

КОНСПЕКТ ВРАЧА

ВЫПУСК № 62 (1742)

(Окончание. Начало в № 69 от 13.09.2013.)

Клинические рекомендации

Медикаментозное лечение. В терапии шизофрении выделяют 4 относительно самостоятельных терапевтических этапа: купирующая терапия, долечивающая (стабилизирующая) терапия, восстановление прежнего уровня социально-трудовой адаптации и профилактическая (поддерживающая) терапия.

При лечении шизофрении в остром периоде заболевания требуется проведение активной **купирующей терапии**. Этап купирующей терапии начинается от момента начала приступа и заканчивается моментом установления клинической ремиссии. Данный этап терапии направлен на быстрое снятие психотической симптоматики (психомоторное возбуждение, агрессивность, негативизм, галлюцинаторно-бредовые расстройства).

Лечение проводится с учётом психопатологической структуры приступа (обострения), определяющей выбор психотропных средств и особенностей терапевтической или спонтанной трансформации синдрома в процессе лечения, что может потребовать замены или присоединения других препаратов.

Терапию при отсутствии противопоказаний начинают с назначения классических нейролептиков. Выбор конкретного препарата осуществляется с учётом спектра психотропной активности нейролептика и характера возникающих побочных эффектов, а также противопоказаний к применению и возможных лекарственных взаимодействий. Режим дозирования, средние и максимально допустимые суточные дозы и возможный путь введения определяются характером и выраженностью имеющейся психопатологической симптоматики, соматическим состоянием и возрастом больного.

У детей выбор препарата также зависит от возраста больного.

При выраженном психомоторном возбуждении с агрессивностью, враждебностью следует прибегать к назначению нейролептиков с выраженным седативным компонентом действия (хлорпромазин, промазин, левомепромазин, хлорпротиксен и др.), в том числе парентерально.

При преобладании в структуре психоза галлюцинаторно-параноидных расстройств (явления психического автоматизма, псевдогаллюцинации, бред воздействия, преследования и др.) предпочтение следует отдавать нейролептикам с выраженным антигаллюцинаторным и антибредовым действием (галоперидол, трифлуоперазин, перфеназин и др.).

Для правильной оценки эффективности терапии, грамотного подбора дозы и выявления причины возникновения побочных эффектов следует по возможности избегать применения нескольких нейролептиков одновременно, а также совместного применения классических и атипичных нейролептиков. Кратковременно допускается использование одного антипсихотика и одного седативного нейролептика при психомоторном возбуждении.

При отсутствии специальных показаний (острый психоз, сильное возбуждение) дозу нейролептика повышают постепенно до достижения терапевтического результата. Адекватная доза подбирается индивидуально с опорой на клиническую картину заболевания.

При первичном назначении препарата необходимо проводить специальный мониторинг на предмет возможных аллергических реакций.

Психомоторное возбуждение купируется, как правило, в первые дни терапии, после чего дозу седативных препаратов можно снижать. Устойчивый антипсихотический эффект обычно развивается через 3-6 недель терапии.

При наличии в структуре психоза выраженных маниакальных расстройств рекомендуется назначение нормотимиков (соли лития, вальпровая кислота, карбамазепин). При наличии в клинической картине выраженного депрессивного аффекта возможно присоединение к терапии антидепрессантов. Однако следует учитывать возможность обострения продуктивной симптоматики при назначении антидепрессантов, из-за чего предпочтительнее использовать антидепрессанты с седативным эффектом.

После редукции или исчезновения продуктивной симптоматики можно переходить к постепенному снижению дозы и подбору поддерживающей терапии.

Необходимо учитывать повышенную чувствительность многих больных к препаратам с возможностью развития тяжёлых нейролептических осложнений (особенно при лечении типичными нейролептиками). При развитии

экстрапирамидной симптоматики необходимо назначение корректоров (тригексифенидил, бипериден, амантадин, толперизон). При неэффективности корректоров показано снижение дозировок нейролептика, переход на терапию атипичным нейролептиком, назначение транквилизаторов бензодиазепинового ряда.

