

ЭВОЛЮЦИЯ ПОДХОДОВ К КУПИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ АНТИПСИХОТИКАМИ ПЕРВОГО В ЖИЗНИ ПСИХОЗА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ И РАССТРОЙСТВАХ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА (20-ЛЕТНЕЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Г.М. Усов¹, К.П. Шевелева²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»
Минздрава России

²БУЗ Омской области «Клиническая психиатрическая больница
им. Н.Н.Солодников»

Антипсихотики, появившиеся в арсенале психиатров около 70 лет назад, существенным образом изменили представления о возможностях медикаментозной коррекции, отдаленных исходах и прогнозе психических расстройств. Несмотря на создание новых препаратов, обладающих различными механизмами действия, базовые принципы антипсихотической терапии, сформулированные на заре психофармакологической эры, не подвергались серьезному пересмотру. Тем не менее, в клинической практике последних 20–30 лет наметились две отчетливые тенденции: предпочтительное использование в купирующей терапии психозов антипсихотиков второго поколения (АВП) при снижении роли антипсихотиков первого поколения (АПП), а также приоритет принципа назначения антипсихотика в «минимально эффективной дозе», который можно считать антиподом распространенной в прошлом практики лечения высокими дозами нейролептиков, включая стратегию быстрой нейролептизации.

На сегодняшний день Всемирная организация здравоохранения в перечень основных лекарственных средств включила три АПП (хлорпромазин, флуфеназин, галоперидол) и лишь один АВП (рисперидон) [25], а в США для лечения шизофрении препараты обеих генераций доступны в равной пропорции (зарегистрированы по десять АПП и АВП) [20]. Тем не менее, в большинстве развитых стран АВП стали препаратами первого выбора для лечения большинства психозов, несмотря на отсутствие убедительных доказательств их превосходства над АПП. Создание и внедрение в клиническую практику АВП сопровождалось ожиданием прорыва в терапии шизофрении [14], однако многие проблемные вопросы так и остались нерешенными, несмотря на особенности их профиля клинических и побочных эффектов [15, 20].

Большинство современных рекомендаций указывают, что препаратами первого выбора (в т.ч. у пациентов с первым эпизодом шизофрении) могут быть как АПП, так и АВП (категория доказательности А). Однако в связи с меньшим риском развития экстрапирамидных симптомов в случае первого эпизода шизофрении предпочтение должно быть отдано АВП (категория доказательности С) [4, 9]. Тем не менее, «клиницисты сделали решительный выбор в пользу АВП» [20]. В начале XXI века существенно выросла доля АВП на фоне сокращения числа назначений АПП и внутримышечных форм антипсихотиков [23]. Опрос молодых специалистов, проходящих подготовку по психиатрии, показал, что, несмотря на отсутствие убедительных доказательств о превосходстве АВП над АПП в купирующей терапии шизофренических психозов, более 90% из них выбрали бы АВП, если им пришлось назначить его себе (93%) или своим пациентам (94%) [16]. При этом в некоторых странах, в том числе в России, препаратами выбора для купирования психоза, развившегося в рамках шизофрении и расстройств шизофренического спектра, остаются АПП [6].

Популярная в прошлом практика купирования психоза высокими дозами традиционных нейролептиков, в том числе с применением быстрой нейролептизации [1, 3], также была подвергнута серьезной ревизии. Среди всех АПП чаще всего в психиатрических стационарах применяли в высоких дозах галоперидол, что во многом было обусловлено его широким терапевтическим индексом [12, 13, 17]. Проведенные исследования показали, что высокие дозы галоперидола назначались пациентам с более выраженной психотической симптоматикой, однако не было установлено их большей эффективности по сравнению с обычными дозами. Сравнение уровня препарата в плазме крови также свидетельствовало

об отсутствии необходимости назначения высоких доз галоперидола [19].

