

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 2<sup>1</sup>

Ю. С. Зайцева

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

В опубликованной ранее первой части руководства приводились особенности и рекомендации фармакологического ведения и терапии шизофрении на различных этапах заболевания, включая фармакологическое лечение в продромальном периоде, лечение первого психотического эпизода. Настоящая часть посвящена вопросам фармакологического ведения острых состояний при шизофрении, поддерживающей терапии, побочным эффектам при применении антипсихотических препаратов.

### Острые психотические состояния

Эффективность антипсихотических препаратов при шизофрении не вызывает сомнений и подтверждается данными систематических обзоров и мета-анализов [45]. Однако исследователи пришли к выводу, что в клинической практике выбор антипсихотического препарата для отдельных пациентов должен осуществляться на основе различий в профиле побочных эффектов и стоимости лекарства, так как препараты мало различимы по степени эффективности.

Ключевым фармакологическим свойством антипсихотических препаратов является блокада дофамина в D2-рецепторах, определенный уровень блокады дофамина достигается в течение нескольких дней от начала терапии. В исследовании E.C. Johnstone и соавт. [34] обнаружили, что имеет место задержка в 2–3 недели между наступлением эффекта и началом терапии. Вместе с тем, более современные исследования показывают, что эффект от антипсихотической терапии наступает в течение

первой недели, а затем аккумулируется в течение последующих [2].

Было показано, что терапевтический ответ в 80% случаев имеет негативное прогнозирующее значение. Это предполагает, что если у отдельного пациента не произошло снижения уровня симптоматики на 20–25% в течение первых 2-х недель адекватной терапии, маловероятно то, что препарат окажется эффективным [4, 12, 14, 38, 44, 49].

На сегодняшний день не существует доказательств того, что дозы выше рекомендуемого диапазона имеют какие-то преимущества в лечении острых психотических состояний [16, 39, 50, 70, 72]. Оптимальная доза для большинства антипсихотических препаратов ниже рекомендованного максимума, а для некоторых лекарств, таких как рисперидон и амисульприд, может быть всего лишь треть верхнего предела лицензированного диапазона [25]. Отсюда следует, что для большинства пациентов стандартная доза для купирования острого состояния, вероятно, будет ниже рекомендуемой максимальной [16, 25].

*Рекомендации при остром психотическом эпизоде.*

- Выбор антипсихотического препарата должен быть основан на критериях, предложенных для первого эпизода, но дополнительно должен приниматься во внимание следующий принцип: необходимо учитывать предпочтения пациента в приеме того или иного антипсихотического препарата (S) и прошлый опыт пациента в приеме того или иного антипсихотика с точки зрения облегчения симптомов и побочных эффектов, в том числе наличие субъективных негативных переживаний (S).

- Необходим индивидуализированный подбор препарата: адекватная доза, длительность терапии (минимум 4 нед. в оптимальной дозе) и приверженность к терапии (A).

<sup>1</sup> 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, N 5. P. 567–620.

- Дозировка должна титроваться во избежание побочных эффектов. В случае назначения нового для пациента препарата, начальная доза должна быть на нижней допустимой границе и постепенно повышаться до оптимального уровня, не превышая максимально допустимую (S).

- Быстрое наращивание дозы («быстрая нейролептизация») не должно быть использовано (B).

- В случае назначения доз сверх принятого лицензированного диапазона, обоснование должно быть приведено в медицинской документации (S).

- Использование сочетаний антипсихотических препаратов не должно быть регулярно, за исключением коротких периодов при переключении с одного антипсихотического препарата на другой (B).

- Антихолинергические средства не следует назначать профилактически с антипсихотическими препаратами, а использовать их только в случае возникающих экстрапирамидных симптомов (например, паркинсонизма и острой дистонии). Антихолинергические препараты должны назначаться в индивидуальном порядке с учетом данных об имевшихся ранее побочных эффектах.

- Необходимо принимать во внимание сопутствующее злоупотребление психоактивными веществами при оценке терапевтической эффективности и риска побочных эффектов. Это должно обсуждаться с пациентом по мере необходимости (S).

- При регулярном приеме антипсихотических препаратов должны быть учтены: терапевтическая эффективность, с точки зрения изменения клинических симптомов (S); побочные эффекты лечения (S); приверженность к терапии (S); соматическое состояние (S); необходимость продолжения, изменения или прекращения лечения (S).

### **Поддерживающая терапия**

При наличии недостаточного терапевтического ответа или появлении побочных эффектов, одной из возможных мер является смена антипсихотика. Клиницисты более часто прибегают к смене препарата, чем добавляют другой антипсихотик [6, 41]. Исследование D.E. Faries и соавт. [22] показало, что у пациентов с первыми психотическими эпизодами в течение 1 года переход с одного препарата на другой осуществлялся у 1/3 пациентов, в то время как нет достаточных доказательств, обосновывающих данную стратегию.

