой системы от 1% до 1,5%, рождающихся в группе антипсихотиков;

- если женщина принимает антипсихотический препарат и есть предрасположенность к повышению пролактина, необходимо мониторировать данный показатель. Если его уровень повышается, необходима консультация эндокринолога;

- если существуют факторы риска для развития диабета 2 типа, не следует назначать оланзапин, за исключением случаев, когда, согласно анамнестическим данным, перевод на другой антипсихотик провоцирует обострение симптомов. Возможно

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. Issue 0(0). P. 1–54.

применение клозапина, когда потенциальный риск развития обострений преобладает над потенциальным риском дисгликемического эффекта;

- арипипразол, сертиндол и зотепин являются препаратами выбора при замене антипсихотика, если в прошлом у пациентки не отмечалось значительного терапевтического ответа при его использовании;

- если пациентка принимает депонированные формы антипсихотиков, терапию необходимо продолжать во избежание риска обострения симптомов;

- необходимо избегать полипрагмазии и использовать минимально эффективные дозы;

- рекомендовано соблюдение диеты с высоким содержанием фолиевой кислоты (5 мг ежедневно) в течение 3-х месяцев до и после зачатия, особенно женщинам, страдающим ожирением или имеющих недостаток фолиевой кислоты.

Если пациентка с шизофренией беременна:

- клиницист должен знать о том, что незапланированная беременность чаще всего обнаруживается, когда наиболее значимый период для закладки аномалий развития уже миновал;

- при обнаружении беременности одномоментная отмена антипсихотиков нежелательна, так как это повышает риск возникновения обострений;

- большинство женщин, больных шизофренией, должны продолжать лечение. Выбор препарата должен быть основан на соответствующих рекомендациях для первого психотического эпизода;

- депо-препараты не следует назначать, так как при их применении сложно регулировать дозировку;

- если женщина принимает клозапин или оланзапин, необходим скрининг диабета. Если повышен уровень глюкозы в плазме, необходимо провести тест на толерантность к глюкозе (пероральный прием 75 г в течение 2-х часов) на 24–28 неделях беременности (NIMH, 2008);

- необходимо избегать полипрагмазии и применять минимально эффективные дозы.

Ведение ребенка в неонатальном периоде:

- необходимо проверить уровень нейтрофилов у ребенка при приеме матерью клозапина;

- если мать во время беременности применяла типичные антипсихотики, новорожденному необходим скрининг побочных экстрапирамидных эффектов в течение нескольких дней.

Применение антипсихотических препаратов во время грудного вскармливания:

- необходимо избегать полипрагмазии и применять минимально эффективные дозы;

- в начале назначения антипсихотиков необходимо оценить физическое здоровье ребенка;

- необходимо наблюдать ребенка, обращая внимание на его активность или инертность.

Фармакологическое ведение негативных симптомов

В то время как позитивные симптомы при шизофрении могут в значительной степени объясняться дофаминергическими механизмами, этиология

негативных симптомов более комплексная. Существует ряд гипотез о нарушении обмена серотонина, глутамата, холинэстеразы и т.д., которые тестируются в рандомизированных исследованиях.

Дофаминергические стратегии коррекции негативных симптомов. Согласно общему действию на дофаминергическую систему, атипичные антипсихотики оказывают терапевтический эффект в отношении негативных расстройств, что и определяет их «атипию». В мета-анализе 150 рандомизированных исследований по сравнению эффективности влияния типичных и атипичных антипсихотиков на негативную симптоматику, S.Leucht и соавт. [56] выделили 4 наиболее эффективных антипсихотика: клозапин, оланзапин, амисульприд и рисперидон.

Считается, что негативные симптомы связаны с недостаточной выработкой дофамина в префронтальной коре. Так, селегилин, ингибитор MAO-B, который улучшает метаболизм аминов, в том числе дофамина, может быть использован для коррекции негативных симптомов. Было показано, что сочетанное применение селегилина и рисперидона при острых психотических состояниях дает умеренный эффект в отношении как позитивной, так и негативной симптоматики [3]. Транскраниальная магнитная стимуляция (mTMS) – еще один подход к коррекции негативных симптомов, основанный на стимулировании высвобождения дофамина [30, 77].