Использование в повседневной практике высоких доз галоперидола могло стать причиной искаженных представлений об эффективности АВП. Ревизия ранних работ, посвященных оценке эффективности и переносимости АВП (прежде всего, клозапина) в сравнении с галоперидолом, показала, что фармакокинетически обоснованным минимальным эффективным дозам новых лекарственных средств противопоставлялись дозы галоперидола, применявшиеся в «обычной клинической практике», которые в 4–5 раз превышали «минимально эффективные», установленные по результатам клинических и нейровизуализационных исследований [11].

Несмотря на сохраняющуюся практику назначения высоких доз антипсихотиков, в том числе второго поколения, в некоторых регионах мира [24] на сегодняшний день отсутствуют какие-либо серьезные аргументы в пользу такого подхода. Более того, в терапии первого в жизни психоза сверхмалые дозы галоперидола (1–2 мг/сут) эффективны и хорошо переносятся [18]. Поэтому на начальных этапах болезни целесообразно использовать более низкие дозы антипсихотиков в связи с возможностью получить хороший терапевтический эффект при минимальной лекарственной нагрузке [7, 10].

Таким образом, результаты эволюции представлений о купирующей антипсихотической терапии можно резюмировать следующим образом. В случае первого эпизода шизофрении препаратами первого выбора могут быть как АПП, так и АВП в наиболее низкой терапевтической дозе. Купирующая антипсихотическая терапия должна проводиться с большой осторожностью ввиду высокого риска развития экстрапирамидных симптомов (ЭПС). В связи с этим оптимальным является способ постепенного введения антипсихотика, начиная с минимально возможной эффективной дозировки [9].

Целью данного исследования было выявление изменений в подходах к купирующей терапии первого в жизни психоза у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра на протяжении 20-летнего периода (с 1995–1996 по 2015–2016 гг.) в России.

Материал и методы исследования

Исследование было выполнено в 2017–2018 годах на базе БУЗ Омской области «Клиническая психиатрическая больница им. Н.Н.Солодниковой» (далее – БУЗОО «КПБ»). Для реализации поставленной цели был проведен анализ медицинских карт стационарных больных, впервые в жизни госпитализированных в психиатрический стационар в 1995–1996, 2005–2006 и 2015–2016 годах.

Критериями включения в исследование были: диагноз шизофрении или расстройств шизофренического спектра (код 295 по МКБ-9 и коды F20, F23,

F25 по МКБ-10); первая в жизни госпитализация в психиатрический стационар; первый в жизни манифестный психоз; возраст пациентов от 18 до 30 лет; проведение купирующей терапии антипсихотиками. Критерии исключения из исследования: наличие в анамнезе госпитализаций в психиатрический стационар; назначение в прошлом антипсихотической терапии; наличие болезней зависимостей; пересмотр диагноза во время госпитализации; пребывание пациента в психиатрическом стационаре в связи с назначением принудительных мер медицинского характера.

Всего было изучено 304 случая госпитализаций, отвечающих критериям исследования: 146 поступлений пациентов, получавших стационарное лечение по поводу первого в жизни манифестного психоза в 1995–1996 годах, 114 случаев – в 2005–2006 годах и 44 случая – в 2015–2016 годах. Сбор необходимой информации проводился исключительно при анализе медицинской документации. Полученные данные вносились в специально разработанную стандартизированную карту обследования, включавшую в себя сведения о проводимой антипсихотической терапии (названия препаратов, длительность их назначения, применяемые дозы, как в абсолютных значениях, так и в относительной градации на низкие, средние и высокие) [2, 8, 22], о назначении корректоров экстрапирамидных побочных эффектов, непереносимых побочных эффектах, качестве проведенной терапии (степени купирования психоза), длительности психоза и госпитализации. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью размещенных в открытом доступе калькуляторов для дискриминантного анализа (сравнение средних величин более чем в двух группах) и критерия хи-квадрат (сравнение различий в частоте встречаемости изучаемого признака) на сайте «Медицинская статистика» [26].

Таким образом, исследование носило характер ретроспективного, выборочного, неинтервенционного, несравнительного.

