

АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ пацієнтів із шизофренією: міжнародний консенсус INTEGRATE

Більшість клінічних настанов щодо лікування шизофренії є регіональними й не передбачають чіткого та комплексного алгоритмічного підходу.

Автори міжнародного проєкту International Guidelines for Algorithmic Treatment (INTEGRATE) із 30 країн різних регіонів світу на основі аналізу літератури, результатів експертних обговорень, консенсусного опитування та роботи з фокус-групами пацієнтів розробили алгоритм фармакотерапії осіб із шизофренією і відповідний цифровий інструментарій. Пропонуємо до вашої уваги огляд настанови, викладеної в публікації R.A. McCutcheon et al. «INTEGRATE: international guidelines for the algorithmic treatment of schizophrenia» (Lancet Psychiatry, 2025; 12 (5): 384–394).

Шизофренія — тяжкий психічний розлад із кількома доменами симптомів, що часто супроводжується серйозними соматичними захворюваннями. Ризик розвитку шизофренії впродовж життя становить ~ 0,7 % для світової популяції (поточна поширеність — 0,32 %), створюючи суттєвий тягар для систем охорони здоров'я. Водночас стандартна фармакотерапія часто обтяжена побічними ефектами (ПЕ), а оптимальне лікування призначається із затримкою (Solmi et al., 2023). Наявні рекомендації зазвичай надто об'ємні, мають локальний характер і позбавлені чітких клінічних алгоритмів, зокрема щодо тривалості підтримувальної терапії та контролю негативних симптомів (Correll et al., 2022). Для подолання цих обмежень експерти із 30 країн — членів Організації об'єднаних націй (ООН), що представляють різні регіони світу, у період із 1 травня 2023 р. до 1 січня 2025 р. у межах проєкту INTEGRATE розробили універсальну лаконічну алгоритмічну настанову на основі доказів.

Розробка настанови

При розробці настанови було узагальнено дані систематичних оглядів і метааналізів, на основі чого — створено проєкт опитувальника за участю керівного комітету та фокус-групи пацієнтів. Основну увагу зосередили на фармакотерапії та контролі ПЕ. Первинне опитування, проведене серед 70 експертів із 30 країн, виявило тези з рівнем консенсусу > 70 %. На основі базового алгоритму було здійснене друге опитування для уточнення спірних питань, після чого проєкт настанови додатково рецензували фокус- та робоча групи.

Пошук літератури в базах даних PubMed та PsycINFO охоплював період до 21 липня 2023 р. Із 2061 знайденої

статті 83 було використано для формування фінальних запитань анкети та створення алгоритму лікування пацієнтів із шизофренією (рисунок).

Загальні принципи рекомендацій

Спільне прийняття рішень. Пацієнта та осіб, які його доглядають, слід активно залучати до вибору терапевтичної тактики на ранніх етапах терапії (Taylor et al., 2021; Namann et al., 2023). Пацієнтів варто інформувати про доступні варіанти лікування, ризики й переваги, а також важливість постійного зворотного зв'язку для контролю терапії.

Персоналізований підхід. Терапію доцільно підбирати індивідуально, враховуючи поточну симптоматику, спосіб застосування препарату та ставлення пацієнта до отримуваної користі й ПЕ (Keepers et al., 2020; NICE, 2021).

Фармакокінетичні чинники. При визначенні режиму дозування обов'язково враховують вік, стать, етнічне походження, соматичну коморбідність, супутню медикаментозну терапію, тютюнокуріння, вживання кофеїну та особливості приймання лікарського засобу (під час їди чи натще) (Rajkumar et al., 2013).

Моніторинг. Для точного коригування доз доцільно застосовувати терапевтичний моніторинг концентрації препарату в плазмі крові (Brand et al., 2022). Окремі ліки (наприклад, карипразин) потребують призначення ефективної контрацепції жінкам репродуктивного віку.

Доступність та обмеження ресурсів. Економічні фактори та дефіцит ліків можуть впливати на вибір антипсихотичної терапії. Водночас базові принципи лікування — партнерство із пацієнтом, мінімальна ефективна доза та контроль ПЕ — залишаються незмінними.

За відсутності відповіді й недоступності альтернатив необхідно зважувати співвідношення користь/ризик, а за неможливості призначення рекомендованих препаратів — орієнтуватися на профілі безпеки доступних антипсихотиків (Leucht et al., 2023).

Раннє втручання. Раннє оцінювання результатів лікування та своєчасна корекція терапії при недостатній ефективності або поганій переносимості потребують проактивного підходу (Samara et al., 2015).