Наблюдение за тем, как легкие наркотики, такие как РСР и кетамин, которые являются антагонистами глутамата N-метил-D-аспартата (NMDA) рецепторов, способствуют возникновению позитивных, негативных и когнитивных симптомов, привело к развитию гипотезы о *роли глутамата в этиологии шизофрении*. Механизм функции глутамата еще предстоит полностью выяснить, для чего на сегодняшний день исследуются следующие препараты: глицин, D-серин, D-цикосерин, саркозин и прегненолон, которые положительно модулируют NMDA рецепторы, а некоторые, такие, как мемантин, являются NMDA антагонистами.

Стратегии, основанные на действии на серотонинергическую систему. Многие антипсихотики являются антагонистами 5HT_{2A} и 5HT_{2c}-рецепторов, а у некоторых имеется средство к 5HT_{1a}-рецепторам. Исследования продемонстрировали положительное влияние на выраженные негативные симптомы антидепрессантов группы СИОЗС, таких как флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и циталопрам в сочетании с антипсихотиками [27, 34, 44, 73, 74, 80]. Также проводились исследования с сочетанным применением антипсихотиков и ингибиторов моноамино-оксидазы (MAO) [9], тразодона [21] и миртазапина [6, 87] для коррекции негативных симптомов шизофрении, в которых также была продемонстрирована эффективность. Результаты, полученные в двух мета-анализах [72, 75], включивших 23 исследования действия антидепрессантов в сочетании с

антипсихотиками на негативную симптоматику, позволили авторам сделать вывод, что антидепрессанты могут быть эффективными и дальнейшие исследования должны были направлены на решение вопросов, связанных с побочными эффектами, экономической эффективностью и влиянием на качество жизни.

Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований гинкго билоба в сочетании с антипсихотиками у больных шизофренией выявил значительное влияние на негативную симптоматику в сравнении с плацебо [76].

Применение ингибиторов холинэстеразы. Больные шизофренией достоверно чаще по сравнению со здоровыми имеют зависимость от табака, что подкрепляет гипотезу о вкладе дисрегуляции никотина в этиологию шизофрении [8]. Препараты, в основе которых лежит действие на холинэстеразу, зарегистрированы для лечения болезни Альцгеймера, два из которых были исследованы у больных шизофренией. Однако, галантамин [16] и донепезил [50] не показали преимуществ в отношении снижения негативных симптомов.

Рекомендации по фармакологическому ведению негативных симптомов:

- психоз необходимо лечить как можно быстрее, так как это лечение препятствует быстрому развитию негативной симптоматики;

- необходимо применять антипсихотики, которые обладают балансом общей эффективности и профиля побочных эффектов;

- с целью выявления негативных симптомов, необходимо исключить экстрапирамидные расстройства (брадикинезия) и депрессию и принимать во внимание влияние среды на негативные симптомы (например, пребывание в стационаре, недостаток стимуляции);

- возможно сочетанное применение антипсихотиков и антидепрессантов (группы обратного захвата серотонина), принимая во внимание потенциальные побочные эффекты при фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействиях препаратов;

- если пациенту назначен клозапин, необходимо рассматривать его сочетание с ламотриджином или другим антипсихотическим препаратом.

Фармакологические стратегии коррекции когнитивных нарушений

Для коррекции когнитивных нарушений обычно используются две фармакологические стратегии: атипичные антипсихотики, а также специальные препараты в качестве дополнения к антипсихотическим. Так, R.Keefe и соавт. [49] предположили, что по сравнению с типичными антипсихотиками, некоторые атипичики способны влиять на когнитивные нарушения. Улучшение наблюдалось в сферах речи (плавность речи) и внимания на терапии клозапином и рабочей памяти при применении рисперидона [36, 37]. В настоящее время типичные антипсихотики не рассматриваются как препараты,

способные благотворно влиять на когнитивные нарушения, особенно при применении высоких доз [25]. Анализ воздействия антипсихотиков на когницию в исследовании CATIE показал положительное влияние ряда атипичных антипсихотиков и перфеназина, хотя различий выраженности эффекта между группами не было [48]. Однако первоначальный энтузиазм использования нейролептиков для улучшения когнитивных функций отступил, ввиду данных о том, что улучшение когнитивного функционирования может быть связано с общей редукцией продуктивных симптомов [5, 19]. Также в литературе отмечено, что антихолинэргические препараты могут ухудшать когнитивные функции [83, 85], поэтому продолжение их совместного применения с антипсихотиками должно постоянно пересматриваться.

