

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический  
институт им. В.М. Бехтерева»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**А.П.Коцюбинский, Г.Э.Мазо**

**ОСОБЕННОСТИ  
ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ  
НЕПСИХОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ  
ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА**

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГ**

**Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический  
институт им. В.М. Бехтерева**

**2015**

УДК 616.89-08

ББК 56.14

**Коцюбинский А.П., Мазо Г.Э.** Особенности психофармакотерапии при непсихотических расстройствах шизофренического спектра: учебное пособие - Санкт-Петербург: - Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, 2015. – 36 с.

Данное пособие содержит материал, отражающий современные представления о клинических характеристиках и подходах к терапии непсихотических расстройств шизофренического спектра. Выделены специфические особенности в реагировании на психофармакологические препараты пациентов с расстройствами шизофренического спектра..

Учебное пособие «Особенности психофармакотерапии при непсихотических расстройствах шизофренического спектра» подготовлено по дисциплине « Психиатрия» в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей, обучающихся по специальности 14.01.06 – психиатрия .

**УДК 616. 89-08**

**ББК 56.14**

**Рецензенты:**

Крылов Владимир Иванович — доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и наркологии с курсом общей и медицинской психологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Петрова Наталья Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии медицинского факультета СПбГУ.

*Утверждено и рекомендовано к печати ученым советом ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» (протокол « ... от ... июня 2015)*

© Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, 2015

© Коцюбинский А.П., Мазо Г.Э., 2015

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	.....	4
Глава 1	Особенности психофармакотерапии (общие вопросы) .....	6
Глава 2	Подходы к терапии психопатологических нарушений эндогенного домена .....	14
Глава 3	Подходы к терапии психопатологических нарушений невротического домена .....	29
Глава 4	Подходы к терапии психопатологических нарушений личностного домена .....	32
Тестовые задания	.....	34
Рекомендуемая литература	.....	36

## Введение

В настоящее время вопрос фармакотерапии непсихотических аутохтонных психических расстройств шизофренического спектра можно с определенной долей уверенности считать одним из самых сложных, противоречивых и мало разработанных в клинической психиатрии. Этому способствует ряд обстоятельств.

Сегодня основанием для разработки терапевтических подходов при любой патологии, включая и психические расстройства, является принцип доказательной медицины, согласно которому все врачебные назначения должны быть обоснованными. Решение о целесообразности применения определенного терапевтического подхода принимается на основании серии плацебо-контролируемых исследований и последующих мета-обзоров их результатов.

Но для проведения репрезентативных исследований с позиции доказательной медицины необходим ряд условий.

В первую очередь — выделение наиболее гомогенной выборки пациентов. Именно поэтому для тестирования основных психотропных препаратов (антипсихотиков, антидепрессантов) используются преимущественно пациенты с очерченными манифестными проявлениями психических заболеваний. Кроме того, в большинстве исследований регистрация личностных расстройств рассматривается как критерий исключения пациента из тестирования.

Второе условие — наличие валидных психометрических инструментов, чувствительных к регистрации изменений, происшедших в процессе терапии. Но психометрические шкалы, применяемые у пациентов с манифестными проявлениями аутохтонных психических расстройств, не всегда могут точно регистрировать симптоматику в группе с непсихотическими аутохтонными нарушениями. Например, широко используемые для оценки динамики в состоянии пациентов с шизофренией шкалы PANSS, BPRS не отражают все разнообразие клинических проявлений у пациентов с шизотипическими нарушениями. Это же касается и шкал для оценки депрессии.

Кроме того, существуют общепринятые подходы к использованию психометрических инструментов, которые диктуют оценку состояния лишь за последнюю неделю. При этом периодические или кратковременные нарушения, определяющие тяжесть симптоматики и влияющие на функционирование пациентов, не всегда оказываются корректно оцененными.

Необходимо обратить внимание и на отсутствие специализированных критериев оценки динамики и результативности терапии у пациентов с непсихотическими аутохтонными расстройствами, так как такие показатели, как «респонс» или «ремиссия», были выработаны на основании оценки состояния у пациентов с манифестными проявлениями аутохтонных психических расстройств.

Вероятно, именно эти обстоятельства можно рассматривать как причину того, что при обсуждении вопросов терапии непсихотических аутохтонных расстройств в большинстве случаев происходит экстраполяция результатов исследований, а зачастую и клинических рекомендаций, которые разработаны для пациентов с шизофренией, биполярными и аффективными расстройствами. Но непсихотические аутохтонные расстройства имеют специфические клинические характеристики и особенности в реагировании на психофармакологические препараты.

## Глава 1

### Особенности психофармакотерапии (общие вопросы)

Необходимо признать, что психофармакологическая доступность в группе пациентов с непсихотическими аутохтонными психическими расстройствами оказывается меньшей, чем при манифестных психических заболеваниях. Это может быть связано с атипичностью структуры психопатологического состояния, в котором сложно переплетается симптоматика различных регистров (аффективная, процессуальная, невротическая). На сложности в выборе терапевтического подхода и тенденции к формированию затяжных, склонных к хроническому течению состояний при атипичных синдромах в рамках манифестных психических заболеваний указывается многими авторами (Вовин Р. Я., Аксенова И. О., 1982; Краснов В. Н., 1997; Смулевич А. Б., 2007б; Мазо Г. Э., Незнанов Н. Г., 2012; Helmchen H., 1974; Lopez-Ibor A. J., 1974, 1992). Кроме того, в структуре непсихотических аутохтонных психических заболеваний регистрируется широкая представленность личностных нарушений, которая не только усложняет картину заболевания для клинической диагностики, но и неблагоприятно влияет на результативность терапии.

В научной литературе обсуждается вопрос о выразительности психических нарушений и терапевтической чувствительности. Большинство авторов признает существование прямых корреляций между высокой интенсивностью болезненных явлений и хорошей терапевтической реактивностью (Helmchen H., 1974; Lopez-Ibor A. J., 1974). При четко очерченных психопатологических синдромах (в большей степени это относится к аффективным заболеваниям) регистрируется хорошая терапевтическая динамика. Напротив, при неглубоких психопатологических нарушениях часто регистрируется медленное начало заболевания, разнообразные доманифестные проявления, торпидное течение. Спектр психопатологических проявлений в таких случаях отличается стертостью, монотонностью, атипичностью (в виде включения в симптоматику выраженных тревожных и невротических расстройств), что ассоциируется с плохим терапевтическим прогнозом при использовании психофармакотерапии. Этот факт подтверждается и в проведенных нами исследованиях, демонстрирующих низкое качество ремиссии у пациентов с непсихотическими аутохтонными расстройствами.

Пациенты с подпороговыми аутохтонными расстройствами более чувствительны к побочным эффектам психофармакотерапии. Возможно, в ряде случаев это определяется резидуальной органической или сосудистой патологией. Но необходимо принимать во внимание и то, что пациенты склонны к фиксации и вторичной переработке возникающих при лечении побочных эффектов. Особое значение это приобретает в группе больных с ипохондрической симптоматикой, проявлениями соматизированной тревоги, наличием панических атак. Появление побочных эффектов (в том числе

адаптационных) в таком случае оказывается тесно вплетаемым в спектр болезненных нарушений и влечет за собой отказ от лечения.

При составлении лечебного плана важно иметь в виду, что существует большой пул исследований, демонстрирующих ранний отказ от терапии у пациентов с непсихотическими личностными нарушениями, даже в случаях применения психотерапевтических методик (Johansson H., Ekund M., 2006; De Panfilis C. [et al.], 2012). Наиболее частыми предикторами отказа от терапии являются: молодой возраст, наличие нарушений пищевого поведения и отсутствие терапевтического альянса. Это определяет важность разработки специальных программ для повышения приверженности к терапии пациентов с непсихотическими аутохтонными расстройствами. Родственники больных должны быть хорошо инструктированы об особенностях действия психотропных средств, возможных побочных явлениях и мерах, рекомендуемых в случае их возникновения. В условиях некруглосуточного наблюдения, являющихся достаточно частыми при терапии пациентов с непсихотическими расстройствами, это позволяет, с одной стороны, раньше обнаружить те или иные осложнения, а с другой — избежать формирования семейной негативной установки по отношению к проводимому лечению.

При обсуждении вопросов терапии необходимо четко представлять целевые показатели, которые при терапии расстройств шизофренического спектра достаточно дискутабельны, зависят от формы течения, длительности, прогрессивности заболевания. Ремиссионная цель терапии в таком случае определяется достаточно широким диапазоном характеристик: от редукции поведенческих нарушений, возможно полной редукции позитивных симптомов или минимизации выраженности негативных нарушений — до достижения состояния, когда исчезает выраженность критериев, достаточных для постановки диагноза процессуального заболевания, вплоть до практического выздоровления, особенно при непсихотических проявлениях заболевания.

В случаях непсихотических психических расстройств, когда, помимо психопатологических проявлений, имеется большой удельный вес личностных нарушений, полного устранения болезненных симптомов достичь практически невозможно. Понимание этого ограждает врача от стремления использовать весь арсенал психофармакологических средств с тем, чтобы, манипулируя ими, добиться полного устранения симптомов; такая тактика в ряде случаев может оказать негативный эффект на результативность лечения. К тому же такой подход имеет в основе ошибочное одностороннее представление о природе психических расстройств и связан с недооценкой личностных факторов в фиксации психопатологических картин и в компенсации остаточных расстройств. Кроме того, такая тактика порождает неправильную ориентацию больного и его близких относительно ожидаемых результатов терапии. Помимо этого, она также чревата другими серьезными издержками, которых можно в

принципе избежать при раннем возвращении больного к обычной деятельности и широком использовании психосоциальных методов.