Перший епізод психозу

Початкове лікування

При першому епізоді психозу антипсихотичну терапію інколи доцільно розпочинати до остаточного підтвердження діагнозу шизофренії. Лікування рекомендоване пацієнтам із психотичними симптомами тривалістю понад тиждень, що супроводжуються дистресом або функціональними порушеннями (Yung et al., 2005; NICE, 2016). Ранній початок терапії особливо важливий у разі наявності виразного дистресу чи ризику для пацієнта або оточення, тоді як при симптомах, що пов'язані з вживанням психоактивних речовин (ПАР), або за соматичних станів без загрози безпеці можливе відтермінування призначення лікарських засобів.

Вибір антипсихотика має здійснюватися спільно із пацієнтом, з урахуванням ефективності, профілю ПЕ, режиму дозування, доступності ін'єкційних препаратів пролонгованої дії (LAI) тощо (Hamann et al., 2023). Якщо пацієнт не спроможний брати участь в обговоренні, слід залучати родичів та близьких із подальшим його поверненням до процесу ухвалення рішень.

Для підтримки спільного прийняття рішень можуть бути корисними цифрові інструменти, які дозволяють порівнювати ризики ПЕ та метаболічних ускладнень різних антипсихотиків (Leucht et al., 2023). За відсутності чітких уподобань рекомендовано обирати препарати з нижчим загальним тягарем ПЕ, зокрема часткові агоністи D₂-рецепторів (як-от арипіпразол) (Huhn et al., 2019; Pillinger et al., 2023). За можливості слід уникати антипсихотиків, що підвищують рівень пролактину, особливо у жінок репродуктивного віку. При застосуванні препаратів із високим ризиком метаболічних ПЕ (оланзапін або клозапін) доцільно рекомендувати модифікацію способу життя та застосування метформіну для контролю ваги (Firth et al., 2019; Wang et al., 2021). У випадках гострого психомоторного збудження короточасне використання бензодіазепіну з антипсихотиком без виразної седативної дії може бути кращим за монотерапію препаратом із заспокійливою дією, але несприятливим метаболічним профілем (Zaman et al., 2017).

При першому епізоді психозу антипсихотики слід призначати в низьких дозах із раннім повторним оцінюванням ефективності та переносимості терапії (таблиця) (Taylor et al., 2021; Samara et al., 2015). За наявності психотичних епізодів в анамнезі може бути доцільним застосування вищих стартових доз з урахуванням попередньої клінічної відповіді.

Хоча початково лікування зазвичай проводиться пероральними препаратами, можливість переходу на LAI після підтвердження переносимості слід обговорювати з пацієнтом вже на ранніх етапах терапії, враховуючи потенційні переваги (краща прихильність, зниження ризику рецидиву та поліпшення загальної виживаності) й недоліки (складність швидкої корекції дози та необхідність ін'єкцій) (Arango et al., 2023). Використання LAI слід пропонувати в межах партнерської взаємодії з пацієнтом, щоб у нього не виникало відчуття примусу.

Прихильність до терапії

Питання дотримання режиму антипсихотичної терапії необхідно обговорювати від самого її початку та регулярно оцінювати, особливо за відсутності ефекту або у разі часткової клінічної відповіді (Taylor et al., 2021). Обговорення прихильності до лікування має відбуватися у відкритій та неосудливій формі, а подолання його неприйняття — ґрунтуватися на принципах спільного прийняття рішень. Окрім самооцінки пацієнта, слід використовувати інші методи оцінювання комплаєнсу: визначення концентрації антипсихотика у плазмі (за можливості), підрахунок таблеток або збір інформації від медичного персоналу та доглядальників (Larsen et al., 2021; Kristiansen et al., 2021). Низька концентрація антипсихотика у плазмі часто свідчить про недотримання призначень у попередні дні, однак також може бути пов'язана зі швидким метаболізмом препарату або порушенням абсорбції. За недостатньої прихильності (приймання < 80 % від призначеної дози) необхідно обговорити можливість переходу на LAI (Cahaya et al., 2022).

Оскільки виявлення порушень режиму приймання препаратів часто є складним, обговорення доцільності застосування LAI може бути виправданим навіть за відсутності очевидних ознак порушення режиму лікування, особливо у випадках часткової або недостатньої клінічної відповіді. При виборі LAI також слід використовувати принципи спільного прийняття рішень з урахуванням профілю ПЕ (Keepers et al., 2020; NICE, 2021).

Зниження дози та припинення лікування

Для мінімізації ризику ПЕ завжди слід застосовувати найнижчу ефективну дозу антипсихотика. У деяких випадках за умов стабільного контролю симптомів та розвитку ПЕ може бути доцільним поступове зниження дози (McCutcheon et al., 2024). За можливості вказане титрування здійснюють під контролем плазмових концентрацій ліків. Якщо після початкового лікування пацієнт перебуває у стані повної ремісії понад два роки і раніше не мав рецидивів після відміни препарату, слід обговорити можливість повного припинення терапії з оцінюванням ризиків і потенційних переваг (небажаних наслідків продовження лікування порівняно із ризиком і наслідками рецидиву) (Correll et al., 2022; Bogers et al., 2023).

