

## НЕЙРОЛЕПТИКИ В ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**К. Стойчев<sup>1,2</sup>, К. Иванов<sup>2</sup>, Х. Кожухаров<sup>3</sup>, Д. Хрусафов<sup>3</sup>,  
М. Александрова<sup>2</sup>, Д. Бъркашка<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Медицинский университет, г. Плевен, Республика Болгария,

<sup>2</sup>III-я Психиатрическая клиника, Университетская многопрофильная больница активного лечения «Д-р Г. Странски», г. Плевен, Республика Болгария,

<sup>3</sup>Медицинский университет «Проф. д-р П. Стоянов», г. Варна, Республика Болгария

**Цель.** Рассмотреть ситуацию применения нейролептиков как основных фармакологических средств для лечения шизофрении как хронического психического заболевания, представленного рядом позитивных, негативных, когнитивных и аффективных симптомов, приводящих в итоге к дезорганизации психической деятельности и психической дезадаптации пациентов. **Результаты.** Приведены данные об отсутствии существенных различий в эффективности антипсихотических препаратов в отношении позитивных симптомов и симптомов психической дезорганизации, за исключением преимуществ клозапина при лечении резистентных случаев. Показано, что эффективность терапии с точки зрения терапии негативных, депрессивных и когнитивных симптомов определяется в зависимости от: (1) того, в какой степени редукция позитивных симптомов (бреда и галлюцинации) способствует улучшению вторичных симптомов заболевания, и (2) от того, в какой степени побочные экстрапирамидные эффекты (EPSE) и побочные антихолинергические эффекты корректируются медикаментами, применяемыми для влияния на EPSE, ухудшая вышеупомянутые симптомы. Обосновано мнение о том, что нейролептики с сильным антипсихотическим действием без сопутствующих экстрапирамидных расстройств, не вызывающие необходимость сопутствующей антихолинергической терапии, имеют большие терапевтические преимущества. **Заключение.** Рассмотрено, что, несмотря на общую схожесть в эффективности, все нейролептики существенно отличаются по частоте и интенсивности побочных эффектов. Вопреки мнению о том, что нейролептики второго поколения (так называемые атипичные нейролептики), как правило, считаются препаратами с меньшим, чем у классических антипсихотических препаратов, риском возникновения экстрапирамидных расстройств и с большим риском метаболических побочных эффектов, значительная вариация частоты этих и других побочных эффектов этих двух классов лекарственных средств свидетельствует, что такое категорическое различие фармакологических средств не является клинически оправданным. Выбор антипсихотического препарата должен основываться на индивидуальных предпочтениях пациентов, их терапевтической реакции на предшествующее лечение, анамнестических данных о наличии и характере побочных эффектов терапии нейролептиками, медицинских данных о факторах риска, уровне комплаентности и приверженности предписанного лечения, и, особенно, профиле побочных эффектов различных антипсихотиков.

**Ключевые слова:** нейролептики, терапия шизофрении, побочные эффекты терапии антипсихотиками.

**Введение.** Шизофрения является хроническим рецидивирующим расстройством психического уровня, существенно ухудшающим социальную и профессиональную деятельность пациентов [14, 44, 49] и сокращает продолжительность жизни на 15–25 лет [40, 47, 49]. Лечение включает в себя различные медикаментозные средства в сочетании с широким спектром психосоциальных интервен-

ций. В целом такая терапия направлена на снижение частоты и тяжести обострений психических проявлений (рецидивов), на редукцию широкого спектра симптомов заболевания, улучшение функционирования пациентов и повышение их качества жизни. До появления и широкого распространения антипсихотических препаратов в предшествующие 50–70 лет, стандартное лечение таких пациен-

## Клиническая и экспериментальная медицина

тов заключалось в обеспечении им безопасной и благоприятной среды в больницах для длительного их проживания. Появление в 50-х годах XX века первого антипсихотического препарата хлорпромазина (аминазина) явилось революцией в психофармакотерапии шизофрении [7], при том, что и до настоящего момента эта группа медикаментов остается основным средством для лечения болезни.

### Фармакология

#### антипсихотических препаратов

За последние полвека было создано более 60 антипсихотических препаратов, 14 из которых в настоящее время доступны в Болгарии (табл. 1). Традиционно нейролептики (антипсихотики, АП) классифицируются на две большие группы – антипсихотики первого поколения (болг. «ковенционални антипсихотиците»), обычные АП) и препараты второго поколения («атипичния АП»). Общим для всех АП фармакологическим свойством является блокада дофаминовых рецепторов второго подтипа (DRD2) (антагонизм или частичный агонизм в случае арипипразола) [21, 22].

Антипсихотическое действие, вероятно, связано как с прямым блокированием рецеп-

торов DRD2, так и с вторичной деполяризационной блокадой [23]. Начальные проявления эффекта АП отмечаются, как правило, в течение первых нескольких дней, а полное развертывание проявлений их антипсихотической активности занимает, по крайней мере, несколько недель [9, 27]. Тем не менее, доступные в настоящее время АП различаются степенью блокировки ими D2-рецепторов в обычных дозах (измеряемой в процентных долях заблокированных рецепторов), что определяет отношение к их клиническому применению.

Считается [21, 22], что для появления антипсихотического эффекта необходимо задействовать 60 % D2-рецепторов; при 70%-ном уровне блокирования рецепторов наблюдается повышенный уровень пролактина; при значениях, превышающих 80%-ный уровень, появляются побочные экстрапирамидные симптомы (ЭПС, EPSE). Следует также отметить, что существуют различия между существующими АП в отношении их средства к другой нейрорецептором, которые определяют и различия в профиле их побочных эффектов [46].

