

Нові рекомендації з лікування шизофренії Американської психіатричної асоціації

У вересні 2020 року Американська психіатрична асоціація (American Psychiatric Association, APA) оприлюднила нові практичні настанови з лікування шизофренії, що ґрунтуються на доказах й орієнтовані на потреби пацієнта та його близьких. Від моменту публікації останньої повної версії настанов 2004 року та їх часткового оновлення 2009 року проведено чимало досліджень у цій галузі, що ретельно розглядалися й обговорювалися робочою групою перед формулюванням кожної оновленої рекомендації. Оцінка тверджень включає числовий рейтинг, який відображає впевненість (1 – користь явно переважає над шкодою; 2 – відношення користь/школа складніше оцінити чи користь або шкода менш чітко визначені), а також літерний рейтинг, який вказує на рівень доказів (А – високий; В – помірний; С – низький).

Поширеність шизофренії впродовж життя оцінюється приблизно в 0,7% (Moreno-Küstner et al., 2018). Це одна з 20 найчастіших причин інвалідності у світі, що потребує значних економічних витрат, які лише в США перевищують 150 млрд доларів на рік (Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018; Cloutier et al., 2016; Chapel et al., 2017; Jin and Mosweu, 2017). Шизофренія скорочує тривалість життя й асоціюється зі вдвічі-вчетверо вищою смертністю порівняно з показниками загальної популяції (Lee et al., 2018; Oakley et al., 2018; Tanskanen et al., 2018); насамперед це зумовлено частими супутніми психічними розладами, включно зі вживанням наркотичних речовин (Hunt et al., 2018; Plana-Ripoll et al., 2019). Близько 10% хворих на шизофренію, особливо чоловіки в дебюті хвороби, вчиняють самогубство (Laursen et al., 2014; Popovic et al., 2014; Tanskanen et al., 2018). Іншими поясненнями високої смертності є гірший стан фізичного здоров'я, значна поширеність факторів ризику (ожиріння, цукровий діабет, гіперліпідемія, куріння), погана підтримка здоров'я та недостатній доступ до профілактичної медицини, догляду й лікування (Janssen et al., 2015; Moore et al., 2015; Kugathasan et al., 2018). Відсутність належного психіатричного лікування також впливає на смертність (Schoenbaum et al., 2017). Отже, настанови розроблено задля покращення лікування шизофренії, що, своєю чергою, зменшить захворюваність, смертність, психо-соціальні та медичні наслідки.

В оновлених настановах насамперед рекомендовано проведення ретельної первинної оцінки пацієнта для встановлення діагнозу, визначення факторів ризику та планування індивідуального лікування з урахуванням уподобань пацієнта (рекомендації 1-3; табл. 1, 2).

Оцінка та визначення плану лікування

Первинна оцінка пацієнта з можливим психотичним розладом має включати:

- 1) причину, щодо якої проводиться оцінка; цілі й уподобання пацієнта щодо лікування; перелік психіатричних симптомів; анамнез психіатричного лікування, травм, уживання тютюну або інших речовин; оцінку фізичного здоров'я, психосоціальних і культурних факторів; обстеження психічного стану з оцінкою когнітивної функції, ризику суїциду й агресивної поведінки відповідно до 3-го видання практичних рекомендацій APA з психіатричної оцінки дорослих (1С);
- 2) кількісні показники для виявлення та визначення тяжкості симптомів і функціональних порушень, які можуть бути предметом лікування (1С);
- 3) **хворі на шизофренію** повинні мати документований, всебічний, орієнтований на пацієнта план лікування, що включає нефармакологічні та фармакологічні методи, котрі ґрунтуються на доказах (1С)

Що стосується фармакотерапії (рекомендації 4-14), то чітко окреслено алгоритм лікування (включно з випадками резистентності).