За певних умов, наприклад при збереженні чинників ризику рецидиву (тривале вживання ПАР, низький

Таблиця. Стратегії дозування пероральних антипсихотичних препаратів при першому епізоді психозу

| Препарат | Стратегія титрування Лікування протягом 7 днів із подальшим оцінюванням; за доброї переносимості та недостатньої відповіді — підвищення дози до цільової | | Подальша стратегія титрування Лікування протягом 14 днів із подальшим оцінюванням; за доброї переносимості та недостатньої відповіді — підвищення дози | Подальша стратегія лікування протягом 14 днів із подальшим оцінюванням; за стійких позитивних симптомів — перевірка прихильності до терапії та, за її достатності, розгляд зміни антипсихотика |
|---------------|--|---|--|---|
| | початкова добова доза (мг) | цільова добова доза (мг) | наступна цільова добова доза (мг) | максимальна дозволена доза (мг)* |
| Амісульприд** | 100 | 200 | 400 | 1200 |
| Арипіразол | 5 Підвищення дози до 10 мг на 4-й день | 15 | 20 | 30 |
| Азенапін** | 5 | 10 | 20 | 20 |
| Брекспіразол | 1 Підвищення дози до 2 мг на 4-й день | 3 | 4 | 4 |
| Карипразин | 1,5 | 3 | 4,5 | 6 |
| Луразидон | 37 (еквівалент 40 мг луразидону гідрохлориду) | 74 (еквівалент 80 мг луразидону гідрохлориду) | 111 (еквівалент 120 мг луразидону гідрохлориду) | 148 (еквівалент 160 мг луразидону гідрохлориду) |
| Паліперидон | 3 | 6 | 9 | 12 |
| Оланзапін | 5 | 10 | 15 | 20 |
| Кветіапін | 50 Рекомендовано: 50 мг у 1-й день, 100 мг — 2-й день, 200 мг — 3-й день та 300 мг — 4-й день (розподіл дози на 2 приймання або приймання один раз при використанні форм із модифікованим вивільненням) | 400 | 600 | 750 |
| Рисперидон | 1 | 2 | 4 | 16 |
| Зипразидон** | 40 | 80 | 160 | 160 |

Примітки: Діти, підлітки, пацієнти літнього віку, а також особи із супутніми станами, що впливають на фармакокінетику препаратів (як-от захворювання нирок), можуть потребувати нижчих доз. * Максимальні зареєстровані дози для деяких лікарських засобів є суттєво вищими за ті, які зазвичай застосовують у клінічній практиці; ці дані наведені виключно для довідки і не мають розглядатися як цільові дози. ** Розподіл дози на два приймання.

Адаптовано за R.A. McCutcheon et al. INTEGRATE: international guidelines for the algorithmic treatment of schizophrenia // Lancet Psychiatry, 2025; 12 (5): 384–394

преморбідний рівень адаптації) або за умов високої ймовірності небезпечної поведінки, продовження антипсихотичної терапії може бути виправданим навіть після тривалої ремісії (Alvarez-Jimenez et al., 2012). У разі прийняття рішення про припинення лікування необхідно забезпечити ґрунтовне психоосвітнє консультування пацієнта та його родини щодо факторів ризику й ранніх ознак рецидиву. Через підвищений ризик рецидиву відміну препарату варто проводити поступово, щонайменше протягом шести місяців, із подальшим ретельним спостереженням і моніторингом симптоматики під час зниження дози та після повного припинення лікування (Kishi et al., 2019).

Спеціалізоване ведення пацієнтів з урахуванням симптомних доменів

Позитивні симптоми

За умови належного комплаєнсу курс лікування першим антипсихотиком у терапевтичній дозі має тривати щонайменше чотири тижні (Samara et al., 2015).

Якщо виразні позитивні симптоми зберігаються, необхідно розглянути перехід на альтернативний антипсихотик, обраний спільно із пацієнтом з урахуванням ПЕ та іншого фармакодинамічного профілю. Антипсихотики першого та другого покоління не варто розглядати як окремі клінічні категорії при виборі терапії (McCutcheon et al., 2024). Для пацієнтів, які починали лікування частковими агоністами D₂-рецепторів, як терапію другої лінії можна розглянути амісульприд, рисперидон, паліперидон або оланзапін (у комбінації з самідорфаном чи метформіном) (Heres et al., 2022; Rubio et al., 2023). Заміна антипсихотика має проводитися шляхом поступового перехресного титрування з урахуванням періоду напіввиведення та рецепторного профілю препаратів.