Таблица 1

Table 1

Историческая динамика развития ситуации с разработкой антипсихотических фармакологических средств  
Historical dynamics of development of antipsychotic pharmaceuticals

Период лечения антипсихотиками Antipsychotic treatment period					
Период типичных («конвенциональных») антипсихотиков (первая генерация АП) Period of typical (“conventional”) antipsychotics (first-generation AP)			Период атипичных антипсихотиков (вторая генерация АП) Period of atypical antipsychotics (second-generation AP)		
1952 ↑ Хлорпромазин Chlorpromazine	1960s ↑ Галоперидол Флуфеназин Тиоридазин Локсапин Перфеназин Трифлуперазин Тиотиксен Haloperidol Fluphenazine Thioridazine Loxapine Perphenazine Trifluoperazine Thiothixene	1970s ↑ Молиндон Пимозид Molindone Pimozide	1980s ↑ Клозапин Clozapine	1990s ↑ Рisperидон Оланзапин Кветиапин Зипразидон Risperidone Olanzapine Quetiapine Ziprasidone	2000s ↑ Арипипразол Палиперидон Лоперидон Асенапин Луразидон Aripiprazole Paliperidone Loperidone Asenapine Lurasidone

### Сравнительная эффективность

Шизофрения характеризуется определенными симптомами: позитивными (проявляющимися искаженным восприятием реальности и дезорганизацией психической деятельности), негативными, когнитивными и аффективными. Все эти симптомы варьируют по своей тяжести у отдельных пациентов, а также могут вариативно проявляться у одного и того же пациента в динамике болезни. Типичные АП способны редуцировать либо эффективно купировать позитивную симптоматику (например, галлюцинации и бред), но характеризуются минимальной эффективностью по отношению к негативным и когнитивным симптомам, которые вносят значительный вклад в инвалидизацию в связи с этим заболеванием [49].

Кроме того, эти препараты имеют серьезные побочные эффекты, в том числе экстрапирамидный синдром и синдромы поздней (тардивной) дискинезии [34].

Клозапин, первый атипичный антипсихотик, был введен в клиническую практику в конце 60-х годов XX века. Его появление опровергло распространенное до этого мнение, что ЭПС является неизбежным спутником эффективности антипсихотиков [21]. Несмотря на отсутствие риска развития побочных экстрапирамидных расстройств либо тардивной дискинезии (ТД), отмечаются другие побочные эффекты (особенно агранулоцитоз), которые значительно ограничивают использование клозапина, вплоть до вынесенного в большинстве стран два десятилетия назад запрета на его использование. Тем не менее, установлена его более высокая эффективность в резистентных случаях шизофрении [18] и у пациентов с высоким риском самоубийства [33]. Уже упомянутый недостаток этих препаратов – развитие в краткосрочной и долгосрочной перспективе побочных экстрапирамидных симптомов, – стимулировали исследования в области создания более эффективных и безопасных антипсихотиков. Все это привело к появлению нового поколения атипичных нейролептиков, в том числе 9 препаратов были разработаны только за последние 15 лет (см. табл. 1). Атипичные нейролептики, считавшиеся с самого начала более эффективными, чем типичные АП, быстро изменили ситуацию и стали стандартом лечения: в настоящее время более 90 % общего числа назначаемых АП принадлежат к этой группе.

Тем не менее, результаты современных крупномасштабных исследований (например, Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness, CATIE, при котором проводилось сравнение одного из АП первого поколения (Перфеназина) с четырьмя препаратами второго поколения (Оланзапин, Кветиапин, Рисперидон и Зипрасидон), свидетельствуют, что атипичные антипсихотические препараты могут быть не более эффективными, чем типичные, и не показывают при этом лучших результатов в плане восстановления когнитивной функции и социального функционирования [24, 38]. Следует отметить, что в этом исследовании представлены данные обследования получавших Перфеназин пациентов с клинически значимым ЭПС в анамнезе, то есть результаты исследования действия этого препарата действительны только для пациентов с низким риском развития ЭПС [21]. В выполненном в рамках Европейского эмпирического исследования первого эпизода шизофрении (EUFEST) проведено открытое сравнительное изучение эффективности галоперидола, амисульприда, оланзапина, кветиапина и зипразидона у пациентов с первым эпизодом шизофрении, показавшее наличие значительных различий между двумя поколениями антипсихотических препаратов [17]. Сравнительные исследования эффективности применяемых в настоящее время антипсихотических препаратов в настоящее время продолжаются. В частности, в одной из публикаций кратко представлены актуальные данные об их сравнительной эффективности, описаны побочные эффекты и результаты лечения [19, 48].

### Эффективность

Многие исследования подтверждают превосходство антипсихотических препаратов по сравнению с плацебо в плане общего сокращения тяжести симптомов и снижения риска рецидива [1, 26]. Метаанализ открытых исследований (open-label) активного контроля использования галоперидола показывает, что некоторые (клозапин, оланзапин, рисперидон и амисульприд), но не все атипичные антипсихотические препараты являются более эффективными. Хотя это наблюдение может быть частично объяснено различиями в дозах галоперидола, используемых в отдельных исследованиях [16], но оно не может рассматриваться как полностью методический артефакт [13]. Вопреки выводам некоторых активно кон-

тролируемых испытаний (active-controlled), метаанализ плацебо-контролируемых исследований не выявил никаких существенных различий между антипсихотическими препаратами, а эффективность галоперидола была схожа с эффективностью нейролептиков второго поколения [29]. Несмотря на ограниченный объем имеющихся данных по сравнению эффективности антипсихотических препаратов второго поколения с традиционными («конвенциональными») нейролептиками с низкой и средней терапевтической мощностью, а также сравнения препаратов первого поколения друг с другом, они не показали существенных различий в их эффективности, за исключением превосходства клозапина в лечении устойчивых, резистентных форм шизофрении [18].

Наконец, исследования, направленные на прямое сравнение между действиями различных атипичных нейролептиков, также установили незначительность различий в эффективности, за исключением отмеченного выше преимущества клозапина в терапии резистентной шизофрении [4, 32], а также наличие большей приверженности к лечению у пациентов, получающих оланзапин [30, 31]. Сравнительные исследования выборок пациентов с начальными стадиями шизофрении также не обнаружили статистически значимых различий между эффективностью антипсихотических препаратов [41].