Исследование NIMH MATRICS выдвинуло инициативу по разработке новых препаратов, улучшающих когнитивные процессы [10]. Данные препараты включают холинэргические агенты, в том числе альфа-7 агонисты никотиновых рецепторов и агонисты M1 мускариновых рецепторов, альфа-2 адренэргических рецепторов, агонистов дофамина, в том числе рецепторов D1, агонистов и глутаматергических агентов [32]. Среди препаратов, влияющих на глутаматергическую систему [39], такие препараты как таргетинг и глицин, участвующие в NMDA-нейротрансмиссии, показали обнадеживающие результаты.

Некоторые препараты, лицензированные для других клинических показаний, продемонстрировали эффективность при коррекции когнитивных расстройств при шизофрении. Модафанил, используемый для лечения расстройств сна и у взрослых с синдромом дефицита внимания, в двойном слепом исследовании оказался эффективным для улучшения внимания и исполнительных функций при шизофрении [65]. Однако в другом исследовании при использовании модафанила в сочетании с клозапином не удалось найти какого-либо улучшения когнитивных процессов по сравнению с плацебо [31].

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы также были протестированы как вспомогательные препараты. У больных шизофренией с легкими и умеренными когнитивными нарушениями R.Keefe и соавт. [50] при приеме донепезила не обнаружили различий в сравнении с плацебо. Другое двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование при шизофрении [10] влияния галантамина, ингибитора ацетилхолинэстеразы, который также выступает в качестве аллостерического модулятора альфа-4, бета-2, и альфа-7 никотиновых рецепторов, выявило ряд селективных преимуществ в улучшении скорости переработки информации и вербальной памяти. В обзоре лекарственной терапии когнитивных нарушений при шизофрении C.Galletly [32] отметил, что в то время как ингибирование ацетилхолинэстеразы не имеет выраженного влияния на когни-

тивные нарушения при шизофрении, никотиновые рецепторы могут оказаться более перспективной мишенью для разработки лекарств.

Фармакологическое ведение резистентной шизофрении

Резистентные состояния после первого эпизода возникают в среднем у 10% пациентов, принимающих типичные или атипичные антипсихотики [18, 55, 60]. Существуют доказательства того, что клозапин является наиболее эффективным среди антипсихотических препаратов для купирования тяжелых форм шизофрении; примерно 30–60% больных шизофренией не реагируют на другие антипсихотические препараты, но могут реагировать на клозапин [26, 42, 47, 81]. Превосходство клозапина для резистентной шизофрении было показано в сравнении с типичными [46, 69] и другими атипичными антипсихотиками [57, 61]. Кроме того, есть некоторые доказательства, что клозапин может быть эффективным у пациентов с первыми психотическими эпизодами, у которых не устанавливается ремиссия в первые месяцы лечения [1, 79].

Несмотря на надежные доказательства эффективности лечения резистентных состояний, терапевтический эффект по данным M.Chakos и соавт. [13] и M.Iqbal и соавт. [42] достигается только у 30–60% пациентов. С точки зрения продолжительности, данные клинических исследований обнаруживают преимущество более длительного лечения клозапином. Рекомендательный период колеблется от 4 до 12 месяцев [15, 64]. По мнению H.Meltzer [64], 30% пациентов, получавших клозапин, будут реагировать в течение 6 недель, еще 20% – в течение 3-х месяцев, а еще 10–20% – в течение 6 месяцев. Исходя из этого, R.Kerwin и A.Bolonna [51] считают оптимальным применение монотерапии клозапином в течение 6 месяцев.