Группы нейролептиков и их средние дозы приведены в таблице 2.

При **неэффективности терапии** в течение 3-6 недель следует проверить, действительно ли больной принимает таблетки (возможен переход на парентеральное введение). Также при отсутствии или наличии частичного эффекта возможно повышение дозы нейро-

Шизофрения

лептика или переход к применению другого препарата, отличающегося по химической структуре. К нейролептикам первого ряда, применяющимся при резистентности к терапии, относят клозапин.

При отсутствии эффекта при смене 2-3 нейролептиков необходимо проводить противорезистентные мероприятия, к которым относят методику одномоментной отмены, назначение иммуномодуляторов и добавление различных нелекарственных методик лечения (ЭСТ, инсулинокоматозная терапия, плазмаферез).

На **этапе долечивания или стабилизированной антипсихотической терапии** необходимо продолжать приём эффективного нейролептика для купирования резидуальной продуктивной симптоматики. Постепенно необходимо снижать седативное действие и увеличивать стимулирующее действие нейролептиков, а также проводить мониторинг возможного рецидива психотической симптоматики для своевременной коррекции лечения.

При развитии постпсихотической депрессии показано назначение антидепрессантов.

На **этапе восстановления прежнего уровня социально-трудовой адаптации** показана коррекция дозировок препаратов для создания оптимального лекарственного режима для проведения психотерапии, налаживания интерперсональных связей и социально-трудовой реабилитации. Коррекция дозировок может приводить к экзacerbации психотической симптоматики, поэтому необходимо тщательное динамическое наблюдение за состоянием пациентов. Во многих случаях рецидива удаётся избежать при применении пролонгированных форм препаратов, особенно это касается больных с непрерывным типом течения заболевания.

Цель **профилактической терапии** – предупреждение рецидивов болезни и увеличение продолжительности ремиссии. Профилактическая терапия проводится неопределённо долго, но не менее 1-2 лет. Она может быть проведена как непрерывная, когда больной принимает препарат постоянно, и прерывистая, когда препараты применяются при продормальных явлениях или при появлении острой психотической симптоматики.

Особым вариантом течения шизофрении является **фебрильная шизофрения**. При терапии фебрильных приступов необходимо придерживаться отличного от других вариантов течения алгоритма лечения. Основным видом терапии на раннем этапе развития болезни является интенсивное применение инфузий, направленное на коррекцию основных нарушений в соматической сфере: вегетативного, гиповолемического, кардиоваскулярного, гемодинамического и метаболического синдромов. Объём инфузий определяется по степени гиповолемии, дефицита воды, суточной потребности в воде, изменений гематокрита. Показано применение 10%-ной глюкозо-инсулинокалиевой смеси, солевых растворов, препаратов калия, магния и кальция. Большое значение имеет устранение гипертермии. Для этого проводят искусственное охлаждение (обкладывание мокрыми полотенцами, простынями, помещение пузыря со льдом на дистальные артериальные сосуды). Для профилактики отёка мозга вводится мочевина внутривенно в течение 20-30 минут (1 г на 1 кг массы), маннитол внутривенно (100-200 мл 10-20%-ного раствора в течение 20-30 минут). Вместе с инфузионной, корригирующей гомеостаз терапией в фебрильный период проводят лечение диазепамом (релиум, седуксен и др.) до

120 мг в течение суток внутривенно капельно или гексеналовый наркоз, показана электросудорожная терапия (ЭСТ). Для купирования фебрильного статуса и редукции онейроидно-кататонического синдрома требуется 3-4 сеанса, для полного обрыва психоза ещё 2-3 сеанса в постфебрильном периоде, можно также использовать плазмаферез и лимфофузию. Применение нейролептиков возможно только в постфебрильный период, не ранее 10 дней после завершения фебрильного периода в случаях сохраняющихся галлюцинаторных и бредовых расстройств под контролем температурной реакции.