Таблиця 1. Первинна оцінка супутніх фізичних станів та їх моніторинг

Оцінка	Початкова	Під час спостереження
Життєві показники	Пульс, артеріальний тиск	Пульс, артеріальний тиск, температура тіла за клінічними показаннями
Антропометрія	Вимірювання маси тіла, зросту, розрахунок індексу маси тіла (ІМТ)	ІМТ під час кожного візиту – 6 міс, згодом – щонайменше щокварталу
Гематологічні показники	Загальний аналіз крові (ЗАК), включно з абсолютною кількістю нейтрофілів (АКН)	ЗАК, АКН за клінічними показаннями, як-от терапія клозапіном
Біохімічний аналіз крові	Електроліти, показники функції нирок і печінки, тиреотропний гормон	За клінічними показаннями
Вагітність	Тест на вагітність для жінок фертильного віку	
Токсикологічні тести	Токсикологічний скринінг за клінічними показаннями	
Електрофізіологічне дослідження	Електроенцефалограма, якщо показано на підставі анамнезу, неврологічного обстеження	
Методи візуалізації мозку	КТ/МРТ (перевага МРТ), якщо показано на підставі анамнезу, неврологічного обстеження	
Генетичне обстеження	Хромосомне тестування, якщо показано на підставі огляду, анамнезу життя та розвитку	

Таблиця 2. Оцінка інших специфічних побічних ефектів лікування

Оцінка	Початкова	Під час спостереження
Цукровий діабет	Скринінг факторів ризику діабету, рівень глікемії натще	Глікемія натще / глікований гемоглобін через 3 міс після початку терапії новим АПЗ, згодом – щонайменше 1 р/рік
Гіперліпідемія	Ліпидограма	Ліпидограма через 4 міс після початку терапії новим АПЗ, згодом – щонайменше 1 р/рік
Метаболічний синдром (МС)	Визначити, чи відповідає пацієнт критеріям МС	Оцінка критеріїв МС через 4 міс після початку терапії новим АПЗ, згодом – щонайменше 1 р/рік
Подовження інтервалу QTc	Запис ЕКГ перед призначенням пімозиду, дроперидолу, ілоперидолу, тіоридазину, зипразидону, хлорпромазину чи за наявності серцевих факторів ризику	Запис ЕКГ при змінах дозування зазначених АПЗ або додаванні інших препаратів, які впливають на інтервал QTc у пацієнтів із серцевими факторами ризику чи подовженим інтервалом QTc
Гіперпролактинемія	Скринінг симптомів гіперпролактинемії. Визначення рівня пролактину в крові, якщо показано на підставі клінічного анамнезу	Скринінг симптомів гіперпролактинемії під час кожного візиту до стабілізації, далі – щороку при застосуванні АПЗ, які підвищують ризик. За потреби визначення рівня пролактину
Рухові розлади, зумовлені АПЗ	Клінічна оцінка акатизії, дистонії, паркінсонізму й інших патологічних мимовільних рухів, включаючи пізню дискінезію. За їх наявності – оцінка структурованим інструментом (AIMS, DISCUS)	Клінічна оцінка зазначених розладів під час кожного візиту. Високий ризик пізньої дискінезії потребує оцінки структурованим інструментом щонайменше 1 раз на 6 міс, в інших випадках – 1 р/рік або частіше за негативної динаміки симптомів

Примітка: АПЗ – антипсихотичний засіб.

Важливо, що терапію, котра виявилася ефективною й добре толерується, слід тривало продовжувати (незалежно від покращення чи погіршення симптомів), оскільки це запобігає рецидивам хвороби. Конкретизовано обставини, за яких використання клозапіну або ін'єкційних АПЗ тривалої дії може покращити результати. Запропоновано чіткі інструкції щодо лікування проявів побічної дії АПЗ – гострої дистонії, паркінсонізму, акатизії

та пізньої дискінезії.

Гостра дистонія – ненормальне тривале скорочення м'язів очей (окулогірна криза), голови, шиї (тортиколіс/ретроколіс), кінцівок або тулуба, що з'являється впродовж декількох днів після початку чи підвищення дози АПЗ або після зменшення дози засобів для лікування екстрапірамідних розладів (АРА, 2013). Залучення м'язів язика чи глотки робить цей стан за-

Фармакотерапія

- 4) хворим на шизофренію призначати АПЗ, контролюючи ефективність і побічні ефекти (1A);
- 5) за відсутності покращення симптомів на тлі застосування АПЗ терапію слід продовжити (1A);
- 6) за покращення симптомів на тлі застосування АПЗ лікування доцільно продовжити тим самим препаратом (2B)