В последние годы возрос интерес исследователей к необходимости раннего терапевтического вмешательства при развитии у пациентов аутохтонных расстройств. Это связано с представлением о том, что нелеченная болезнь приобретает хронический характер, оказывается более резистентной, что увеличивает инвалидизацию пациентов (Klosterkotter J., Ruhrmann S., Schultze-Lutter F. [et al.], 2005; Cannon T. D., Comblatt B., McGorry P., 2007; Schultze-Lutter F., Ruhrmann S., Klosterkotter J., 2009). В связи с этим обсуждается вопрос о возможности психофармакотерапии на начальных (продромальных) этапах течения заболевания, что может положительно отразиться на его течении и отдаленном прогнозе (Olsen K., Rosenbaum B., 2006).

Однако необходимо признать, что до настоящего времени обоснованной точки зрения по этому вопросу не выработано. Продромальные симптомы представляют широкий спектр нарушений: тревога, депрессия, социальная изоляция, нарушения в поведении, трудности в межличностных контактах, агрессия, когнитивные проблемы. Эти нарушения не только не имеют нозологической специфичности, но и могут быть транзиторными, ситуационно обусловленными. Даже шизоидные непсихотические расстройства, которые некоторые исследователи рассматривают в качестве этапа развития шизофрении (Trotman H. [et al.], 2006), не являются нозоспецифичными и могут присутствовать как у пациентов с процессуальными, так и аффективными расстройствами (Squires-Wheeler E. [et al.], 1989, 1992). Отсутствие специфичности в продромальных нарушениях ставит под сомнение возможность широкого использования в этом случае психофармакотерапии, что определяется высокими рисками развития побочных эффектов, связанными с применением антипсихотиков и антидепрессантов. При этом необходимо подчеркнуть, что развитию нейрометаболических побочных эффектов (гиперпролактинемия и ассоциированные сексуальные нарушения) в большей степени подвержены именно пациенты молодого возраста (Wudarsky M., Nicolson R., Hamburger S. D. [et al.], 1999).

Целесообразно отметить, что проблема раннего вмешательства сопряжена и с вопросами приверженности к терапии. Пациенты, не имеющие выраженных психических отклонений, которые существенно влияют на их функционирование, зачастую отказываются от приема психотропных препаратов. Кроме того, встает еще один вопрос, на который в настоящее время ответа нет — какова должна быть длительность лекарственной терапии, назначенной на ранних продромальных этапах? Ведь в этих случаях необходимо признать, что возможность развития аутохтонного расстройства (даже непсихотического характера) можно оценивать только как вероятностную.



Таким образом, учитывая спорность большинства положений, связанных с ранним психофармакологическим вмешательством, на первое место в этих случаях следует выдвигать психотерапевтические и психосоциальные подходы. Применение психофармакотерапии может быть допустимо лишь в случаях, характеризующихся агрессией, стремлением к суициду, выраженным психоэмоциональным напряжением, когда выбор лекарств обуславливается симптоматическими задачами. Необходимо отметить, что в последние годы изучение нейробиологических факторов, участвующих в формировании определенной личностной патологии, дало основание утверждать о задействованности в этом случае основных нейромедиаторных механизмов (дофамин, серотонин), с которыми связывают также развитие манифестных аутохтонных заболеваний. Этот факт оправдывает интерес к изучению влияния психофармакологических препаратов на проявление личностных нарушений. Вместе с тем, необходимо создание убедительной доказательной базы, включающей оценку не только эффективности, но и безопасности использования психофармакотерапии при личностных нарушениях или в продромальном периоде аутохтонных заболеваний.

В результате, с учетом специфических особенностей непсихотических аутохтонных психических нарушений, выбор терапевтического подхода представляет большие трудности, что определяется сложным взаимодействием эндогенных, невротических и личностных расстройств. Вместе с тем, в настоящее время отсутствуют четкие алгоритмы для лечения непсихотических аутохтонных психических расстройств, базирующиеся на принципах доказательной медицины, и большинство рекомендаций включают в себя оценку различных психотерапевтических и психосоциальных интервенций (Nordentoft M., Thorup A., Petersen L. [et al.]. 2006). Это определяет необходимость разработки специализированных подходов к назначению психофармакотерапии у данной категории пациентов.

Насущная потребность в создании эндофеноменологических классификаций, которые создали бы условия для таргетных (направленного действия) терапевтических воздействий, широко обсуждается в последние годы в научной литературе. Имеющиеся данные об общности нейробиологических механизмов (генетических, нейрохимических, иммунно-воспалительных, нейроэндокринных), обуславливающих формирование непсихотических и манифестных аутохтонных психических расстройств, дают возможность предполагать существование общих реакций на определенные психотропные препараты.

Для лечения пациентов с развившимся заболеванием нами разработана многоуровневая модель точек приложения психофармакотерапии, основанная на многолетнем опыте ведения пациентов с непсихотической аутохтонной патологией. При таком подходе точкой приложения является психопатологическое образование, терапевтическая доступность которого

определена с позиции доказательной медицины в условиях применения психофармакотерапии при лечении близких по структуре, но отличающихся по степени выраженности манифестных психических нарушений (Хасан А., Фалкаи П., Воброк Т. [и др.], 2013, 2014; Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В., 2014).

Имея ввиду своеобразие клинической картины непсихотических аутохтонных психических нарушений, субсиндромальную представленность определенной психопатологической симптоматики, транзиторность и кратковременность субпсихотических нарушений, точку приложения лекарственного препарата можно определить в широком диапазоне расстройств: от отдельных симптомов до оформленных синдромокомплексов. Безусловно, мы учитываем, что такая экстраполяция данных о терапевтической эффективности при манифестных психических заболеваниях на подпороговые состояния может иметь определенные ограничения, в частности — дозы используемых препаратов.

Для выбора точек приложения психотропных препаратов психопатологическое пространство непсихотических аутохтонных нарушений предлагается разделить на три домена (рис. 1).

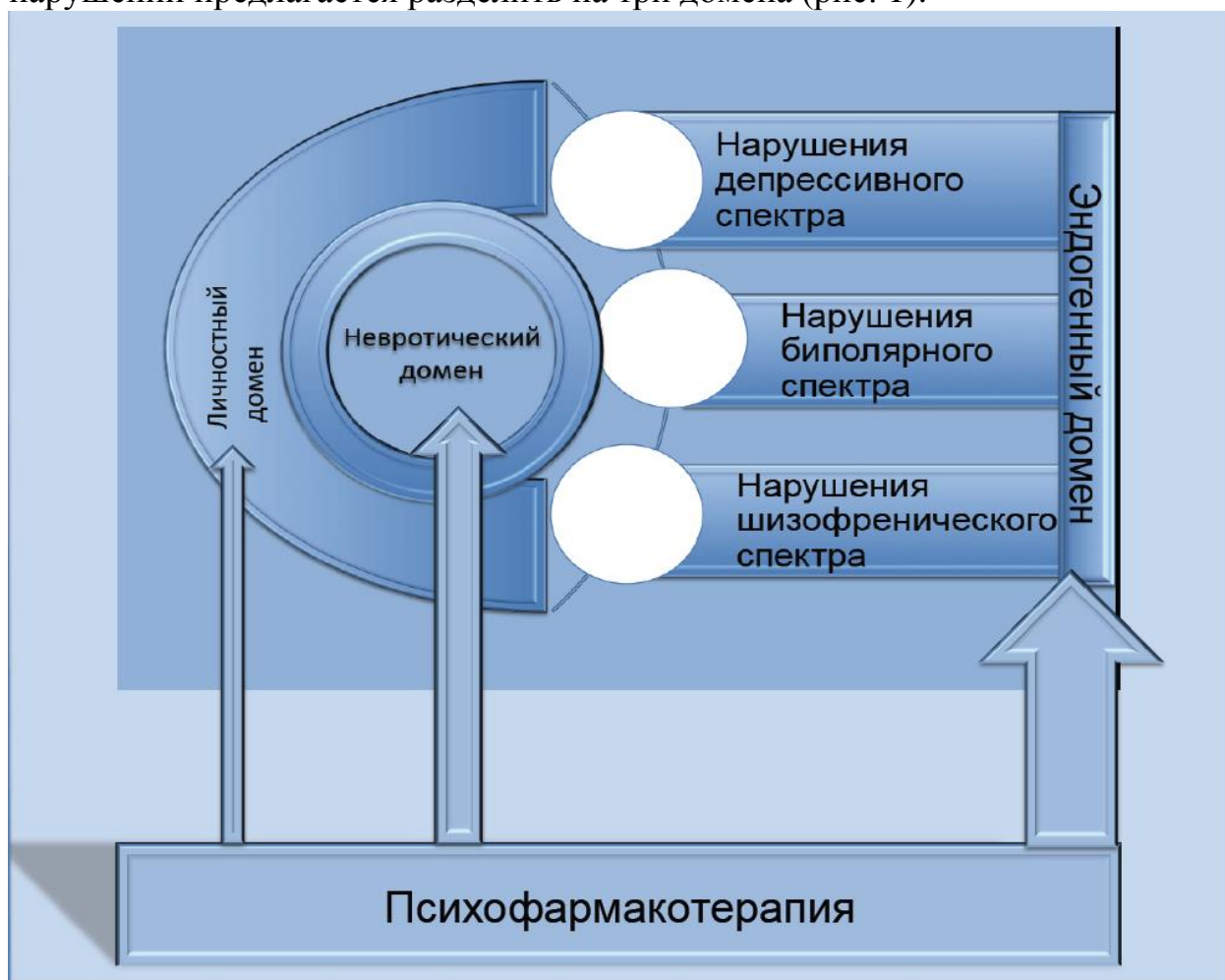


Рис. 1. Модель точек приложения психофармакотерапии у пациентов с аутохтонными непсихотическими психическими расстройствами

**Эндогенный домен** включает в себя расстройства шизофренического спектра, расстройства депрессивного спектра и расстройства биполярного спектра. Три составляющие эндогенного домена могут проявляться как независимо друг от друга, так и в различных сочетаниях. Причем, на разных этапах течения заболевания в большей или меньшей степени могут превалировать различные составляющие эндогенного домена. Тщательный психопатологический анализ эндогенного домена является условием для выбора базового препарата в терапии аутохтонных непсихотических нарушений.