**Позитивные симптомы и проявления дезорганизации.** Все доступные нейролептики блокируют рецепторы D2, которые связаны с достаточно выраженными и очень похожими друг с другом по их эффективности по отношению к положительным симптомам и проявлениям дезорганизации [29, 49]. Отклик на проводимую терапию нейролептиками в течение первых 2–4 недель лечения является предиктором успеха в долгосрочной перспективе [25]. Следует подчеркнуть, однако, что достижение максимального эффекта может занимать несколько месяцев, и его величина и динамика могут значительно различаться у разных пациентов. Ответ на антипсихотическую терапию может изменяться в зависимости от стадии болезни, в частности, пациенты с первым эпизодом реагируют на назначенную терапию быстрее и в большей степени, чем пациенты с прогрессирующим заболеванием [4].

**Негативные симптомы.** Не столь убедительны

данные об эффективности антипсихотических препаратов в уменьшении негативных симптомов, что в значительной степени происходит из-за редукции позитивной симптоматики [43, 45]. Так, кроме собственно редукции симптоматики, нейролептики могут ухудшить негативные симптомы, особенно те, которые связаны с экстрапирамидными проявлениями, их чистый эффект в этом отношении является следствием соотношения двух противоположных действий. Эффективность нейролептиков в отношении первичных стойких, и, в то же время, персистирующих негативных (прогредиентно усиливающихся в своей дефицитарности) симптомов, например, эмоционального притупления, социальной изоляции, снижения оперативной деятельности и многого другого является незначительной, неопределенной и часто недоказанной [43].

**Депрессивные симптомы.** В этой сфере также наблюдаются два противоположных эффекта: с одной стороны – антипсихотические препараты могут улучшить симптоматику депрессии, что часто наблюдается при редукции положительных симптомов; с другой стороны – делает возможной так называемую «нейролептическую дисфорию», связанную с ЭПС [54].

**Когнитивные симптомы.** Хотя антипсихотические препараты могут улучшить функцию внимания у некоторых пациентов с шизофренией, данные об их влиянии на другие когнитивные функции противоречивы и, по данным некоторых исследований, оказывают негативное влияние [15]. В такого рода исследованиях не установлено никаких существенных различий между антипсихотическими препаратами в оценке их влияния на нейрокогнитивное функционирование [24]. Чистый эффект нейролептиков определяется положительным влиянием на процессы внимания, с одной стороны, и неблагоприятными воздействиями на экстрапирамидные симптомы вследствие антихолинергической активности используемых для лечения ЭПС нейролептиков и корректоров, с другой стороны.

**Профилактика рецидивов.** Все нейролептики, вне зависимости от различий между ними, существенно снижают вероятность рецидива у пациентов с шизофренией [26]. Поскольку многие пациенты не обеспечивают достаточной приверженности лечению, пролонгированные формы нейролептиков (депонейролептики) с внутримышечным способом

введения могут быть более эффективными, чем пероральные формы препаратов, обладающие относительно малым влиянием на частоту рецидивов.

#### **Безопасность и толерантность**

**Побочные эффекты.** Антипсихотические препараты связаны с различными побочными эффектами, включая неврологические, метаболические, гематологические проявления и нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, мочеполовой, опорно-двигательной, эндокринной и других систем [2, 11, 12, 20, 35, 36, 39, 42, 55]. В отличие в целом от сходной, одинаковой эффективности нейролептиков, в отношении побочных эффектов имеются серьезные различия. По сравнению с обычными, конвенциональными антипсихотическими средствами, препараты второго поколения имеют, как правило, более низкий риск развития ЭПС, но, в отличие от этого, часто приводят к нарушению обмена веществ. Однако представляется важным отметить, что фармакологические различия между препаратами в пределах одного и того же класса обуславливают значительные вариации влияния на риск развития ЭПС и на метаболические побочные эффекты нейролептиков своего класса (и, прежде всего, классических антипсихотических медикаментов), что не может позволить утверждать о наличии систематического различия между ними [10, 55]. Такой вывод также относится и к каждому из 14 доступных на рынке Республики Болгария антипсихотических препаратов, которые также отличаются между собой по частоте побочных эффектов (например, по уровню седативного эффекта, вторичной гипотензии, аритмии, повышению уровня пролактина, симптомам сексуальной дисфункции и другим следствиям антихолинергической активности препаратов).

**Уязвимость пациентов.** Пациенты с шизофренией также отличаются в отношении их уязвимости (чувствительности, подверженности) к различным побочным эффектам отдельно взятого индивидуального подбираемого для больного нейролептика. Поэтому вероятность развития конкретного побочного эффекта у конкретного пациента является функцией (и следствием) использования лекарственного средства, способа его введения (дозы, режима титрования, комбинирования с другими препаратами и т. д.), а также собственно индивидуальной уязвимости пациента.

#### **Влияние на исход заболевания**

Нелеченная шизофрения связана с повышенной смертностью, плохим социальным и профессиональным функционированием и снижением качества жизни [40, 49]. Несмотря на то, что нейролептики улучшают многие симптомы и уменьшают вероятность рецидива, все же еще не имеется достаточно ясных данных о том, в какой степени лечение увеличивает продолжительность жизни и улучшает психосоциальное функционирование. Проведенные в последние годы исследования смертности у пациентов с шизофренией содержат противоречивые результаты [6, 37, 52]. В то время как Rap и др. [37] не обнаружили никаких различий в смертности между получавшими и не получавшими лечение пациентами с шизофренией, Tiihonen et al. [52] сообщили о более низкой смертности пациентов, получавших депо-формы антипсихотических препаратов. Эти же авторы обнаружили различия в показателях смертности, связанные с отдельными нейролептиками, в частности, установили существенно более низкий уровень этого показателя у больных на клозапине. Эти данные являются неожиданными, если учесть, что некоторые из побочных эффектов препарата (в частности, агранулоцитоз и метаболический синдром), как правило, увеличивают риск смерти. Хотя исследование имеет ряд существенных методологических недостатков, его авторы считают, что снижение смертности при лечении клозапином является доказательным из-за лучшего контроля динамики симптомов и оценки приверженности к лечению [52, 53].