Якщо після другого курсу лікування в терапевтичній дозі протягом щонайменше місяця (за умови доброї прихильності) позитивні симптоми залишаються значущими, слід переглянути діагноз, виявити потенційні супутні фактори (органічні захворювання,

живання ПАР тощо) і за підтвердження діагнозу шизофренії розглянути терапію клозапіном (Dong et al., 2024). Для нівелювання потенційного набору ваги разом із клозапіном доцільно пропонувати метформін (Wang et al., 2021; Perry et al., 2023). Дозу клозапіну необхідно титрувати відповідно до терапевтичної відповіді та переносимості, прагнучи досягти плазмової концентрації щонайменше 350 нг/мл, якщо ефект не досягається при нижчих рівнях. Якщо після 12-тижневого курсу позитивні симптоми залишаються виразними, дозу можна підвищити до такої, що забезпечує рівень клозапіну до 550 нг/мл (Wagner et al., 2023).

Деякі пацієнти відповідають на лікування лише при високих плазмових рівнях препарату. Проте, з огляду на зниження частоти відповіді на терапію та підвищений ризик нападів при високих концентраціях клозапіну, рішення про застосування концентрацій препарату > 550 нг/мл має прийматися після консультації з пацієнтом та доглядальниками; слід також розглянути можливість профілактичного застосування ламотриджину (Northwood et al., 2023). Без можливості моніторингу плазмових концентрацій дозу клозапіну титрують відповідно до переносимості та клінічної відповіді. При збереженні симптомів імовірно корисною є аугментація клозапіну амісульпридом, арипіпразолом або електросудомною терапією. У разі стійких негативних симптомів можна розглянути додавання антидепресантів (Wagner et al., 2023).

Якщо терапія клозапіном неможлива або препарат не переноситься, варіантом вибору є оланзапін (Dong et al., 2024). Наразі відсутні переконливі дані клінічних досліджень про переваги високих доз антипсихотиків над стандартними дозами при резистентній до лікування шизофренії (Lindenmayer et al., 2011; Sakurai et al., 2016). На всіх етапах лікування слід також розглядати можливість психологічних втручань, зокрема когнітивно-поведінкову терапію як додатковий засіб контролю позитивних симптомів.

Негативні симптоми

У разі стійких негативних симптомів слід виявити та усунути вторинні причини: персистувальні позитивні симптоми, прояви депресії, зловживання ПАР, соціальну ізоляцію, соматичні захворювання (як-от гіпотиреоз), а також ПЕ антипсихотичної терапії (екстрапірамідні симптоми, седацію, апное уві сні через набір ваги). Для усунення психологічних факторів, що можуть підтримувати або посилювати негативні симптоми, та стимулювання соціальної активності рекомендовані психосоціальні втручання (Cella et al., 2023; Solmi et al., 2023).

При належному контролі позитивних симптомів можна розглянути поступове зниження дози антипсихотичного засобу в межах терапевтичного діапазону. Якщо планується заміна препарату, доцільними варіантами є карипразин або арипіпразол (Huhn et al., 2019). У разі переважання негативних симптомів (за відсутності гострих проявів позитивних)

можна розглянути приймання амісульприду в низьких дозах (Krause et al., 2018).

Аугментація антидепресантом навіть без формального діагнозу депресії може позитивно впливати на негативні симптоми, хоча очікуваний ефект буває помірним, а потенційні фармакокінетичні та фармакодинамічні взаємодії (як-от серотоніновий синдром) потребують уваги (Helfer et al., 2016). Як і при виборі антипсихотика, слід дотримуватися підходу спільного прийняття рішень з урахуванням профілю ПЕ. Пацієнтам, які не отримують часткові агоністи D₂-рецепторів, можна запропонувати аугментацію арипіпразолом після пояснення ризиків та переваг (Galling et al., 2017).

Симптоми депресії

Рекомендовано розглядати як психотерапію, так і призначення антидепресантів. Не продемонстровано переваг жодного антидепресанту над іншими при лікуванні пацієнтів із симптомами депресії на тлі шизофренії (Helfer et al., 2016). Як і у випадку антипсихотичної терапії, вибір препарату має ґрунтуватися на спільному прийнятті рішень з урахуванням профілю ПЕ. Якщо розглядається зміна антипсихотика, доцільними варіантами є часткові агоністи D₂-рецепторів або амісульприд (Huhn et al., 2019). Також необхідно враховувати можливий вплив негативних симптомів і, за потреби, застосовувати відповідні стратегії, описані вище (наприклад, обережне зниження дози антипсихотика).