**Невротический домен** включает множественные нарушения невротического уровня, которые при аутохтонных подпороговых состояниях могут иметь транзиторный характер, но в ряде случаев тесно вплетаются в общую картину заболевания, в целом изменяя терапевтическую доступность.

**Личностный домен** традиционно не представляет собой основной точки приложения психофармакотерапии. Но присутствие определенных психопатологических симптомов (раздражительность, агрессия, аутоагрессия и т.д.), сопряженных с преморбидно наличествующими у пациента личностными расстройствами, в ряде случаев определяют необходимость как краткосрочного, так и длительного назначения психотропных препаратов.

На основании предложенной модели определены основные принципы, которые относятся к выбору фармакотерапии при непсихотических аутохтонных психических расстройствах:

1. В выборе терапии, при сочетанном присутствии различных составляющих, необходимо руководствоваться принципами иерархии, при этом предпочтение должно отдаваться конкретному проявлению доминирующего эндогенного домена. Так, при присутствии депрессии в рамках расстройств биполярного спектра выбор терапии основывается на принципах, применимых для лечения биполярных аутохтонных расстройств. При регистрации патологии шизофренического спектра могут иметься нарушения как биполярного, так и депрессивного спектра, но при выборе терапии необходимо руководствоваться базовыми положениями для ведения процессуальных пациентов. Вместе с тем следует отметить, что назначение антидепрессантов больным шизофренического спектра представляется тем более обоснованным, что они, как показано в недавнем мета-анализе S.P.Singh и соавт. (2010), оказываются эффективными и в отношении негативной симптоматики. Перечень используемых в этих случаях препаратов, как отмечает А.Б.Шмуклер (2015) довольно обширен: сертралин, циталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, миансерин, миртазапин, тразодон и ряд других, причем многие из этих препаратов (в частности, сертралин, циталопрам, миртазапин, флувоксамин, флуоксетин) зачастую рекомендуются для лечения депрессивных расстройств именно при шизофрении [Kasckow J.W., Zisook S., 2008; Kasckow J., Fellows I., Golshan

Sh., 2010; Mulholland C., Lynch G., King D.J., Cooper S.J., 2003; Terevnikov V., Stenberg J.H., Tiihonen J., Joffe M., Burkin M., Tchoukhine E., Joffe G., 2011; Zisook S., Kasckov J.W., Lanouette N.M., Golshan S., Fellows I., Vahia I., Mohamed S., Rao S., 2010).

2. Учитывая, что в представленной модели выделяются три уровня для определения точек приложения психофармакотерапии, необходимо обсудить вопрос полипрагмазии. По мнению Мосолова С. Н., Капилетти С. Г., Цукарзи Э. Э. (2012), в настоящее время не существует никаких доказательных предпосылок для преимущественного использования полипрагмазии при эндогенных расстройствах, которая в отдельных вариантах все-таки может быть более эффективной, чем традиционное использование монотерапии, представляя собой в этом случае скорее творческую удачу врача. Тем не менее, категорически отвергать саму возможность полипрагматического подхода при некоторых сложных или резистентных к монотерапии психических проявлениях заболевания было бы принципиально неверным.

3. При этом необходимо строго придерживаться основного положения: исключения назначения пациентам сочетания лекарственных психотропных препаратов на старте лечения. Это связано с отсутствием нозотропности у современных психотропных препаратов. Большинство лекарств, используемых при лечении психических заболеваний, являются политаргетными. Так, например, антипсихотики могут обладать не только антипсихотическим, но и тимоаналептическим эффектом; хорошо известен также антиобсессивный потенциал антидепрессантов. Эти особенности должны учитываться при выборе инициального лекарственного средства.

4. В процессе терапии может произойти расслоение симптоматики. В случае недостаточной динамики или трансформации синдрома дополнительные назначения становятся более обоснованными.

5. На первых этапах предпочтение монотерапевтических подходов определяется и вопросами переносимости. Психофармакологическая полипрагмазия увеличивает риски побочных эффектов, что наиболее ярко проявляется на начальных этапах лечения, когда присутствуют адаптационные нежелательные явления. Отрицательный опыт, связанный с субъективно значимыми соматическими побочными эффектами, может существенно ухудшить приверженность к терапии.

6. Применение полипрагмазии должно иметь убедительные клинические обоснования. При этом должное внимание необходимо уделять вопросам лекарственного взаимодействия.

7. Следует избегать крайностей, когда «из осторожности» или вследствие негативной установки пациента на фармакотерапию лечение проводится недостаточно активно, заниженными дозами, так как неэнергичное, излишне «растянутое» начало лечения способствует формированию терапевтической резистентности, а задержка на малых дозах препаратов чревата опасностью «застревания» психопатологической

картины, ее фиксации и способствует формированию терапевтической резистентности. При манифестных аутохтонных психических расстройствах необходимо быстрое наращивание доз лекарств, использование различных способов их введения (Акбаров С. А., Рябов Л. Ф., Панченко Г. Я., 1978; Скорик А. И., 1980; Авруцкий Г. Я., Недува А. А., 1981; Вовин Р. Я., Свердлов Л. С., Скорик А. И., 1982). Этот принцип применим и при лечении непсихотических состояний.

8. С другой стороны, «задержка» лечения на больших дозах нейролептиков является также негативным фактором, так как способствует появлению отставленных побочных эффектов фармакотерапии и затруднению межличностных контактов, «реализация которых и так нарушена у больных в силу самой природы шизофренического процесса, что позволяет говорить о психофармакогенной депривации» (Вовин Р. Я., 1986б).

9. При выборе препарата необходимо провести анализ соматического состояния пациента и выяснить фармакологический анамнез (опыт эффективности предшествующей терапии). И хотя назначение препарата не должно основываться только на исключении специфических рисков развития побочных эффектов, такой подход позволяет минимизировать возможные осложнения терапии. При наличии определенной соматической уязвимости, для минимизации возможности ухудшения соматического состояния пациента, необходимо включение в терапевтический план специальных мероприятий (как поведенческих, так и медикаментозных), нацеленных на профилактику соматических проблем.

10. При психических нарушениях, обладающих относительно простой психопатологической структурой и малой динамичностью, а также при отсутствии у пациента должного понимания необходимости длительной терапии, предпочтительнее препараты пролонгированного действия (Аксенова И. О., 1994). Использование пролонгов и связанная с этим обстоятельством минимизация кратности приема лекарств способствует формированию комплаентности.

11. Актуальным при терапии непсихотических аутохтонных психических расстройств является вопрос о преодолении терапевтической резистентности. В этом случае наиболее актуален принцип комплексности воздействия: применение (совместно с фармакотерапией) психотерапевтических методов, а в отдельных случаях и методов общебиологического воздействия (транскраниальная электростимуляция, транскраниальная магнитная стимуляция и электросудорожная терапия, одномоментный терапевтический «обрыв» или «зигзаг», депривация сна и др.).

## Глава 2

### Подходы к терапии психопатологических нарушений эндогенного домена

При непсихотических аутохтонных нарушениях, относящихся к спектру расстройств шизофренического круга, выбор точек приложения для фармакотерапии отличается определенным своеобразием. Это связано с тем, что в этой группе пациентов позитивная симптоматика в большей степени определяется неврозоподобными, а негативная — психопатоподобными и бедными симптомами нарушениями.

В течение длительного времени АПГ (антипсихотики первой генерации или традиционные нейролептики) оставались единственным средством для лечения больных шизофренией. Эффективность этих препаратов нацелена в первую очередь на купирование позитивной шизофренической симптоматики (преимущественно — бреда, галлюцинаций), в то время как способность влияния на негативные и когнитивные нарушения оценивается как ограниченная (Wyatt R. J., Alexander R. C., Egan M. F., Kirch D. G., 1988; Tandon R., Nasrallah H. A., Keshavan M. S., 2009). В настоящее время ограничения применения этих препаратов часто связывают с большим количеством неврологических побочных эффектов, сопряженных с их использованием. Но, кроме этого, большое количество пациентов с хронической формой заболевания оказываются резистентными к терапии. В связи с этим, несмотря на способность нейролептиков первого поколения купировать острую психотическую симптоматику и предотвращать их рецидив, они мало влияли на долгосрочные перспективы и не улучшали прогноз (Hegarty J., Baldessarini R., Tohen M. [et al.], 1994).

Вопрос о возможном влиянии не только на позитивные, но и на негативные и когнитивные нарушения стал актуальным с появлением антипсихотиков второй генерации (АВГ). Именно с этими препаратами связывают основные перспективы фармакотерапии непсихотических аутохтонных нарушений шизофренического круга. В настоящее время эта группа включает 7 препаратов — рисперидон (рисполепт), кветиапин (сероквель), оланзапин (зипрекса), zipрасидон (зелдокс), сертиндол (сердолект), арипипразол (абилифай), азенарин (сафрис).

При терапии **позитивных дименсиональных нарушений** необходимо учитывать клинические особенности их конкретных психопатологических проявлений.

У пациентов с непсихотическими расстройствами шизофренического спектра базовым препаратом является антипсихотик.

Влияние антипсихотиков (как АПГ, так и АВГ) на позитивную симптоматику при шизофрении связано с ингибиторными свойствами дофаминовых рецепторов подкорковых областей (мезолимбическая система). Расширение спектра активности АВГ связывают с их фармакодинамическими особенностями, т. е. с мультимодальностью рецепторной активности. Как

известно, большинство АВГ, в отличие от АПГ, в большей степени блокируют серотониновые 5HT<sub>2</sub>-рецепторы, чем дофаминовые D<sub>2</sub>-рецепторы, что дало основание считать их серотонин-дофаминовыми антагонистами (Carpenter W. [et. al.], 1995) или агонистами/ антагонистами в случае арипипразола.