Результаты

Значительно меньшее количество пациентов в третьей группе обусловлено сокращением общего числа госпитализаций в стационар БУЗОО «КПБ», наблюдаемым со второй половины прошлого десятилетия, и никак не связано с критериями включения в исследование. Эта тенденция была обусловлена внедрением стационар-замещающих технологий и дальнейшим развитием амбулаторного звена психиатрической службы Омской области. Наиболее значимым было сокращение числа госпитализаций пациентов, соответствующих критериям первого психотического эпизода [5], являющихся объектом настоящего исследования.

Во всех трех обследованных группах самым частым препаратом, с которого назначалось купи-

рование психоза, был галоперидол. В 1995–1996 годах в качестве стартового антипсихотика врачи выбирали галоперидол в 58,5% случаев, трифлуоперазин – в 19,2%, хлорпромазин – в 13,7%, а прочие препараты – в 8,6%. В 2005–2006 годах отмечался рост назначений галоперидола в качестве стартового препарата до 69,3%, наряду с уменьшением доли трифлуоперазина до 6,1% и хлорпромазина до 5,3%, а также существенным (до 19,3%) увеличением доли пациентов, у которых купирующая терапия начиналась с «других» антипсихотиков (прежде всего, АВП). В 2015–2016 годах антипсихотическая терапия начиналась с галоперидола в 86,4% случаев, с зуклопентиксола – в 4,5% и с прочих препаратов – в 9,1% (табл. 1). Таким образом, в 20-летней динамике выявлено нарастание доли галоперидола в структуре антипсихотиков, с которых начинается купирование психоза. Данные различия являются статистически значимыми (хи-квадрат=12,01; df=2; p<0,01).

Большинство пациентов во все изучаемые периоды за время госпитализации получали более одного антипсихотика. Нередко, стартовый препарат заменялся на другой, в том числе антипсихотик второго поколения (в 2005–2006 и 2015–2016 гг.). Анализ всех назначений антипсихотиков за период госпитализации показал, что в 1995–1996 годах самыми востребованными в купирующей терапии препа-

ратами были галоперидол (31,5%), хлорпромазин (23,9%) и трифлуоперазин (16,1%). В 2005–2006 годах – галоперидол (31,2%), хлорпромазин (11,9%) и зуклопентиксол (10,5%). В 2015–2016 годах – галоперидол (41,6%), рисперидон (13,9%) и хлорпромазин (11,9%). Таким образом, галоперидол сохранил свое значение в купирующей терапии психозов при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра, хотя на этапе выхода из психоза его в значительной части случаев заменяли на другие препараты (табл. 2). Данные различия не являются статистически значимыми (p>0,05). Также обращает на себя внимание то, что с 2005 года сократилось использование в купирующей терапии седативных антипсихотиков.

Купирование психоза с использованием единственного антипсихотика за все время госпитализации проводилось у 22,6% пациентов в 1995–1996 годах, у 13,2% – в 2005–2006 годах и у 11,4% – в 2015–2016 годах. Смена стартового антипсихотика в аналогичные временные периоды отмечалась у 19,9%, 21,9% и 38,6% пациентов. Комбинация двух антипсихотиков (чаще всего с присоединением второго препарата в дозах, ниже антипсихотических) использовалась в купирующей терапии в 57,5%, 64,9% и 50,0% случаев соответственно (табл. 3). Данные различия являются статистически значи-

Таблица 1

Частота использования антипсихотиков в качестве стартового препарата для купирующей терапии психоза в разные годы

Годы	1995–1996	2005–2006	2015–2016
Препарат	Галоперидол – 58,5% * Трифлуоперазин – 19,2% Хлорпромазин – 13,7% Прочие – 8,6%	Галоперидол – 69,3% * Трифлуоперазин – 6,1% Хлорпромазин – 5,3% Рисперидон – 4,4% Прочие – 14,9%	Галоперидол – 86,4% * Зуклопентиксол – 4,5% Прочие – 9,1%

Примечания: * – критерий хи-квадрат рассчитывался при сопоставлении в трех группах доли галоперидола со всеми остальными антипсихотиками.