Рекомендации по лечению клозапином:

- клозапин должен рассматриваться как препарат выбора для пациентов, у которых отмечался плохой терапевтический ответ, неврологические побочные эффекты, было проведено несколько попыток применения антипсихотиков в адекватных условиях времени и дозировки;

- одна терапевтическая попытка должна включать антипсихотик, который показал свою клиническую эффективность, согласно систематическим обзорам и мета-анализам;

- недостаточный комплаенс и коморбидная зависимость от психоактивных веществ должны быть исключены как причины недостаточной эффективности антипсихотических препаратов;

- план лечения для пациента должен включать титрование дозы, лабораторные исследования и мониторинг побочных эффектов;

- монотерапия клозапином должна назначаться на 3–6 месяцев;

- необходимо отслеживать возникновение побочных эффектов;

- необходимо исследовать концентрацию клозапина в плазме и следить за приверженностью к терапии;

- клозапин можно назначать больным шизофренией, психическое состояние которых характеризуется постоянными симптомами агрессии и враждебности;

- в случае необходимости отмены клозапина доза должна быть постепенно снижена в течение 1–2 недель;

- после прекращения приема клозапина (особенно при одномоментной отмене, когда есть риск развития агранулоцитоза), необходимо провести полное обследование пациента в течение 1 недели;

- если терапия клозапином прерывается более чем на 48 часов, возобновление приема должно начинаться с дозы 12,5–25 мг/сутки. Если доза хорошо переносится, и пациент не испытывает побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой или дыхательной системы, и первоначальная доза не дает должного эффекта, возможно более быстрое повышение дозировки;

- сочетание с другими препаратами показано при недостаточном эффекте оптимизированной терапии клозапином в течение 3-х месяцев;

- длительность сочетанной терапии должна быть не менее 10 недель;

- при выборе второго антипсихотика предпочтения должны отдаваться препаратам с комплементарным профилем к клозапину и с минимальным профилем побочных эффектов, таких как седация, повышение веса, метаболические побочные эффекты.

Другие стратегии для лечения резистентной шизофрении. Хотя результаты исследований свидетельствуют о возможной роли рисперидона и высоких доз оланзапина при резистентной шизофрении [4, 7, 14, 84], отдельные клинические случаи подтверждают также эффективность применения таких атипичных антипсихотиков, как кветиапин [68, 78], арипипразол [17, 24, 41] и зипрасидон [22, 59].

Не существует убедительных доказательств того, что дозы антипсихотических препаратов выше, чем максимально рекомендуемые, являются более эффективными, чем стандартные дозы [20, 52, 71], хотя в некоторых исследованиях с использованием доз, которые превышали максимально рекомендованную дозу, отмечалась большая эффективность. Руководства рекомендуют использование одного препарата в стандартной дозе [2, 11, 40, 70], но не исключают терапевтический ответ на более высокие дозировки, в частности, у лиц с быстрым метаболизмом этих препаратов. Таким образом, использование высоких доз антипсихотических препаратов, как правило, не исключено при условии, что и другие стратегии оказались неэффективными. Необходимо оценивать риск и пользу для конкретного пациента, принимая во внимание повышенный риск возникновения побочных эффектов.

На данный момент существует мало свидетельств того, что сочетание антипсихотических препаратов эффективно [12, 28, 33]. При резистентных формах шизофрении антипсихотические препараты обычно используются с другими классами: антидепрессантами, стабилизаторами настроения, противоэпилептическими препаратами и бензодиазепинами.

Рекомендации для других препаратов:

– высокие дозы и комбинированное антипсихотическое лечение резистентных состояний должно проводиться только после нескольких неудачных попыток применения атипичных антипсихотиков, включая применение клозапина, с недостаточной эффективностью;

– недостаточный комплаенс и сочетанная аддитивная патология должны быть исключены;

– использование высоких доз препаратов должно быть ограничено по времени с постоянным мониторингом побочных эффектов и терапевтического ответа. Высокие дозы могут быть продолжены через 3 месяца, только если имеет место терапевтический эффект, который перевешивает риски;

– комбинированное использование антипсихотиков (не клозапина) также должно быть ограничено по времени.

Электросудорожная терапия. Имеются данные о том, что ЭСТ в комбинации с антипсихотическими

препаратами может рассматриваться как эффективный способ лечения состояний, которые не купируются антипсихотиками [82]. Определенная комбинация ЭСТ и клозапина, по данным некоторых исследователей, является наиболее безопасной и эффективной [29, 53, 63]. Однако сравнительное исследование ЭСТ+ клозапин и клозапина в отдельности у больных с шизофренией и шизоаффективным расстройством не показало значительных различий [54]. Любой позитивный эффект, достигнутый при применении такой комбинации, по мнению Н. Kales [45], может быть утрачен в случае прекращения ЭСТ. Исследования отдельных случаев показывают, что ЭСТ позволяет добиться некой стабилизации пациента с резистентным состоянием и позволяет далее повторить прием клозапина [35, 43], что оправдано, в особенности при хорошем терапевтическом ответе на этот препарат в прошлом.