Как показывают исследования, при переходе на другой препарат возрастает риск дестабилизации состояния и возможна провокация побочных эффектов [21]. Например, перевод пациента с препарата с высокой антимускариновой активностью на препарат с низкой может повысить риск возникновения феномена «холинергического рикошета». Во избежание данной проблемы, переход с одного препарата на другой должен осуществляться с кросс-титрацией, а не в виде одномоментной отмены одного с назначением другого препарата [67, 74].

Исследование CATIE [47] показало, что переход на другой антипсихотик не дает значительных преимуществ в отношении снижения уровня симптомов, нейрокогнитивного дефицита, депрессии, качества жизни, неврологических расстройств.

Целью дальнейшего применения антипсихотиков является предотвращение рецидивов, длительный контроль над симптомами и поведением и улучшение качества жизни. Также одной из целей является облегчение вовлечения пациента в психосоциальные мероприятия.

В настоящее время остается неясным насколько удовлетворительный прогноз является следствием эффективных мероприятий по предотвращению рецидивов. Катамнестические исследования продемонстрировали взаимосвязь высокого уровня обострений с неблагоприятными исходами [15]. Вместе с тем, повторяющиеся обострения часто ассоциируются с некомплаентностью, трудностями достижения ремиссионного состояния [43]. Существует также большое количество доказательств того, что как типичные, так и атипичные антипсихотики снижают риск рецидивов у пациентов, у которых состояние стабилизировано [37, 46, 51]. Для пациентов, прекращающих прием препаратов, риск развития рецидива возрастает в 2–3 раза, кроме того риск развития рецидива больше, если прием препарата прекращен одномоментно в сравнении с постепенной отменой [17, 26, 80].

В настоящее время существует небольшое число исследований, направленных на оценку предотвращения рецидивов, и этих данных недостаточно для оценки очевидных преимуществ отдельных антипсихотиков. В мета-анализе 10 исследований, посвященных предотвращению рецидивов, было показано значительное снижение уровня рецидивов, общий уровень которых при приеме атипиков составил 15%, при приеме галоперидола – 23% [46]. Исследование EUFES продемонстрировало схожие результаты, при этом пациенты, принимавшие галоперидол, чаще отказывались от приема терапии. В то же время, не было получено различий по терапевтической эффективности [7].

В другом мета-анализе 150 двойных слепых исследований по сравнению типичных и атипичных нейролептиков [45] было показано, что амисульприд, клозапин, оланзапин и рисперидон более эффективны, чем типичные антипсихотики, другие же представители атипиков по степени эффективности от типичных не отличались.

Вопрос дозирования препаратов, необходимых для поддерживающей терапии, остается открытым в связи с малым количеством исследований. Так, в мета-анализе C.Varbu и соавт. [5] указано, что низкая дозировка при длительной терапии в среднем составляет 50–100 мг хлопромазинового эквивалента (ХПЭ) и была менее эффективна, чем стандартная 200–500 мг ХПЭ для предотвращения рецидивов. C-Y.Wang и соавт. [82] исследовали вопрос, как долго необходимо сохранять дозу под-

держивающей терапии на уровне инициального терапевтического ответа, и результаты показали, что клиницисты должны быть осторожны в снижении дозы, по крайней мере, в течение первого года, так как высок риск развития рецидива заболевания.

В исследовании J.Tiihonen и соавт. [77] было показано преимущество депонированных препаратов в качестве поддерживающей терапии, в частности инъекционного перфеназина. Считается, что другие потенциальные преимущества при приеме депо следующие: стойкая биодоступность, отсутствие необходимости постоянно помнить о приеме таблеток, регулярный контакт с врачами с возможностью обследования. Вместе с тем, данные доказательной медицины не показывают значительных преимуществ депо-препаратов в отношении снижения уровня рецидивов [29, 63, 68].

#### *Длительность поддерживающей терапии.*

Большинство руководств предлагают достаточно продолжительный прием препаратов для всех пациентов с диагнозом шизофрения [8, 24, 71], часто указывая, что лечение должно продолжаться от 6 месяцев до 2 лет. Исследование SOHO [13, 73] показало, что у 4 206 пациентов (65%) из 6 516 наблюдалась медикаментозная ремиссия, у 25% из которых имели место обострения в течение последующих 3-х лет. Уровень рецидивов константен, что предполагает, что поддерживающая терапия должна быть долгосрочной.