Призначення клозапіну рекомендовано:

- 7) пацієнтам із резистентністю до терапії (1B), тобто відсутністю відповіді, частковим або неоптимальним усуненням симптомів після застосування двох АПЗ (різних класів) в оптимальних дозах тривалістю ≥ 6 тиж;
- 8) за значного ризику самогубства чи спроб самогубства, незважаючи на інші методи лікування (1B);
- 9) за значного ризику агресивної поведінки, незважаючи на інші методи лікування (2C)

Призначення ін'єкційних АПЗ тривалої дії

- 10) запропоновано пацієнтам, які віддають перевагу такому виду терапії, чи пацієнтам із поганою/невизначеною прихильністю до терапії в анамнезі (2B)

Ведення проявів побічної дії АПЗ

- 11) за гострої дистонії рекомендовано антихолінергічні препарати (1C);
- 12) за паркінсонізму запропоновано такі варіанти: зниження дози АПЗ, перехід на інший АПЗ (розглянути клозапін) або лікування антихолінергічним препаратом – бензтропіном, тригексифенідилом (2C);
- 13) за акатизії запропоновано такі варіанти: зниження дози АПЗ, перехід на інший АПЗ або додавання бензодіазепіну чи блокатора β -адренорецепторів (2C);
- 14) за помірно-тяжкої або інвалідизувальної пізньої дискінезії рекомендований зворотний інгібітор везикулярного моноамінового транспортера-2 (1B)

грозливим для життя; потребує диференціації з кататонічними проявами чи незвичною поведінкою. Окулогірну кризу можна сплутати із судомною активністю. У таких випадках рекомендованим є введення антагоніста гістамінових рецепторів з антихолінергічними властивостями дифенгідраміну дозою 25-50 мг внутрішньом'язово (в/м) (за ларингоспазму – внутрішньовенно, в/в) або бензтропіну дозою 1-2 мг в/м. Після зникнення симптомів для профілактики рецидиву рекомендовано пероральне застосування антихолінергічних засобів – бензтропіну чи тригексифенідилу. До проявів побічної дії антихолінергічних засобів належать сухість у роті, затуманення зору, погіршення гострої закритокутової глаукоми, закреп, тахікардія, затримка сечі, порушення терморегуляції (гіпертермія в спекотну погоду), порушення навчання та пам'яті, уповільнення когнітивних функцій. До проявів токсичності належать марення, сонливість, галюцинації.

Паркінсонізм визначається як тремор, м'язова ригідність, акінезія (втрата / утруднений початок руху) чи брадикінезія (уповільнення руху), що з'являються впродовж декількох тижнів після початку чи підвищення дози АПЗ або зменшення дози засобів для лікування екстрапірамідних розладів (АРА, 2013).

Індукована ліками гостра акатизія визначається як скарги на неспокій, які часто супроводжуються надмірними рухами (наприклад, рухами

ніг, розгойдуванням із ноги на ногу, крокуванням, неможливістю всидіти чи встояти на місці), що з'являються впродовж декількох тижнів після початку терапії чи підвищення дози АПЗ або зменшення дози ліків для контролю екстрапірамідних симптомів (АРА, 2013). Акатизію іноді складно відрізнити від психомоторного збудження, пов'язаного з психозом, що зумовлює збільшення дози АПЗ і подальше посилення акатизії. Для контролю симптомів рекомендовано бензодіазепіни (лоразепам, клоназепам), застосування котрих може асоціюватися з когнітивними розладами, сонливістю та порушенням координації, а також із пригніченням дихання за використання високих доз або поєднання з алкоголем, опіоїдами, седативними засобами. Альтернативно можна призначити β -адреноблокатор пропранолол; це потребує контролю артеріального тиску та частоти серцевих скорочень, а також усвідомлення того, що одночасне вживання продуктів, збагачених білком, збільшує біодоступність пропранололу на 50%.