Когнітивні симптоми

Необхідно переглянути та мінімізувати антихолінергічне навантаження фармакотерапії. Серед антипсихотиків найвищу центральну антихолінергічну активність мають клозапін, оланзапін і кветіапін. Якщо позитивні симптоми добре контрольовані, доцільно розглянути поступове зниження дози антипсихотика в межах терапевтичного діапазону (Bighelli et al., 2024). За можливості також рекомендована когнітивна реабілітація.

Моніторинг стану пацієнта на тлі терапії антипсихотиками

Перед початком антипсихотичного лікування необхідно визначити такі показники: індекс маси тіла (ІМТ), обхват талії, артеріальний тиск (АТ); рівні глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), глюкози, пролактину, сечовини та електролітів; ліпідний профіль, печінкові проби, клінічний аналіз крові й висновки електрокардіограми (Perry et al., 2023). Повторне визначення глікемії натще проводять через місяць після початку терапії. Якщо зразок натще неможливо отримати, використовують випадковий показник для скринінгу із подальшим пріоритетним вимірюванням натще при виході за межі норми. ІМТ, обхват талії та АТ контролюють щотижня протягом перших шести тижнів. Аналогічний графік рекомендований після зміни антипсихотика. Надалі всі зазначені показники слід повторно оцінювати через три місяці лікування та щорічно.

При застосуванні клозапіну бажано дотримуватися спеціалізованих рекомендацій щодо моніторингу до й під час лікування (Wagner et al., 2023).

Небажані реакції та кардіометаболічне здоров'я

Застосування антипсихотиків пов'язане із широким спектром ПЕ, що може спричинити зниження комплаєнсу та соматичну коморбідність. Своєчасна й ефективна корекція ПЕ є важливою для поліпшення результатів лікування. Роль фахівців психіатричної служби в питаннях моніторингу цих явищ є пріоритетною.

Кардіометаболічні побічні ефекти

Усім пацієнтам слід рекомендувати здорове харчування, фізичну активність і відмову від тютюну (Walburg et al., 2023). За призначення антипсихотиків із несприятливим кардіометаболічним профілем (оланзапіну, клозапіну) може бути доцільним супутнє приймання метформіну; перед початком терапії необхідно оцінити функцію нирок, оскільки препарат протипоказаний при нирковій недостатності (Firth et al., 2019). Схема титрації метформіну відповідає такій при лікуванні цукрового діабету: початкова доза — 500 мг/добу з поступовим титруванням до 1 г двічі на добу. Перевагу варто надавати формам модифікованого вивільнення для зниження ризику гастроінтестинальних ПЕ. Подальший моніторинг має включати щорічне оцінювання функції печінки й нирок, рівнів HbA_{1c} та вітаміну B_{12} (NICE, 2024).

Вжиття відповідних заходів слід розглянути при швидкому наборі ваги ($\geq 5\%$ за три місяці після початку терапії антипсихотиком), $IMT > 30$ kg/m^2 ($\geq 27,5$ kg/m^2 для осіб азійського, близькосхідного, латиноамериканського та африканського походження), $IMT > 27$ kg/m^2 ($\geq 24,5$ kg/m^2 для зазначених популяцій) у поєднанні з принаймні одним компонентом метаболічного синдрому (Perry et al., 2023). Можливі стратегії включають перехід на антипсихотик зі сприятливішим метаболічним профілем, ад'ювантну терапію метформіном або агоністами рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) (Marteen et al., 2019; Siskind et al., 2021).

При підвищенні рівня холестерину слід призначати статини. Метформін рекомендований при HbA_{1c} 5,7–6,5 % та глікемії натще 5,5–7 ммоль/л. За $HbA_{1c} \geq 6,5\%$, випадкового рівня глюкози ≥ 11 ммоль/л або глікемії натще ≥ 7 ммоль/л необхідна консультація діабетолога. При підвищеному АТ слід призначати антигіпертензивну терапію (Perry et al., 2023). Такі втручання можуть здійснюватися спільно зі службами первинної медичної допомоги.

Несприятливі явища, опосередковані блокадою D_2 -рецепторів

Для пацієнтів із проявами пізньої дискінезії слід обговорити можливість переходу на клозапін, оланзапін, кветіапін або частковий агоніст D_2 -рецепторів (Bergman et al., 2017). Якщо після заміни препарату

симптоми залишаються значущими або перехід неможливий, може бути розглянуте додаткове призначення інгібітора везикулярного транспортера моноамінів 2 (VMAT2) (Solmi et al., 2018).