Учитывая относительное отсутствие точных данных о рисках и преимуществах комбинации антипсихотической терапии при шизофрении, необходимы дальнейшие рандомизированные исследования. Кроме того, доказательная база в отношении рисков и преимуществ фармакологических стратегий лечения определенных клинических состояний, как правило, слишком ограничена для построения прочных рекомендаций для клинической практики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agid O., Remington G., Kapur S. et al. Early use of clozapine for poorly responding first-episode psychosis // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2007. Vol. 27. P. 369–373.
2. American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Schizophrenia. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2004.
3. Amiri A., Noorbala A.A., Nejatisafa A.A. et al. Efficacy of selegiline add-on therapy to risperidone in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study // *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 2008. Vol. 23. P. 79–86.
4. Azorin J.M., Spiegel R., Remington G. et al. A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2001. Vol. 158. P. 1305–1313.
5. Barnes T.R.E., Joyce E.M. Antipsychotic drug treatment: recent advances // *Curr. Opin. Psychiatry.* 2001. Vol. 14. P. 25–37.
6. Berk M., Ichim C., Brook S. Efficacy of mirtazepine add-on therapy to haloperidol in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2001. Vol. 16. P. 87–92.
7. Bondolfi G., Dufour H., Patris M. et al. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study // *Am. J. Psychiatry.* 1998. Vol. 155. P. 499–504.
8. Breese C.R., Lee M.J., Adams C.E. et al. Abnormal regulation of high affinity nicotinic receptors in subjects with schizophrenia // *Neuropsychopharmacology.* 2000. Vol. 23. P. 351–364.
9. Bucci L. The negative symptoms of schizophrenia and the monoamine oxidase inhibitors // *Psychopharmacology.* 1987. Vol. 91. P. 104–108.
10. Buchanan R.W., Davis M., Goff D. et al. A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial designs for neurocognitive drugs for schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2005. Vol. 31. P. 5–19.
11. Canadian Psychiatric Association. Canadian clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia // *Can. J. Psychiatry.* 1998. Vol. 43. Suppl. 2. P. 25–40.
12. Centorrino F., Goren J.L., Hennen J. et al. Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalised psychiatric patients: case-control study of risks versus benefits // *Am. J. Psychiatry.* 2004. Vol. 161. P. 700–706.
13. Chakos M., Lieberman J., Hoffman E. et al. Effectiveness of second generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials // *Am. J. Psychiatry.* 2001. Vol. 158. P. 518–526.
14. Conley R.R., Kelly D.L., Richardson C.M. et al. The efficacy of high-dose olanzapine versus clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a double-blind crossover study // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2003. Vol. 23. P. 668–671.
15. Conley R.R., Carpenter W.T.Jr., Tamminga C.A. Time to clozapine response in a standardized trial // *Am. J. Psychiatry.* 1997. Vol. 154. P. 1243–1247.
16. Conley R.R., Boggs D.L., Kelly D.L. et al. The effects of galantamine on psychopathology in chronic stable schizophrenia // *Clin. Neuropharm.* 2009. Vol. 32. P. 69–74.
17. Crossman A.M., Lindenmayer J.P. Tolerability of high-dose aripiprazole in treatment-refractory schizophrenic patients // *J. Clin. Psychiatry.* 2006. Vol. 67. P. 1158–1159.
18. Crow T.J., MacMillan J.F., Johnson A.L., Johnstone E.C. The Northwick Park study of first episodes of schizophrenia II: a randomized controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment // *Br. J. Psychiatry.* 1986. Vol. 148. P. 120–127.
19. Davidson M., Galderisi S., Weiser M. et al. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST) // *Am. J. Psychiatry.* 2009. Vol. 166. P. 675–682.
20. Davis J.M., Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2004. Vol. 24. P. 192–208.
21. Decina P., Mukherjee S., Bocola V. et al. Adjunctive trazodone in the treatment of negative symptoms of schizophrenia // *Hosp. Community Psychiatry.* 1994. Vol. 45. P. 1220–1223.
22. Deutschman D.A., Deutschman D.H. High-dose ziprasidone in treatment-resistant schizophrenia and affective spectrum disorders: a case series // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2007. Vol. 27. P. 513–514.
23. Diav-Citrin O., Shechtman S. et al. Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study // *J. Clin. Psychiatry.* 2010. Vol. 66. P. 317–322.
24. Duggan L., Fenton M., Rathbone J. et al. Olanzapine for schizophrenia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2: CD001359. 2005.
25. Elie D., Poirier M., Chianetta J. et al. Cognitive effects of antipsychotic dosage and polypharmacy: a study with the BACS in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // *J. Psychopharmacol.*

