

## **СТРАТЕГИИ ПРИ ИЗБОР НА МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ, БОЛЕДУВАЩИ ОТ ШИЗОФРЕНИЯ**

### **КОНСЕНСУС ПРИЕТ НА КОНФЕРЕНЦИЯТА НА БПА гр. Варна, 5-7.10.2001**

Шизофренията е заболяване с все още неясна етиология, което има често хронично рецидивиращо протичане. Засяга 1% от населението, без съществена разлика между половете.

Поради високия риск от социална дезадаптация (инвалидизация, авто- и хетероагресия), произтичаща от дезорганизиращата личността същност на болестните прояви, шизофренията се нужда е от сложна система от обгрижване, надхвърляща медицинските възможности.

Истинско лечение на шизофренията може да се осъществява само от системи, включващи медицински, рехабилитационни и психосоциални програми с участието на различни ведомства, но с преки ангажименти на общините.

Основният принцип е лечение в общността. Изоляцията на тези хора, за които проблем е самоизолацията по болестни причини е толкова вредна, колкото и самите функционални мозъчни промени, причиняващи психичната болест.

За терапевтично резистентни могат да се приемат случаите, при които са проведени 3 лечебни курса, всеки по 8 седмици, с различни медикаменти от различни групи при сигурност в оптималността на дозировките. Диагнозата “терапевтична резистентност “ изисква лечение в екип.

ТР-Не е възможна промяна в режима на грижи

Личните лекари и лекарите извън психиатричната специалност не могат да започват лечение на шизофрени пациенти и не могат да променят принципно терапевтичните схеми.

Личните лекари са задължени за участват в обслужването на пациентите с шизофрения и рисково поведение в болестта (РПБ), като осигуряват ритмичността на наблюдението, определена от специалиста – психиатър.

Пациентите с рисково поведение в болестта (РПБ) подлежат на диспансеризация, като лекуващия психиатър е задължен да изпраща данни за пациента в районен информационен център.

**ПРЕПОРЪЧВА СЕ СЪЗДАВАНЕ НА РЕГИСТЪР** за болни с рисково поведение в болестта (РПБ)

Експертните мнения за медикаментозната терапия бяха променени в последните няколко години, докогато експертите все още смятаха конвенционалните невролептици за първа линия на лечението на шизофрения в много клинични ситуации. Сега специалистите все по-често разглеждат новите атипични невролептици като средство на първи избор при лечението на шизофрения.

**Конвенционалните невролептици /НЛ/ сега имат основно три индикации:**

- За стабилни пациенти , добре отговорили на терапията и без силни странични ефекти
- За пациенти с интрамускулна терапия, не съществуваща при атипичните медиаменти
- За остро справяне с агресия/ насилие при някои пациенти, както и при тези, нуждаещи се от депо-медикация

**ВЪВ ВСИЧКИ ДРУГИ СИТУАЦИИ новите атипични НЛ са ясно показани.**

**НАСОКИ 1. Начална терапия за остър епизод.**

За ПЪРВИ епизод на пациент с доминиращи позитивни симптоми	атип. НЛ
За ПЪРВИ епизод на пациент с позитивни и негативни симптоми	атип. НЛ
За пациент, който е имал непоносимост към конвенционалните невролептици	превключване на атип.НЛ
За пациент без комплайънс с орална медикация или с персистираща липса на съзнание за болест	превключване на депо НЛ

**НАСОКИ 2. Пациент с неадекватен отговор на начално лечение.**

Продължителността на периода на активно лечение ТРЯБВА ДА БЪДЕ 4-8 СЕДМИЦИ при пациент с малък или без терапевтичен отговор или 5-12 СЕДМИЦИ при пациент с частичен отговор. При възможност обслужването става в екип.