#### *Рекомендации по поддерживающей терапии и предотвращению рецидивов.*

- Пациенту с диагнозом шизофрения необходима поддерживающая терапия антипсихотическими препаратами в рекомендуемых дозировках (А).

- Выбор антипсихотика должен быть основан на рекомендациях, данных в отношении пациентов с первыми психотическими эпизодами, но должен быть индивидуализированным с учетом следующих факторов: терапевтический ответ (S); опыт переживания побочных эффектов (S); уровень приверженности к терапии (S); коморбидные соматические заболевания (S); план долгосрочного лечения (S).

- Каждое назначение антипсихотика должно быть индивидуализированным и должно следовать рекомендациям, которые применяются при первом психотическом эпизоде (S).

- Перед сменой антипсихотика необходимо оптимизировать текущее антипсихотическое лечение (доза, длительность терапии, комплаенс) (В).

- При принятии решения о смене антипсихотика, необходимо учитывать риск дестабилизации состояния, необходимо прибегнуть к кросс-титрации дозировок двух антипсихотиков.

- План лечения должен включать обсуждение обратимых факторов риска развития рецидива (коморбидное злоупотребление психоактивными веществами, недостаточный комплаенс, неблагоприятная социальная среда) (В).

- Снижение дозировки должно быть аккуратным и быть под контролем в связи с риском развития рецидива (С).

- Поддерживающая терапия должна осуществляться постоянно, желательно без перерывов (В).

- Депонированные препараты должны рассматриваться как альтернатива в случаях, когда необходимо контролировать прием препаратов или когда пациент отдает предпочтение данному способу приема (S).

#### **Приверженность к терапии**

По данным исследований, в том числе с включением пациентов с первыми психотическими эпизодами, приверженность к терапии отмечается в среднем у 50% больных шизофренией [31]. В обзоре литературы S.Leucht, S.Heres [43] показали, что в течение 10 дней после выписки из больницы почти 25% пациентов принимают терапию нерегулярно или не принимают вовсе, в течение года эта цифра возрастает до 50% и в течение последующих 2-х лет – до 75%. Существует не так много доказательств того, что некомплаентность при приеме типичных антипсихотиков выше, чем при приеме антипсихотиков нового поколения [20, 42, 60].

Следует ожидать, что некомплаентность встречается чаще всего среди пациентов, которые не видят нужды в лечении, для которых режим приема препаратов является сложным или пациент не получает достаточного эффекта от принимаемого препарата, а побочные эффекты значительно выражены [9, 54, 79]. Отношение пациента к лечению препаратами является самым сильным предиктором приверженности к терапии как при первом эпизоде [23, 36, 56, 65], так и при хроническом течении шизофрении [64], что даже более важно, чем выраженность побочных эффектов [42].

Клинические последствия некомплаентности очевидны. Известно, что некомплаентность ассоциируется с повышенным риском возникновения обострений, персистирования позитивных симптомов и повышенным риском повторных госпитализаций [55]. Так, D.Robinson и соавт. [69] в 5-летнем исследовании больных после первого психотического эпизода показали, что у пациентов, которые не принимали поддерживающую терапию, обострения случались в 5 раз чаще в сравнении с теми, кто продолжал прием терапии. Кроме того, другие исследования демонстрируют значительное повышение риска госпитализации тех пациентов, которые не принимают в последующем терапию [40, 55, 83].

Существует несколько методов оценки приверженности к терапии: от прямых вопросов, например: «Случалось ли, что вы забывали принимать таблетки в течение прошлой недели?», до оценочных шкал, наиболее часто используемой является DAI (Drug Attitude Inventory) [32]. К другим шкалам относятся Rating Scale of Medication influences scale (ROMI) [84], Medication Adherence rating Scale (MARS) [76], Personal Evaluation of Transition Treat-

ment (PETiT) [81], Bried Adherence Rating Scale [10] и т.д.

#### *Рекомендации.*

- По возможности, назначать препарат исходя из знаний о побочных эффектах. Необходимо принимать во внимание побочные эффекты конкретного антипсихотического препарата, индивидуальный опыт пациента в отношении побочных эффектов и риски, связанные с взаимодействием лекарств (S).

- По возможности, необходимо обсуждать с пациентом выбор антипсихотика, желаемый результат, и как этот результат может быть достигнут (S).

- Режим приема терапии необходимо упростить, насколько это возможно, как в отношении количества таблеток, так и количества приемов.

- Эффективность препарата необходимо отслеживать и фиксировать побочные эффекты (S).

- Необходимо спрашивать пациента, сколько раз за последнее время он/она принимал/а препарат (S).

- Для оценки приверженности к терапии можно использовать опросники и шкалы (S).

- Для пациентов, которые имеют в анамнезе обострения, необходимо прибегать к более объективным методам оценки приема пероральных препаратов (подсчет количества таблеток, измерение концентрации в плазме).

- У пациентов, которые в прошлом были замечены в несоблюдении режима приема терапии, преимущество в выборе антипсихотика должно быть отдано депонированным препаратам (S).

- Мероприятия по повышению комплаенса должны быть индивидуализированными, а их целью должно быть преодоление барьеров, связанных с некомплаентностью у данного конкретного больного.

### **Побочные эффекты при применении антипсихотических препаратов**

Восприятие побочных эффектов врачами и пациентами во многом определяет выбор антипсихотического препарата. Антипсихотики вызывают широкий спектр побочных эффектов [30, 59], которые способны вызывать длительный дистресс и функциональное снижение, осложняя клиническую оценку, способствовать осложнению соматических заболеваний. Многие побочные эффекты, такие как седация, сухость во рту или экстрапирамидные расстройства являются очевидными, в то же время, некоторые побочные эффекты могут быть выявлены только при тщательном обследовании. Примером последних могут служить метаболические нарушения (например, снижение толерантности к глюкозе, дислипидемия, асимптоматическая гиперпролактинемия и пролонгация интервала QT). Подобные скрытые побочные эффекты могут повлечь за собой серьезные последствия. Например, метаболические расстройства, различные у отдельных антипсихотиков [52], являются факторами риска для возникновения судорожных припадков и инфаркта миокарда [11, 19, 53, 61, 62].

Основная задача клиницистов – это выбор антипсихотика с учетом индивидуальных особенностей пациента, который будет способен контролировать симптомы, и, в то же время, минимизировать дистресс, обладая минимальным профилем побочных эффектов [1, 57].

Относительная предрасположенность к специфическим побочным эффектам значительно варьирует между отдельными препаратами [27, 45, 78], вместе с тем, информация о побочных эффектах в рандомизационных плацебо контролируемых исследованиях ограничена [66]. Деление антипсихотических препаратов на препараты первого и второго поколения не особенно способствует различению, так как препараты как одной, так и другой группы значительно различаются по профилю побочных эффектов. Например, арипипразол обладает низкой, а оланзапин высокой способностью вызывать прибавку веса [58, 75]. Также, среди типичных антипсихотиков галоперидол имеет высокий, а аминазин низкий риски развития экстрапирамидной симптоматики. По этой причине предпочтительно рассматривать профиль побочных эффектов отдельных препаратов, а не группы, к которым они относятся.

Многие побочные эффекты являются дозозависимыми, поэтому необходимо применять минимальные дозировки для достижения терапевтического эффекта. Анамнез пациента, включая данные о сердечно-сосудистой патологии и эпилептических припадках должны приниматься во внимание. Некоторые категории пациентов наиболее подвержены побочным эффектам, например: женщины репродуктивного возраста, особенно рожавшие женщины, имеют более высокий риск возникновения гиперпролактинемии, чем женщины в менопаузе [28, 33], пациенты с первым психотическим эпизодом склонны к повышению веса [35], молодые люди с острыми дистониями и пожилые могут обнаруживать постуральную гипертензию, пролонгацию интервала QT и позднюю дискинезию [48]. Побочные эффекты могут также быть результатом фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий при одновременном назначении препаратов. Например, флуоксетин может снижать метаболизм клозапина, и антигипертензивные препараты могут повышать гипотензивный эффект антипсихотиков, таких как рисперидон, который блокирует адренергические  $\alpha_1$ -рецепторы.

В целом, такие факторы, как пол, возраст, анамнестические сведения, дополнительно назначаемые препараты и опыт побочных эффектов при применении антипсихотиков ранее могут помочь в выборе антипсихотика и спрогнозировать дальнейшее действие в отношении профиля побочных эффектов.

Современные руководства включают различные рекомендации по частоте и способам мониторингования побочных эффектов при применении антипсихотиков [3, 18]. Как общий стандарт системати-

ческий мониторинг должен проводиться до назначения нового антипсихотика, через 3 месяца и затем ежегодно. Результаты должны обсуждаться с пациентом и должно быть вынесено общее решение.

*Рекомендации по оценке побочных эффектов.*

- Использование стратегий сведения к минимуму риска побочных эффектов, таких как: назначение минимально эффективной дозы, назначение более низких доз у больных с первыми психотическими эпизодами и пожилых пациентов, а также недопущение необоснованной полипрагмазии (D).

- Перед началом назначения антипсихотических препаратов необходимо проинформировать пациента об общих побочных эффектах. Необходимо рассмотреть вопрос о подписании информированного согласия (S).

- Мониторинг побочных эффектов антипсихотической терапии должен проводиться на регулярной основе с использованием систематического описания (в идеальном случае с использованием шкал), данных соматического обследования и соответствующего гематологического исследования. Минимальный стандарт: общее обследование и анализ побочных эффектов должны осуществляться один раз в год (S).

- ЭКГ обследование рекомендуется проводить в ситуациях, если (S): 1) в семейном анамнезе есть указания на синдром удлиненного интервала QT или других сердечнососудистых заболеваний (например, аритмии); 2) пациент получает в качестве лечения: (а) потенциально кардиотоксические препараты (например: пимозид, сертиндол); (б) высокие дозы психотропных препаратов (т.е. доза выше максимальной лицензированной); (в) парентеральные антипсихотические препараты (D) или антипсихотическое лечение в сочетании с другим препаратом, который может продлить интервал QT или усилить предрасположенность к аритмии (полный список опубликован Y.G.Yap, A.J.Camm [85]).

- Серийное мониторирование ЭКГ рекомендуется (S) в следующих ситуациях: 1) нарушения найдены в исходной ЭКГ (например, пролонгация QT интервала более 440 мс для мужчин и 470 мс для женщин, блок ножки, аномальные T или U волны или частая желудочковая эктопия); 2) появление новых симптомов, указывающих на аритмию (например, обморок) или сердечно-сосудистые заболевания; 3) когда назначаются высокие дозы антипсихотических препаратов или назначаются антипсихотики в сочетании; 4) найдены отклонения в уровне электролитов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Abidi S., Bhaskara S.M. From chlorpromazine to clozapine – antipsychotic adverse effects and the clinician's dilemma // *Can. J. Psychiatry*. 2003. Vol. 48. P. 749–755.
- Agid O., Kapur S., Arenovich T., Zipursky R.B. Delayed onset hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and rejected // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2003. Vol. 60. P. 1228–1235.
- American Diabetes Association and American Psychiatric Association Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. P. 596–601.
- Ascher-Svanum H., Nyhuis A.W., Faries D.E. et al. Clinical, functional, and economic ramifications of early nonresponse to antipsychotics in the naturalistic treatment of schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2008. Vol. 34. P. 1163–1171.
- Barbui C., Saraceno B., Liberati A., Garattini S. Low-dose neuroleptic therapy and relapse in schizophrenia: meta-analysis of randomized controlled trials // *Eur. Psychiatry*. 1996. Vol. 11. P. 306–313.
- Bitter I., Treuer T., Dyachkova Y. et al. Antipsychotic prescription patterns in outpatient settings: 24-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2008. Vol. 18. P. 170–180.
- Boter H., Peuskens J., Libiger J. 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.
- 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.
- Byerly M.J., Nakonezny P.A., Lescouffler E. Antipsychotic medication adherence in schizophrenia // *Psychiatr. Clin. North Am.* 2007. Vol. 30. P. 437–452.
- Byerly M.J., Nakonezny P.A., Rush A.J. The Brief Adherence Rating Scale (BARS) validated against electronic monitoring in assessing the antipsychotic medication adherence of outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder // *Schizophr. Res.* 2008. Vol. 100. P. 60–69.
- Casey D.E., Haupt D.W., Newcomer J.W. et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. 2004. Vol. 65, Suppl. 7. P. 4–18.
- Chang Y.C., Lane H.Y., Yang K.H., Huang C.L. Optimizing early prediction for antipsychotic response in schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2006. Vol. 26. P. 554–559.
- Ciudad A., Haro J.M., Alonso J. et al. The Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study: 3-year results of antipsychotic treatment discontinuation and related clinical factors in Spain // *Eur. Psychiatry*. 2008. Vol. 23. P. 1–7.
- 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.
- Curson D.A., Barnes T.R.E., Bamber R.W.K. et al. Long-term depot maintenance of chronic schizophrenic outpatients: The seven year follow-up of the MRC fluphenazine/placebo trial. III. Relapse postponement or relapse prevention? The implications for long-term outcome // *Br. J. Psychiatry*. 1985. Vol. 146. P. 474–480.
- Davis J.M., Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2004. Vol. 24. P. 192–208.
- Davis J.M., Janicak P.G., Singla A., Sharma R.P. Maintenance antipsychotic medication // *Antipsychotic drugs and their side-effects / T.R.E. Barnes (Ed.). New York: Academic Press, 1993. P. 183–203.*
- De Hert M., Dekker J.M., Wood D. et al. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness. Position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Psychiatry*. 2009. Vol. 24. P. 412–424.
- De Hert M.A., van Winkel R., Van Eyck D. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication // *Schizophr. Res.* 2006. Vol. 83. P. 87–93.
- Diaz E., Neuse E., Sullivan M.C. et al. Adherence to conventional and atypical antipsychotics after hospital discharge // *J. Clin. Psychiatry*. 2004. Vol. 65. P. 354–360.
- Essock S.M., Covell N.H., Davis S.M. et al. Effectiveness of switching antipsychotic medications // *Am. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 163. P. 2090–2095.
- Faries D.E., Ascher-Svanum H., Nyhuis A.W., Kinon B.J. Clinical and economic ramifications of switching antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *BMC Psychiatry*. 2009. Vol. 9. P. 54–62.
- Gaebel W., Riesbeck M., von Wilmsdorff M. et al. Drug attitude as predictor for effectiveness in first-episode schizophrenia: Results of an open randomized trial (EUFEST) // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2010. Vol. 20. P. 310–316.
- Gaebel W., Weinmann S., Sartorius N. et al. Schizophrenia practice guidelines: International survey and comparison // *Br. J. Psychiatry*. 2005. Vol. 187. P. 248–255.
- Gardner D.M., Murphy A.L., O'Donnell H. et al. International consensus study of antipsychotic dosing // *Am. J. Psychiatry*. 2010. Vol. 167. P. 686–693.
- Gilbert P.L., Harris M.J., McAdams L.A., Jeste D.V. Neuroleptic

- withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1995. Vol. 52. P. 173–188.
27. Haddad P.M., Sharma S.G. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implication // *CNS Drugs*. 2007. Vol. 21. P. 911–936.
28. Haddad P.M., Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management // *Drugs*. 2004. Vol. 64. P. 2291–2314.
29. Haddad P.M., Taylor M., Niaz O.S. First-generation antipsychotic long-acting injections v. oral antipsychotics in schizophrenia: systematic review of randomised controlled trials and observational studies // *Br. J. Psychiatry*. 2009. Vol. 195. P. 20–28.
30. Hamer S., Haddad P.M. Adverse effects of antipsychotics as outcome measures // *Br. J. Psychiatry*. 2007. Suppl. 50. P. 64–70.
31. Haynes R.B., Ackloo E., Sahota N. et al. Interventions for enhancing medication adherence // *Cochrane Database Systematic Rev* 2. 2008. CD000011. DOI: 10.1002/14651858.CD000011.pub3.
32. Hogan T.P., Awad A.G., Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity // *Psychol. Med*. 1983. Vol. 13. P. 177–183.
33. Holt R.I., Peveler R.C. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management // *Clin. Endocrinol*. 2010. PMID: 20455888 [Epub ahead of print].
34. Johnstone E.C., Crow T.J., Frith C.D. et al. Mechanism of the antipsychotic effect in the treatment of acute schizophrenia // *Lancet*. 1978. Vol. 8069. P. 848–851.
35. 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.
36. Kammpan O., Laipalla P. et al. Indicators of medication compliance in first-episode psychosis // *Psychiatr. Res*. 2002. Vol. 110. P. 39–48.
37. Kane J.M. An evidence-based strategy for remission in schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. 2008. Vol. 69. Suppl. 3. P. 25–30.
38. 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.
39. Kinon B.J., Volavka J., Stauffer V. et al. 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.
40. Knapp M., King D., Pugner K., Lapuerta P. Non-adherence to antipsychotic medication regimens: associations with resource use and costs // *Br. J. Psychiatry*. 2004. Vol. 184. P. 509–516.
41. Kreyenbuhl J., Marcus S.C., West J.C. et al. Adding or switching antipsychotic medications in treatment refractory schizophrenia // *Psychiatr. Serv*. 2007. Vol. 58. P. 983–990.
42. Lacro J.P., Dunn L.B., Dolder C.R. et al. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature // *J. Clin. Psychiatry*. 2002. Vol. 63. P. 892–909.
43. Leucht S., Heres S. Epidemiology, clinical consequences, and psychosocial treatment of nonadherence in schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. 2006. Vol. 67. Suppl. 5. P. 3–8.
44. Leucht S., Busch R., Kissling W., Kane J.M. Early prediction of antipsychotic nonresponse among people with schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. 2007. Vol. 68. P. 352–360.
45. Leucht S., Arbter D., Engel R.R. et al. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials // *Molecular Psychiatry*. 2009. Vol. 14. P. 429–447.
46. Leucht S., Barnes T.R.E., Kissling W. et al. Relapse prevention in schizophrenia with new generation antipsychotics: A systematic review and explorative meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Psychiatry*. 2003. Vol. 160. P. 1209–1222.
47. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N. Engl. J. Med*. 2005. Vol. 353. P. 1209–1223.
48. Lin C.H., Chen M.C., Wang S.Y., Lin C.Y. Predictive factors for QTc prolongation in schizophrenic patients taking antipsychotics // *J. Formos. Med. Assoc*. 2004. Vol. 103. P. 437–441.
49. Lin C.H., Chou L.S., Lin C.H. et al. Early prediction of clinical response in schizophrenia patients receiving the atypical antipsychotic zotepine // *J. Clin. Psychiatry*. 2007. Vol. 68. P. 1522–1527.
50. Mace S., Taylor D. Aripiprazole: dose-response relationship in schizophrenia and schizoaffective disorder // *CNS Drugs*. 2009. Vol. 23. P. 773–780.
51. Marder S.R., Wirshing D.A. Maintenance treatment // *Schizophrenia / S.R.Hirsch, D.R.Weinberger (Eds.)*. Oxford: Blackwell, 2003.
52. Meyer J.M., Davis V.G., Goff D.C. et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase I // *Schizophr. Res*. 2008. Vol. 101. P. 273–286.
53. Meyer J.M., Stahl S.M. The metabolic syndrome and schizophrenia // *Acta Psychiatr. Scand*. 2009. Vol. 119. P. 4–14.
54. Mitchell A.J., Selmes T. Why don't patients take their medicine? Reasons and solutions in psychiatry // *Adv. Psychiatr. Treatment*. 2007. Vol. 13. P. 336–346.
55. Morken G., Widen J.H., Grawe R.W. Non-adherence to antipsychotic medication, relapse and rehospitalisation in recent onset schizophrenia // *BMC Psychiatry*. 2008. Vol. 8. P. 1–7.
56. Mutsatsa S., Joyce E.M., Hutton S. et al. Clinical correlates of early medication compliance: the West London first episode schizophrenia study // *Acta Psychiatr. Scand*. 2003. Vol. 108. P. 439–446.
57. Naber D., Kasper S. The importance of treatment acceptability to patients // *Int. J. Psychiatr. Clin. Practice*. 2000. Vol. 4. Suppl. 1. P. 25–34.
58. Newcomer J.W., Campos J.A., Marcus R.N. et al. A multicenter, randomized, double blind study of the effects of aripiprazole in overweight subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from olanzapine // *J. Clin. Psychiatry*. 2008. Vol. 69. P. 1046–1056.
59. Ohlsen R.I., Williamson R.J., Yusufi B. et al. Inter-rater reliability of the Antipsychotic Non-Neurological Side-Effects Rating Scale (ANNSERS) // *J. Psychopharmacol*. 2008. Vol. 22. P. 323–329.
60. Olfson M., Mechanic D., Hansell S. et al. Predicting medication noncompliance after hospital discharge among patients with schizophrenia // *Psychiatr. Serv*. 2000. Vol. 51. P. 216–222.
61. Osborn D.P., Levy G., Nazareth I. et al. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2007. Vol. 64. P. 242–249.
62. Osborn D.P., Wright C.A., Levy G. et al. Relative risk of diabetes, dyslipidaemia, hypertension and the metabolic syndrome in people with severe mental illnesses: systematic review and meta-analysis // *BMC Psychiatry*. 2008. Vol. 8. P. 84.
63. Patel M.X., David A.S. Why aren't depot antipsychotics prescribed more often and what can be done about it? // *Adv. Psychiatr. Treatment*. 2005. Vol. 11. P. 203–211.
64. Perkins D.O. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. 2006. Vol. 63. P. 1121–1128.
65. 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.
66. Pope A., Adams C., Paton C. et al. Assessment of adverse effects in clinical studies of antipsychotic medication: survey of methods used // *Br. J. Psychiatry*. 2010. Vol. 197. P. 67–72.
67. Remington G., Chue P., Stip E. et al. The crossover approach to switching antipsychotics: what is the evidence? // *Schizophr. Res*. 2007. Vol. 76. P. 267–272.
68. Robert L.W., Geppert C.M.A. Ethical use of long-acting medications in the treatment of severe and persistent mental illness // *Compr. Psychiatry*. 2004. Vol. 45. P. 161–167.
69. Robinson D., Woerner M.G., Alvir J.M.J. et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1999. Vol. 56. P. 241–247.
70. Royal College of Psychiatrists. Consensus Statement on high-dose antipsychotic medication. 2006.
71. Smith T.E., Weston C.A., Lieberman J.A. Schizophrenia (maintenance treatment) // *Clin. Evid. (Online)*. 2009. pii: 1007.
72. Sparshatt A., Taylor D., Patel M.X., Kapur S. Amisulpride – dose, plasma concentration, occupancy and response: implications for therapeutic drug monitoring // *Acta Psychiatr. Scand*. 2009. Vol. 120. P. 416–428.
73. Suarez D., Haro J.M. Overview of the findings from the European SOHO study // *Expert Rev. Neurother*. 2008. Vol. 8. P. 873–880.
74. Takeuchi H., Suzuki T., Uchida H. et al. A randomized, open-label comparison of 2 switching strategies to aripiprazole treatment in patients with schizophrenia: add-on, wait, and tapering of previous antipsychotics versus add-on and simultaneous tapering // *J. Clin. Psychopharmacol*. 2008. Vol. 28. P. 540–543.
75. Taylor D.M., McAskil R. Atypical antipsychotics and weight gain: a systematic review // *Acta Psychiatr. Scand*. 2000. Vol. 101. P. 416–432.
76. Thompson K., Kulkarni J., Sergejew A.A. Reliability and validity of a new medication adherence rating scale (MARS) for the psychoses // *Schizophr. Res*. 2000. Vol. 42. P. 241–247.
77. Tiihonen J., Wahlbeck K., Lonnqvist J. et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study // *Br. Med. J*. 2006. Vol. 333. P. 224–229.
78. Üçok A., Gaebel W. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview // *World Psychiatry*. 2008. Vol. 7. P. 58–62.
79. Velligan D.I., Weiden P.J., Sajatovic M. et al. The expert consensus

guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness // *J. Clin. Psychiatry*. 2009. Vol. 70, Suppl. 4. P. 1–46.

80. Viguera A.C., Baldessarini R.J., Hegarty J.D. et al. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1997. Vol. 54. P. 49–55.

81. Voruganti L.N., Awad A.G. Personal evaluation of transitions in treatment (PETiT): a scale to measure subjective aspects of antipsychotic drug therapy in schizophrenia // *Schizophr. Res*. 2002. Vol. 56. P. 37–46.

82. Wang C-Y., Xiang Y-T., Cai Z-J. et al. Risperidone maintenance treatment in schizophrenia: a randomized, controlled trial // *Am. J. Psychiatry*. 2010. Vol. 167. P. 676–685.

83. Ward A., Ishak K., Proskorovsky I., Caro J. Compliance with refilling prescriptions for atypical antipsychotic agents and its association with the risks for hospitalization, suicide, and death in patients with schizophrenia in Quebec and Saskatchewan: a retrospective database study // *Clin. Therapeut*. 2006. Vol. 11. P. 1912–1921.

84. Weiden P., Rapkin B., Mott T. et al. Rating of medication influences (ROMI) scale in schizophrenia // *Schizophr. Bull*. 1994. Vol. 20. P. 297–310.

85. Yap Y.G., Camm A.J. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes // *Heart*. 2003. Vol. 89. P. 1363–1372.

## РЕФЕРАТ РУКОВОДСТВА ПО ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ШИЗОФРЕНИИ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ: РЕКОМЕНДАЦИИ БРИТАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПСИХОФАРМАКОЛОГОВ. ЧАСТЬ 2

Ю. С. Зайцева

В приведенной части руководства по психофармакологическому лечению шизофрении, разработанной Британской ассоциацией психофармакологов, освещены вопросы фармакологического ведения острых состояний при шизофрении, поддерживающей терапии, приверженности пациентов к терапии, побочных эффектов при применении антипсихотических препаратов. Представлены данные рандомизационных плацебо контролируемых исследований и систематических обзоров, положенные в основу практиче-

ских рекомендаций. Отмечены направления исследований психофармакологического лечения шизофрении, требующие дальнейшего накопления данных с учетом требований доказательной медицины.

**Ключевые слова:** рекомендации по психофармакотерапии шизофрении, острые психотические состояния, поддерживающая терапия, приверженность к терапии, побочные эффекты при применении антипсихотических препаратов.

## AN ABSTRACT OF THE EVIDENCE-BASED GUIDELINES FOR THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA: RECOMMENDATIONS FROM THE BRITISH ASSOCIATION FOR PSYCHOPHARMACOLOGY. PART 2

Y. S. Zaytseva

This section of the guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia that has been developed by the British Association for Psychopharmacology, covers the pharmacological management of acute conditions in schizophrenia, maintenance therapy, compliance and side effects of antipsychotic medication. The guidelines provide the data of randomized placebo-controlled trials and systematic reviews that form the

evidence basis for these practical recommendations. It also mentions the principal research directions in psychopharmacological treatment of schizophrenia that need further accumulation of evidence-based data.

**Key words:** guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia, acute psychotic conditions, maintenance treatment, compliance, side effects of antipsychotic medication.

---

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