2010. Vol. 24. P. 1037–1044.
26. Essali A., Al-Haj Haasan N., Li C., Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 1: CD000059. 2009.
 27. Evins A.E., Goff D.C. Adjunctive antidepressant drug therapies in the treatment of negative symptoms of schizophrenia // *Drug Therapy*. 1996. Vol. 6. P. 130–147.
 28. Faries D., Ascher-Svanum H., Zhu B. et al. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics // *BMC Psychiatry*. 2005. Vol. 5. P. 26.
 29. Fink M. Clozapine and electroconvulsive therapy // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1990. Vol. 47. P. 290–291.
 30. Freitas C., Fregni F., Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2009. Vol. 108. P. 11–24.
 31. Freudenreich O., Henderson D.C. et al. Modafinil for clozapine-treated schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled pilot trial // *J. Clin. Psychiatry*. 2009. Vol. 70. P. 1674–1680.
 32. Galletly C. Recent advances in treating cognitive impairment in schizophrenia // *Psychopharmacology*. 2009. Vol. 202. P. 259–273.
 33. Gilmer T.P., Dolder C.R., Folsom D.P. et al. Antipsychotic polypharmacy trends among medical beneficiaries with schizophrenia in San Diego County, 1999–2004 // *Psychiatr. Serv.* 2007. Vol. 58. P. 1007–1010.
 34. Goff D.C., Midha K.K., Sarid-Segal O. et al. A placebo-controlled trial of fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia // *Psychopharmacology (Berl)*. 1995. Vol. 117. P. 417–423.
 35. Green A.I., Zalma A., Berman I. et al. Clozapine following ECT: A two-step treatment // *J. Clin. Psychiatry*. 1994. Vol. 55. P. 388–390.
 36. Green M., Marshall B., Wirshing W. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? // *Am. J. Psychiatry*. 1997. Vol. 154. P. 799–804.
 37. Hagger C., Buckley P., Kenny J.T. et al. Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment refractory schizophrenic patients receiving clozapine // *Biol. Psychiatry*. 1993. Vol. 34. P. 702–712.
 38. Hale T. Medications & Mother's Milk. Hale Publishing. Available at: <http://www.medsmilk.com/cgi-bin/MediLact Online.cgi> (accessed 10 June 2010).
 39. Heresco-Levy U. Glutamatergic neurotransmission modulators as emerging new drugs for schizophrenia // *Expert Opin. Emerg. Drugs*. 2005. Vol. 10. P. 827–844.
 40. Herz M.I., Lieberman R.P., Lieberman J.A. et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 1997. Vol. 154, Suppl. 4. P. 1–63.
 41. Hughes D., Morcos M. Use of aripiprazole in treatment resistant schizophrenia // *J. Psychopharmacol.* 2008. Vol. 22. P. 927–928.
 42. Iqbal M.M., Rahman A., Husain Z. et al. Clozapine: a clinical review of adverse effects and management // *Ann. Clin. Psychiatry*. 2003. Vol. 15. P. 33–48.
 43. James D.V., Gray N.S. Elective combined electroconvulsive and clozapine therapy // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1997. Vol. 14. P. 69–72.
 44. Jockers-Scherubl M.C., Bauer A., Godemann F. et al. Negative symptoms of schizophrenia are improved by the addition of paroxetine to neuroleptics // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2005. Vol. 20. P. 27–31.
 45. Kales H.C., Dequardo J.R., Tandon R. Combined electro-convulsive therapy and clozapine in treatment-resistant schizophrenia // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 1999. Vol. 23. P. 547–556.
 46. Kane J.M., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H. Clozapine for the treatment resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1988. Vol. 45. P. 789–796.
 47. Kane J.M. Clinical efficacy of clozapine in treatment-refractory schizophrenia: an overview // *Br. J. Psychiatry*. 1992. Vol. 160, Suppl. 17. P. 41–45.
 48. Keck P.E.Jr., McElroy S.L., Strakowski S.M. New developments in the pharmacologic treatment of schizoaffective disorder // *J. Clin. Psychiatry*. 1996. Vol. 57, Suppl. 9. P. 41–48.
 49. Keefe R., Silva S., Perkins D., Lieberman J. The effects of atypical antipsychotic drugs in neurocognitive impairment in schizophrenia: A review and meta-analysis // *Schizophr. Bull.* 1999. Vol. 25. P. 201–222.
 50. Keefe R.S., Malhotra A.K., Meltzer H.Y. et al. Efficacy and safety of donepezil in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: significant placebo/practice effects in a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Neuropsychopharmacology*. 2008. Vol. 33. P. 1217–1228.
 51. Kerwin R.W., Bolonna A. Management of clozapine-resistant schizophrenia // *Adv. Psychiatr. Treatment*. 2005. Vol. 11. P. 101–106.