Влияние эффекта лечения антипсихотиками на социальное функционирование и качество жизни пациентов с шизофренией не очень хорошо понятно. Опубликованные в свое время данные о благоприятном влиянии терапии нейролептиками на занятость и уменьшение инвалидизации [51] не были однозначно и категорично подтверждены другими исследованиями. Описывается, что большая часть усилий направлена на разработку новых препаратов с доказанной эффективностью влияния на познавательные и негативные симптомы заболевания.

#### **Психосоциальная терапия**

Несмотря на то, что этот обзор посвящен вопросам фармакотерапии нейролептиками, следует подчеркнуть тот факт, что широкий спектр социальных и психологических меро-

## Клиническая и экспериментальная медицина

приятый также являются неотъемлемой частью лечения шизофрении. Накопленные на сегодняшний день научные данные свидетельствуют об эффективности когнитивно-поведенческой терапии, тренинга социальных навыков, семейного психообразования, предоставления социального жилья с набором психосоциальных услуг и обеспечения субсидируемой трудовой занятости [50]. Все эти подходы рекомендуются в недавно опубли-

кованной статье о шизофрении Outcomes Research Team пациентов (PORT к применению в практике [8].

### Улучшение результатов лечения больных с шизофренией

«Атипичность», то есть способность нейролептиков оказывать сильное антипсихотическое действие без развития экстрапирамидной симптоматики и необходимости проведения антихолинергической терапии создает

Таблица 2

Table 2

**Рекомендуемая последовательность действий  
для достижения оптимальных результатов терапии имеющимися  
в настоящее время антипсихотическими препаратами**  
**Recommended sequence of actions in order to achieve the optimal results  
of treatment with existing antipsychotics**

<b>1. Выбор наилучшего для пациента антипсихотического препарата</b> <b>1. Choosing the best antipsychotic for the patient</b>	
1	Оценка эквивалентной эффективности по сравнению с другими препаратами Equivalent efficacy assessment in comparison with other drugs
2	Определение индивидуальной изменчивости в ответ на терапию Determination of individual variation in response to the therapy
3	Отсутствуют надежные предикторы индивидуальных противопоказаний к назначению препарата Absence of reliable predictors of individual contraindications to the drug
4	Учитывается, что различные нейролептики имеют различающиеся между собой побочные эффекты Considering that different antipsychotics have different side effects
5	Учитывается, что различные пациенты имеют разные предрасположенности / уязвимости и предпочтения в выборе препаратов Considering that different patients have different predispositions / susceptibilities and preferences in the choice of drugs
6	Поскольку переход на новый антипсихотический препарат несет в себе определенные риски, представляются важными любые усилия по выбору наиболее точного препарата для начала лечения As transition to the new antipsychotic has certain risks it is important to make every effort to choose the best appropriate drug for the treatment start
7	Лучшие результаты достигаются при согласовании конкретных вариантов предрасположенности / восприимчивости к побочным эффектам препарата у конкретного пациента и фармакологического профиля конкретного препарата Best results are achieved if the exact variants of predisposition / susceptibility to side effects of the drug in the given patient are agreed to the pharmaceutical profile of the given drug
<b>2. Необходимая длительность пробного этапа лечения избранным антипсихотическим препаратом</b> <b>2. Necessary duration of the preliminary stage of treatment with a chosen antipsychotic</b>	
1	Проведение начального этапа длительностью 6–10 недель избранным препаратом в оптимальной дозе, установленной посредством титрования 6-10-week primary stage of treatment with the given drug in the optimal dose found by titration
2	В случае недостаточного для лечения только одним препаратом терапевтического ответа, подобрать сочетание избранного препарата с одним или двумя другими антипсихотиками If therapeutic response is insufficient in treatment with only one drug it is necessary to find the combination of the chosen drug with one or two other antipsychotics
3	В случае ответа, неадекватного в плане ожидаемого эффекта лечения, прибегнуть к терапии клозапином либо назначению депо-форм антипсихотиков If the response is not adequate it is recommended to start clozapine treatment or to administer antipsychotic prodrugs
4	Другие терапевтические стратегии (комбинирование антипсихотиков) могут рассматриваться только в случае отказа от лечения клозапином Other therapeutic strategies (combination of antipsychotics) may be considered only if clozapine treatment is undesirable

Окончание табл. 2

Table 2 (end)

<b>3. Практические рекомендации для непрерывного лечения антипсихотиками</b> <b>3. Practical recommendations for continuous antipsychotic treatment</b>	
1	Индивидуальное наблюдение и лечение, основанные на измерениях Individual observation and treatment based on the changes
2	Постоянное тщательное и внимательное наблюдение за пациентом Persistent, thorough and close observation over the patient
3	Периодическая оценка эффективности с помощью надежно дефинированных целей лечения (этот процесс облегчается использованием стандартных [клинических] оценочных шкал) Periodical assessment of efficacy using the best defined aims of treatment (this process is facilitated by the means of standard [clinical] assessment scales)
4	Тщательная оценка побочных эффектов Detailed assessment of side effects
5	Представление соответствующих протоколов мониторинга состояния здоровья (например, Американская диабетическая ассоциация) [3] Presentation of appropriate protocols of health condition monitoring (for example, American Diabetic Association)
6	Использование стандартных протоколов состояния здоровья с целью соответствия индивидуальной чувствительности / потребности в избранном препарате Using standard protocols of health condition in order to provide the conformity of individual sensitivity / need for the chosen drug
7	Продолжение сотрудничества с пациентом (комплаенса) в процессе принятия решений Continuing the cooperation with the patient (compliance) during the decision-making process

много терапевтических преимуществ [7, 46, 50] и значительно варьирует как у различных препаратов, так и у отдельных пациентов пациентов. Хотя новые поколения антипсихотиков значительно чаще демонстрируют наличие такого рода эффекта [48], значительные различия в индивидуальной предрасположенности к ЭПС делают дихотомию «первое / второе поколение нейролептиков» бесполезной [10, 28, 50, 51].