В настоящее время в доступной нам литературе было найдено не много указаний на предпочтения в выборе антипсихотика в зависимости от характера невротоподобной симптоматики. Это обстоятельство вынуждает лишь условно, базируясь преимущественно на эмпирическом опыте, говорить об особенностях психофармакологических воздействий при различных невротоподобных вариантах шизотипических расстройств.

**Обсессивно-фобический синдром.** В последние годы в связи с появлением атипичных нейролептиков и новых антидепрессантов в литературе большое внимание уделяется вопросам фармакотерапии больных с обсессивно-компульсивной симптоматикой (Мосолов С. Н., 2012в). На ранних этапах изучения этого вопроса было сделано предположение, что использование атипичных антипсихотиков нецелесообразно при наличии обсессивно-фобической симптоматики. При этом отмечался положительный антиобсессивный эффект при использовании традиционных антипсихотиков (McDougle C. J., Goodman W. K., Leckman J. F. [et al.], 1994). Основным доводом, ограничивающим применение атипичных антипсихотиков, являлась антагонистическая активность этих препаратов в отношении серотониновых рецепторов. Это предположительно может привести не к улучшению, а к усилению выраженности обсессивно-фобических нарушений (Baker R. W. [et al.], 1992; Ghaemi S. N., Zarate C. A., Popli A. P. [et al.], 1995; Baker R. W. [et al.], 1997; Morrison D., Clark D., Goldfarb E. [et al.], 1998). Но более поздние работы показали, напротив, положительный эффект этих препаратов и в настоящее время они рекомендованы у пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством.

Наиболее убедительные данные имеются в отношении рисперидона (рисполепта) и оланзапина (зипрексы) (Maina G. [et al.], 2008). Имеются указания на эффективность рисперидона (рисполепта) у пациентов с обсессивными нарушениями в рамках шизотипического расстройства. При этом отмечается действие этого препарата на весь спектр обсессивно-фобических психопатологических расстройств, что исключает необходимость дополнительного назначения антидепрессантов (Ястребов Д. В., 2011, 2012а).

**Дисморфофобический синдром.** При наличии нарушений пищевого поведения в рамках расстройств шизофренического спектра выбор антипсихотика зависит от характера пищевых девиаций. У пациентов с анорексией целесообразно назначение антипсихотика, повышающего аппетит, что дает возможность быстрого восстановления массы тела. Препаратом выбора может быть оланзапин (зипрекса). Вместе с тем, быстрый набор массы тела может негативно влиять на приверженность к

лечению (при булимии, напротив, — выбор препарата, в процессе применения которого отмечается повышение массы тела, неоправдан). Кроме того, возможно применение антипсихотика с выраженным противорвотным эффектом — галоперидола, перфеназина (этаперазина) или алимемазина (тералиджена).

При других дисморфофобических проявлениях лечение симптоматическое, хотя предпочтение отдается антидепрессантам со свойствами СИОЗС. Так, по данным К. А. Phillips [et al.] (1993), эффект терапии был достигнут примерно у 58% больных при назначении СИОЗС против 5% при назначении других психотропных средств. В периоды большого эмоционального напряжения или усиления депрессивного фона настроения назначают атипичные антипсихотики вместе с антидепрессантами различных фармакологических групп без стимулирующего эффекта и транквилизаторами. Госпитализация в стационарные круглосуточные учреждения показана при выраженной депрессии и суицидальном риске, при склонности больных к самоповреждениям. Косметические операции категорически не показаны. Они не устраняют болезненных переживаний, более того, психическое состояние может ухудшиться.

**Небредовой ипохондрический синдром.** При тревожной ипохондрии (ипохондрическом развитии) используются базовые препараты в средних дозах: атипичные антипсихотики кветиапин (сероквель), амисульприд (солиан), палиперидон (инвега), а также бензамини: сульпирид (эглонил). При этом большой эффективностью обладает атипичный антипсихотик кветиапин (сероквель). При коэнестезиопатической ипохондрии (по типу прогрессирующей астеноипохондрии) базовая терапия — атипичные антипсихотики кветиапин (сероквель), амисульприд (солиан), тералиджен (алимемазин) и бензамини сульпирид (эглонил) — сочетается с назначением короткими курсами транквилизаторов (производных бензодиазепаина) и/или тимоаналептиков — СИОЗС.

При наличии аллопатических нарушений целесообразно использование антидепрессанта двойного действия (СИОЗСН) — дулоксетина (симбалты), венлафаксина, а также антиконвульсанта прегабалина (лирики), обладающих антиалгическим эффектом. При этом терапию предпочтительно начинать с парентерального введения диазепама (10—20 мг/сутки) в сочетании с пароксетином от 20 до 60 мг/сутки (Вандыш М. В., 2008). Дальнейшая стратегия терапии определяется, в первую очередь, основными закономерностями течения аутохтонного заболевания. При включении аффективной симптоматики (астено-депрессивные проявления) — целесообразна комбинированная терапия «антипсихотик + антидепрессант». При этом наибольшую эффективность в качестве антидепрессанта продемонстрировал эсциталопрам (ципралекс), а также дулоксетин (симбалта).



**Конверсионно-диссоциативный синдром.** При превалировании такого рода симптоматики терапия проводится поэтапно:

1) для редукции аффективной составляющей синдрома используются трициклические антидепрессанты в сочетании с бензодиазепинами;

2) в последующем присоединяются антипсихотики с корригирующим влиянием на диссоциативный (конверсионный) симптомокомплекс — перфеназин (этаперазин, небольшие дозы галоперидола, атипичные антипсихотики: кветиапин (сероквель), оланзапин (зипрекса) и др.

**Деперсонализационно-дереализационный синдром.** Выбор психотропных средств в этом случае должен быть дифференцированным и определяться, в основном, характеристикой синдрома и течения болезни.

В активном периоде заболевания, «запускаемого», по мнению Ю. Л. Нуллера (1981), аффектом тревоги и в дальнейшем теряющего зависимость от аффективного фона, препаратами выбора являются такие анксиолитики, как феназепам (от 3 мг до 30 мг) и клозапин (лепонекс) (от 150 до 600 мг). Автор указывает, что при использовании данной терапии более чем у 50% больных удалось «снять» деперсонализацию, после чего пациенты хорошо поддавались обычной антидепрессивной терапии.

Наш опыт свидетельствует, что для избегания усиления тревоги и, соответственно, деперсонализации эффективно применение сочетания анксиолитиков (преимущественно бензодиазепинов, в том числе вводимых парентерально: диазепам (реланиум) 15—30 мг, феназепам 1—3 мг) в сочетании с антидепрессантами широкого спектра действия: трициклическими — амитриптилин (триптизол), имипрамин (мелипрамин) и препаратами СИОЗС; в ряде случаев средством выбора является анафранил в дозе 100—300 мг/сутки (Вандыш М. В., 2008).

Следует с осторожностью применять нейролептики с высокой интенсивностью действия из-за возможности ухудшения психического состояния больных и легкости развития побочных явлений. В связи с этим целесообразно использование как типичных нейролептиков (преимущественно производных фенотиазина) с малой, средней и высокой психофармакологической активностью — тиоридазин (сонапакс), алимемазин (тералиджен), перфеназин (этаперазин), трифлуоперазин (трифтазин) — так и производных тioxантена — флупентиксол (флуанксол), а также атипичных антипсихотиков: рисперидон (рисполепт), кветиапин (сероквель), палиперидон (инвега).

В том случае, когда деперсонализационные расстройства развиваются в структуре депрессии и проявляются в утрате высших эмоций, терапия может быть ограничена назначением бензодиазепинов и антидепрессантов широкого спектра действия, без их сочетания с нейролептиками, особенно в тех случаях, когда наблюдается гармоничная редукция симптоматики.

**Псевдоастенический синдром.** При преобладании псевдоастенической симптоматики препаратами выбора могут быть антипсихотики с активизирующей активностью, такие как арипипразол (абилифай),

флупентиксол (флюанксол) и сертиндол (сердолект). В комплексную терапию псевдоастенического синдрома могут быть включены препараты класса ноотропов, а также психостимулятор ладастен (производное адамантана) в среднесуточных дозах 50—100 мг. Целесообразно также использование антидепрессантов с преимущественно активирующими — флуоксетин (прозак) — и минимальными седативными — тианептин (коаксил), циталопрам (ципрамил), эсциталопрам (ципралекс), сертралин (асентра) — свойствами.

У больных с сопутствующей церебрально-органической патологией, наряду с вышеописанной терапией, используется общеукрепляющая и рассасывающая терапия, церебропротекторы (аминалон, глиатилин и др.).

Комплексная терапия этих состояний также включает и **метаболотропные** препараты со стимулирующим эффектом (кортексин, мексидол (метилэтилгидроксипиридин); пирацетам (ноотропил), никотиновая кислота, ГАМК (пикамилон), глутаминовая кислота, холинальфocerат (глиатилин), гомопантагенат (пантогам), сальбутиамин (энергон). Показано также внутривенное введение церебролизина.

Рассматривая психофармакотерапию **негативных** **дименсиональных** состояний, следует отметить, что существует точка зрения, согласно которой одним из преимуществ АВГ (антипсихотиков второй генерации) является способность оказывать влияние на негативный симптомокомплекс. Эффективность действия АВГ на негативные симптомы объясняется увеличением освобождения дофамина в префронтальной области, что благоприятно воздействует на коррекцию нарушений в аффективно-побудительной сфере (которые могут быть не только отражением негативного симптомокомплекса, но и когнитивных нарушений и депрессии). В исследованиях на животных было также показано, что АВГ увеличивают выброс дофамина и норадреналина в префронтальной коре, в то время как этот эффект не был обнаружен у антипсихотиков первой генерации (Zhang W., Perry K. W., Wong D. T. [et al.], 2000). Возможно, это объясняется двойным механизмом действия атипичных антипсихотиков и модулирующим влиянием серотониновой системы на дофаминовую. В целом эти факты дают теоретические основания предположить наличие у АВГ (антипсихотиков второй генерации) возможности влиять на негативные, когнитивные и депрессивные симптомы при шизофрении.