 52. Kinon B.J., Volavka J., Stauffer V. Standard and higher dose of olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, fixed-dose study // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2008. Vol. 28. P. 392–400.
 53. Kho K.H., Blansjaar B.A., de Vries S. Electroconvulsive therapy for the treatment of clozapine nonresponders suffering from schizophrenia – an open label study // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2004. Vol. 254. P. 372–379.
 54. Koen L., van den Berg C.E., Niehaus D.J.H. Combining ECT and clozapine in the treatment of clozapine-refractory schizophrenia and schizoaffective disorder – a pilot study // *South African J. Psychiatry*. 2008. Vol. 14. P. 131–135.
 55. Lambert M., Naber D., Schacht A. et al. 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.
 56. Leucht S., Corves C., Arbt D. et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis // *Lancet*. 2009. Vol. 373. P. 31–41.
 57. Lewis S.W., Barnes T.R.E., Davies L. et al. Randomised controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2006. Vol. 32. P. 715–723.
 58. Lilly Manufacturers of olanzapine. *Worldwide Safety Database*, 31 May 2008.
 59. Loebel A.D., Khanna S., Rajadhyaksha S. et al. Ziprasidone in treatment-resistant schizophrenia: A 52-week, open-label continuation study // *J. Clin. Psychiatry*. 2007. Vol. 68. P. 1333–1338.
 60. Loebel A.D., Lieberman J.A., Alvir J.M. et al. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 1992. Vol. 149. P. 1183–1188.
 61. McEvoy J.P., Lieberman J.A., Stroup T.S. et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment // *Am. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 163. P. 600–610.
 62. McKenna K., Koren G., Tetelbaum M. et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study // *J. Clin. Psychiatry*. 2005. Vol. 66. P. 444–449.
 63. Meltzer H.Y. Clozapine and electroconvulsive therapy // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1990. Vol. 47. P. 291.
 64. Meltzer H.Y. Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient // *Schizophr. Bull.* 1992. Vol. 18. P. 515–542.
 65. Morein-Zamir S., Turner D.C., Sahakian B.J. A review of the effects of modafinil on cognition in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2007. Vol. 33. P. 1298–1306.
 66. Paulus W., Schloemp S., Sterzik K., Stoz F. Atypical antipsychotics in early pregnancy // *Reproduct. Toxicol.* 2005. Vol. 20. P. 453–491.
 67. Reis M., Kallen B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2008. Vol. 28. P. 279–288.
 68. Reznik I., Benatov R., Sirota P. Seroquel in a resistant schizophrenic with negative and positive symptoms // *Harefuah*. 1996. Vol. 130. P. 675–677.
 69. Rosenheck R., Cramer J., Xu W. et al. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 337. P. 809–815.
 70. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists' Clinical Practice Guidelines Team for the Treatment of Schizophrenia and Related Disorders. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders // *Aust. NZ J. Psychiatry*. 2005. Vol. 39. P. 1–30.
 71. Royal College of Psychiatrists. Consensus statement on high dose antipsychotic medication (CR 138), Royal College of Psychiatrists. 2006.
 72. Sepehry A.A., Potvin S., Elie R., Stip E. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis // *J. Clin. Psychiatry*. 2006. Vol. 68. P. 604–610.
 73. Silver H., Nassar A. Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia: an add-on double-blind, placebo-controlled study // *Biol. Psychiatry*. 1992. Vol. 31. P. 698–704.
 74. Silver H., Shmugliakov N. Augmentation with fluvoxamine but not maprotiline improves negative symptoms in treated schizophrenia: evidence for a specific serotonergic effect from a double-blind study // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1996. Vol. 18. P. 208–211.
 75. Singh V., Singh S.P., Chan K. Review and meta-analysis of usage of ginkgo as an adjunct therapy in chronic schizophrenia // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2010. Vol. 13. P. 257–271.
 76. Singh S.P., Singh V., Kar N. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis // *Br. J. Psychiatry*. 2010. Vol. 197. P. 174–179.
 77. Strafella A.P., Paus T., Barrett J. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus // *Neuroscience*. 2001. Vol. 21. RC157.
 78. Szegedy E., Brent S., Findling R.L. Quetiapine for refractory schizophrenia // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 1998. Vol. 37. P.