Из-за значительной изменчивости в фармакокинетике препаратов и реакции на лечение у отдельных пациентов в целом, как правило, схожесть эффективности антипсихотических препаратов в глобальном масштабе не может быть спонтанно перенесена на индивидуальный уровень. Такой вывод делает невозможным предсказание антипсихотика, который будет оптимальным для конкретного пациента. Не может быть лучшего препарата или лучшей дозы, которая будет эффективна для всех пациентов, хотя оптимально эффективный диапазон таких доз может существовать. Поэтому принятие решения о выборе конкретного антипсихотика очень часто основывается на процессах типа «проб и ошибок», в том числе путем тщательного мониторинга терапевтических откликов, ответных реакций и побочных эффектов, и тщательной оценки рисков и выгод для пациентов. Последователь-

ность возможных действий подобного рода представлена в табл. 2).

Поскольку антипсихотические препараты имеют ограниченную способность влиять на различные симптомокомплексы шизофрении доменов, врачи часто прибегают к комбинации нейролептиков или прибегают к дополнению к терапии другими психофармакологическими средствами, однако доказательств эффективности таких подходов даже в самых лучших (в терапевтическом плане) случаях недостаточно [5].

Таким образом, следует отметить, что представляется важным не преувеличивать эффективность имеющихся в настоящее время методов лечения, и в то же время не следует забывать преимущества. Введение традиционных нейролептиков в 50-е годы XX века и последующее появление атипичных нейролептиков в 90-е годы XX века являются существенными шагами на пути совместных усилий в разработке эффективного лечения пациентов с шизофренией.

#### **Заключение**

Несмотря на наблюдаемые на протяжении последних двух десятилетий изменения, вызванные прогрессом фармакологических и психосоциальных методов лечения шизофрении, по-прежнему наблюдается лишь небольшое улучшение жизни пациентов. Существ-

вующие методы лечения оказались эффективными лишь частично, что связано в том числе и с многочисленными побочными эффектами. Пока ограничения существующего терапевтического арсенала очевидны, понятно и то, что процедура лечения наиболее часто далека от достижения наилучших результатов. Трудность трансформации имеющихся научно-обоснованных фармакологических и психосоциальных методов лечения в целях обеспечения лучшего исхода лечения объясняет значительное изменение медицинской практики и результатов в различных системах здравоохранения.

Для обеспечения наилучшего лечения заболевания врачу необходимо найти баланс между пользой эффективности и затратами на преодоление побочных эффектов в соответствии с потребностями и потенциальной предрасположенностью конкретного пациента [48]. Строгое следование этому подходу уменьшает имеющееся несоответствие между нашим знанием о передовой практике и существующим положением в области терапевтического лечения, предоставляемого в итоге больным шизофренией.

Сужению отмеченного выше разрыва могут помочь следующие ключевые меры:

1. Получение достаточных знаний о том, чего могут и чего не могут достичь различные варианты лечения.

2. Внедрение в практику основ и положений медицины, основанных на доказательствах.

3. Четкое определение целей лечения для конкретного пациента, основанных на информированности в личных предпочтениях, индивидуальной предрасположенности и потребности (например, создание для индивидуального пациента важных целей ввиду возможности посещать школу, работу, отказ от употребления психоактивных веществ в немедицинских целях и т. д.).

4. Измерение полного эффекта (соотношения пользы и риска) индивидуального лечения для каждого пациента посредством предоставления информации, основанной на измерениях в сочетании со стандартно регламентированными рекомендациями по проведению таких измерений.

5. Совместно обоснованные решения на постоянной основе по оценке потребностей и предпочтений пациентов, измерения эффектов применяемых процедур и оценки имею-

щихся терапевтических альтернатив на каждом этапе лечения.

### Литература / References

1. Adams C.E., Coutinho E., Davis J.M. Cochrane Schizophrenia Group publications. *The Cochrane Library*. Chichester, United Kingdom: John Wiley and Sons. 2009. Available at: <http://szg.cochrane.org>. (accessed 19.07.2011).

2. Allison D.B., Mentore J.L., Heo M. Antipsychotic-Induced Weight Gain: A Comprehensive Research Synthesis. *Am J Psychiatry*, 1999, vol. 156(11), pp. 1686–1696.

3. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, et al. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *J Clin Psychiatry*, 2004, vol. 65(2), pp. 267–272. DOI: 10.4088/JCP.v65n0219

4. Chakos M., Lieberman J., Hoffman E. Effectiveness of Second-Generation Antipsychotics in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia: A Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Am J Psychiatry*, 2001, vol. 158(4), pp. 518–526. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.4.518

5. Correll C.U., Rummel-Kluge C., Corves C. Antipsychotic Combinations vs Monotherapy in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Schizophr Bull.*, 2009, vol. 35(2), pp. 443–457. DOI: 10.1093/schbul/sbn018

6. De Hert M., Correll C.U., Cohen D. Do Antipsychotic Medications Reduce or Increase Mortality in Schizophrenia? A Critical Appraisal of the FIN-11 Study. *Schizophr Res.*, 2010, vol. 117(1), pp. 68–74. DOI: 10.1016/j.schres.2009.12.029

7. Delay J., Deniker P., Karl J. Traitement Des Etats D'Excitation et D'Agitation Par Une Methode Medicamenteuse Derive De L'Hibernotherapie. *Ann Medicopsychol.*, 1952, vol. 119, pp. 267–273.