Таблица 2

Частота назначения антипсихотиков для купирующей терапии в разные годы

Препарат	Годы		
	1995–1996	2005–2006	2015–2016
Галоперидол, % *	31,5	31,2	41,6
Хлорпромазин, %	23,9	11,9	11,9
Трифлуоперазин, %	16,1	5,8	
Клозапин, %	9,5	8,7	11,9
Зуклопентиксол, %		10,5	
Амисульприд, %		9,8	
Рисперидон, %		6,5	13,9

Примечания: * – критерий хи-квадрат рассчитывался при сопоставлении в трех группах доли пациентов, получавших галоперидол, со всеми остальными пациентами.

Таблица 3

Частота использования стратегий применения антипсихотиков при купирующей терапии психозов в разные годы

Тактика (абс / %)	Годы		
	1995–1996	2005–2006	2015–2016
Монотерапия	33 (22,6%)	15 (13,2%)	5 (11,4%)
Смена антипсихотика	29 (19,9%)	25 (21,9%)	17 (38,6%)
Комбинация антипсихотиков	84 (57,5)	74 (64,9%)	22 (50,0%)
Всего, чел	146	114	44

мыми (хи-квадрат=10,9; df=4; p<0,05), судя по всему, за счет уменьшения случаев монотерапии при увеличившейся частоте замен антипсихотиков. Следует отметить, что смена антипсихотика в подавляющем большинстве случаев выглядела обоснованной, о чем свидетельствует длительный период ожидания эффекта от стартового препарата (58,0 дней в 1995–1996 гг., 57,7 – в 2005–2006 гг. и 78,7 – в 2015–2016 гг.; F=2,03; p=0,138; p>0,05).

Корректно сравнить вклад АВП в купирование психозов в изучаемые периоды не представляется возможным, поскольку их широкое внедрение в практику отечественной психиатрии началось с конца 1990-х годов. В середине 1990-х годов. в арсенале психиатров имелись препараты, которые принято относить к АВП (клозапин, сульпирид), однако для купирующей терапии психозов, развившихся в рамках расстройств шизофренического спектра, они практически не использовались, что подтвердило и наше исследование. Во всех случаях назначения клозапина и сульпирида пациентам, госпитализированным в БУЗОО «КПБ» в 1995–1996 годах, они использовались в дозах, ниже антипсихотических и применялись в качестве дополнительных к основному антипсихотику. Таким образом, вклад АВП в купирующую терапию первого в жизни психоза составил 0% в 1995–1996 годах, 12,3% в 2005–2006 годах и 9,1% в 2015–2016 годах.

Анализ частоты и структуры нежелательных явлений, возникших на фоне антипсихотической терапии, показал, что тяжелые побочные эффекты отмечались у 51 пациента (34,9%), госпитализированного в 1995–1996 годах, у 52 пациентов (45,6%) в 2005–2006 годах и у 22 человек (50%) – в 2015–2016 годах (p>0,05, различия статистически не значимы). Во все временные периоды, в структуре тяжелых побочных эффектов преобладала экстрапирамидная симптоматика: 92,2% в 1995–1996 годах; 94,2% в 2005–2006 годах и 86,4% в 2015–2016 годах. Вторым по значимости тяжелым нежелательным явлением (менее 10%) во все изучаемые периоды была чрезмерная седация с артериальной гипотензией. Прямые (повышение уровня пролактина) либо косвенные (нарушения менструального цикла) указания на гиперпролактинемия встречались в картах стационарных больных, которым терапия проводилась в 2005–2006 годах (1 случай) и 2015–2016 годах (2 случая). У 3 пациентов, получавших антипсихотики в 2005–2006 годах, отмечались дизурические нарушения, которые не регистрировались в другие годы. Кроме того, отмечались единичные случаи гастроинтестинальных побочных эффектов (тошнота, рвота), токсических гепатитов, сыпи, большого судорожного приступа, бронхоспазма.