Немедикаментозные методы лечения

В настоящее время основным способом лечения шизофрении является психофармакотерапия, но используются и другие методы (инсулинокоматозная терапия, электросудорожная терапия и др.).

ЭСТ и инсулинокоматозная терапия должны проводиться в условиях специального отделения интенсивной терапии

Для усиления эффективности терапии ней-

– нормализация поведения, исчезновение психомоторного возбуждения;

– уменьшение выраженности (исчезновение) продуктивной психотической симптоматики;

– формирование критики и сознания безлези.

Следует учитывать, что далеко не во всех случаях терапии острых психозов можно достичь ремиссии в соответствии со всеми тремя пунктами. Для каждого пациента в зависимости от течения заболевания и структуры приступа необходимо прогнозировать ремиссию определённого качества. На ремиссию, соответствующую всем трём пунктам, можно рассчитывать только при терапии приступов с малой систематизированностью бреда, аффективной заражённостью бредовых переживаний, отсутствием разрастания фабулы бреда, острым началом заболевания, обилием галлюцинаций. Напротив, при отсутствии аффективной заряженности, высокой систематизированности бреда, постепенном начале заболевания, разрастании фабулы бреда и тенденции к непрерывному течению можно рассчитывать на эффект терапии, соответствующий первым двум критериям, а при очередном обострении непрерывной шизофрении — лишь на первый критерий улучшения.

Если ожидаемый результат лечения не достигнут, а также если наблюдается переход из чувственного бреда к интерпретативному, происходит расширение фабулы бреда, необходима коррекция терапии.

Выделяют несколько уровней клинической ремиссии:

1-й уровень характеризуется отсутствием признаков формирующейся ремиссии у больных с разными регистрами психического расстройства, то есть отсутствие даже самого начального эффекта терапии. Это происходит, в частности, когда выписка осуществляется вскоре после поступления, с дальнейшей терапией в амбулаторных, а иногда – домашних условиях («стационары на дому»). Сюда же относятся случаи выписки из больницы после неэффективного лечения, когда делается попытка использования в комплексе с психофармакотерапией активирующих компонентов семейного реабилитационного фактора, их влияния на явления так называемого «госпи-

ролептиками показано проведение аутогемотерапии, плазмафереза и пирогенотерапии.

Начиная с этапа долечивания рекомендовано проведение социально-реабилитационных мероприятий, а также групповой психосоциальной работы и включение в трудовые процессы. После купирования острой психотической симптоматики всем больным показана групповая, индивидуальная и семейная психотерапия.

Оценка эффективности лечения

Оценка эффективности терапии острого психоза проводится по следующим критериям:

Таблица 2
Спектр клинического действия и уровни применяемых доз нейролептиков

Препарат	Дозы (мг)		
	Малые	Средние	Высокие
Нейролептики с седативным действием			
Хлорпромазин	50-150	150-500	500-1000
Левомепромазин	50-100	100-400	400-600
Тиоридазин	50-100	100-200	200-600
Хлорпротиксен	30-60	60-100	100-300
Зуклопентиксол	10-30	30-75	75-150
Перициазин	30-50	50-75	75-100
Алимемазин	25-40	40-75	75-100
Промазин	25-50	50-75	75-150
Нейролептики преимущественно с антипсихотическим действием			
Галоперидол	5-10	10-30	30-100
Трифлуоперазин	5-15	15-50	50-100
Перфеназин	20-40	40-75	75-100
Флупентиксол	3-10	10-40	40-150
Сульпирид	200-400	400-600	600-2000
Атипичные нейролептики			
Клозапин	50-100	100-300	300-600
Кветиапин	100-300	300-600	600-750
Рisperидон	2-4	4-6	6-8
Оланзапин	5-10	10-15	15-20
Амисульприд	200-400	400-600	600-2000
Арипипразол	5-10	10-20	20-30
Зипрасидон	30-60	60-120	120-180
Палиперидон	3-6	6-9	9-12
Азенапин	5-10	10-20	20-25
Сертиндол	4-80	8-20	20-24