8. Dixon L.B., Dickerson F., Bellack A.S. Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 Schizophrenia PORT Psychosocial Treatment Recommendations and Summary Statements. *Schizophr Bull.*, 2010, vol. 36(1), pp. 48–70. DOI: 10.1093/schbul/sbp115

9. Emsley R., Rabinowitz J., Medori R. Time Course for Antipsychotic Treatment Response in First-Episode Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2006, vol. 163(4), pp. 743–745. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.4.743



10. Fischer-Barnicol D., Lanquillon S., Haen E. Working Group 'Drugs in Psychiatry.' Typical and Atypical Antipsychotics – the Misleading Dichotomy: Results from the Working Group 'Drugs in Psychiatry' (AGATE). *Neuropsychobiology*, 2008, vol. 57(1–2), pp. 80–87. DOI: 10.1159/000135641
11. Glassman A.H., Bigger J.T.Jr. Antipsychotic Drugs: Prolonged QTc Interval, Torsade De Pointes, and Sudden Death. *Am J Psychiatry*, 2001, vol. 158(11), pp. 1774–1782. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.11.1774
12. Haddad P.M., Wieck A. Antipsychotic-Induced Hyperprolactinaemia: Mechanisms, Clinical Features and Management. *Drugs*, 2004, vol. 64(20), pp. 2291–2314. DOI: 10.2165/00003495-200464200-00003
13. Haj-Ibrahim J., Tandon R. Practicing Evidence-Based Psychiatry, 2: Interpreting Integrative Literature: Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Asian J Psychiatr.*, 2011, vol. 4(1), pp. 80–85. DOI: 10.1016/j.ajp.2011.02.004
14. Hegarty J.D., Baldessarini R.J., Tohen M. One Hundred Years of Schizophrenia: A Meta-Analysis of the Outcome Literature. *Am J Psychiatry*, 1994, vol. 151(10), pp. 1409–1416. DOI: 10.1176/ajp.151.10.1409
15. Hill S.K., Bishop J.R., Palumbo D. Effect of Second-Generation Antipsychotics on Cognition: Current Issues and Future Challenges. *Expert Rev Neurother.*, 2010, vol. 10(1), pp. 43–57. DOI: 10.1586/ern.09.143
16. Hugenholtz G.W., Heerdink E.R., Stolker J.J. Haloperidol Dose when Used as Active Comparator in Randomized Controlled Trials with Atypical Antipsychotics in Schizophrenia: Comparison with Officially Recommended Doses. *J Clin Psychiatry*, 2006, vol. 67(6), pp. 897–903. DOI: 10.4088/JCP.v67n0606
17. Kahn R.S., Fleischhacker W.W., Botter H. EUFEST Study Group. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in First-Episode Schizophrenia and Schizophreniform Disorder: an Open Randomised Clinical Trial. *Lancet*, 2008, vol. 371(9618), pp. 1085–1097. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60486-9
18. Kane J., Honigfeld G., Singer J. Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic: a Double-Blind Comparison with Chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*, 1988, vol. 45(9), pp. 789–796. DOI: 10.1001/archpsyc.1988.01800330013001
19. Kane J.M., Leucht S., Carpenter D. Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. The Expert Consensus Guideline Series. Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. Introduction: Methods, Commentary, and Summary. *J Clin Psychiatry*, 2003, vol. 64 (suppl 12), pp. 5–19.
20. Kane J.M. Tardive Dyskinesia Circa 2006. *Am J Psychiatry*, 2006, vol. 163(8), pp. 1316–1318. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.8.1316
21. Kapur S., Zipursky R., Jones C. Relationship Between Dopamine D(2) Occupancy, Clinical Response, and Side Effects: a Double-Blind PET Study of First-Episode Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2000, vol. 157(4), pp. 514–520. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.4.514
22. Kapur S., Remington G. Dopamine D(2) Receptors and Their Role in Atypical Antipsychotic Action: Still Necessary and May Even be Sufficient. *Biol Psychiatry*, 2001, vol. 50(11), pp. 873–883. DOI: 10.1016/S0006-3223(01)01251-3
23. Kapur S., Mizrahi R., Li M. From Dopamine to Salience to Psychosis-Linking Biology, Pharmacology and Phenomenology of Psychosis. *Schizophr Res.*, 2005, vol. 79(1), pp. 59–68. DOI: 10.1016/j.schres.2005.01.003
24. Keefe R.S., Bilder R.M., Davis S.M. Neurocognitive Working Group. Neurocognitive Effects of Antipsychotic Medications in Patients with Chronic Schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, vol. 64(6), pp. 633–647. DOI: 10.1001/archpsyc.64.6.633
25. Kinon B.J., Chen L., Ascher-Svanum H. Early Response to Antipsychotic Drug Therapy as a Clinical Marker of Subsequent Response in the Treatment of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 2010, vol. 35(2), pp. 581–590. DOI: 10.1038/npp.2009.164
26. Leucht S., Barnes T.R.E., Kissling W. Relapse Prevention in Schizophrenia with New-Generation Antipsychotics: a Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Am J Psychiatry*, 2003, vol. 160(7), pp. 1209–1222. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.7.1209
27. Leucht S., Busch R., Hamann J. Early-Onset Hypothesis of Antipsychotic Drug Action: a Hypothesis Tested, Confirmed and Extended. *Biol Psychiatry*, 2005, vol. 57(12), pp. 1543–1549. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.02.023
28. Leucht S., Corves C., Arbter D. Second-Generation Versus First-Generation Antipsychotic Drugs for Schizophrenia: a Meta-Analysis. *Lancet*, 2009, vol. 373(9657), pp. 31–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61764-X
29. Leucht S., Arbter D., Engel R.R. How

Effective are Second-Generation Antipsychotic Drugs? A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. *Mol Psychiatry*, 2009, vol. 14(4), pp. 429–447. DOI: 10.1038/sj.mp.4002136