**АКО НЕАДЕКВАТНИЯ  
ОТГОВОР Е БИЛ**

**ЗА ПЕРСИСТИРАЩИ**

**ПОЗИТИВНИ СИМПТОМИ**

**НЕГАТИВНИ СИМПТОМИ**

НА конвенционален НЛ	ПРЕМИНАВАНЕ НА АТИПИЧЕН НЛ	ПРЕМИНАВАНЕ НА АТИПИЧЕН НЛ
НА атипичен НЛ	<i>ПОВИШВАНЕ</i> на дозата на предишния НЛ или <i>ПРЕМИНАВАНЕ</i> НА различен АТИПИЧЕН НЛ	ПРЕМИНАВАНЕ НА различен АТИПИЧЕН НЛ
На последователно лечение с конвенционален НЛ и атипичен НЛ	КЛОЗАПИН след два опита с друг НЛ, атипичен НЛ	ПРЕМИНАВАНЕ НА КЛОЗАПИН или друг АТИПИЧЕН НЛ
На множество предишни НЛ вкл. КЛОЗАПИН (персистиращо рефрактерна)	<b>НЕПРЕКЪСНАТОТО</b> лечение с: различни лекарствени комбинации вкл. и на АНл Комбинации на лекарствени и нелекарствени методи и Психосоциални интервенции	<b>НЕПРЕКЪСНАТОТО</b> лечение с: различни лекарствени комбинации вкл. и на АНл Комбинации на лекарствени и нелекарствени методи и Психосоциални интервенции

**НАСОКИ 3. Стратегии за намаляване на злоупотребата със субстанции и несътрудничество с медикаментозната терапия**

**3.А. При злоупотреба**

ОЦЕНЯВАНЕ	ФАРМАКОЛОГИЧНО ЗАКЛЮЧЕНИЕ	ПРОГРАМНО ЗАКЛЮЧЕНИЕ
Оценка за съществуваща злоупотреба за всеки пациент специално, когато има възвръщане на психотичната симптоматика	<b>В повечето ситуации да се поддържа терапевтичната дозировка в терапевтично ниво дори при употреба на алкохол и наркотици .</b> АТИПИЧНИТЕ НЛ се препоръчват Депо медикаменти могат да бъдат полезни, ако има несътрудничество с лечението	Пълно интегриране на лечението на злоупотребата със субстанции в стандартните програми за лечение на шизофрения

**3.Б.При несътрудничество с медикаментозната терапия  
Интервенции за подобряване на сътрудничеството**

<b>Фармакологични</b>	<b>Психосоциални</b>	<b>Програмни</b>
Избор на основен медикамент, с профил на странични ефекти, най-приемливи за пациента	<i>Фамилно обучение и поддръжка</i> <i>Индивидуално обучение и поддръжка</i>	<i>Съвместно лечение на злоупотребата</i>
В съображение влиза дългодействащ депо НЛ, особено ако пациентът няма съзнание за нуждата от медикация	<b>МОТИВАЦИОННИ СРЕЩИ !</b> (вкл.помагане на пациента да разбере, че достигането на личната цел изисква сътрудничество с лечението)	Подсигуряване на задължително лечение от съответните служби
Мониториране на симптоми и стр.ефекти	Провеждане на нови последователни интервенции, отчитайки нивото на клинично възстановяване и когнитивно увреждане	Подсигуряване на първичното лечение през различните терапевтични вариации (болнично, извънболнично, програми за настаняване)
<i>Мониториране на приема на медикаменти (директно наблюдение, седмични проверки на дозирането )</i>	Интервенции съобразени по време с предпочитанията на пациента и преценката за спешност	Подсигуряване на депо медикация в клиника
		Подсигуряване на интензивни допълнителни услуги (водене на случая, дневен стационар, диспансерно наблюдение при особени режими)
		Супервизирани услуги при настаняване

#### **НАСОКИ 4. Избор на медикация при специфични усложнени проблеми**

- Наличието на странични ефекти и усложнения е основен фактор при избора на НЛ.
- Новите атипични НЛ са предпочитани пред конвенционалните в повечето сравнения, както в общата терапия на шизофренията.
- Все още по-високият потенциал на конвенционалните НЛ получават по-висока оценка при овладяване на агресия (насилие и агитация) и възбуда отколкото в други клинични ситуации.
- Клозапинът е предпочитан при компулсивното пиене на вода.
- Седращите НЛ се използват при пациенти с безсъние могат да се добавят и други медикаменти с хипнотичен ефект.
- Въпреки че има разлики в оценките между атипични НЛ те не са статистически значими.