Таблица 3
Нейролептики пролонгированного действия

Препарат	Дозы (мг)	Длительность действия
Галоперидол деканоат	50-300	2-3 недели
Зуклопентиксол ацетат	50-200	3-4 суток
Зуклопентиксол деканоат	200-750	2-3 недели
Флупентиксол деканоат	20-200	2-3 недели
Флуфеназин деканоат	25-100	2-3 недели
Палиперидон	50-150	4 недели
Risperidon	25-50	2 недели

Таблица 4

Частота развития побочных эффектов при применении атипичных антипсихотиков и галоперидола

Препараты	Галоперидол	Амисульприд	Клозапин	Оланзапин	Рисперидон	Кветиапин	Зипразидон	Сертиндол
Акатизия/паркинсонизм	+++	+	0	+	++	+	+	+
Поздняя дискинезия	+++	(+)	0	(+)	(+)	?	?	(+)
Судорожный синдром	+	0	++	0	0	0	0	(+)
Удлинение интервала QT	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+	+(+)
Нарушения обмена глюкозы	(+)	(+)	+++	+++	++	++	0	+
Нарушения липидного обмена	(+)	(+)	+++	+++	++	++	0	+
Запоры	+	++	+++	++	++	+	0	+
Гипотензия	++	0	(+)	(+)	++	++	+	+(+)
Агранулоцитоз	0	0	+	0	0	0	0	0
Увеличение веса тела*	+	+	+++	+++	++	++	0	+
Гиперпролактинемия	+++	+++	0	(+)	++	(+)	(+)	0
Галакторея	++	++	0	0	++	0	0	0
Дисменорея	++	++	0	0	++	(+)	0	0
Седация	+++	(+)	+++	+-++	+	++	(+)	(+)
Злокачественный нейролептический синдром	(+)	?	(+)	(+)	(+)	(+)	?	(+)
Холинолитические	0	0	+++	++	(+)	+	(+)	+
Сексуальные нарушения	+	+	++	+	+	(+)	(+)	+

0 – отсутствуют
 (+) – отдельные случаи (нет разницы с плацебо)
 + – очень редкие (менее 1%)
 ++ – редкие (менее 10%)
 +++ – частые (более 10%)
 ? – данные отсутствуют
 * – увеличение веса тела в течение 6-10 недель: + = незначительное (0-1,5 кг), ++ = среднее (1,5-3 кг), +++ = сильное (более 3 кг).
 (Стандарты оказания помощи больным шизофренией, 2006.)

Таблица 5

График мониторинга некоторых соматических показателей при применении атипичных антипсихотиков

Показатель	До лечения	4 недели	8 недель	12 недель	Ежеквартально	Ежегодно
Личный и семейный соматический анамнез	X					X
Вес (индекс массы тела)	X	X	X	X	X	X
Артериальное давление	X	X		X		X
Содержание сахара в крови (натощак)	X			X		X
Содержание липидов в крови (натощак)	X			X		X
Формула крови	X	X		X		X
ЭКГ	X	X			X	X

(Стандарты оказания помощи больным шизофренией, 2006.)

тализма». К подобным ремиссиям относятся случаи преждевременной выписки больных с психотической симптоматикой вопреки совету врачей по настоянию родственников, а также – перевода в другую больницу при отсутствии какого-либо терапевтического эффекта.