При паркінсонізмі, пов'язаному із блокадою D_2 -рецепторів, доцільно зменшити дозу або перейти на частковий агоніст D_2 -рецепторів чи антагоніст із нижчою афінністю до D_2 -рецепторів. Ад'юнктивні холінолітики зазвичай не рекомендовані, але можуть бути прийнятним варіантом за відсутності альтернатив (Taylor et al., 2021; Georgiou et al., 2021).

Акатизія потенційно коригується шляхом зниження дози. Також можна розглянути перехід на кветіапін або оланзапін (Pringsheim et al., 2018). Альтернативним варіантом є додавання пропранололу (10–30 мг 2–3 рази на добу) або міртазапіну (15 мг/добу) (Furukawa et al., 2024).

При симптоматичній гіперпролактинемії (галактореї, сексуальній дисфункції) обговорюють перехід на частковий агоніст дофаміну або додавання низьких доз арипіпразолу (5 мг/добу) (Labad et al., 2020). Пацієнтів необхідно інформувати про ймовірність нелікованої безсимптомної гіперпролактинемії, включно зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини та клінічно значущим підвищенням ризику раку молочної залози у жінок (Solmi et al., 2023; Taipale et al., 2024). За необхідності втручання або у разі симптоматичної гіперпролактинемії рекомендовано розглянути перехід на частковий агоніст D_2 -рецепторів або додавання низьких доз арипіпразолу (Lu et al., 2022).

Супутнє вживання психоактивних речовин

Коморбідні розлади, пов'язані з вживанням ПАР, є поширеними серед осіб із шизофренією. Необхідно застосовувати підтримувальний неосудливий підхід, а також надавати пацієнтам інформацію та освітню підтримку. Рекомендована співпраця зі спеціалізованими службами лікування залежностей. Вареніклін, бупропіон і нікотинзамісна терапія є ефективними щодо зменшення інтенсивності тютюнокуріння у пацієнтів із шизофренією (Siskind et al., 2020). Пацієнтам слід рекомендувати скорочення вживання тютюну та за потреби пропонувати фармакологічні втручання (Perry et al., 2023). Налтрексон ефективний для зниження надмірного вживання алкоголю в осіб із шизофренією і має призначатися за відповідних показань (Petrakis et al., 2004).

Обмеження настанови

До обмежень настанови INTEGRATE (2025) належать:

1. *Методологія.* Настанова базується на консенсусі експертів, що дозволило лише частково заповнити прогалини у сферах із недостатньою доказовою базою (щодо контролю негативних симптомів, тривалої підтримувальної терапії тощо).

2. *Узгодженість.* Через брак високоякісних доказів окремі рекомендації можуть відрізнятися від попередніх

настанов, зокрема щодо зміни антипсихотика після чотирьох тижнів недостатньої відповіді на терапію.

3. *Обсяг.* Документ зосереджений переважно на фармакотерапії та не містить детального опису психосоціальних втручань.

4. *Поліпрагмазія.* Антипсихотична політерапія розглядається лише в контексті аугментації арипіпразолом або посилення дії клозапіну, попри потенційні переваги інших комбінацій.

5. *Супутні стани.* Агоністи рецепторів GLP-1 визнані перспективними для лікування ожиріння, але необхідні додаткові дослідження саме для осіб із шизофренією.

6. *Популяції та ресурси.* Рекомендації орієнтовані на дорослих, а доступність медикаментів у країнах з обмеженими ресурсами може впливати на їх впровадження.

Перспективи подальшого розвитку

Поточна терапевтична стратегія базується на впливі на дофамінові D₂-рецептори, але очікується впровадження препаратів із новими механізмами дії, як от комбінації ксаномеліну та тропіуму (Kaul et al., 2024). Необхідне оперативне оцінювання місця нових сполук у протоколах лікування після їх офіційного схвалення.

Перспективним напрямом є інтеграція цифрових інструментів для прогнозування терапевтичної відповіді та перебігу захворювання (Cao et al., 2020).

Тривають дослідження щодо оптимальних підходів до безпечного зниження дози та припинення приймання антипсихотиків (McCutcheon et al., 2024). Розвиток методів запобігання надмірному набору ваги має змінити підходи до збереження соматичного здоров'я пацієнтів.

Планується регулярне оновлення настанов що п'ять років на основі відповідних даних узагальнювальних оглядів.

Висновки

Лікування пацієнтів із шизофренією залишається фундаментальним складником сучасної психіатричної практики. Досягнення максимального терапевтичного успіху можливе лише через впровадження гнучких стратегій та активне залучення пацієнтів до спільного прийняття рішень. У настанові INTEGRATE (2025), що базується на комплексному аналізі світової доказової бази, запропоновано чіткий алгоритм дій. Його ключовими векторами є пріоритет метаболічної безпеки із перших днів лікування, проактивний менеджмент терапевтичної відповіді, прецизійний вплив на окремі домени симптомів та оперативна імплементація клозапіну за терапевтичної резистентності.

Підготувала **Наталія Савельєва-Кулик**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.wfsbp.org

коментар експерта



В.О. Мангубі,
к.мед.н., доцент, завідувач
психіатричного відділення
первинного психотичного
епізоду КНП ХОР «Обласна
клінічна психіатрична
лікарня № 3»,
м. Харків

Я завідую відділенням первинного психотичного епізоду вже достатньо років, тож добре пам'ятаю 23-річного пацієнта, якого привезли до нас лише через дев'ять місяців після появи перших симптомів — бо родина думала, що «саме минеться», а дільничний терапевт не знав, куди його скерувати. За цей час чоловік уже встиг втратити роботу, можливість навчатися, стосунки і, ймовірно, частину того прогностичного вікна, яке ми, психіатри, називаємо «критичним періодом».

Саме із таким досвідом щоденної роботи у психіатрії та щирою професійною зацікавленістю я читав рекомендації INTEGRATE. Втім, як і більшість протоколів, стандартів, настанов і гайдлайнів, яких сьогодні чимало в міжнародній науковій та клінічній літературі, цей документ потребує осмислення крізь призму реальної практики.

Цей консенсус справді заслуговує на увагу. Адже він є не черговим оглядом літератури із висновками, а однією з перших серйозних спроб перетворити доказову базу на доступний алгоритм, придатний для використання безпосередньо на прийомі в лікаря, а не лише для цитування у звітах. Консенсус 70 фахівців із 30 країн, підтриманий цифровим інструментом на www.psymatik.com, — такого формату міжнародна психіатрія ще не знала.

Я не ставлю під сумнів положення даного документа: у ньому справді багато правильних і важливих речей. Проте хочу звернути увагу на інше — між цим консенсусом і нашою щоденною психіатричною практикою все ще залишається значна відстань.

Давайте подивимося на психофармакологію — основний метод лікування психотичних розладів. Алгоритм INTEGRATE пропонує конкретний вибір на кожному етапі: препарати першої та другої лінії, а також окремі рішення для різних симптомокомплексів. Деякі з цих препаратів в Україні доступні. Інші — взагалі не зареєстровані. Є й такі, що зареєстровані, але між формальною наявністю препарату і його реальною доступністю для пацієнта без програм відшкодування пролягає значна, передусім фінансова, прірва.

Коли читаєш розділ, присвячений негативній симптоматиці, та бачиш рекомендовані препарати із переконливою доказовою базою, а водночас розумієш, що для більшості наших громадян їхня вартість залишається недосяжною

без державної підтримки, — особливо гостро відчуваєш цю відстань між консенсусом і клінічною реальністю.

Пролонговані ін'єкційні форми — окрема болюча тема. INTEGRATE цілком справедливо наголошує, що препарати LAI слід обговорювати з пацієнтом від самого початку лікування — не як покарання, а як один із варіантів терапевтичного вибору. Проте сучасні атипіві депо-препарати або не зареєстровані в Україні, або мають таку вартість, що без індивідуального фінансування залишаються недоступними. Фактично ми значною мірою повернулися до використання старих типових «пролонгів», які супроводжуються настільки виразним тягарем екстрапірамідних побічних ефектів, що багато пацієнтів після першого ж курсу ін'єкційної терапії надалі відмовляються від такого способу застосування препаратів. У підсумку дискредитується підхід, який за інших умов міг би суттєво поліпшити прихильність до терапії.

INTEGRATE детально описує стандарт базового метаболічного обстеження перед призначенням антипсихотика — вимірювання ІМТ, обхвату талії, артеріального тиску, рівня HbA_{1c} , глюкози, пролактину; визначення ліпідного профілю, показників ЕКГ, оцінювання функції нирок і печінки, а також повторний контроль через чотири тижні, потім — через три місяці і надалі щороку. Усе це абсолютно правильно і ґрунтується на доказах. Та водночас не можна сказати, що це — «нова історія».

Коли 16 років тому ми відкривали відділення первинного психотичного епізоду, метаболічний, кардіологічний і лабораторний моніторинг передували будь-яким терапевтичним рішенням. У стаціонарі це ще більш-менш працює і сьогодні. Що ж до амбулаторного етапу, то я добре знаю реальну картину. Нести системну відповідальність за метаболічний стан психіатричного пацієнта складно, і в результаті він часто «провалюється» між різними спеціальностями та рівнями допомоги.