Вместе с тем, убедительного подтверждения этому положению нет. Негативный симптомокомплекс полиморфен и его проявления в определенных случаях можно рассматривать как производные от представленности позитивных, депрессивных нарушений, а также выраженности экстрапирамидной симптоматики. В настоящее время есть основания для утверждений о сомнительном эффекте влияния приема всех антипсихотиков на дефицитарные или первичные негативные нарушения (Kirkpatrick B., Fenton W. S., Carpenter W. T., Marder S. R., 2006). Различия во влиянии касаются в большей степени вторичных негативных нарушений, что

может определяться специфичностью воздействия препаратов на обуславливающие эти нарушения проявления экстрапирамидного синдрома, седации, или представленностью тимоаналептической или депрессивогенной активности. Учитывая, что в настоящее время отсутствуют надежные психометрические инструменты, позволяющие разделить первичные и вторичные негативные проявления, вопрос о приоритетном влиянии АВГ на эту симптоматику можно рассматривать только как гипотетический, опирающийся на теоретические представления, но не имеющий надежного подтверждения в клинических исследованиях.

Поэтому основными принципами терапии, направленной на минимизацию негативных проявлений шизотипических расстройств, являются:

а) индивидуальный подход к выбору терапевтической тактики, при котором учитываются не только психопатологические особенности психопатоподобного или бедного симптомами заболевания, но и риски развития побочных эффектов (экстрапирамидного синдрома, седации);

б) комплексность лечения, сочетание медикаментозных средств с психотерапией и социотерапией;

в) длительность и этапность терапии с учетом темпов и характера редукции психопатологической симптоматики, выработки у больных положительных социальных установок.

Негативная симптоматика в структуре шизотипических расстройств представлена преимущественно психопатоподобными и простыми (бедными симптомами) состояниями. Исследования, посвященные дифференцированному использованию при них психофармакологических препаратов, носят эмпирический характер, что делает затруднительным формулирование убедительных рекомендаций. Наш опыт свидетельствует о следующем.

***Гебоидный синдром.*** Терапевтическая тактика в отношении этих больных в первую очередь строится с учетом психопатологических особенностей структуры (типа) гебоидного состояния.

Наиболее адекватным представляется выбор психотропных средств, обладающих более избирательной направленностью действия на нарушения поведения: перициазин (неулептил), небольшие дозы клозапина (лепонекса). В случаях так называемого «чисто» гебоидного состояния, когда оно не сопровождается истинным падением психической продуктивности и выраженным эмоциональным обеднением, более действенна комбинация неулептила с транквилизаторами.

Как показали наблюдения, применение неулептила в дозе 10—30 мг в сутки в течение 2-3 мес. приводит к ослаблению конфликтности и раздражительности больных, уменьшению антипатии и негативизма к родным, способствует исчезновению свойственной больным разбросанности и отвлекаемости в работе, сглаживанию расстройств влечений.

При гебоидных состояниях, в структуре которых значительное место занимают аффективные расстройства в виде чередующихся стертых атипичных гипоманий и субдепрессий (аффективно-гебоидный и циркулярный варианты синдрома), терапия во многом определяется характером ведущего аффекта. Препаратами выбора являются нормотимики — соли лития, карбамазепин (финлепсин), вальпроат натрия, ламотриджин (ламиктал).

У больных, в клинической картине которых преобладает состояние взбудораженности с явлениями общей и двигательной расторможенности, развязыванием влечений, гипоманиакальным аффектом, наиболее эффективным является сочетание нормотимиков с галоперидолом и аминазином. При возникновении у больных субдепрессивных состояний с дисфорическим оттенком терапевтический эффект достигается в результате применения не мощных антидепрессантов (мелипрамин, амитриптилин), а обладающих более мягким тимолептическим эффектом, таких, как пирлиндол (пиразидол), агомелатин (вальдаксан), маклобемид (аурорикс) и др.

В случаях, когда в картине гебоидного синдрома обнаруживается большая выраженность негативных расстройств (вариант дефектно-гебоидного и частично редуцированно-гебоидного состояний), также показано лечение перициазин (неулептилом), небольшими дозами клозапина (лепонекса). При длительном амбулаторном ведении этих больных особенно важны и другие пролонгированные формы нейролептических препаратов (галоперидол-депо, флюанксол-депо, клопиксол-депо), поскольку они оказывают не только антипсихотическое влияние, но имеют преимущества способа их введения для этого контингента больных. В условиях такого лечения облегчается проведение психокорректирующей и социально-трудовой реабилитационной терапии.

***Гистриноформный (истероформный) синдром.*** В этом случае могут быть использованы для лечения производные фенотиазина: перициазин (неулептил), трифлюоперазин (трифтазин), небольшие дозы галоперидола, клозапин (азалептин). При экспрессивных типах реагирования допустимо (на короткий срок, чтобы не сформировать зависимость) назначение транквилизаторов седативного действия (реланиум, феназепам, алпразолам).

***Импульсивно-диссоциальный (эпилептиформный) синдром.*** При состояниях злобности, агрессивности применяются нейролептики (тизерцин, галоперидол), а также финлепсин. При выраженных отклонениях поведения успешно используются «корректоры поведения» — проперициазин (неулептил), тиоридазин (сонапакс).

***Аутистический синдром.*** При преобладании психастеноподобных расстройств назначают нейролептики в небольших дозах, в сочетании с общеукрепляющими и ноотропными средствами, транквилизаторами.

Преобладание в клинической картине заболевания явлений **метафизической интоксикации**, сверхценных образований требует применения нейролептиков с общим антипсихотическим действием и элективным положительным влиянием на идеаторные построения — трифлуоперазин (трифтазин), перфеназин (этаперазин), флупентиксол (флуанксол), галоперидол — или атипичных антипсихотиков: рисперидон (рисполепт), палиперидон (инвега), кветиапин (сероквель), аripипразол (абилифай), аzenапин (сафрис).

Как правило, в терапию данных состояний включаются и антидепрессанты, при этом врач сталкивается с определенными трудностями, связанными, прежде всего, с психобиологическими особенностями юношеского контингента больных, в частности — с недостаточной зрелостью у них морфофункциональных систем организма, а также с более высоким суицидальным риском по сравнению с больными зрелого возраста. Это обуславливает следующее:

1) большую частоту развития побочных эффектов при применении трициклических антидепрессантов;

2) опасность применения трициклических антидепрессантов в связи с их выраженной токсичностью при передозировке в случае совершения больными с их помощью суицидальных попыток, что особенно часто имеет место у этих пациентов;

3) большую опасность активизации у больных абстрактных пессимистических размышлений и суицидальных мыслей при применении большинства серотонинергических антидепрессантов, что, по-видимому, связано с проявлениями их побочных эффектов (тревоги), возникающей в первые две недели лечения.

В связи с указанными особыми обстоятельствами, наиболее предпочтительным является начало лечения с парентерального применения трициклических антидепрессантов, не обладающих при этом способе введения суицидальным риском, и лишь затем их постепенное уменьшение до минимальных доз с одновременным избирательным осторожным присоединением серотонинергического антидепрессанта флувоксамина (феварина).

При **простых или бедных симптомами проявлениях** шизотипических расстройств (дисмотивационном или антимотивационном вариантах) рекомендуются активирующие нейролептики нового поколения в сочетании с активирующими антидепрессантами:

а) антидепрессанты с достаточной выраженностью — флуоксетин (прозак) — или преобладанием в их спектре стимулирующего действия (обратимые ингибиторы моноаминоксидазы типа А — пирлиндол (пиразидол), маклобемид (аурорикс), либо с минимальными седативными свойствами: тианептин (коаксил), циталопрам (ципрамил), эсциталопрам (ципралекс), сертралин (асентра);

б) малые дозы некоторых нейролептиков со стимулирующим действием — флупентиксол (флуанксол), флуфеназин (модитен), трифлуоперазин (трифтазин).

**Терапия когнитивных дименсиональных расстройств.** Точками приложения фармакотерапии для непсихотических нарушений шизофренического спектра является прогрессивность болезненного процесса, а также нарушения когнитивного круга.

К настоящему времени накопилось достаточно доказательств того, что традиционные антипсихотики не оказывают положительного влияния на когнитивный дефицит у больных с расстройствами шизофренического спектра (Аведисова А. С., Вериги Н. Н., 2001; Van Hoof J. [et al.], 1998; Kasper S., Resinger E., 2003). В то же время известно, что при шизотипических расстройствах характерными являются именно проявления когнитивного дефицита, хотя они сравнительно редко достигают выраженности, свойственной прогрессивным формам заболевания, а чаще ограничиваются так называемыми умеренными когнитивными расстройствами.

Учитывая важность когнитивного дефицита как фактора, лимитирующего реабилитацию и социальное функционирование пациентов, имеющиеся данные о том, что АВПГ могут улучшать когнитивные функции, вызвали понятный интерес у клиницистов. Было обнаружено, что пациенты, принимающие антипсихотические средства нового поколения, показывают лучшие результаты при исследовании нейрокогнитивных функций, чем пациенты, принимающие антипсихотики первичной генерации (Jones P. W., Buckley P. F., 2006; Keefe R. S. [et al.], 2007). Но понятны и возражения ряда исследователей, которые считают, что принципиальных различий во влиянии на когнитивные нарушения у двух поколений антипсихотиков нет (Davidson M., Galderisi S., Weiser M. [et al.], 2009; Hill S. K., Bishop J. R., Palumbo D., Sweeney J. A., 2010), а более низкие показатели, регистрируемые при приеме АВПГ, связывают с использованием пациентами в качестве коррекции экстрапирамидной симптоматики антихолинергических препаратов (Tandon R., Nasrallah H. A. [et al.], 2010).