Корректоры ЭПС назначались чаще, чем регистрировались тяжелые побочные нежелательные явления. В 1995–1996 годах антихолинергические корректоры ЭПС получали 69,2% пациентов, в 2005–2006

годах – 88,6% и в 2015–2016 годах – 93,2%. Таким образом, частота назначений корректоров ЭПС в 20-летней динамике статистически значимо увеличилась (p<0,05).

В табл. 4 приведены средние дозы пяти наиболее широко применявшихся в купирующей терапии антипсихотиков.

Таблица 4

Динамика средних доз антипсихотиков при лечении психозов в разные годы

Препарат	Годы		
	1995–1996	2005–2006	2015–2016
Галоперидол	10,2* (1,5–30)**	10,8 (3–45)	12,0 (5–20)
Трифлуоперазин	14,5 (2–60)	9,2 (2–20)	–
Хлорпромазин	89,5 (25–300)	103,0 (50–500)	68,8 (25–200)
Клозапин	102,5 (12,5–450)	74,5 (12,5–150)	98,1 (25–200)
Рisperидон	–	5,25 (2–10)	5,5 (1–8)

Примечания: * – средняя доза; ** – диапазон доз от минимальной до максимальной.

Из табл. 4 следует, что средние дозы антипсихотиков, применявшихся для купирования шизофренических психозов, в течение исследуемого 20-летнего периода не претерпели каких-либо изменений. Отмечается тенденция к снижению используемых максимальных доз всех антипсихотиков, кроме рисперидона. Заметные изменения минимальных доз (увеличение) произошли только в отношении галоперидола.

Результаты сопоставления доз антипсихотиков, разделенных по качественному признаку на низкие, средние и высокие [2, 8, 22], представлены в табл. 5.

Таблица 5

Частота назначения антипсихотиков в низких, средних и высоких дозах в разные годы

Дозы	Годы		
	1995–1996	2005–2006	2015–2016
Низкие	60,9	49,1	27,3
Средние	37,7	49,1	72,7
Высокие	1,4	1,8	0

Назначение низких доз антипсихотиков в купирующей терапии психозов в 20-летней динамике снизилось более чем в два раза, в то время как средние терапевтические дозы стали использоваться в два раза чаще. Антипсихотики в высоких дозах назначались крайне редко во все изучаемые периоды. Данные различия являются статистически значимыми (хи-квадрат=27,034; df=4; p<0,01). Однако попытка выявить соотношение между назначаемой

дозой антипсихотика и длительностью психотической симптоматики не дала результатов (табл. 6).

Таблица 6

Зависимость продолжительности психоза и госпитализации от дозы антипсихотика в разные годы

Год	Дозы	Длительность психотической симптоматики, дней	Длительность госпитализации, дней
1995–1996	низкие	27,2	52,0
	средние	31,8	55,3
2005–2006	низкие	26,0	48,9
	средние	31,0	60,4
2015–2016	низкие	39,2	58,0
	средние	38,1	58,2

В 20-летней динамике отмечается тенденция к увеличению продолжительности психотической симптоматики (но не госпитализации) в 2015–2016 годах, не достигающая степени статистической значимости.

Обсуждение и выводы

Исследование показало, что на протяжении всех 20 лет ведущим препаратом для купирующей терапии психозов, развившихся в рамках шизофрении и расстройств шизофренического спектра, оставался галоперидол. Он занимал ведущие позиции и как препарат, с которого начиналось лечение, и в структуре всех антипсихотиков, назначавшихся на протяжении курса купирующей терапии. Внедрение в XXI веке в практику отечественной психиатрии антипсихотиков второго поколения не привело к существенным изменениям в подходах к купирующей антипсихотической терапии. В период наиболее широкого применения АВП (2005–2006 гг.) на их долю приходилось 12,3% от общего числа назначений в купирующей терапии психозов. Несмотря на расширение спектра антипсихотиков, в течение изучаемого 20-летнего периода нарастала частота назначений галоперидола, особенно в качестве стартового препарата для купирующей терапии, достигнув в 2015–2016 годах рекордных 86,4%. С другой стороны, в купирующей терапии психозов реже стали использоваться седативные антипсихотики (хлорпромазин, а также клозапин в низких дозах).