Ко 2-му уровню формирования ремиссии относятся проявления следующего этапа терапевтического процесса, когда после купирования острой психопатологической симптоматики лишь намечаются признаки формирующейся ремиссии. В этих случаях речь идёт о смягчении аффективной напряжённости, купирования психомоторного возбуждения, уменьшении актуальности галлюцинозоподобных и других продуктивных расстройств и выписке для продолжения активной терапии в ПНД с целью углубления и закрепления полученного терапевтического результата достижения ремиссии в домашних условиях, с использованием всех возможных мер для предотвращения дезадаптации личности. Практика подобной ранней выписки при наличии лишь самых начальных признаков формирующейся ремиссии пока ещё весьма ограничена, однако в будущем, по мере совершенствования амбулаторного лечения такие случаи будут учащаться. Особенно это касается больных, состояние которых характеризуется редуцированными психопатологическими расстройствами, не влияющими на поведение и личностные установки. В этих случаях углубление и стабилизация ремиссии, а также проведение мероприятий по реинтеграции личности, направленных на восстановление социальных связей и трудоспособности, нередко бывают более успешными во внебольничных условиях.

К 3-му уровню формирования ремиссии относится самый многочисленный вариант состояний при выписке. Речь идёт о случаях формирования в стационаре ремиссии, поддерживаемых лишь при условии дальнейшего амбулаторного лечения (так называемая «поддерживавшая терапия»).

Формирование таких ремиссий чаще всего имеет место при непрерывно текущих и близких к ним приступообразно-прогредиентных формах шизофрении. В клинике ремиссий здесь могут иметь место дезактуализированные параноидные, галлюцинозные и другие расстройства, не определяющие поведения и установок больного в случаях, когда проводится «поддерживающая терапия», не актуализирующиеся при её прекращении. Для этих больных особое значение имеет длительное амбулаторное лечение, с использованием при необходимости пролонгированных форм препаратов (например, модитена-депо и др.), позволяющих поддерживать стабильный уровень медикаментозного воздействия.

Попытки добиться у этих больных полной ликвидации остаточной болезненной симптоматики, критики, как правило, бывают безуспешными. Возникающие при этом явления нейролепсии приводят к срыву социальной адаптации, ухудшению состояния больных. Напротив, адекватная медикаментозная терапия в сочетании с мероприятиями, направленными на рациональное трудо- и бытоустойство, восстановление и расширение социальных связей в семье, производственном коллективе и т.д. играют существенную роль в продлении ремиссии.

4-й уровень – это ремиссии с остаточной психопатологической симптоматикой, снижением критики и наличием изменений личности. При ремиссиях с остаточной психопатологической симптоматикой, неполной критикой и т.д. больные нуждаются в систематическом наблюдении, а в ряде случаев в длительном профилактическом медикаментозном лечении, так как здесь остаётся высоким риск социальной дезадаптации и возникновения на фоне ремиссии различных патологических реакций.

5-й уровень – ремиссии без остаточной психопатологической симптоматики, снижения критики и изменений личности. Формирование такого уровня ремиссий носит название интермиссий и приравнивается к выздоровлению. Необходимость в систематическом наблюдении возникает лишь при проведении профилактического лечения, а также при проведении после выписки психотерапевтического воздействия с целью восстановления прежних межличностных отношений, нарушенных госпитализацией в психиатрическую больницу.

При оценке эффективности лечения также необходимо учитывать переносимость лечения.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Наиболее частыми побочными эффектами фармакотерапии **типичными нейролептиками** являются экстрапирамидные расстройства. Риск их развития выше при лечении нейролептиками из группы пиперазиновых фенотиазинов и бутирофенонов. Их возникновение отчасти связано с дозировкой, отчасти с особенностями самого препарата, отчасти с индивидуальной чувствительностью пациента. Они включают **паркинсонические симптомы** (например, тремор, мышечная ригидность, в том числе симптом «зубчатого колеса»,

двигательная заторможенность, гипомимия), которые могут постепенно нарастать; **дистоническую симптоматику** (гиперкинезы лица и туловища, например, тортиколис, окулогирный криз); **акатизию** (неусидчивость); **позднюю дискинезию**, развивающуюся, как правило, при длительном применении нейролептиков.

Паркинсоническая симптоматика исчезает после отмены препарата или может быть уменьшена после назначения корректоров нейролептической терапии.