Пізня дискінезія – це мимовільні хореоатетодні рухи язика, нижньої частини обличчя, щелепи чи кінцівок (зрідка – м'язів глотки, діафрагми чи тулуба) тривалістю щонайменше декілька тижнів (АРА, 2013). Уперше для контролю цього порушення рекомендовано призначення зворотних інгібіторів везикулярного моноамінового транспортера-2 (VMAT2), які продемонстрували хороші результати. Дейтетрабеназин або валбеназин

Таблиця 3. Пероральні антипсихотичні засоби

Препарат	Добова доза*, мг			Особливості метаболізму, інші зауваження
	1	2	3	
I покоління				
Хлорпромазин	25-100	200-800	До 2000	CYP2D6
Флуфеназин	2,5-10	6-20	40	CYP2D6
Галоперидол	1-15	5-20	100	CYP2D6 та CYP3A4
Локсапін	20	60-100	250	Див. вимоги до інгаляційного засобу через ризик бронхоспазму
Моліндон	50-75	30-100	225	CYP2D6
Перфеназин	8-16	8-32	64	CYP2D6
Пімозид	0,5-2	2-4	10	CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4 – уникати супутніх індукторів/інгібіторів; тест на CYP2D6, якщо доза >4 мг/добу; тривалий період напіввиведення (T _{1/2})
Тіоридазин	150-300	300-800	800	CYP2D6 – уникати супутнього застосування інгібіторів; не є препаратом першого вибору через ризик подовження QTc; не призначати, якщо QTc >450 мс або з препаратами, що подовжують QTc; контроль ЕКГ і калію крові до початку терапії; пігментна ретинопатія за прийому високих доз
Тіотиксен	6-10	15-30	60	CYP1A2
Трифлю-перазин	4-10	15-20	50	CYP1A2
II покоління				
Арипіпразол	10-15	10-15	30	CYP2D6, CYP3A4 – корекція дози за поганого метаболізму, одночасного застосування інгібітора/індуктора CYP; тривалий T _{1/2} ; не розколювати/подрібноувати планшет; попередження FDA щодо порушень імпульсного контролю (азартні ігри, запої)
Азенапін	10	20	20	CYP1A2 – потреба корекції дози за одночасного застосування інгібітора CYP1A2, у курців; не подрібноувати/ділити/ковтати розчинну таблетку; уникати їжі та пиття 10 хв після прийому – можлива гіпостезія в роті; уникати за дисфункції печінки
	3,8	3,8-7,6	7,6	
Брекспіпразол	1	2-4	4	CYP2D6, CYP3A4 – корекція дози за поганого метаболізму, одночасного застосування інгібітора/індуктора CYP; тривалий T _{1/2} ; корекція дози за значної дисфункції печінки, нирок
Карипразин	1,5	1,5-6	6	CYP3A4 – корекція дози за одночасного застосування сильного інгібітора/індуктора; тривалий T _{1/2} ; уникати за дисфункції печінки
Клозапін	12,5-25	300-450	900	CYP1A2; одночасне застосування сильних інгібіторів CYP1A2 / індукторів CYP3A, значна дисфункція печінки/нирок потребують корекції дози; куріння знижує рівень клозапіну через індукцію CYP1A2; можливе визначення рівня клозапіну в крові. Потрібна програма REMS із контролем АКН (www.clozapinerems.com). Небажані ефекти: часто гіперсалівація, ортостатична гіпотензія, статева дисфункція; можливі закрепи, паралітична кишкова непрохідність, інфаркт кишечника, судомі при швидкому збільшенні дози чи високих дозах, лихоманка на початку лікування; нечасто – міокардит, дуже рідко – значна нейтропенія, кардіоміопатія
Ілоперидон	2	12-24	24	CYP2D6; слабкий інгібітор CYP3A4 – застосування сильних інгібіторів або поганий метаболізм CYP2D6 потребує корекції дози; повільно титрувати на початку чи при відновленні терапії; уникати за тяжкої дисфункції печінки
Луразидон	40	40-120	160	CYP3A4; застосування сильних інгібіторів/індукторів CYP3A4, значна дисфункція печінки/нирок потребують корекції дози; можливе дозозалежне підвищення креатиніну; вживати під час їжі ≥350 калорій
Оланзапін	5-10	10-20	20	CYP1A2; можлива потреба збільшення дози на 30% у курців через індукцію CYP1A2; жінкам може знадобитися менша доза; не є бажаним одночасне парентеральне введення з бензодіазепінами (надмірна седация, пригнічення дихання та роботи серця)
Паліперазон	6	3-12	12	Використовує осмотичну систему доставки OROS для планшетів – не ділити/розчавлювати; уникати за значної дисфункції нирок
Кветіапін	IR: 50; XR: 300	400-800	800	CYP3A4 – корекція дози за одночасного застосування сильних інгібіторів/індукторів; припинення терапії >1 тиж потребує повторного титрування; не ділити таблетки пролонгованого вивільнення, вживати їх до прийому їжі чи з їжею <300 калорій
Рисперидон	2	2-8	8	CYP2D6 – одночасне застосування індукторів/інгібіторів, а також значна дисфункція печінки чи нирок потребують корекції дози; неподільні таблетки містять фенілаланін, їх не слід ділити/подрібноувати
Зипразидон	40	80-160	320	Капсули приймати з їжею >500 калорій; з обережністю: перорально за значної дисфункції печінки, в/м – за значної дисфункції нирок