30. Leucht S., Komossa K., Rummel-Kluge C. A Meta-Analysis of Head-to-Head Comparisons of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2009, vol. 166(2), pp. 152–163. DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.08030368

31. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *N Engl J Med.*, 2005, vol. 353(12), pp. 1209–1223. DOI: 10.1056/NEJMoa051688

32. McEvoy J.P., Lieberman J.A., Stroup T.S. CATIE Investigators. Effectiveness of Clozapine Versus Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in Patients with Chronic Schizophrenia Who did not Respond to Prior Atypical Antipsychotic Treatment. *Am J Psychiatry*, 2006, vol. 163(4), pp. 600–610. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.4.600

33. Meltzer H.Y., Alphas L., Green A.I. International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine Treatment for Suicidality in Schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*, 2003, vol. 60(1), pp. 82–91. DOI: 10.1001/archpsyc.60.1.82

34. Nasrallah H.A., Tandon R. Classic Antipsychotic Medications. *American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2009, pp. 533–554.

35. Newcomer J.W., Haupt D.W. The Metabolic Effects of Antipsychotic Medications. *Can J Psychiatry*, 2006, vol. 51(8), pp. 480–491.

36. Ozbilen M., Adams C.E. Systematic Overview of Cochrane Reviews for Anticholinergic Effects of Antipsychotic Drugs. *J Clin Psychopharmacol.*, 2009, vol. 29(2), pp. 141–146. DOI: 10.1097/JCP.0b013e31819a91f1

37. Ran M.S., Chan CL-W., Chen EY-H. Differences in Mortality and Suicidal Behaviour Between Treated and Never-Treated People with Schizophrenia in Rural China. *Br J Psychiatry*, 2009, vol. 195(2), pp. 126–131. DOI: 10.1192/bjp.bp.108.055301

38. Rankupalli B., Tandon R. Practicing Evidence-Based Psychiatry, Applying a Study's Findings: the Threats to Validity Approach. *Asian J Psychiatr.*, 2010, vol. 3(1), pp. 35–40. DOI: 10.1016/j.ajp.2010.01.002

39. Ray W.A., Chung C.P., Murray K.T. Atypical

Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death. *N Engl J Med.*, 2009, vol. 360(3), pp. 225–235. DOI: 10.1056/NEJMoa0806994

40. Saha S., Chant D., McGrath J. A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia: is the Differential Mortality Gap Worsening Over Time? *Arch Gen Psychiatry*, 2007, vol. 64(10), pp. 1123–1131. DOI: 10.1001/archpsyc.64.10.1123

41. Salimi K., Jarskog L.F., Lieberman J.A. Antipsychotic Drugs for First Episode Schizophrenia: a Comparative Review. *CNS Drugs.*, 2009, vol. 23(10), pp. 837–855. DOI: 10.2165/11314280-000000000-00000

42. Smith M., Hopkins D., Peveler R.C. First- v Second- Generation Antipsychotics and Risk for Diabetes in Schizophrenia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Br J Psychiatry*, 2008, vol. 192, pp. 406–411. DOI: 10.1192/bjp.bp.107.037184

43. Stahl S.M., Buckley P.F. Negative Symptoms of Schizophrenia: a Problem that will not Go Away. *Acta Psychiatr Scand*, 2007, vol. 115(1), pp. 4–11. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2006.00947.x

44. Tandon R., Keshavan M.C., Nasrallah H.A. Schizophrenia, “Just the Facts”: What we Know in 2008, pt 1: Overview. *Schizophr. Res.*, 2008, vol. 100(1–3), pp. 4–19. DOI: 10.1016/j.schres.2008.01.022

45. Tandon R., Ribeiro S.C.M., DeQuardo J.R. Covariance of Positive and Negative Symptoms During Neuroleptic Treatment in Schizophrenia: a Replication. *Biol Psychiatry*, 1993, vol. 34(7), pp. 495–497. DOI: 10.1016/0006-3223(93)90242-6

46. Tandon R., Jibson M.D. Efficacy of Newer Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 2003, vol. 28 (suppl 1), pp. 9–26. DOI: 10.1016/S0306-4530(02)00110-5

47. Tandon R., Keshavan M.C., Nasrallah H.A. Schizophrenia, “Just the Facts”, 1: what we know in 2008, 2: Epidemiology and Etiology. *Schizophr. Res.*, 2008, vol. 102(1–3), pp. 1–18. DOI: 10.1016/j.schres.2008.04.011

48. Tandon R., Belmaker R.H., Gattaz W.F. Section of Pharmacopsychiatry, World Psychiatric Association. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section Statement on Comparative Effectiveness of Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia. *Schizophr Res.*, 2008, vol. 100(1–3), pp. 20–38. DOI: 10.1016/j.schres.2007.11.033

49. Tandon R., Nasrallah H.A., Keshavan

M.C. Schizophrenia, “Just the Facts”, 4: Clinical Features and Conceptualization. *Schizophr. Res.*, 2009, vol. 110(1–3), pp. 1–23.

50. Tandon R., Keshavan M.C., Nasrallah H.A. Schizophrenia, “Just the Facts”, 5: Treatment and Prevention: Past, Present, and Future. *Schizophr. Res.*, 2010, vol. 122(1–3), pp. 1–23. DOI: 10.1016/j.schres.2010.05.025

51. Thirthalli J., Venkatesh B.K., Kishorekumar K.V. Prospective Comparison of Course of Disability in Antipsychotic-Treated and Untreated Schizophrenia Patients. *Acta Psychiatr Scand.*, 2009, vol. 119 (3), pp. 209–217. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2008.01299.x

52. Tiihonen J., Lönnqvist J., Wahlbeck K. 11-Year Follow-Up of Mortality in Patients with Schizophrenia: a Population-Based Cohort Study

(FIN11 Study). *Lancet*, 2009, vol. 374 (9690), pp. 620–627. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60742-X

53. Tiihonen J., Wahlbeck K., Lonnqvist J. Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nation-Wide Cohort of Patients in Community Care After First Hospitalisation Due to Schizophrenia and Schizoaffective Disorder: Observational Follow-Up Study. *BMJ*, 2006, vol. 333(7561), 224 p.