На фоне этой дискуссии интерес представляют данные, касающиеся оланзапина (зипрексы), полученные на основании не только клинических и психометрических, но и инструментальных методов. При применении оланзапина (зипрексы) выделяют такие дополнительные преимущества как улучшение когнитивных функций, более надежная профилактика рецидивов, а также уменьшение потери объема серого вещества, что является основанием для рекомендаций использования этого препарата у больных с первым приступом психоза (Sanger T., Lieberman J., Tohen M. [et al.], 1999). По данным обзоров, проведенных в последние годы, установлено, что оланзапин (зипрекса) может быть рекомендован для длительного поддерживающего лечения. При его использовании регистрируется низкий уровень эксацербаций и госпитализаций, а также существенное улучшение

социального функционирования (Lieberman J., Stroup T., McEvoy J. [et al.], 2005; Jayaram M., Hosalli P., Stroup S., 2006; Lee C., Wu K., HABIL H. [et al.], 2006; Leucht S., Komossa K., Rummel-Kluge C. [et al.], 2009).

Данные об особенностях воздействия на когнитивные нарушения различных представителей АВГ были получены в исследовании М. Г. Янушко (2008), в котором отмечено: закономерности улучшения когнитивного функционирования носят схожий характер вне зависимости от номера приступа и скорее обусловлены фактором терапии, т. е. зависят от применяемого антипсихотика.

Оказалось, что при первом типе когнитивного дефицита (нарушение функции внимания) целесообразно использование оланзапина (зипрексы) (скорее всего потому, что он более сбалансирован). При применении оланзапина (зипрексы) коррекция нарушений когнитивного спектра происходила достаточно равномерно, но несколько более отставлено по сравнению с другими антипсихотиками второго поколения. При этом необходимо отметить, что к окончанию срока исследования показатели выполнения тестов больными, принимающими оланзапин (зипрексу), были сопоставимы с таковыми в других терапевтических группах, что может быть частично объяснено седативными эффектами препарата в первые месяцы терапии.

При преобладании когнитивных расстройств второго типа (нарушение исполнительской функции и рабочей памяти) можно рекомендовать применение рисперидона (рисполепта) и его пролонгированной формы — рисполепта Конста, которые продемонстрировали равную эффективность в отношении коррекции этих когнитивных нарушений и превосходили кветиапин (сероквель) и оланзапин (зипрексу) в скорости редукции нарушений исполнительской функции и вербальной ассоциативной продуктивности. Это связано, по всей вероятности, с обнаруженным преимуществом данных препаратов в динамике редукции негативных нарушений. О. Г. Ильина (2006) показала, что использование рисполепта Конста оказывается эффективным при нарушении функции внимания (первый тип когнитивных расстройств) и — хотя и нестойко — при нарушении исполнительских функций, а также функций кратковременной и долговременной зрительной памяти (второй тип когнитивных расстройств). При преобладании когнитивных нарушений третьего типа (нарушение зрительной и слухоречевой памяти) целесообразно использование кветиапина (сероквеля). Преимущество кветиапина (сероквеля) в коррекции компонентов когнитивного дефицита перед другими антипсихотиками второго поколения описывается и другими авторами (Колесникова А. В., Тарасевич Л. А., 2006; Purdon S. E. [et al.], 2000). По всей вероятности, данные особенности действия кветиапина (сероквеля) связаны с его рецепторным профилем. S. Karur [et al.] (1999) недавно установили, что высокая степень связывания с D2-рецепторами существует непродолжительное время вскоре после приема таблетки кветиапина

(сероквелю), но затем препарат перестает связываться с D2-рецепторами. Кроме того, кветиапину (сероквелю) присущ 5HT<sub>2</sub> антагонизм, который некоторые авторы связывают с улучшением параметров когнитивного функционирования (Kasper S., Resinger E., 2003).

Дискуссии о том, какая группа препаратов предпочтительнее, продолжаются. В настоящее время ведется активное изучение препаратов, способных воздействовать на патогенетические звенья когнитивного дефицита, среди них внимание исследователей привлекает бупропион, являющийся обратимым ингибитором холинэстеразы, и донепезил-селективный ингибитор обратного нейронального захвата катехоламинов (Keefe R. S. [et al.], 2007). Вновь обсуждается роль галантамина (Buchanan R. W., Conley R. R., 2008), о котором как корректоре дефицитарных и когнитивных нарушений говорил еще Р. Я. Вовин (1986а). По мнению некоторых авторов (Keefe R. S. [et al.], 2007), если вышеуказанные разработки окажутся эффективными, то поддерживающая терапия пациентов, страдающих шизофренией, будет включать в себя антипсихотический и когнитивно-восстанавливающий компоненты, что актуально и для пациентов с непсихотическими аутохтонными расстройствами. Не следует также забывать об использовании при когнитивном дефиците специально организованных психотерапевтических занятий — когнитивной тренировки.

В рамках шизотипических расстройств часто встречаются *нарушения депрессивного домена*. Их выраженность может варьировать от субсиндромальных депрессивных проявлений, в структуре которых лишь в некоторых случаях можно отметить черты витальности, до очерченных депрессивных симптомов, приближающихся по выраженности к аффективному расстройству.

Существует точка зрения, что при лечении данной категории больных, у которых в структуре психопатологических переживаний на определенном этапе заболевания аффективная составляющая оказывается приоритетной, предпочтительнее назначать атипичные нейролептики, которые, в отличие от традиционных, обладают антидепрессивной активностью (Мосолов С. Н., 1996; Мазо Г. Э., 2009; Tollefson G. D., Andersen S. W., Tran P. V., 1999). Это, вероятно, связано с блокадой серотониновых 2A-рецепторов, усиливающей высвобождение дофамина и норадреналина в корковых зонах (Marek G. [et al.], 2003). Отсюда следует ограничение в использовании в этих случаях «больших» нейролептиков, которым нередко приписывают «депрессивогенный» эффект.

Вопрос о целесообразности назначения антидепрессантов пациентам с заболеваниями шизофренического спектра не имеет однозначного ответа. Большинство рекомендаций, которые предназначены для ведения пациентов с шизофренией, предполагают возможность назначения антидепрессантов при развитии депрессии, хотя и отмечают, что такой подход не может рассматриваться в качестве терапии первого выбора (APA — American



Psychiatric Association. Practice Guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2004; NICE— National Institute for Clinical Excellence, 2008; Мазо Г. Э., Бубнова Ю. С., 2013). С учетом того, что в группе пациентов с непсихотическими аутохтонными расстройствами шизофренического спектра представленность таких позитивных нарушений, как бред, галлюцинации незначительна, имеется более широкая возможность присоединения к антипсихотикам антидепрессантов. Выбор антидепрессанта проводится на основании клинической структуры депрессии. Приоритетным является назначение СИОЗС и СИОЗСН, что связано с безопасностью их применения.

В клинике непсихотических заболеваний шизофренического спектра также нередко присутствуют нарушения биполярного домена, проявляющиеся в виде «скрытой» циркулярности, фазности, явлений гипомании, которые часто поддерживают, «питают» гетерономную психопатологическую симптоматику и приводят к появлению своеобразных, резистентных к терапии, редуцированных и постоянно ундулирующих симптомокомплексов. Это делает оправданным присоединение к терапии различных нормотимических препаратов. При выборе нормотимических препаратов используются те же принципы, что и при терапии биполярных подпороговых расстройств (Мосолов С. Н., Аксенова И. О., Скорик А. И., Дигилов А. Г., 1991).

Таким образом, в целом отсутствие убедительных данных о преимущественном влиянии на продуктивную симптоматику какого-либо из нейролептиков первого и/или второго поколения, а также выводы, полученные при сравнении эффективности купирования современными антипсихотиками когнитивных и негативных нарушений, позволяют с известной осторожностью говорить об их избирательном влиянии, так как эти результаты были получены на малых выборках пациентов. Проведенные же мета-анализы, с учетом двойных слепых контролируемых исследований, показывают сравнимую эффективность АПГ и АВГ.

Не случайно складывается представление, что при лечении шизофрении все современные антипсихотические препараты имеют больше сходства, чем различий, оказываясь примерно одинаково эффективными при глобальной оценке и различаясь, в основном, по вызываемым побочным эффектам. В частности — они дифференцируются по критерию соотношения эффективности и переносимости, не являясь, таким образом, ни строго специфичными, ни идеальными (Мосолов С. Н., Капилетти С. Г., Цукарзи Э. Э., 2012; Davis J., Chen N., Glick I., 2003; Marinis T., Saleem P., Glue P., 2007). Именно это определяет тенденцию, которая четко контурируется в последние годы — выбор антипсихотика с опорой, прежде всего, на спектр побочных эффектов (NICE — National Institute for Clinical Excellence, 2008; Edlinger M., Hofer A., Rettenbacher M. [et al.], 2009). Необходимо отметить, что различия в побочных эффектах антипсихотических препаратов хорошо изучены и имеют доказательную

базу. Этот метод может быть применен и в группе пациентов с непсихотическими расстройствами шизофренического типа, так как, что уже обсуждалось выше, эта группа пациентов весьма чувствительна к развитию нежелательных явлений фармакотерапии. Это обстоятельство может оказывать существенное влияние на терапевтический процесс. Такой подход имеет дополнительное преимущество — тщательный анализ соматического состояния пациента позволяет выделить группу риска по развитию тех или иных побочных эффектов (табл. 1).