Примітки: (*) 1 – стартова, 2 – типова, 3 – максимальна.



Таблиця 4. Ін'єкційні антипсихотичні засоби тривалої дії

Активна речовина	Дози, мг	Коментар
Флуфеназин	25/мл (5 мл)	Моніторинг артеріального тиску (ризик гіпотензії); містить кунжутну олію – застереження при алергії
Галоперидол	50/мл (1 або 5 мл), 100/мл (1 або 5 мл)	Не більш як 3 мл в одне місце ін'єкції; містить кунжутну олію – застереження при алергії
Арипіпразол моногідрат	300, 400	Змінювати місця ін'єкцій
Арипіпразол лаурокил	675/2,4 мл 441/1,6 мл; 662/2,4 мл; 882/3,2 мл; 1064/3,9 мл	На початку лікування використовувати лише одноразову дозу
Оланзапін	210, 300, 405	Використовувати програму FDA REMS через ризик делірію / синдрому седації (www.zyprexa-relprevv-program.com/public/Default.aspx); вводити в зареєстрованому закладі охорони здоров'я з готовністю до невідкладної допомоги; після ін'єкції – спостереження ≥ 3 год і супровід після виписки
Паліперидону пальмітат	39/0,25 мл; 78/0,5 мл; 117/0,75 мл; 156/1 мл; 234/1,5 мл 273/0,875 мл; 410/1,315 мл; 546/1,75 мл; 819/2,625 мл	Швидке досягнення терапевтичної концентрації після 2 ін'єкцій у дельтоподібний м'яз; чергувати місця ін'єкції (правий і лівий дельтоподібні м'язи)
Рисперидон	12,5, 25, 37,5 та 50	Щоразу змінювати місце введення
Рисперидон	90/0,6 мл; 120/0,8 мл	Тільки черевна підшкірна ін'єкція, щоразу змінюючи місце введення; не вводити в ділянки, уражені шкірними хворобами, за наявності почервоніння, подразнення, інфекції, синців або рубців