Агоністи рецепторів GLP-1, які INTEGRATE вже включає як один із варіантів корекції антипсихотик-асоційованого ожиріння, в Україні вже доступні — фактично вони лише нещодавно з'явилися на фармринку. Я говорю лікарям про цей підхід до корекції метаболічних побічних ефектів уже понад три роки. Проте для пересічної людини із психотичним розладом без цукрового діабету один місяць такого лікування може коштувати як три мінімальні пенсії. Тому наразі ця рекомендація залишається радше орієнтиром на майбутнє, ніж реальною клінічною опцією для більшості наших пацієнтів.

І, нарешті, клозапін — найефективніший антипсихотик для лікування резистентної шизофренії. INTEGRATE справедливо підкреслює, що його призначення слід розглядати після недостатньої ефективності двох антипсихотиків, а не виправдана затримка із початком терапії погіршує прогноз.

Багато років займаючись резистентною шизофренією, я регулярно бачу пацієнтів, котрим клозапін об'єктивно потрібен, але які не отримують його роками — через побоювання лікарів щодо моніторингу або тому, що сам пацієнт чи його родина відмовляються від «вічного здавання крові». І цей страх не виникає на порожньому місці. Досі чинними залишаються регуляторні вимоги, які передбачають фактично безстроковий обов'язковий гематологічний контроль без послаблень навіть для тих, хто роками стабільно отримує клозапін і не має жодних відхилень у показниках крові.

Тим часом світова наукова та клінічна спільнота вже пішла далі. Є конкретні дані, які змінили клінічну практику у Великій Британії, Австралії та Канаді. Так, у 2023 р. у *British Journal of Psychiatry* було опубліковане дослідження E. Oloyede та співавт., в якому 569 пацієнтам під час пандемії COVID-19 подовжили інтервал між аналізами із 4 до 12 тижнів. Частота тяжкої нейтропенії при цьому не була вищою, ніж у контрольній групі зі стандартним моніторингом.

У 2025 р. D.M. Taylor та співавт. в *Acta Psychiatrica Scandinavica* підтвердили ці результати на когорті з 1025 осіб із сумарною тривалістю спостереження понад 3365 пацієнто-років при 12-тижневому інтервалі контролю. За весь період не було зафіксовано жодного випадку агранулоцитозу та жодного летального випадку, пов'язаного із клозапін-індукованим агранулоцитозом.

Однак найважливішим документом, на мою думку, є глобальний Delphi-консенсус D. Siskind та співавт., опублікований у 2025 р. в *The Lancet Psychiatry*. Міжнародна група експертів рекомендує після двох років стабільного приймання клозапину відмовитися від рутинного моніторингу абсолютної кількості нейтрофілів, обмежившись контролем один раз на три місяці в межах загального метаболічного скринінгу. Також було переглянуто поріг відміни клозапину — до $ANC 1,0 \times 10^9/л$, а для пацієнтів із Duffy-антигенним фенотипом — до $0,5 \times 10^9/л$. Для клозапінової практики це — справжня революція. Я не стверджую, що моніторинг не потрібен: протягом перших двох років лікування він є абсолютно виправданим. Проте людина, яка протягом 10 років стабільно отримує клозапін і не має жодних відхилень у показниках крові, щомісяця здає аналізи не тому, що це продиктовано доказами, а через те, що такими залишаються чинні вимоги.

Повертаюся до того, із чого починав. Відділення первинного психотичного епізоду — це не просто організаційна форма, а певна філософія допомоги. Раннє звернення, швидкий початок лікування із мінімальної ефективної дози, залучення сім'ї, обговорення LAI без стигматизації, наявність чіткого плану дій на випадок погіршення стану — усе це в INTEGRATE прописано добре. Проте без розв'язання проблеми тривалості нелікованого психозу — а в нас вона залишається суттєво більшою, ніж у країнах із розвинутою первинною ланкою та доступною психіатричною допомогою, — ми й надалі лікуватимемо не першу кризу, а її наслідки.

Зараз, в умовах повномасштабної війни, до нас потрапляють пацієнти, чий перший психотичний епізод виник на тлі бойової травми, вимушеного переміщення чи втрати близьких. І розібратися, що в цьому випадку є первинним психотичним розладом, а що — реактивною відповіддю на травматичні події, буває надзвичайно складно. Це — не теоретична проблема, а щоденна клінічна реальність, для якої міжнародні настанови поки що не пропонують готових відповідей. Тут нам доводиться не лише застосовувати наявні знання, а й формувати нові.

INTEGRATE — корисний орієнтир. Проте саме орієнтир, а не інструкція. Адаптація його принципів до українських умов потребує одночасно трьох речей: оновлення регуляторної бази, розширення доступності сучасних препаратів через програми відшкодування та системного розв'язання питання інтеграції психіатричної й соматичної допомоги. Без цього навіть найкращі алгоритми світу ризикують залишитися лише текстом на екрані.