Провозглашаемый в качестве приоритетного принцип купирования психоза посредством монотерапии на практике был реализован в 1/5–1/10 случаев, причем в 20-летней динамике отмечается тенденция к сокращению использования данной стратегии. В психиатрическом стационаре более чем в половине случаев для купирования психоза совместно назна-

чались несколько (обычно – два) антипсихотиков. Однако назвать эти случаи необоснованной полипрагмазией не представляется возможным в силу двух важных обстоятельств. Во-первых, антипсихотик, назначавшийся дополнительно к базовому, относился к низкопотентным седативным препаратам, а также использовался в дозах ниже антипсихотических. Во-вторых, современные клинические рекомендации рассматривают такую комбинацию как допустимую, хотя и не являющуюся тактикой первого выбора. Вторым по частоте подходом к осуществлению купирующей терапии, после комбинации антипсихотиков, была смена препарата. Однако и она не может стать объектом критики, поскольку замена стартового антипсихотика проводилась, в среднем, не менее чем через 6 недель от начала терапии.

С учетом сказанного, ожидаемой выглядит стабильность структуры нежелательных явлений, развившихся на фоне антипсихотической терапии. Во все изучаемые периоды доминирующим побочным эффектом (около 90%) являлись ЭПС. Несмотря на некоторое снижение в динамике доли ЭПС в структуре тяжелых нежелательных явлений купирующей антипсихотической терапии, частота назначения антихолинергических корректоров статистически значимо увеличилась. Причины данного явления нуждаются в отдельном изучении. Возможно данная тенденция обусловлена обеднением спектра используемых антипсихотиков (табл. 1 и 2). Не исключено, что за прошедшие 20 лет требования к безопасности антипсихотической терапии стали выше и толерантность врачей к побочным эффектам существенно изменилась.

В течение изучаемого 20-летнего периода средние дозы антипсихотиков, применяемые в купирующей терапии психозов, практически не изменились. При этом средние терапевтические дозы становились все более популярными, наряду с сокращением назначений антипсихотиков в низких и высоких дозах. Данная тенденция была характерна как для количественных, так и для качественных оценок применяемых дозировок антипсихотиков в разные годы.

Таким образом, прогресс в психофармакологии антипсихотиков, свидетелями которого мы стали, не оказал существенного влияния на подходы к купирующей терапии психозов в госпитальных условиях. Это утверждение применимо как для спектра применяемых препаратов, так и для используемых доз. Методология исследования предполагает ограничение полученных данных госпитальными условиями медицинской организации, оказывающей психиатрическую помощь в формате бюджетного финансирования. Однако с учетом того, что в нашей стране купирующая терапия психозов осуществляется именно в таких условиях, представляется обоснованным говорить о революции в антипсихотической терапии, которая не состоялась.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. М.: Медицина, 1988. 528 с.
2. Клиническое руководство: модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств / Под ред. В.Н.Краснова, И.Я.Гуровича. М., 2000. С. 216.
3. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М.: Восток/Запад, 1996. 288 с.
4. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. 2014. № 1. С. 27–36.
5. Первый психотический эпизод (проблемы и психиатрическая помощь) / Под ред. И.Я.Гуровича, А.Б.Шмуклера. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2010. 544 с.
6. Прибытков А.А. Терапия шизофрении: соответствует ли реальная практика имеющимся клиническим рекомендациям? // Клиническая психиатрия 21 века: интеграция инноваций и традиций для диагностики и оптимизации терапии психических расстройств: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти профессора Руслана Яковлевича Вовина (90-летию со дня рождения), 17–18 мая 2018 г., Санкт-Петербург / Под ред. Н.Г.Незванова, М.В.Иванова, Г.Э.Мазо, Л.В. Липатовой, Н.В. Семенович, К.В. Рыбаковой. [Электронное издание]. СПб.: Альта Астра, 2018. С. 150–152.
7. Проект Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению шизофрении. Обсуждение на сайте Российского общества психиатров. <https://psychiatr.ru/news/167> (свободный доступ).
8. Справочное руководство по психофармакологическим и противосудорожным препаратам, разрешенным к применению в России. Издание второе, переработанное / Под ред. С.Н.Мосолова. М.: «Издательство БИНОМ», 2004. 304 с.
9. Хасан А., Фалкай П., Воброк Т. Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP). Часть 1. Обновленная редакция 2012 г. по терапии острого приступа шизофрении и терапевтически резистентных случаев // Современная терапия психических расстройств. 2013. № 1. С. 3–40.
10. Шмуклер А.Б. Шизофрения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 176 с.
11. Cunningham Owens D., Johnstone E.C. The development of antipsychotic drugs. *Brain and Neuroscience Advances*. 2018. <https://doi.org/10.1177/2398212818817498>.
12. Dencker S.J. High-dose treatment with neuroleptics in the acute phase of mental disease // *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1976. Vol. 69. P. 32–34.
13. Donlon P.T., Hopkin J.T., Tupin J.P. Haloperidol for acute schizophrenic patients: An evaluation of three oral regimes // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1980. Vol. 37. P. 691–695.
14. Feltus M.S., Gardner D.M. Second generation antipsychotics for schizophrenia // *Can. J. Clin. Pharmacology*. 1999. Vol. 6. P. 187–195.
15. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // *World J. Biol. Psychiatry*. 2012. Vol. 13. P. 318–378.
16. Jauhar S., Guloksuz S., Andlauer O. et al. Choice of antipsychotic treatment by European psychiatry trainees: are decisions based on evidence? // *BMC Psychiatry*. 2012. Vol. 12. P. 12–27.
17. McCreadie R.G., MacDonald I.M. High dosage haloperidol in chronic schizophrenia // *Br. J. Psychiatry*. 1977. Vol. 131. P. 310–316.
18. Oosthuizen P., Emsley R.A., Turner J., Keyter N. Determining the optimal dose of haloperidol in first-episode psychosis // *J. Psychopharmacology*. 2010. Vol. 15. P. 251–255.
19. Remington G., Pollock B., Voineskos G. Acutely psychotic patients receiving high-dose haloperidol therapy // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1993. Vol. 13. P. 41–45.
20. Schatzberg A.F., DeBattista C. *Manual of clinical psychopharmacology* (9th ed.). American Psychiatric Publishing, Inc, 2019.
21. Spaulding W.D. *The schizophrenia spectrum* / W.D. Spaulding, S.M. Silverstein, R.W. Johnson. – 2nd edition. 2017.
22. Stahl S.M. *Stahl's essential psychopharmacology: Prescriber's guide*. Fifth edition. New York: Cambridge University Press, 2014. 802 p.
23. Wheeler A., Humberstone V., Robinson G. Trends in antipsychotic prescribing in schizophrenia in Auckland // *Austr. Psychiatry*. 2006. Vol. 14, P. 169–174.
24. Xiang Y.-T., Li Y., Correll C.U. Common use of high doses of antipsychotic medications in older Asian patients with schizophrenia (2001–2009) // *Geriatric Psychiatry*. 2014. Vol. 29. P. 359–366.
25. World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>
26. <https://medstatistic.ru/calculators.html>. Медицинская статистика. Онлайн калькуляторы для расчета статистических критериев (свободный доступ).

ЭВОЛЮЦИЯ ПОДХОДОВ К КУПИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ АНТИПСИХОТИКАМИ ПЕРВОГО В ЖИЗНИ ПСИХОЗА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ И РАССТРОЙСТВАХ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА (20-ЛЕТНЕЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Г.М. Усов, К.П. Шевелева

Развитие антипсихотической терапии сопровождалось пересмотром подходов к купирующей терапии психозов при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра. В современных клинических рекомендациях антипсихотики первого и второго поколений (АПП и АВП) названы равнозначными препаратами первого выбора в купирующей терапии психозов, которые целесообразно назначать в минимально эффективных дозах. Однако реальная клиническая практика существенно отличается в разных регионах и различных медицинских организациях.

Цель исследования: выявление изменений в подходах к купирующей терапии первого в жизни психоза у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра на протяжении 20-летнего периода (с 1995–1996 по 2015–2016 гг.). Был проведен анализ 304 медицинских карт стационарных больных, впервые в жизни госпитализированных в психиатрический стационар в 1995–1996, 2005–2006 и 2015–2016 годах и не получавших ранее антипсихотической терапии. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью дискриминантного анализа и критерия хи-квадрат.

Во все временные периоды самым популярным препаратом для купирующей терапии психозов оставался галоперидол (31,5–41,6%), особенно часто назначавшийся в качестве стартового антипсихотика (58,5–86,4%). Вклад АВП в купирующую терапию не превышал 12,3% в 2005–2006 годах. Чаще всего, во все изучаемые периоды, для обрыва психоза использовалась комбинация двух антипсихотиков, реже – смена препаратов и монотерапия. В структуре тяжелых побочных эффектов на протяжении 20 лет доминировали экстрапирамидные симптомы (более 90%). Средние дозы антипсихотиков за 20 лет не претерпели существенных изменений, при этом сократилось число их назначений в низких дозах и увеличилось в средних терапевтических.

Таким образом, на протяжении 20-летнего периода подходы к купирующей терапии шизофренических психозов существенно не изменились.

Ключевые слова: шизофрения, расстройства шизофренического спектра, первый психотический эпизод, антипсихотики, купирующая терапия.

TRENDS IN THERAPEUTIC APPROACHES TO ACUTE TREATMENT OF FIRST PSYCHOTIC EPISODE IN SCHIZOPHRENIA AND SCHIZOPHRENIA SPECTRUM DISORDERS (20 YEARS' RETROSPECTIVE STUDY)

G.M. Usov, K.P. Sheveleva

Progress in pharmacology of antipsychotics induced revision of therapeutic approaches to acute treatment of first psychotic episode in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. Contemporary clinical recommendations notice equality of first generation antipsychotics (FGA) and second generation antipsychotics (SGA) in acute treatment of first psychosis. Also they proclaime principle of antipsychotic therapy in the minimal effective doses. But real clinical practice may be differ in some countries, regions and hospitals.

The aim of this study was identification of changes in therapeutic approaches to acute treatment of first psychotic episode in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders in 20 years' period (1995–1996 to 2015–2016).

We studied 304 cases of first hospitalizations due to schizophrenia spectrum psychosis in 1995–1996, 2005–2006, and 2015–2016 years. All patients had never been hospitalized and had never got antipsychotic treatment. We used discriminant analysis and chi-square statistics.

The most popular antipsychotic for acute treatment in all periods (1995–1996, 2005–2006, and 2015–2016) was haloperidol (31,5–41,6%). It was especially frequently prescribed in start of therapy (58,5–86,4%). SGA were not very popular drugs for acute therapy of schizophrenic psychoses with maximal prescription in 2005–2006 years (12,3%). The most popular strategy for acute treatment in all periods was combination of antipsychotics. Switch of antipsychotics and antipsychotic monotherapy were rarely used strategy. Mean doses of antipsychotics (qualitative estimation) were not changed in 20 years' period, but we found reduction of antipsychotics use in low doses simultaneously with increase of antipsychotics use in optimal doses (quantitative estimation).

In conclusions, we didn't reveal significant changes in therapeutic approaches to acute treatment of first psychotic episode in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders in 20 years' period.

Key words: schizophrenia, schizophrenia spectrum disorders, first psychotic episode, antipsychotics, acute antipsychotic therapy.

Усов Григорий Михайлович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры психиатрии, медицинской психологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: usovgm@list.ru

Шевелева Ксения Петровна – врач-психиатр БУЗ Омской области «Клиническая психиатрическая больница им. Н.Н. Солодников»; e-mail: sheveleva-ks@rambler.ru