1127–1128.

79. Szymanski S., Masiar S., Mayerhoff D. Clozapine response in treatment-refractory first-episode schizophrenia // *Biol. Psychiatry*. 1994. Vol. 35. P. 278–280.

80. Taiminen T.J., Syvalahti E., Saarijarvi S. et al. Citalopram as an adjuvant in schizophrenia: further evidence for a serotonergic dimension in schizophrenia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1997. Vol. 12. P. 31–35.

81. Tandon R., Belmaker R.H., Gattaz W.F. et al. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2008. Vol. 100. P. 20–38.

82. Tharyan P., Adams C.E. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Systematic Rev* 2: CD000076. 2005.

83. Tracy J.I., Monaco C., Giovannetti T., Abraham G. et al. Anticho-

linergic and cognitive processing in chronic schizophrenia // *Biol. Psychol.* 2001. Vol. 56. P. 1–22.

84. Tuunainen A., Wahlbeck K., Gilbody S. Newer atypical antipsychotic medication in comparison to clozapine: a systematic review of randomized trials // *Schizophr. Res.* 2002. Vol. 56. P. 1–10.

85. Vinogradov S., Fisher M., Warm H. The cognitive cost of anticholinergic burden: decreased response to cognitive training in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2009. Vol. 166. P. 1055–1062.

86. Wichman C.L. Atypical antipsychotic use in pregnancy: a retrospective review // *Arch. Women Mental Health.* 2009. Vol. 12. P. 53–57.

87. Zoccali R., Muscatello M.R., Cedro C. et al. The effect of mirtazapine augmentation of clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2004. Vol. 19. P. 71–76.

РЕФЕРАТ РУКОВОДСТВА ПО ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ШИЗОФРЕНИИ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ: РЕКОМЕНДАЦИИ БРИТАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПСИХОФАРМАКОЛОГОВ. ЧАСТЬ 3

Ю. С. Зайцева

В приведенной части руководства по психофармакологическому лечению шизофрении, разработанной Британской ассоциацией психофармакологов, освещены особенности фармакологического ведения больных шизофренией во время беременности и при грудном вскармливании, фармакологического лечения негативной симптоматики, когни-

тивных нарушений, лечебной тактики при резистентной шизофрении.

Ключевые слова: рекомендации по психофармакотерапии шизофрении, антипсихотики, негативные симптомы, когнитивные нарушения, беременность, грудное вскармливание, резистентная шизофрения.

AN ABSTRACT OF THE EVIDENCE-BASED GUIDELINES FOR THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA: RECOMMENDATIONS FROM THE BRITISH ASSOCIATION FOR PSYCHOPHARMACOLOGY. PART 3

Y. S. Zaytseva

This section of the guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia from the British Association for Psychopharmacology addresses the peculiarities of pharmacological management of the illness in the period of pregnancy and breast feeding, pharmacological treatment of negative symptoms and cognitive impairment in schizophrenia, as well

as pharmacological management of the illness that has proved refractory to standard treatment.

Key words: antipsychotics, evidence-based guidelines, schizophrenia, negative symptoms, cognitive impairment, pregnancy, breast-feeding, treatment-resistant schizophrenia.

Зайцева Юлия Станиславовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России; e-mail: cirrata@googlemail.com