Таблица 1

**Выделение пациентов, входящих в группы риска по развитию побочных эффектов при использовании антипсихотиков**

Побочные эффекты	Пациенты, входящие в группу риска
Экстрапирамидный синдром (ЭПС)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Данные анамнеза о развитии ЭПС при использовании антипсихотиков</li> <li>• Признаки резидуальной органической недостаточности</li> </ul>
Ожирение	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Предрасположенность к диабету (наличие диабета у родственников и др.)</li> <li>• Нейрогормональные и нейропептидные изменения (гиперпролактинемия, гиперкортизолемиа, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность и др.)</li> <li>• Гипотиреоз</li> <li>• Женский пол</li> <li>• Молодой возраст</li> <li>• Низкий вес до начала терапии</li> <li>• Инертность, негативные симптомы</li> <li>• Снижение физической активности</li> <li>• Повышение аппетита</li> <li>• Вкусовые предпочтения (питание с преобладанием жирной пищи)</li> </ul>
Гиперпролактинемия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пролактинома</li> <li>• Пациенты с историей гиперпролактинемии при приеме антипсихотиков</li> <li>• Пациенты с диагностированным раком молочной железы</li> <li>• Пациентки с мастопатией и циклическими болями в молочной железе</li> <li>• Женщины с нарушением менструального цикла, дисфункциональными маточными кровотечениями, с проблемами с фертильностью и вынашиванием, тяжело протекающим климаксом</li> <li>• Пациенты с ожирением</li> <li>• Мужчины с гинекомастией, эректильной дисфункцией, снижением полового влечения, уменьшением роста волос</li> <li>• Пациенты с гипофункцией щитовидной железы</li> <li>• Пациенты со снижением минеральной плотности костной ткани.</li> </ul>

Современные антипсихотики существенно различаются по выраженности побочных эффектов, что обусловлено их фармакодинамическими характеристиками. Сравнения побочных эффектов проводятся как в прямых сравнительных исследованиях, так и в switch-исследованиях. Возможно, последние являются более точными, так как оценивают вероятность редукции или нарастания побочных эффектов, а, следовательно, и потенциальные риски при применении тех или иных препаратов. В таблице 2 представлены данные switch-исследований, на которые можно ориентироваться при выборе антипсихотика для

сравнительной оценки риска развития определенного побочного эффекта. Эти данные полезно использовать также при необходимости замены антипсихотической терапии.

Таблица 2

**Сравнительная оценка рисков развития побочных эффектов при выборе или замене антипсихотика.**

До переключения	После переключения							
	АПГ	ОЛЗ	РИСП	КВЕТ	АРИП	СЕРТ	ЗИПР	
АПГ		↑↑Вес ↓↓ЭПС ↓Пролактин	↑Вес ↓ЭПС	↑Вес ↓↓ЭПС ↓↓Пролактин	↑Вес ↓ЭПС ↓Пролактин	↑Вес ↓ЭПС ↓Пролактин ↓Седация	↓Вес ↓Седация ↓ЭПС ↓Пролактин	
ОЛЗ	↓↓Вес ↑↑ЭПС ↑Пролактин		↓Вес ↓Седация ↑Пролактин	↓Вес ↓ЭПС ↓Пролактин	↓Вес ↓Седация ↓Пролактин	↓Вес ↓Седация ↓ЭПС ↓Пролактин	↓↓Вес ↓↓Седация ↓↓Пролактин	
РИСП	↓Вес ↑ЭПС	↑↑Вес ↑Седация ↓Пролактин		↓↓ЭПС ↓↓Пролактин	↓Вес ↓Седация ↓Пролактин	↓ЭПС ↓Пролактин	↓Вес ↓Пролактин	
КВЕТ	↓Вес ↑↑ЭПС ↑↑Пролактин	↑Вес ↑ЭПС ↑Пролактин	↑↑ЭПС ↑↑Пролактин		↓Вес ↓Седация	↓Седация	↓Седация	
АРИП	↑↑ЭПС ↑Седация ↑↑Пролактин	↑↑Вес ↑Седация ↑Пролактин	↑↑ЭПС ↑↑Пролактин	↑Вес ↑Седация		↓ЭПС	Нет данных	
СЕРТ	↓Вес ↑↑ЭПС ↑↑Седация ↑↑Пролактин	↑Вес ↑ЭПС ↑Седация ↑Пролактин	↑↑ЭПС ↑↑Пролактин	↑Седация	↑ЭПС		↓Вес	
ЗИПР	↑Вес ↑↑ЭПС ↑↑Седация ↑↑Пролактин	↑↑Вес	↑↑ЭПС ↑↑Пролактин	↑Вес ↑↑Седация	Нет данных	↑Вес		

Адаптировано: Weiden P. J., Buckley P.F. [et al.], 2007; Zimmermann U. [et al.], 2003; Weiden P. J., 2006; Weber M., Gutierrez A. M. [et al.], 2009.

АПГ — антипсихотики первой генерации; ОЛЗ — оланзапин; РИСП — рисперидон; КВЕТ — кветиапин; АРИП — арипипразол; СЕРТ — сертиндол; ЗИПР — зиспрасидон.

↑ — имеется риск повышения; ↑↑ — значительный риск повышения; ↓ — имеется тенденция к снижению; ↓↓ — значительная вероятность снижения.

Анализ таблицы показывает, что в случае преобладания у пациентов заторможенности и негативной симптоматики для предотвращения седативного эффекта препаратами выбора могут быть зипрасидон и рисперидон, а также сертиндол. У пациентов, входящих в группу риска по развитию синдрома гиперпролактинемии, целесообразно назначение арипипразола (абилифая), зипрасидона (зелдокса) и кветиапина (сероквеля). Назначение рисперидона (рисполепта) в этой группе пациентов нецелесообразно. При высоком риске развития нейролептического ожирения не рекомендуется назначение оланзапина (зипрексы).

При выборе конкретного антипсихотика можно использовать метод, который в англоязычной литературе называется «совместное принятие решения» (shared decision making — SDM). Его суть заключается в том, что врач предлагает пациенту для терапии несколько препаратов, подробно обсуждая преимущества и недостатки каждого. Особое внимание уделяется возможным побочным эффектам каждого из предложенных лекарств. Таким образом, пациент участвует в выборе лечения, понимает его цели и осведомлен о возможных побочных эффектах, что определяет более лояльное отношение при их развитии (Hamann J. [et al.], 2007; Edlinger M., Hofer A., Rettenbacher M. [et al.], 2009). Метод совместного принятия решения целесообразен для использования у пациентов с непсихотическими аутохтонными расстройствами. Отсутствие грубых нарушений психотического уровня и выраженного дефекта делает больного доступным для продуктивного обсуждения. Такой подход позволяет пациенту стать равноправным участником фармакотерапевтического процесса, что способствует развитию навыков партнерского сотрудничества.

### Глава 3.

## Подходы к терапии психопатологических нарушений невротического домена

Психопатологические нарушения невротиического домена широко представлены в клинической структуре непсихотических аутохтонных нарушений. И если в большинстве случаев при манифестных аутохтонных нарушениях им отводится роль дополнительных, коморбидных симптомов, то при подпороговых состояниях они нередко занимают существенное положение в клинической картине и зачастую определяют терапевтическую доступность.

В последние годы четко обозначилась тенденция к классификационной разработке спектров заболеваний, имеющих не только общее феноменологическое сходство, но и возможные патогенетические особенности. Данный подход используется для придания акцента родству как психопатологических образований психотических и подпороговых вариантов, так и отдельных симптомов, синдромов, поведенческих признаков и личностных особенностей, объединенных в единый спектр (Hudson J., Pope Y., 1994; Angst J., 1997). Это дает возможность проанализировать внутреннюю логику развития заболевания, имеет практическое значение в разработке тактических терапевтических подходов, поскольку психопатологическое окружение (шизотипического, депрессивного или биполярного круга) оказывает существенное влияние как на клинические характеристики невротиических проявлений, так и на эффективность терапии.

При непсихотических аутохтонных психических нарушениях проявления невротиического домена не только определяют клиническое многообразие, но в ряде случаев могут служить и ориентирами для рационального использования психотропных препаратов.

Это в первую очередь относится к случаям, когда невротиическая симптоматика присутствует при подпороговых депрессивных состояниях. Опубликованы и сравнительные исследования эффективности различных антидепрессантов при депрессии с коморбидными нарушениями. Препараты, которые признаны наиболее целесообразными для назначения и одобрены FDA (Food and Drug Administration) приведены в таблице 4.

**Эффективность антидепрессантов при коморбидных депрессии заболеваниях**

(адаптировано: Simon G. E., 2002)

<b>Коморбидные расстройства</b>	<b>Антидепрессант</b>
<b>Паническое расстройство</b>	Пароксетин Сертралин
<b>Генерализованное тревожное расстройство</b>	Пароксетин Венлафаксин
<b>Обсессивно-компульсивное расстройство</b>	Кломипрамин Флуоксетин Флувоксамин Сертралин
<b>Социальная фобия</b>	Пароксетин
<b>Булимия</b>	Флуоксетин
<b>Предменструальное дисфорическое расстройство</b>	Флуоксетин
<b>Постстрессовое расстройство</b>	Сертралин
<b>Алгические нарушения</b>	Дулоксетин

Именно на эти данные можно ориентироваться при выборе антидепрессантов у пациентов с субдепрессивными проявлениями, сочетающимися с нарушениями невротического домена. При этом необходимо учитывать, что для купирования симптомов невротического регистра необходима более длительная терапия (до 12 недель). Из этого следует, что вопрос об эффективности и смене терапии должен решаться на более поздних сроках. Необходимо учитывать, что антидепрессанты в этом случае используются в более высоких дозах (в рамках, разрешенных к применению).

В случаях, когда базовая структура состояния включает черты биполярности, применение антидепрессантов должно сочетаться с препаратами нормотимического ряда. В этом случае длительность применения антидепрессанта определяется редукцией невротических нарушений и тенденцией к инверсии аффекта.