	Препоръчителна НЛ медикация	Препоръчителна добавъчна медикация
Агресия /насилие	КЛОЗАПИН или конв. НЛ с висок потенциал, евент. АТИПИЧЕН НЛ	ВАЛПРОАТ Бензодиазепини**
Ажитация / възбуда	БЕЗ ЯСНА ПОЗИЦИЯ при избора	ВАЛПРОАТ или Бензодиазепини***!! да се внимава за злоупотреба
Безсъние	Атипични и конвенционални НЛ с нисък потенциал се предпочитат	Бензодиазепини!!! или Тразодон
Дисфория	Атипичните НЛ са строго предпочитани пред конвенционалните	SSRI's Карбамазепин валпроати
Суицидно поведение	Атипичните НЛ са строго предпочитани пред конвенционалните	SSRI's в контекста на постпсихотичната депресия, литий и клозапин
Коморбидна злоупотреба със субстанции	Атипичните НЛ са строго предпочитани пред конвенционалните	
Когнитивни проблеми	Атипичните НЛ са строго предпочитани пред конвенционалните	
Компулсивно пиене на вода	КЛОЗАПИН*, атипични НЛ	

\*без първоначална терапия виж НАСОКИ 2

\*\*краткотрайна употреба на бензодиазепини за 1,2,3 се препоръчва дори при злоупотреба

**НАСОКИ 5. Избор на медикация, избягвайки нежелани страничните ефекти**

<b>СТРАНИЧЕН ЕФЕКТ</b>	<b>НАЙ- РЯДКО ПРИЧИНЯВАТ</b>	<b>НАЙ- ЧЕСТО ПРИЧИНЯВАТ</b>
<b>СЕДАЦИЯ</b>	<b>РИСПЕРИДОН КОНВ.НЛ с висока потентност СУЛПИРИД АМИСУЛПРИД</b>	<b>КОНВ. НЛ с ниска потентност КЛОЗАПИН</b>
<b>УВЕЛИЧАВАНЕ НА ТЕГЛО</b>	<b>РИСПЕРИДОН СУЛПИРИД АМИСУЛПРИД КВЕТИАПИН</b>	<b>КЛОЗАПИН ОЛАНЗАПИН</b>
<b>ЕПС СИМПТОМАТИКА</b>	<b>КЛОЗАПИН КВЕТИАПИН ОЛАНЗАПИН СУЛПИРИД АМИСУЛПРИД РИСПЕРИДОН</b>	<b>КОНВЕНЦИОНАЛНИ НЛ с висока и средна потентност</b>
<b>НАМАЛЕНА КОГНИЦИЯ</b>	<b>АТИПИЧНИ НЛ</b>	<b>КОНВ. НЛ с ниска потентност</b>
<b>АНТИХОЛИЕРГИЧНИ СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ</b>	<b>РИСПЕРИДОН КВЕТИАПИН</b>	<b>КОНВЕНЦИОНАЛНИ НЛ с ниска потентност КЛОЗАПИН</b>
<b>ХИПЕРПРОЛАКТИНЕМΙΑ</b>	<b>КЛОЗАПИН КВЕТИАПИН</b>	<b>СУЛПИРИД, АМИСУЛПРИД РИСПЕРИДОН</b>
<b>СЕКСУАЛНИ/ РЕПРОДУКТИВНИ СТР.ЕФЕКТИ</b>	<b>КВЕТИАПИН ОЛАНЗАПИН КЛОЗАПИН СУЛПИРИД АМИСУЛПРИД</b>	<b>КОНВЕНЦИОНАЛНИ НЛ</b>
<b>КАРДИОВАСКУЛАРНИ СТР.ЕФЕКТИ</b>	<b>РИСПЕРИДОН, ОЛАНЗАПИН, СУЛПИРИД АМИСУЛПРИД КОНВЕНЦИОНАЛНИ НЛ с висока потентност</b>	<b>КОНВЕНЦИОНАЛНИ НЛ с ниска потентност КВЕТИАПИН</b>
<b>КЪСНИ ДИСКИНЕЗИИ</b>	<b>КЛОЗАПИН КВЕТИАПИН ОЛАНЗАПИН СУЛПИРИД АМИСУЛПРИД</b>	<b>КОНВЕНЦИОНАЛНИ НЛ</b>
<b>НЕВРОЛЕПТИЧЕН МАЛИГНЕН С-М (НМС)</b>	<b>ОЛАНЗАПИН КЛОЗАПИН КВЕТИАПИН РИСПЕРИДОН СУЛПИРИД,АМИСУЛПРИД</b>	<b>КОНВЕНЦИОНАЛНИ НЛ</b>

## **НАСОКИ 6. Поддържаща фаза**

<b>ПРОБЛЕМ</b>	<b>ПРЕПОРЪКА</b>
Избор на поддържащ медикамент на НЛ	Избор на медикация, доза начин на приложение, които да провокират съпричастност и да намалят страничните ефекти
Времетраене на поддържащата терапия на НЛ	Най –малко 12-24 месеца за пациент с първи епизод, в ремисия след преминаване на острия епизод, след втори пристъп - 5 год Дълготрайно (доживотно), когато диагнозата шизофрения е установена чрез множество епизоди и/или с персистиращи симптоми, както и при изразено рисково поведение в болестта За намаляване на дозата се препоръчва постепенна редукция с интервал от 2-4 седмици за период от няколко месеца, отколкото рязко преминаване на прицелната по-ниска доза
Дозирание на поддържащата терапия на НЛ	Непрекъснатото лечение е препоръчително, прекъсване на лечение не се препоръчва, освен ако пациента отказва продължително поддържащо лечение. За препоръчителни поддържащи дози виж НАСОКИ 7
Използване на депо-форми	За пациенти, с несигурно приемане на орални форми, без съзнание за болест, или предпочитати депо-форми
Развитие на късни дискинезии (КД) от конвенц.НЛ	За средно изразени КД преминаване на атипичен НЛ За по-силно изразени КД преминаване на клозапин или атипичен НЛ
Терапия на постпсихотичната депресия на	<b><u>МЕДИЦИНСКИ СТРАТЕГИИ</u></b> Добавяне на SNRI's към конвенционалния НЛ При ефект продължаване на антидепресанта поне 6 месеца. Някои специалисти препоръчват по-дълго лечение при необходимост <b><u>ПСИХОСОЦИАЛНИ СТРАТЕГИИ</u></b> Обучение на пациента с акцент на това, че шизофренията не е “дефект” на мозъка Рехабилитация за доказване на възможността за функциониране и/или на работни умения Подкрепа от тип “равен с равен” или група за взаимопомощ <i>Отчитане на справянето със стреса, решаването на проблеми и поддържаща психотерапия за подпомагане на пациента да се справи с болестта и депресивните симптоми</i>
Мониторирание на следболничното развитие на	Рутинно оценяване за продроми на релапс и незабавно реагиране Мониторирание за и намаляване на стр.ефекти при всяка визита Мониторирание за КД поне на <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 4 мес.за конв.НЛ</li> <li>✓ 6 мес при атипичните НЛ</li> <li>✓ 9 мес за клозапин</li> </ul> Мониторирането на плазмата е често полезно при липса на сътрудничество с лечението или при подозирани фармакокинетични взаимодействия

**НАСОКИ 7. Съвети за назначаване на терапия**

Следващите схеми представляват обзор на резултатите на експертите за най-близките дози до тези отговарящи на наличните. В някои случаи има широко стандартно отклонение в отговорите, препоръчвайки известна гъвкавост за достигане на оптималната индивидуална доза за всеки пациент. Препоръчаните дози са за здрави зрели индивиди. Препоръчително е да се консултираме с стандартните фармакологични текстове за повече информация за препоръчаните дози и да се спазва крайна предпазливост специално при терапия на деца, възрастни и пациенти с усложнения.

**7А. Орални НЛ**

<i>Медикамент</i>	Остра фаза		Поддържаща фаза		
	Нач. доза мг/ден	Опт. прицелна доза мг/ден	Време седмици	Ср. поддърж. доза мг/ден	
		Първи епизод	Следващ епизод		
<i>С висок потенциал</i>					
Халоперидол	2-5	5-10	8-12	6-7	5-10
Флупентиксол	1-4	4-7	4-12	6-7	2-7
Тиопроперацин	5-10	10-60	10-60	6-7	10-20
Трифлуоперазин	5-10	10-30	10-30	6-7	10-15
Пенфлуридол		10-20	20 - 60	6-7	10-40
Пимозид	2-4	4-10	4-16	6-7	4-8
<i>Със среден потенциал</i>					
Хлорпромазин	25-150	300-600	400-800	6-7	200-600
Левомепрамазин	25-300	300 – 600	400-800	6-7	200-600
Цуклопентиксол	10- 25	100 – 300	300- 600		100-200
<i>С нисък потенциал</i>					
Тиоридазин	50-125	250-300	400-800	6-7	300-600
<i>Атипични НЛ</i>					
Оланзапин	5-10	10-15	15-20	6-7	5-10
+ и.м					
Кветиапин	50-100	300	300-600	6-7	300-400
Рисперидон (+ sol.)	1-2	4	6	6-7	4-6
Сулпирид	100	400-600	600-1200	6-7	300 – 400
Амисулприд	100	400-600	400-1200	6-7	300 – 400
Клозапин	25-50	300	400-800	12	100-400

**7Б. Депо НЛ**

Депо-халоперидол  
Депо-флуфеназин  
Депо-флуанксол  
Депо-клопиксол

25 - 150	1 мес.
8-120	10 дни до 4 седм.
10 - 120	10 дни до 4 седм
50 – 400	10 дни до 4 седм



## **НАСОКИ 8. Съвети как да превключваме на друг НЛ**

### **8А. Кога да превключваме и кога да не превключваме от Конвенционален НЛ**

	Първа линия	Втора линия
<b>Фактори, налагащи превключване от един НЛ на друг</b>	<p>Персистираща ЕПС неотговаряща на терапия с коректори</p> <p>Други притесняващи стр.ефекти</p> <p>Риск от късни дискинезии</p> <p>Персистиращи позитивни или негативни симптоми</p> <p>Релапс от прекъснато сътрудничество към терапията</p> <p>Стремеж към подобряване на нивото на функциониране</p> <p>Предпочитания на пациента и семейството</p> <p>Персистиращи когнитивни проблеми</p>	<p>Разтритоено разрушително поведение</p> <p>Персистираща ажитация</p> <p>Персистиращи симптоми на нарушено настроение</p>
<b>Фактори, не налагащи превключване от един НЛ на друг</b>	<p>Добро повлияване от настоящото лечение (добра ефикасност, малко странични ефекти)</p> <p>Пациент на депо медикамент, с история на релНЛ поради несътрудничество с лечението</p> <p>Пациент, при който обострянето на психотичните симптоми представлява неприемлив риск от опасност за себе си и другите</p> <p>Предпочитания на пациента и семейството за оставане на сегашната терапия</p>	<p>Невъзможност за получаване или заплащане на нов медикамент</p> <p>Неадекватно ниво на отговор по време на смяната</p> <p>Скорошно(последните 3-6 мес.) възстановяване от релНЛ</p> <p>Липса на соц.поддръжка за осигуряване на медицинска супервизия</p> <p>Едновременни жизнени стресори (преместване, смяна на програми)</p>

### 8А. Как да превключваме

Спиране на стария НЛ рязко и веднага започване на новия

Крос-титриране – намаляване дозата на първия НЛ като се увеличава дозата на новия

Наслагване с надставяне – не се намалява дозата на стария НЛ, докато новия не е в терапевтична доза

*Всеки метод има преимущества и недостатъци.*

*Първият е прост и намалява риска от грешки при медикацията и повишаване на нежеланите стр.ефекти.*

Предпочитанията са за втория и третия методи, заради намаления риск от релапс на симптомите на отдръпване.

**Превключването от клозапин трябва да става изключително постепенно.**

ПРОБЛЕМ	ПРЕПОРЪКА
Предпочитани методи на превключване	Крос-титриране Наслагване ( с надставяне )
Предпочитано времетраене на превключване	4-5 седм.ако в превключването <b>НЯМА</b> КЛОЗАПИН 7-8 седм ако в превключването <b>ИМА</b> КЛОЗАПИН
Фактори, предпоставящи бавно постепенно превключване от един НЛ на друг	История на насилие и агресия История със суициден риск Остро протичане на болестта Високи дози на първия НЛ Превключване от КЛОЗАПИН на друг НЛ Превключване от друг НЛ на КЛОЗАПИН <i>При следните ситуации се препоръчва постепенно преминаване:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ограничена възможност за клинично наблюдение</li> <li>• Предпочитание на пациент/семејство</li> <li>• Наличие на стресов фактор</li> <li>• Ограничена соц.поддръжка</li> </ul>
Кога да спрем коректорите след спирането на конвенц. НЛ	Постепенно отдръпване на коректорите 1-2 седм. след спирането на конвенционалния НЛ при пациенти на перорална терапия, по-дълго при такива на депо терапия
Добавъчна терапия за ЕПС с Антихолинергично (АХ) с-во	Даване на АХ ср-ва при начална терапия не се препоръчва, освен при: <ul style="list-style-type: none"> <li>• остри дистонии</li> <li>• изразен паркинсонов синдром</li> <li>• акатизия (заедно с β-блокер)</li> <li>• при преминаването към медикамент,с по-слаб ЕПС потенциал, да се добави АХ с-во</li> </ul> <b>Преценка на АХ медикаментозна терапия задължително на 2 седм. и следва да бъде ограничена до минимум за всеки пациент</b>

ВАЖНО е болничния и извънболничния персонал да поддържат близка координация и последователност на грижи, когато превключването е започнало в болницата.

### **НАСОКИ 9. Профилактика на агранулоцитоза при лечение с клозапин**

Следене на левкоцити от психиатър и личен лекар по определената от фирмата производител периодика:

**ВСЯКА СЕДМИЦА ПЪРВИЯ МЕСЕЦ**, след това **ВСЕКИ МЕСЕЦ**.

## Списък на психиатрите съгласни с консенсуса за терапия на шизофрения

1. Д-р Любомир Живков ЕГН 4611256647
2. Д-р Петър Вълканов ЕГН 5505175061
3. Д-р Цветелина Петкова ЕГН 6606276391 тел. 02 319059
4. Д-р Румяна Василева ЕГН 5205131170 тел.088 306 118
5. Д-р Иван Войнов ЕГН4909251028 тел 052 228413
6. Д-р Гена Димова ЕГН 3706161132 тел 052 44 45 45
7. Д-р Веселен Палазов ЕГН 6404260742 тел 088 451225
8. Д-р Любка Илиева ЕГН 6904224471
9. Д-р Никола Марков ЕГН 6006124648
10. Д-р Анета Аничкина ЕГН 5305052877 тел 088 734961
11. Д-р Живко Железов ЕГН 5906121146 тел 088 924687
12. Д-р Чавдар Дилов ЕГН 6001196429 тел 052? 48 8418
13. Д-р Веселина Василева ЕГН 6503158391 тел 088 446697
14. Д-р Ангелина Кожухарова ЕГН 3202070172 тел 088 658806 073 30056
15. Д-р Люба Хаджийска ЕГН 6801194596 тел 088 3341554
16. Д-р Емилия Балуцова ЕГН 5508038231 тел 088935397
17. Д-р Иван Михайлов ЕГН 6506186782 тел. 088 952060
17. д-р Г. Койчев
18. П. Маринов

### АНКЕТИРАНИ ЗА КОНСЕНСУСА ПО ТЕРАПИЯ НА ШИЗОФРЕНИЯ

Мъже	Жени	Средна възраст	Със специалност	Без специалност	Стаж по специалността	С частна практика	Без частна практика
25	35	37,27	44	12	15,5	44	36

### СТРУКТУРА СПОРЕД РАБОТНОТО МЯСТО:

ИЗВЪНБОЛНИЧЕН СЕКТОР	8
СТАЦИОНАР	25
КАБИНЕТ	6
ОТДЕЛЕНИЕ КЪМ ОБЩА БОЛНИЦА	3
ДИСПАНСЕР /ЦЕНТЪР ЗА ПСИХИЧНО ЗДРАВЕ/	18
ПСИХИАТРИЧНА БОЛНИЦА	19
УНИВЕРСИТЕТСКА КЛИНИКА	10