54. Voruganti L., Awad A.G. Neuroleptic Dysphoria: Towards a New Synthesis. *Psychopharmacology (Berl)*, 2004, vol. 171(2), pp. 121–132. DOI: 10.1007/s00213-003-1648-y

55. Weiden P.J. EPS Profiles: the Atypical Antipsychotics are not All the Same. *J Psychiatr Pract.*, 2007, vol. 13(1), pp. 13–24. DOI: 10.1097/00131746-200701000-00003

**Стойчев Калоян Руменов**, доктор медицины, доцент кафедры психиатрии и медицинской психологии, Медицинский университет, г. Плевен; III-я Психиатрическая клиника, Университетская многопрофильная больница активного лечения «Д-р Г. Странски», ЕАД - г. Плевен, Республика Болгария, psychiatry@mupleven.bg.

**Иванов Красмир**, психиатр, III-я Психиатрическая клиника, Университетская многопрофильная больница активного лечения «Д-р Г. Странски», ЕАД - г. Плевен, Республика Болгария, kzkpr@abv.bg.

**Кожухаров Христо Василев**, доктор медицины, заведующий кафедрой психиатрии и медицинской психологии, Медицинский университет «Проф. д-р П. Стоянов», г. Варна, Республика Болгария, hristo.koiuharov@mu-varna.bg.

**Хрусаров Деян Стоянов**, доктор медицины, ассистент кафедры психиатрии и медицинской психологии, Медицинский университет «Проф. д-р П. Стоянов», г. Варна, Республика Болгария, hrusarov@gmail.com.

**Александрова Мария**, доктор медицины, доцент, Психиатрическая клиника, Университетская многопрофильная больница активного лечения «Д-р Г. Странски», ЕАД - г. Плевен, Республика Болгария, kzkpr@abv.bg.

**Бъркашка Диана Андреева**, доктор медицины, доцент кафедры психиатрии и медицинской психологии, Медицинский университет, г. Плевен; III-я Психиатрическая клиника, Университетская многопрофильная больница активного лечения «Д-р Г. Странски», ЕАД - г. Плевен, Республика Болгария, kzkpr@abv.bg.

Поступила в редакцию 26 мая 2016 г.

## ANTYPSYCHOTICS IN SCHIZOPHRENIA TREATMENT – LITERATURE REVIEW

*K.R. Stoychev*<sup>1,2</sup>, *psychiatry@mupleven.bg*,  
*K. Ivanov*<sup>2</sup>, *kzkpr@abv.bg*,  
*Ch.V. Kojuharov*<sup>3</sup>, *hristo.koiuharov@mu-varna.bg*,  
*D.S. Khrusafov*<sup>3</sup>, *hrusafov@gmail.com*,  
*M. Alexandrova*<sup>2</sup>, *kzkpr@abv.bg*,  
*D.A. Barkashka*<sup>1</sup>, *kzkpr@abv.bg*

<sup>1</sup>Medical University, Pleven, Republic of Bulgaria,

<sup>2</sup>Hospital D-r G. Stranski, Pleven, Republic of Bulgaria,

<sup>3</sup>Medical University, Varna, Republic of Bulgaria

**Aim.** To analyze the administration of antipsychotics as main pharmaceuticals in treatment of schizophrenia as chronic mental disease involving several positive, negative, cognitive, and affective symptoms resulting in disorganization of mental activity and mental disadaptation in patients. **Results.** We have found the data on the absence of significant differences in efficacy of antipsychotics relative to positive symptoms and mental disorganization symptoms except for advantages of clozapine in the treatment of resistant cases. It shown that the therapy efficacy from the position of treatment of negative, depressive, and cognitive symptoms is determined depending on: (1) how the reduction of positive symptoms (delirium and hallucinations) improves the secondary symptoms of disease, and (2) how side extrapyramidal effects (EPSE) and side anticholinergic effects are corrected by drugs administered to influence EPSE aggravating the mentioned symptoms. There is a reasonable opinion that strong antipsychotics that do not have accompanying extrapyramidal actions and do not require the combined anticholinergic therapy have huge therapeutic advantages. **Conclusion.** It is found that having much in common in efficacy all antipsychotics greatly differ in rate and intensity of side effects. Contrary to belief that second-generation antipsychotics (so called atypical antipsychotics) are normally considered the drugs with less risk of extrapyramidal actions and higher risk of metabolic side effects in comparison with traditional antipsychotics; the significant variability of frequency of these and other side effects of these two types of drugs indicates that such categorical distinguishing of pharmaceuticals is not clinically justified. The choice of antipsychotic should be based on individual preferences of patients, their therapeutic response to the previous treatment, history of presence and specifics of antipsychotic side effects, medical data on risk factors, level of compliance to the prescribed treatment, and, especially, the profile of side effects of various antipsychotics.

**Keywords:** *antipsychotics, schizophrenia therapy, side effects of antipsychotic therapy.*

*Received 26 May 2016*

---

### ОБРАЗЕЦ ЦИТИРОВАНИЯ

Нейролептики в лечении шизофрении (обзор литературы) / К. Стойчев, К. Иванов, Х. Кожухаров и др. // Человек. Спорт. Медицина. – 2016. – Т. 16, № 3. – С. 25–36. DOI: 10.14529/hsm160304

### FOR CITATION

Stoychev K.R., Ivanov K., Kojuharov Ch.V., Khrusafov D.S., Alexandrova M., Barkashka D.A. Antipsychotics in Schizophrenia Treatment – Literature Review. *Human. Sport. Medicine*, 2016, vol. 16, no. 3, pp. 25–36. (in Russ.) DOI: 10.14529/hsm160304