При регистрации симптомов невротического домена, как правило, решается вопрос о целесообразности присоединения антидепрессантов, которые оказывают влияние на соответствующую симптоматику. Важно отметить, что терапевтические дозы препаратов СИОЗС близки к максимальным и, в среднем, выше, чем при лечении депрессий. Для флувоксамина (феварина) они составляют 150—300 мг/сут, флуоксетина (прозака) — 40—80 мг/сут, сертралина (асентры) — 150—250 мг/сут, пароксетина (паксила) — 40—60 мг/сут, циталопрама (ципрамила) — 40—60 мг/сут, эсциталопрама (ципралекса) — 10—20 мг/сут (Jefferson J. W. [et al.], 1996; March J. S. [et al.], 1997; Zohar J. [et al.], 2002).

Бензодиазепиновые транквилизаторы по-прежнему остаются востребованными клинической практикой, несмотря на доказанную эффективность СИОЗС при лечении больных с тревожно-фобическими расстройствами. При этом, как подчеркивает А. С. Аведисова (2006),

противопоставление бензодиазепиновых транквилизаторов и антидепрессивных препаратов при лечении тревожно-фобических расстройств вряд ли является конструктивным. Можно считать оправданным, что транквилизаторы (клоназепам, феназепам, лоразепам, альпрозолам и др.), оказывая симптоматический (анксиолитический) эффект, применяются в первые две-три недели лечения для редукции панических приступов и тревожно-ажитированных состояний, а также для коррекции диссомнических расстройств. В качестве анксиолитического средства в последнее время стал использоваться препарат прегабалин (лирика), обладающий также противосудорожным и анальгетическим эффектами.

Комплексная терапия этих состояний также включает и метаболотропные препараты: кортексин, мексидол (метилэтилгидроксипиридин), пирацетам (ноотропил), никотиновая ГАМК (пикамилон), глутаминовая кислота, холинальфоцерат (глиатилин), гомопантагенат (пантогам), салбутиамин (энерион). Показано также внутривенное введение церебролизина.

## Глава 4.

### Подходы к терапии психопатологических нарушений личностного домена

Вопросы терапии личностных нарушений в течение многих лет в основном обсуждались с позиции психодинамической психиатрии. С начала 80-х годов прошлого столетия акцент в изучении личностных расстройств сместился к анализу взаимосвязи с другими психическими нарушениями (Akiskal T., 1981) и рассмотрения их как составной части общего психопатологического пространства (Silk K. R., 1994). Это определило интерес к исследованиям, направленным на оценку влияния нейробиологических факторов в развитии личностных нарушений.

В настоящее время получены данные, свидетельствующие о задействованности нейромедиаторных механизмов в развитии личностных расстройств в популяции пациентов, не страдающих аутохтонными расстройствами. Обнаружена связь между нарушениями в серотониновой трансмиссии и импульсивным агрессивным поведением (Siever L. J., Buchsbaum M. S., New A. S. [et al.], 1999; Soloff P. H., Meltzer C. C., Greer P. J. [et al.], 2000), нейротизмом (Tauscher J., Bagby R. M., Javanmard M. [et al.], 2001). Нарушения в дофаминовой трансмиссии ассоциируются с такими симптомами, как подозрительность, идеи отношения; эти результаты получены при сравнительном анализе здоровых и пациентов с шизотипическим расстройством личности (Siever L. J., Amin F., Coccaro E. F. [et al.], 1993).

Эти данные сделали правомочной постановку вопроса: могут ли психофармакологические препараты быть рекомендованы для лечения личностных расстройств? Анализ представленных в этом направлении исследований проведен в обзоре В. Knutson, А. Heinz (2004). Авторы отмечают, что большинство работ нельзя считать репрезентативными с точки зрения доказательной медицины, так как анализируются только малые выборки. При этом в качестве определенной тенденции можно расценивать эффективность СИОЗС в отношении раздражительности и враждебности. Противоречивые данные получены и по антипсихотикам. Их эффективность в большей степени проявлялась в отношении пациентов с шизотипическим расстройством, но они не оказывали терапевтического эффекта при личностных нарушениях. Определенный эффект был получен при использовании карбоната лития у пациентов с антисоциальными личностными нарушениями.

Но стоит задаться вопросом: диктует ли наличие преморбидно существовавших у пациента личностных расстройств, продолжающих иметь место (как некий характерологический фон) в структуре развившегося непсихотического аутохтонного расстройства, необходимость модификации терапевтической тактики? В доступной нам литературе мы не нашли ответа на обязательность применения дополнительных фармакологических препаратов в этом случае. На основании нашего опыта можно говорить о



симптоматических ориентирах. Например, в случаях выраженной раздражительности, агрессии мы применяем антипсихотики седативного действия. При аффективной неустойчивости — препараты нормотимического ряда. В ситуации, когда клинически значимыми оказываются присущие пациенту тревожные переживания — анксиолитики. Но эти подходы базируются только на клинических впечатлениях и требуют дальнейшей верификации в соответствии с принципами доказательной медицины. Вместе с тем, обязательным условием при ведении этой когорты пациентов мы считаем комплексный подход с применением фармакотерапевтических и психотерапевтических тактик.

\*\*\*\*\*

Таким образом, в комплексе лечебно-восстановительных мероприятий при терапии больных с непсихотическими аутохтонными психическими расстройствами шизофренического спектра существенное место, наряду с мобилизацией ресурсов личности, то есть психотерапии, и работе с ближайшим окружением пациентов (Воронкова В.Б., Попов Ю.В.Ю 2014), принадлежит дифференцированному использованию психофармакотерапии.

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Задания для самопроверки – психофармакотерапия:

- 1) Пространство непсихотических аутохтонных нарушений включает для таргетной терапии все нижеуказанные домены, кроме:
  - А) Социального;
  - Б) Эндогенного;
  - В) Личностного;
  - Г) Невротического.
  
- 2) При наличии нарушений пищевого поведения по типу анорексии в рамках расстройств шизофренического спектра целесообразно назначение:
  - А) Галоперидола;
  - Б) Трифтазина;
  - В) Клопиксола;
  - Г) Оланзапина.
  
- 3) Основными принципами терапии, направленной на минимизацию негативных проявлений шизотипических расстройств, является:
  - А) Индивидуальный подход к выбору терапевтической тактики;
  - Б) Длительность и этапность терапии;
  - В) Комплексность лечения;
  - Г) Все варианты верны.
  
- 4) При простых или бедных симптомами проявлениях шизотипических расстройств (дисмотивационном или антимотивационном вариантах) рекомендуются активирующие нейролептики нового поколения в сочетании с:
  - А) Нормотимиками;
  - Б) Коротким курсом транквилизаторов;
  - В) Антидепрессантами стимулирующего действия;
  - Г) Метаболической терапией.
  
- 5) Факторами риска развития ожирения при терапии антипсихотиками является все, кроме:
  - А) Молодого возраста;
  - Б) Низкого веса до терапии;
  - В) Гипертиреоза;
  - Г) Женского пола.
  
- 6) Пациентки с мастопатией и циклическими болями в молочной железе на фоне приема антипсихотиков имеют повышенный риск развития:
  - А) Экстрапирамидных нарушений;

- Б) Гиперпролактинемии;
  - В) Мании;
  - Г) Тревожных приступов.
- 7) При возникновении у гебоидных больных субдепрессивных состояний с дисфорическим оттенком лучший терапевтический эффект достигается в результате применения:
- А) Солей лития;
  - Б) Амитриптилина;
  - В) Агомелатина;
  - Г) Мелипрамина.
- 8) У пациентов, входящих в группу риска по развитию синдрома гиперпролактинемии, нецелесообразно назначение:
- А) Зелдокса;
  - Б) Сероквеля;
  - В) Абилифая;
  - Г) Рисполепта.
- 9) Использование кветиапина (сероквеля) целесообразно при преобладании когнитивных нарушений:
- А) Первого типа;
  - Б) Второго типа;
  - В) Третьего типа;
  - Г) Ни для одного из вышеуказанных.
- 10) При преобладании псевдоастенической симптоматики препаратом выбора может быть:
- А) Сертиндол;
  - Б) Галоперидол;
  - В) Трифтазин;
  - Г) Аминазин.

Ответы: 1-А; 2-Г; 3-Г; 4-В; 5-В; 6-Б; 7-В; 8-Г; 9-В; 10-А

## БИБЛИОГРАФИЯ

Вандыш М. В. Клиника и лечение неврозоподобного синдрома в структуре шизотипического расстройства : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2008. — 24 с.

Ильина Н. А. Шизофренические реакции (аспекты типологии, предикции, клиники, терапии) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006. — 31 с.

Колесникова А. В., Тарасевич Л. А. Влияние приема кветиапина на когнитивные функции социально опасных больных параноидной шизофренией // Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П. Б. Ганнушкина. — 2006. — № 4. — С. 27—31.

Коцюбинский А.П. Аутохтонные непсихотические расстройства / под ред. А.П.Коцюбинского – СПб: СпецЛит, 2015 – 495 с.

Мосолов С. Н. Основы психофармакотерапии. — М. : Восток, 1996. — 288 с.

Мосолов С. Н. Капилетти С. Г., Цукарзи Э. Э. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина — клинической практике) / под ред. С. Н. Мосолова. — М. : Социально-политическая мысль, 2012. — С. 11—60.

Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. — 2014. - № 1. – С. 27-36.

Нуллер Ю. Л. Депрессия и деперсонализация. — Л. : Медицина, 1981. — 207 с.

Шмуклер А.Б. Депрессивная симптоматика и ее лечение у больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т.25. – № 2. – С. 101-105

**Александр Петрович Коцюбинский**

**Галина Элевна Мазо**

**ОСОБЕННОСТИ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ  
НЕПСИХОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО  
СПЕКТРА**

Учебное пособие

Редакционно-издательский отдел ФГБУ НИПНИ им. В.М.Бехтерева  
192019, г. Санкт-Петербург, ул.Бехтерева, д,3  
тел . 000  
факс ...  
E-mail ...

---

Подписано в печать ..... г.  
Формат ..... Бумага офсетная  
Печать ризограф. Гарнитура «Times». Печ.лист ...  
Тираж 100 экз. Заказ №

---

Отпечатано в .....  
192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3