Таблиця 5. Можливі прояви побічної дії антипсихотичних засобів

Препарат	Побічна дія												
	Акатизія	Паркінсонізм	Дистонія	Пізня дискінезія	Гіперпролактинемія	Антихолінергічна дія	Седативний ефект	Судоми	Ортостатична гіпотензія	Подовження інтервалу QT	Збільшення маси тіла	Гіперліпідемія	Глюкозні порушення
Хлорпромазин	2+	2+	2+	3+	+	3+	3+	2+	3+	3+	2+	+	2+
Флуфеназин	3+	3+	3+	3+	3+	+	+	+	+	2+	2+	+	+
Галоперидол	3+	3+	3+	3+	3+	+	+	+	+	2+	2+	+	+
Локсапін	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	+	2+	2+	+	+	+
Моліндон	2+	2+	2+	2+	2+	+	2+	+	+	2+	+	+	+
Перфеназин	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	+	2+	2+	2+	+	+
Пімозид	3+	3+	2+	3+	3+	+	+	3+	+	3+	+	+	+
Тіорідазин	+	+	+	+	2+	3+	3+	2+	3+	3+	2+	+	+
Тіотіксен	3+	3+	3+	3+	3+	+	+	3+	+	2+	+	+	+
Трифлуоперазин	2+	2+	2+	2+	2+	2+	+	+	+	2+	2+	+	+
Арипіпразол	2+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Азенапін	2+	+	2+	2+	2+	+	2+	+	2+	2+	2+	2+	2+
Брекспіразол	2+	+	+	+	+	+	2+	+	+	2+	+	2+	+
Карипразин	++	+	+	+	+	2+	2+	+	+	2+	2+	+	+
Клозапін	+	+	+	+	+	3+	3+	3+	3+	2+	3+	3+	3+
Ілоперидон	+	+	+	+	2+	+	2+	+	2+	3+	2+	+	2+
Луразидон	2+	2+	2+	2+	+	+	2+	+	+	+	+	2+	2+
Оланзапін	2+	2+	+	+	2+	2+	3+	2+	2+	2+	3+	3+	3+
Паліперидон	2+	2+	2+	2+	3+	+	+	+	2+	2+	2+	2+	+
Кветіапін	+	+	+	+	+	2+	3+	2+	2+	2+	2+	3+	2+
Рисперидон	2+	2+	2+	2+	3+	+	2+	+	2+	2+	2+	+	2+
Зипразидон	2+	+	+	+	2+	+	2+	+	2+	3+	+	+	+

мають переваги над тетрабеназином через меншу частоту побічних ефектів і надійнішу доказову базу. Тетрабеназин і дейтетрабеназин проти-показані при порушеннях функції печінки. Вал-беназин не бажано призначати за тяжкої ниркової недостатності.

Настанови включають докладні характеристики АПЗ, щоб допомогти клініцистам індивідуалізувати й оптимізувати вибір терапії (табл. 3-5).

Нещодавні докази вказують на переваги скоординованих спеціальних програм догляду за особами, котрі переживають перший епізод психозу (рекомендація 15). Хворим на шизофренію рекомендовано когнітивно-поведінкову терапію

для психозу, освітні програми, підтримку служб працевлаштування й соціальні заходи (рекомендації 16-19), що зменшує ризик рецидиву та госпіталізації. Запропоновано також низку інших втручань (рекомендації 20-24), які потребують достатнього фінансування, урядової та соціальної підтримки; їх можуть проводити громадські діячі, центри психічного здоров'я, психологи та соціальні працівники за умови тісної співпраці з психіатром, попередньої підготовки та тренувань для отримання спеціальних навичок і вмінь. ■

Психосоціальні втручання для пацієнтів із шизофренією

Рекомендовано:

- 15) лікування у фахово скоординованій програмі допомоги для пацієнтів, які переживають перший епізод психозу (1B);
- 16) проведення когнітивно-поведінкової терапії для психозу (1B);
- 17) освітні програми (1B);
- 18) отримання послуг щодо відповідного працевлаштування (1B);
- 19) отримання позитивного лікування в громаді за наявності анамнезу недостатньої взаємодії із соціальними службами, що спричинило часті рецидиви чи соціальні розлади, як-от безпритульність або юридичні труднощі, включаючи ув'язнення (1B)

Запропоновано:

- 20) сімейні втручання для пацієнтів, які постійно контактують із родиною (2B);
- 21) орієнтовані на пацієнта втручання для розвитку навичок самостійного ведення та сприяння відновленню/одужанню (2C);
- 22) проведення терапії для покращення когнітивних функцій (2C);
- 23) формування соціальних навичок у пацієнтів із терапевтичною метою підвищення соціального функціонування (2C);
- 24) проведення підтримувальної психотерапії (2C)

Отже, нові настанови сформовано за сучасною методологією з урахуванням не лише думки експертів, а й найновіших доказових даних. Основні акценти зроблено на первинній оцінці з використанням кількісних показників, що допомагає відстежити подальшу ефективність лікування. Наголошено на важливості спільного прийняття рішень з огляду на вподобання пацієнта при розробленні комплексного індивідуального плану лікування, що включає фармакотерапію та психосоціальні втручання. Запропоновано чіткий типовий алгоритм лікування від першого епізоду до випадків резистентності. Зазначено основні прояви побічної дії АПЗ і можливості їх контролю.

Підготувала *Ольга Королюк*