Основную опасность представляет поздняя дискинезия, так как она носит необратимый характер, не исчезает после отмены терапии и практически не поддаётся лечению. Группой повышенного риска являются больные пожилого возраста, длительно получающие нейролептики в высоких дозах, что требует более частого и внимательного контроля их состояния. В редких случаях поздняя дискинезия может развиваться после кратковременного применения небольших доз нейролептиков.

Гипотензия и нарушения терморегуляции – дозозависимые побочные эффекты, которые могут привести к травме из-за внезапного падения или к гипотермии, особенно у больных пожилого возраста; поэтому назначение нейролептиков больным после 70 лет должно иметь очень серьёзные основания.

Злокачественный нейролептический синдром (акинето-ригидный симптомокомплекс; центральная лихорадка; вегетативные расстройства – колебания сосудистого тонуса, тахикардия, бледность, профузный пот; недержание мочи, спутанность сознания, ступор) – редкое, но опасное для жизни состояние – может развиваться при лечении любым нейролептиком. При его возникновении необходимо проведение неотложных мероприятий – отмена нейролептики, назначение корректоров, антипиретиков, бензодиазепинов; дезинтоксикационная, инфузионная и гомеостатическая терапия; мышечные релаксанты (дантролен);

непрямые агонисты дофамина (бромкриптин). Продолжительность симптоматики (обычно 5-10 дней после отмены нейролептики) может существенно удлиняться в случае использования пролонгированных форм антипсихотиков.

Атипичные нейролептики реже вызывают развитие экстрапирамидных расстройств, но их приём нередко приводит к увеличению веса (особенно при применении клозапина и оланзапина), головокружению, ортостатической гипотонии (особенно в период титрации дозы), сопровождающейся в некоторых случаях ритмом синкоп или рефлекторной тахикардией, удлинению интервала QT с нарушением ритма (особенно сертиндол, зипразидон), и диабету 2-го типа (инсулинорезистентная гипергликемия), особенно у предрасположенных больных. Частота возникновения побочных эффектов при назначении некоторых препаратов представлена в таблице 4.

Следует соблюдать осторожность при лечении атипичными антипсихотиками больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе с удлинением интервала QT на ЭКГ, эпилепсией и болезнью Паркинсона. Учитывая способность некоторых препаратов ускорять клиническое манифестирование диабета 2-го типа, у предрасположенных больных перед началом лечения рекомендуется проводить тест на толерантность к глюкозе («сахарную кривую»), а в процессе терапии определять уровень глюкозы 1 раз в 3 месяца в течение года и каждые 6 месяцев в последующем. Примерный график мониторинга наиболее важных параметров у больных, принимающих атипичные антипсихотики, приведён в таблице 5.

Ошибки и необоснованные назначения

Наиболее частой ошибкой является назначение препаратов и выбора дозировок без учёта клинических особенностей приступа и

анализа его динамики. Распространена среди врачей также полипрагмазия, одновременное назначение большого числа препаратов не всегда обосновано.

Попытка купирования психозов атипичными нейролептиками приводит к удлинению сроков наступления ремиссии.

Зачастую недооценивается тяжесть побочных эффектов назначаемой терапии. В первую очередь это касается метаболических и гематологических нарушений, мониторинг которых должен регулярно проводиться.

Седативные препараты, назначаемые на этапе купирующей терапии для коррекции поведения, должны отменяться на следующих этапах лечения, что делается далеко не всегда. В результате затруднена оценка выраженности симптоматики и ухудшается качество лечения больного.

Прогноз

Прогноз для каждого больного зависит от типа течения заболевания. Состояние больного на этапе поддерживающей терапии должно совпадать с ожидаемым прогнозом. Если состояние больного после купирующей и поддерживающей терапии не соответствует ожидаемому прогнозу, для оптимизации лечения необходимо понимать причину подобного исхода терапии (резистентность, побочные эффекты или неэффективность терапии).

Борис ЦЫГАНКОВ,
заведующий кафедрой психиатрии,
наркологии и психотерапии,
профессор.

Ангелина ХАННАНОВА,
кандидат медицинских наук.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова.