

Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии
факультета повышения квалификации медицинских работников
Российского Университета Дружбы Народов

В.Э.Медведев

**ЛЕЧЕНИЕ ШИЗОФРЕНИИ
СОВРЕМЕННЫМИ АТИПИЧНЫМИ
АНТИПСИХОТИЧЕСКИМИ
ПРЕПАРАТАМИ**

Москва, 2014

УДК
ББК

Рецензенты:

Барыльник Юлия Борисовна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им В.И.Разумовского»

Усов Григорий Михайлович – доцент, доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и медицинской психологии ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия»

Медведев В.Э.

«Лечение шизофрении современными атипичными антипсихотическими препаратами» (Специальность «Психиатрия» 14.00.18): Учебно-методическое пособие. – М.: Изд-во _____, 2014. 70 с.

ISBN

Учебное пособие предназначено для обучения врачей психиатров и психотерапевтов на циклах последипломного образования, а также интернов и ординаторов по специальности «Психиатрия» Факультета повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов (ФПК МР РУДН)

ISBN

© Издательство

2014

© Медведев В.Э.; М., 2014

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ
(РУДН)**

**Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии
факультета повышения квалификации медицинских работников**

**Одобрено Учебно-методическим советом и
Утверждено Ученым советом ФПК МР РУДН
Протокол №3 от 18.03.2014 г.**

В.Э.Медведев

**ЛЕЧЕНИЕ ШИЗОФРЕНИИ
СОВРЕМЕННЫМИ АТИПИЧНЫМИ
АНТИПСИХОТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ**

(учебно-методическое пособие)

(Специальность «Психиатрия» 14.00.18)

**Москва
2014**

СОДЕРЖАНИЕ

1. Шизофрения (понятие, распространенность, значение).....	4
2. Диагностика латентного течения и первого эпизода шизофрении	5
Прогнозирование шизофрении по критериям базисных симптомов	6
Прогнозирование шизофрении по критериям очень высокого риска.....	8
Прогнозирование шизофрении в период после ПЭП	8
Практическое значение раннего прогнозирования шизофрении	9
3. Негативные расстройства	11
Понятие и типология	11
Распространенность.....	13
Патогенетические гипотезы	13
Клинические проявления.....	14
Терапия	15
4. Предикторы приверженности антипсихотической терапии	16
5. Причины прекращения терапии антипсихотиками при лечении шизофрении	17
6. Значение современных антипсихотиков при лечении шизофрении.....	19
Замена типичных нейролептиков на атипичные	19
Повышение эффективности купирования позитивных симптомов	20
Терапия и профилактика первичных и вторичных негативных расстройств.....	21
Тимолептический эффект	22
Улучшение когнитивных функций	22
Преодоление резистентности	22
Переносимость и безопасность	22
Неврологические побочные эффекты	23
Метаболические нежелательные явления.....	23
Улучшение качества жизни.....	24
Повышение комплайенса и приверженности терапии.....	24
Оптимизация стоимости терапии	25
7. Антипсихотическая терапия эндогенных психических расстройств	26
Амисульприд (amisulpride)	26
Арипипразол (aripiprazole)	37
Карипразин (cariprazine)	40
Кветиапин (quetiapine).....	47
Оланзапин (olanzapine).....	54
Палиперидона пальмитат (paliperidone)	61
Рисперидон (risperidone).....	67
Список рекомендованной литературы	69

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
БАР	биполярное аффективное расстройство
КОВР	критерии очень высокого риска (ultra-high risk criteria)
КОНПС	краткие ограниченные неустойчивые психотические симптомы
НЯ	нежелательные явления
ОКР	обсессивно-компульсивное расстройство
ПНС	персистирующие негативные симптомы
ПЭП	первый эпизод психоза
ПЭТ	позитронно-эмиссионной томографии
ТФР	тревожно-фобическое расстройство
ЭПР	экстрапирамидные расстройства
COGDIS	когнитивные нарушения (cognitive disturbances)
COPER	когнитивно-перцептивные базисные симптомы (cognitive-perceptive basic symptoms)
RAD	специфических причин прекращения/продолжения антипсихотической терапии (мнение врача – RAD-Q и мнение пациента – RAD-I)
TEAEs	нежелательные явления, возникающие во время приема препарата

ШИЗОФРЕНИЯ (ПОНЯТИЕ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ЗНАЧЕНИЕ)

В настоящее время под шизофренией понимают хроническое психическое эндогенное прогрессирующее заболевание, проявляющееся разнообразной продуктивной и четко определённой негативной симптоматикой (Дубницкая Э.Б., Мазаева Н.А., 1999; Andreasen N.C., Carpenter W.T. et al., 2005).

Распространенность (относительная частота в популяции) шизофрении в мире составляет от 0,5 до 1,6% (Белоусов Ю.Б. с соавт., 2007; Bhugra D., 2006). В Соединенных Штатах распространенность заболевания в течение жизни составляет приблизительно 1%. Максимальные показатели распространенности шизофрении в Европе составляют 2-7 случаев на 1000 населения за год, в РФ – 4,28 на 1000 (в возрасте 20–39 лет) и 5,42 больных на 1000 населения (в возрасте 40–59 лет) (Белоусов Ю.Б. с соавт., 2007; Modestin J. et al., 2003).

По разным данным диапазон показателя заболеваемости (частота возникновения новых случаев в популяции) шизофренией в мире варьирует от 0,3 до 22 случаев на 1000 населения. Максимальные значения заболеваемости шизофренией в Европе – 7-26 случаев на 1000 населения в год в возрасте 18-65 лет (Rossler W. et al., 2005), в РФ – 0,22-1 случая на 1000 населения в год в возрастной группе 20–39 лет (Белоусов Ю.Б. с соавт., 2007).

Шизофрения относится к первой десятке ведущих причин инвалидности в мире. Так, в отчете ВОЗ о состоянии здоровья населения в мире шизофрения входит в восьмерку заболеваний с самым высоким показателем инвалидизации за год жизни в возрастной группе от 15 до 44 лет (Blrier P., 2005). Более 60% больных шизофренией трудоспособного возраста признаются инвалидами (Bhugra D., 2006), что является следствием проявления не только самого заболевания, но и, отчасти, нежелательных эффектов терапии, снижения комплаентности к лечению и стигматизации болезни.

В целом шизофрения уменьшает продолжительность жизни больного в среднем на 10 лет. По сравнению со стандартизированным возрастом общего населения относительный риск смертности больных шизофренией мужчин возрастает в 4,7 раза, женщин – в 2,3 раза. Главной причиной называется самоубийство: за 20 лет течения болезни около половины больных совершает суицидальную попытку, а в течение жизни по крайней мере однажды совершают суицидальную попытку 30% больных; у 10% она оказывается успешной (Barrowclough C. et al., 2003; Rossler W., 2005;).

Кроме того, больные шизофренией характеризуются достоверно более высоким риском смерти от соматических заболеваний (сердечно-сосудистые, эндокринологические, инфекционные, туберкулез и др.).

Шизофрения, особенно протекающая с негативными расстройствами, влечет серьезные финансовые издержки для больных, их родственников и экономики в целом. Шизофрения – одно из самых «дорогих» психических заболеваний.

Затраты на лечение шизофрении складываются из прямых расходов на лекарственные средства, госпитализацию и уход за больными, а также не прямых затрат вследствие снижения производительности труда, инвалидизации, частых повторных госпитализаций, досрочного выхода на пенсию и преждевременной смерти пациентов, вынужденного прекращения трудовой деятельности их родственниками, а также социальных проблем, в первую очередь связанных с повышением преступности.

Только прямые затраты на лечение шизофрении в Великобритании составляют 1,6%, в Нидерландах и Франции – 2%, в США – 2,5%, в Германии – 1,3% общего бюджета, выделенного на здравоохранение (Blrier P., 2005). Если учитывать стоимость лечения, выплаты

по инвалидности и больничным листам, то в США ежегодные расходы на шизофрению превышают 7 млрд. долларов (Попов Ю.В., Вид В.Д., 1999). Непрямые затраты, связанные с шизофренией, могут превышать прямые расходы в 9 раз.

ДИАГНОСТИКА ЛАТЕНТНОГО ТЕЧЕНИЯ И ПЕРВОГО ЭПИЗОДА ШИЗОФРЕНИИ

На современном этапе развития психиатрии фокус внимания исследователей всё чаще смещается от диагностики и лечения к определению и оценке факторов риска развития психического заболевания, предотвращения его манифестации и стратегий избегания его повторных эксацербаций. Во многих странах Западной Европы осуществляются проекты, посвященные доклинической идентификации и раннему лечению шизофрении и других психозов. Эти проекты основаны на данных о том, что нелеченная болезнь приобретает хронический характер, становится более социально инвалидизирующей и более резистентной к терапии (Klosterkotter J. et al., 2005; Cannon T.D. et al. 2007; McGorry P.D. et al., 2008; Schultze-Lutter F. et al., 2009).

Как и в случае других комплексных заболеваний, исследования шизофрении в настоящее время сфокусированы на характеристике полигенетически обусловленной предрасположенности и уточнении ее влияния на формирование фенотипа. При помощи методов молекулярной генетики, клеточной биологии, нейрофизиологии, структурной и функциональной визуализации головного мозга и нейропсихологии выявлены несколько индикаторов повышенного риска шизофрении. Однако, установленные в настоящее время нейробиологические факторы риска шизофрении не обладают достаточной предиктивной силой для разработки и применения методов «селективной» профилактики у асимптоматических пациентов, находящихся в группе риска.

Результаты работы первых центров раннего распознавания и предотвращения шизофрении в Мельбурне и Колоне (Германия), открытых в середине 1990-х годов, а также других центров по всему миру, при ретроспективном изучении раннего этапа течения **первого эпизода психоза (ПЭП)** демонстрируют, что манифестация болезни в 70%-100% случаев предваряется продромальной стадией, продолжающейся от 5 до 6 лет (Schultze-Lutter F. et al., 2010).

Длительность периода, на протяжении которого ПЭП протекает без лечения, коррелирует с отсроченной и неполной ремиссией, необходимостью длительного лечения, высоким риском обострения, низким комплаенсом, тяжелым бременем для семьи пациента, высоким риском депрессии и суицида, выраженным влиянием болезни на образовательный или трудовой статус пациента, большим риском злоупотребления препаратами и делинквентного поведения, значительным увеличением стоимости лечения.

Полученные данные не только обуславливают необходимость как можно более раннего начала лечения ПЭП, но и ставят задачу по профилактическому уменьшению частоты развития психозов.

В этом контексте малозаметные (непсихотические) аномалии субъективного восприятия, такие, как нарушения аффекта, перцепции, телесного опыта, когниции, волевой сферы и активности, оцениваются в качестве потенциальных предвестников шизофрении, а особые совокупности таких аномалий (базисные симптомы риска) объединяются с целью облегчения раннего распознавания болезни.

Базисные симптомы риска впервые операционализированы в Боннской Шкале Базисных Симптомов (Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms, BSABS). Позже путем дименсионального анализа были разработаны более короткие версии шкалы для взрослых и детей (Schizophrenia Proneness Instrument, Adult version SPI-A и Child and Youth version, SPI-CY) (Schultze-Lutter F. et al., 2007,2010). Шкала BSABS позволяет оценить текущий статус больного, а SPI-A и SPI-CY – выраженность симптомов на основании наибольшей частоты возникновения на протяжении последних 3 месяцев.

На основании приведенных выше данных, German Research Network on Schizophrenia для выявления «ранних состояний риска по развитию ПЭП и шизофрении» предложена поэтапная модель клинического риска.

Модель смены клинических стадий предполагает синдромальную последовательность развития ПЭП и шизофрении от неспецифических продромальных симптомов к предиктивным базисным симптомам, затем через стадии невыраженных позитивных симптомов и **кратких ограниченных неустойчивых психотических симптомов (КОНПС)** к «цветущим» (full-blown) психотическим симптомам.

Прогнозирование шизофрении по критериям базисных симптомов

В двух масштабных исследованиях стадии болезни, предвещающей ПЭП (ретроспективное исследование шизофрении «Возраст-Начало-Течение» (Age-Beginning-Course, ABC) (Hafner H. et al., 1998) и Колонское Исследование Раннего Распознавания Шизофрении (CER) (Klosterkotter J. et al., 2001) – длительное проспективное исследования с катамнестическим периодом около 10 лет), установлено, что самые ранние и наиболее частые симптомы, доминирующие в продромальный период шизофрении, являются неспецифическими, и их невозможно отграничить от нарушений настроения, социального взаимодействия, активности и концентрации внимания в рамках аффективных расстройств.

В тоже время в этих исследованиях обнаружено, что выявляемые более, чем у четверти пациентов выраженные когнитивные нарушения (в виде регистрируемых самими пациентами патологии мышления, речи и процессов восприятия), обладают высокой специфичностью и высокой прогностической силой с незначительным числом ложноположительных результатов для шизофрении.

В исследовании CER 385 пациентов, предположительно находившихся в продромальной стадии шизофрении, наблюдались на протяжении 9,6 лет ($\pm 7,6$ лет). У 20% пациентов, продемонстрировавших положительные результаты по инициальным критериям (минимум 1 из 66 базисных симптомов) и согласившихся на последующее наблюдение, шизофрения была диагностирована в течение 12 месяцев; еще у 17% – в течение 24 месяцев; еще у 13% – в течение 36 месяцев; через 4,5 года шизофрения была диагностирована у 70% таких пациентов. Таким образом, лишь у 30% пациентов шизофрения не была верифицирована за время наблюдения. Наличие/отсутствие как минимум одного базового симптома достоверно прогнозировало наличие/отсутствие шизофрении в 78,1% набл. После последующего анализа были разработаны две частично перекрывающиеся группы критериев базовых симптомов для определения психического состояния риска по развитию в первую очередь шизофренического психоза (at risk mental state, ARMS) (табл. 1).

**Таблица 1. Определения ARMS по развитию психоза
и их предиктивная точность в исследовании CER**

Критерий	Предиктивная точность
COPER Как минимум один из 10 базисных симптомов, возникших 12 и более месяцев назад и достигавших выраженности 3 и более балла по шкалам SPI-A/SPI-CY в течение последних трех месяцев: 1.перекрывание мыслей; 2.персеверации мыслей; 3.скачка мыслей; 4. шперрунги (остановки/обрывы мыслей); 5. нарушение рецептивной речи; 6. снижение способности различать мысли и ощущения, фантазии и настоящие воспоминания; 7. нестойкие идеи отношения; 8. дереализация; 9. нарушение зрительного восприятия (кроме гиперчувствительности к свету и нечеткого зрения); 10. нарушение восприятия звуков (кроме гиперчувствительности к звукам/шумам)	Чувствительность 0,87 Специфичность 0,54 Положительная предсказательная значимость 0,65 Отрицательная прогностическая значимость 0,82 Отношение шансов 7,86 Ложнопозитивные результаты 23,1% Ложнонегативные результаты 6,3%
COGDIS Как минимум два из 9 базисных симптомов, достигавших выраженности 3 и более балла по шкалам SPI-A/SPI-CY в течение последних трех месяцев: 1. неспособность распределять внимание; 2. перекрывание мыслей; 3. скачка мыслей; 4. шперрунги (остановки мыслей); 5. нарушение рецептивной речи; 6. нарушение экспрессивной речи; 7. нестойкие идеи отношения; 8. нарушение абстрактного мышления; 9. отвлечение внимания на детали, попадающие в поле зрения	Чувствительность 0,67 Специфичность .83 Положительная предсказательная значимость 0,79 Отрицательная прогностическая значимость 0,72 Отношение шансов 9,91 Ложнопозитивные результаты 8,8% Ложнонегативные результаты 16,3%

Первый критерий, состоящий из 10 **когнитивно-перцептивных базисных симптомов (COPER, cognitive-perceptive basic symptoms)**, основан на данных, касающихся предиктивной точности индивидуальных базисных симптомов (Schultze-Lutter F. et al., 2006). Второй критерий основывается на методологическом повторном анализе тех же данных, в результате которого 9 когнитивных базисных симптомов неоднократно выбирались как наиболее предиктивно значимые. Этот кластер был назван «**когнитивные нарушения**» (**Cognitive disturbances, COGDIS**). Частота развития ПЭП за период катamnестического наблюдения около 10 лет составила 65% для COPER и 79% для COGDIS. В большинстве случаев манифестация ПЭП происходила в первые три года после baseline.

Во втором проспективном исследовании (Schultze-Lutter F. et al., 2010), в котором использовалась SPI-A и проводилось катamnестическое наблюдение в течение 24 месяцев, у 38% из 146 пациентов, включенных в состоянии риска, психоз (преимущественно шизофренический) развился в течение 12,3 ($\pm 10,4$) месяцев, согласно COPER.

Как следствие приведенных выше данных, предиктивные базисные симптомы были объединены в критерии для оценки риска в международных исследованиях по раннему распознаванию симптомов.

Прогнозирование шизофрении по критериям очень высокого риска

Типичные для шизофрении позитивные симптомы – бред, галлюцинации, формальные нарушения мышления – в невыраженном или переходном виде часто первыми появляются в клинической картине инициальной продромальной фазы. Такие симптомы обеспечивают валидный прогноз трансформации в ПЭП за достаточно короткий срок. Эти симптомы были использованы в **качестве критериев очень высокого риска (Ultra-High Risk Criteria, KOBP)** (Yung A.R. et al., 1998; Phillips L.J. et al., 2000). Несмотря на различия таких симптомов в разных исследованиях, обычно эти критерии состоят из 3 элементов: невыраженные позитивные симптомы, краткие ограниченные неустойчивые психотические симптомы (КОНПС) либо комбинация одного или более факторов риска (всегда включающая генетический риск) и функциональных отклонений в течение определенного (недавнего) периода времени.

Для определения критериев KOBP разработаны шкалы CAARMS (Yung A.R. et al., 2005), SIPS, SOPS, COPS (McGlashan T. et al., 2003, 2010).

С использованием критериев ОВР проведены как минимум 15 исследований по прогнозированию развития шизофрении (Mrazek P.J., Haggerty R.J., 1994; Klosterkotter J. et al., 2011 20,30]. Согласно опубликованным данным, развитие ПЭП в течение 12 месяцев выявлено у 13%-50% пациентов.

Прогнозирование шизофрении в период после ПЭП

В 5-летнем катамнестическом периоде Копенгагенского исследования продромальных стадий шизофрении (Parnas J. et al., 1993) (155 пациентов моложе 40 лет) в качестве одной из предполагаемых основных характеристик типичного ядра шизофрении изучались нарушения самовосприятия (self-disturbances, SD). SD включают в себя нестабильное ощущение своего существования и восприятия себя от первого лица (first person perspective), отсутствие базового чувства самоидентичности, нарушение тактильного восприятия, а также первазивные трудности узнавания знакомого и бездоказательное восприятие значения.

Помимо оценки аномалий субъективного восприятия и их долгосрочной взаимосвязи с расстройствами шизофренического спектра в исследовании тестировалась диагностическая стабильность (за пятилетний период наблюдения) расстройств шизофренического спектра после ПЭП с целью выявить клинко-психопатологические предикторы трансформации шизотипического расстройства в шизофрению.

Больные в исследовании были объединены в три диагностические группы: шизофрения и все неаффективные и неорганические ПЭП (первая группа); шизотипическое расстройство (вторая группа) и все остальные психические расстройства (третья группа).

Для характеристики психопатологического профиля использовался дименсиональный подход: аномалии субъективного восприятия были также сгруппированы в три кла-

стера: растерянность/замешательство (чувство отсутствия «включенности» в окружающий мир, отсутствие спонтанного «ухватывания/улавливания» здравого смысла, замешательство, отчуждение), расстройства самосознания «Я» (аномалии пре-рефлексивного самосознания, то есть осознания существования в качестве субъекта действия восприятия), сенсорные расстройства (различные непсихотические перцептивные аберрации, в основном визуально-акустические).

При катamnестическом обследовании через 5 лет было диагностировано 14 новых случаев расстройств шизофренического спектра. Логистический регрессивный анализ выявил, что предикторами последующей трансформации в расстройства шизофренического спектра являются большое количество баллов по шкалам растерянность/замешательство и расстройство самосознания «Я». Пол, возраст и количество баллов по PANSS не являлись предикторами трансформации в расстройства шизофренического спектра. Полученные результаты согласуются с данными других количественных исследований (Parnas J. et al., 2003; Raballo A. et al., 2011) и качественно-количественных исследований (Moller P., Husby R., 2000; Nordentoft M. et al., 2006; Woods S.W. et al., 2009; Parnas J. et al., 1998, 2011).

Практическое значение раннего прогнозирования шизофрении

Основной целью поиска и выделения базисных симптомов риска шизофрении является своевременное предупреждение развития манифестных форм заболевания (ПЭП, прогрессирующее течение и т.д.) при помощи дифференцированных стратегий профилактики, имеющее целью избегание или возможное отсрочивание нарушения психосоциального функционирования, а также предотвращение или хотя бы отсрочивание или ослабление проявлений психоза.

Универсальные или селективные меры предотвращения обращены в первую очередь на группу клинически здоровых индивидов, находящихся в группе риска. Выборочная (по показаниям) профилактика может быть направлена купирование базисных симптомов и симптомов ПЭП, коррелирующих с дальнейшим шизофреническим процессом (табл. 2.). Даже на начальных стадиях, когда такие пациенты обращаются в амбулаторные учреждения соответствующего профиля, они должны расцениваться как требующие лечения.

В ряде международных интервенционных рандомизированных контролируемых исследований ученые пытались выяснить, могут ли и до какой степени могут быть достигнуты основные цели профилактической терапии (McGorry P.D. et al., 2002; Morrison A.P. et al., 2004, 2007; Phillips L.J. et al., 2007). В качестве превентивных методов использовались либо когнитивно-бихевиоральная терапия), либо психофармакотерапия атипичными антипсихотиками (рисперидон, оланзапин, амисульприд).

Стадии риска в качестве временной величины впервые использовались в двух интервенционных исследованиях German Research Network on Schizophrenia. В одном из исследований изучались ранние состояния риска по развитию психоза и в качестве превентивных мер использовалась КБТ (Hafner H. et al., 2004; Bechdolf A. et al., 2012). Другое исследование было проведено для изучения поздних состояний риска по развитию психоза и в качестве превентивных мер применялась терапия амисульпридом (Ruhrmann S. et al., 2005) (табл. 2.).

**Таблица 2. Ранние и поздние начальные продромальные состояния:
клинические стадии**

Продромальные и клинические стадии	Критерии базисных симптомов	Дополнительные симптомы	Методы коррекции
Ранние состояния риска по развитию психоза	COPER: 1 из 10 когнитивно-перцептивных нарушений несколько раз в неделю в течение последних 3 месяцев (см. Таблица 1)	Функциональное состояние – критерии биологических признаков: Снижение общего балла по шкале Global Assessment of Functioning минимум на 30 пунктов в течение минимум 1 месяца в течение последнего года + диагноз шизофрении или расстройство шизофренического спектра у родственников 1 степени родства	Акцент на психологической/психотерапевтической профилактике
Поздние состояния риска по развитию психоза	Присутствие одного или более невыраженного позитивного симптома несколько раз в неделю более 1 недели: - необычное содержание мыслей/бредовые идеи - подозрительность/идеи преследования - идеи величия - аномалии восприятия/галлюцинации - дезорганизация общения - странное поведение или внешний вид	Присутствие одного или более из следующих кратковременных ограниченных неустойчивых психотических симптомов (КОНПС), редуцирующихся самостоятельно в течение 7 дней: - галлюцинации - бред - формальные расстройства мышления	Психофармакологическая профилактика атипичными антипсихотиками
ПЭП – состояние риска развития шизофрении	Наличие на фоне продуктивной симптоматики первого психотического эпизода аномалий субъективного восприятия, особенно растерянность/замешательство и расстройство самосознания «Я»	Переходные критерии: присутствие 1 или более психотических симптомов в течение более, чем 1 недели	Антипсихотическая терапия препаратами с антинегативным эффектом

По результатам работ авторы пришли к неоспорному заключению о том, что, когда развитие симптомов в инициальной продромальной стадии шизофрении соответствует представленному в таблице 2, имеет смысл с научной и особенно с этической точки зрения ограничиться психотерапевтической (психолого-коррекционной) интервенциями,

которые хорошо переносятся и воспринимаются пациентами. С другой стороны, нельзя не согласиться с выводом о том, что при появлении первых стертых или транзиторных психотических симптомов, представляется оправданным назначение хорошо переносимых антипсихотиков (Cornblatt B.A. et al., 2007; Woods S.W. et al., 2007).

Таким образом, анализ достижений зарубежных исследований последних 15 лет, посвященных улучшению прогнозирования и предотвращения шизофренических психозов и динамики шизофрении после ПЭП, свидетельствует о значительных достижениях в этой области. Однако, очевидно, что полученные промежуточные результаты должны быть протестированы в клинической практике в свете упоминавшихся ранее целей современной профилактической медицины. Для такого комплексного заболевания с длительным течением и наследственной предрасположенностью, как шизофрения риск-ориентированная профилактика может оказаться очень своевременной. При этом более существенное снижение заболеваемости может быть достигнуто при помощи селективных и универсальных методов профилактики. При этом основанные на появлении отдельных симптомов (симптомокомплексов) прогнозирование и профилактика должны развиваться в направлении селективной профилактики среди лиц из группы риска без симптомов.

НЕГАТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Понятие и типология

Согласно дихотомической концепции Т. Crow (1980, 1985) и N. Andreasen (1982) все проявления шизофрении дифференцируются на позитивные (обманы восприятия, бредовые расстройства) или негативные (прогрессирующие изменения личности с нарастанием замкнутости (аутизм), эмоциональное оскудение и отгороженность, патология воли с потерей интересов и побуждений, бедность речи, уменьшение спонтанности моторики, бедность мимики, невыразительность жестикуляции и др.) симптомы.

К негативным расстройствам многие авторы относят и нейрокогнитивный дефицит, который включает в себя дезорганизацию мышления, памяти, внимания, отсутствие поведенческой и речевой спонтанности, речевой напор, разрыхление ассоциаций, соскальзывания, смысловые несоответствия, чрезмерную обстоятельность, вплоть до вербигераций и словесной окрошки. Нарушения процесса мышления также включают неконтролируемый поток и полный обрыв мыслей, расплывчатость, бедность или причудливость содержания речи, паралогии, снижение абстрактного мышления и т.п. Кроме того, больным шизофренией свойственно неточное соблюдение обычных границ значения отдельных понятий. Это делает их речь более неточной и абстрактной, существенно затрудняя общение. Может бросаться в глаза контраст между банальностью высказываний и напыщенной формой их произнесения. Характерна интенсивная и непродуктивная сосредоточенность на эзотерических, метафизических, парapsихологических, религиозных идеях.

Многими авторами нарушения познавательных функций рассматриваются как ведущий самостоятельный фактор при оценке социального и терапевтического прогноза больных шизофренией. По их мнению, степень нарушения познавательных функций может являться предиктором дальнейшей социальной реабилитации больного в большей

степени, чем выраженность негативных (Аведисова А.С., Вериго Н.Н., 2001; Мосолов С.Н., 2004; Гурович И.Я. с соавт., 2005; Kurtz М.М., 2005; Brune М. et al., 2007).

При характеристике понятия «негативные расстройства» принято выделение первичных (необратимые, базисные) и вторичных (обратимые) нарушений (Carpenter W.T. et al., 1988; Carpenter W.T., 2004; Buchanan R.W., 2007).

В первой группе рассматриваются негативные симптомокомплексы, определяющие обусловленную эндогенным процессом психическую дефицитарность в виде стойкой дезинтеграции аффективно-побудительной сферы с формированием выраженных эмоциональных и характерологических изменений и когнитивного «дефицита». Дефицитарные симптомы постоянны, присутствуют как во время экзacerbации позитивных симптомов, так и при их отсутствии (во время ремиссии) и наблюдаются независимо от медикаментозного статуса пациента.

Вторую группу составляют гетерогенные состояния, вызванные или возникающие в связи с позитивными либо аффективными симптомами (постпсихотические депрессии¹), лекарственными нежелательными явлениями (преимущественно антипсихотиков), лишением взаимодействия с окружающей средой или другими факторами, связанными с заболеванием и его лечением. В отличие от дефицитарных, вторичные негативные симптомы характеризуются большой флюктуацией, отсутствием постоянства и наличием временной взаимосвязи с возможной причиной (например, депрессивными или экстрапирамидными расстройствами). Также предполагается, что вторичные негативные симптомы отвечают на терапию вызвавшей их причины, в то время как дефицитарные симптомы из-за особенностей их патофизиологических механизмов могут требовать других вариантов терапии (Subotnik K.L. et al., 2002; Arango C. et al., 2004 14,39,136).

В качестве альтернативной систематики негативных расстройств часть исследователей выделяют персистирующие негативные симптомы (ПНС) – ведущие к функциональным нарушениям психики состояния, для которых в настоящее время не существует эффективного лечения (Jobe Т.Н., Harrow М., 2005; Buchanan R.W., 2007).

ПНС отличаются от двух наиболее часто используемых понятий первичных стойких негативных (дефицитарных) симптомов и более широко определяемых негативных симптомокомплексов, включающих любые негативные проявления, независимо от их этиологии и длительности. По контрасту с дефицитарными симптомами, ПНС могут включать вторичные негативные симптомы. Однако, в отличие от более широко определяемых негативных симптомов, ко включаемым в ПНС вторичным негативным симптомам относятся только те, которые не отвечают на принятую для вторичных негативных симптомов терапию. Следовательно, наличие ПНС определяет популяцию пациентов с клинически релевантной симптоматикой; такая популяция больше, чем популяция только с дефицитарной симптоматикой, но при этом менее гетерогенная, чем популяция, собранная с учетом более широкого определения негативных симптомов. Такая дифференциация расстройств может, по мнению R.W. Buchanan (2007), облегчить набор пациентов для включения в клинические испытания, а также помочь исследованиям по разработке но-

¹ Негативные расстройства в рамках аффективной патологии при шизофрении дифференцируются на «постприступные» (постшизофренические по МКБ-10) депрессии, непосредственно связанные с перенесенным психозом, и нейролептические депрессии, развивающиеся на фоне приема антипсихотических средств, образующие общие симптомы с экстрапирамидными расстройствами и обычно нивелирующиеся после отмены нейролептиков (Смулевич А.Б., 2003; Cohen J.D. Docherty N.M., 2004).

вых фармакологических методов лечения и улучшить понимание психопатологической и биологической гетерогенности шизофрении.

Распространенность

Современные эпидемиологические данные о распространенности дефицитарных или первичных негативных расстройств свидетельствуют о том, что у 20%-30% больных шизофренией регистрируются указанные состояния (Buchanan R.W., 2007), в то время как ранее сообщалось о 14%-19% (Carpenter W.T. et al., 1993). Отчасти это может быть обусловлено тем, что при оценке распространенности персистирующих дефицитарных расстройств могут учитываться и устойчивые вторичные симптомокомплексы.

При этом вполне закономерно, что при большей длительности заболевания число пациентов с первичными негативными симптомами увеличивается: около 4% среди больных, перенесших первый шизофренический эпизод около 6 месяцев назад, до 26% среди больных с 15-летним катамнезом и до 37% – с 45-летним (Buchanan R.W., 2007).

Патогенетические гипотезы

Наиболее известной нейрохимической гипотезой развития негативных симптомов при шизофрении является концепция гиперактивности дофаминовых систем (Harrison P.J., Owen M.J., 2003; Lieberman J.A., 2005). Согласно ей появление процессуальной негативной симптоматики связано с двумя параллельными нарушениями нейрональной передачи: с недостаточностью дофаминовых структур из-за повышения порога чувствительности D_1 -рецепторов и измененным метаболизмом серотонина в рецепторах типа 2а. Дополнительно в ряду возможных причин данной симптоматики рассматривают также нарушения ГАМК-ергической системы, которая регулируется D2-дофаминовыми рецепторами, и изменения в холинергической системе, активность которой компенсаторно увеличивается в связи с нарушенной дофаминергической активностью (Seeman P., Kapur S., 2000).

Когнитивные нарушения, согласно данным исследования с мечеными изотопами, также обусловлены блокадой D_2 дофаминовых рецепторов (Stip E., 2006).

В пользу приведенных гипотез свидетельствуют результаты психофармакотерапии негативных расстройств. Препараты, блокирующие дофаминовые рецепторы, наиболее эффективны в устранении симптомов шизофрении (Meltzer H.Y. et al., 1986; Milev P. et al., 2005). При использовании средств холинотропного ряда в терапии негативных нарушений дефицитарные проявления также отчетливо уменьшаются (Иванов М.В., Шипилин М.Ю., 2005; Westerink B.H. et al., 2001; Devoto P., Flore G., 2006).

При нейроморфологических исследованиях больных с негативной шизофренией выявляются диффузные, неспецифические дегенеративные изменения. По разным данным, в большей степени оказываются затронуты передние лимбические отделы мозга и базальные ганглии. По мнению W.M.Pearlstein (2001) A.Abi-Dargham с соавт. (2003), S.Ehrlich с соавт. (2011), негативные симптомы связаны с дисфункцией стриатума и дорсолатеральной префронтальной коры (поле Бродманна 46/9).

С другой стороны, получены данные о том, что негативные симптомы отражают дисфункцию коры лобной доли головного мозга (Selemon L.D., Goldman-Rakic P.S., 1999; Semkowska M. et al., 2001; Winterer G., Weinberger D.R., 2004).

Результаты функциональных исследований у больных с негативной шизофренией демонстрируют сниженный лобный кровоток относительно общей мозговой перфузии. Пациенты с негативными расстройствами, в отличие от других больных шизофренией и здоровых субъектов, характеризуются меньшей нейрональной активностью лобной коры при выполнении тестовых задач, требующих быстрой обработки информации и осуществления планирования (Meisenzahl E.M. et al., 2006; Sitskoorn M.M. et al., 2012).

При компьютерной томографии у 5-50% больных регистрируется расширение боковых и третьего желудочков, у 10-35% – атрофия коры (объективный показатель потери нейронов). Расширение желудочков коррелирует с выраженностью негативной симптоматики, более низкой адаптацией в преморбиде, более выраженными экстрапирамидными симптомами при лечении нейролептиками (Valentini V. et al., 2004).

Данные ЭЭГ указывают на то, что повышенная чувствительность больных шизофренией к сенсорной стимуляции сопровождается торможением переработки информации на высшем корковом уровне (Попов Ю.В., Вид В.Д., 1999).

Клинические проявления

На основе гетерогенных клинико-психопатологических, клинико-анамнестических, клинико-динамических, патопсихологических и нейропсихологических данных разными авторами выделено несколько наиболее распространенных в популяции больных шизофренией вариантов первичных негативных (дефицитарных) расстройств: апато-абулический, псевдоорганический, психопатоподобный, астенический, стенический, по типу соматопсихической хрупкости и др., что подтверждается данными Д.Е. Мелехова (1981), Ю.В. Воробьева (1988), А.С. Аведисовой (2004), А.Б.Смулевича с соавт. (2005, 2007), Е. Dunayevich с соавт. (2006) о когнитивном, тимическом, моторном, тоническом, волевом и сомато-вегетативном компонентах дефицитарного симптомокомплекса.

Дефицитарные расстройства больных шизофренией могут быть дифференцированы по степени тяжести. При легких дефицитарных проявлениях в эмоциональной, волевой и ассоциативной сферах отмечаются затруднения социального функционирования больного, не достигающие уровня дезадаптации. Средняя выраженность дефицитарных расстройств в указанных сферах психической деятельности коррелирует со значительными затруднениями социальной адаптации больных, требующими постоянной стимуляции со стороны окружения. Тяжелые дефицитарные симптомы характеризуются эмоциональным оскудением вплоть до выхолощенности, грубыми расстройствами мышления, нарушением целенаправленной волевой активности и продуктивности, что приводит к инвалидизации больных, либо требует создания специальных условий для их социального функционирования.

По наблюдению ряда авторов, наиболее часто среди первичных негативных расстройств выявляются симптомы апато-абулического дефекта (12,2%-59,4% набл.) (Бомов П.О., 2007; Смулевич А.Б. с соавт., 2007; Kelley M.E. et al., 1999; Kirkpatrick B. et al., 2001; Leucht S., Lasser R., 2006).

Апато-абулический дефект характеризуется относительно равномерным поражением всех сфер психической деятельности (эмоциональной, волевой, ассоциативной). Выраженность негативных расстройств может достигать средней (55,2%) и тяжелой (27,5%) степени.

При нейропсихологическом обследовании на первый план у пациентов с данным типом дефекта выступают снижение способности к программированию и контролю психической деятельности. Выявляются симптомы патологической инертности в интеллектуальной и двигательной сферах, трудности переключения внимания, расстройства модально-неспецифических механизмов памяти.

При псевдоорганическом типе дефекта (18,8%-29%) преобладают тяжелые нарушения со стороны ассоциативной и эмоциональной сфер.

При нейропсихологическом обследовании (особенно в пробах на экспрессивную и импрессивную речь, слухоречевую и зрительную память, отсроченное воспроизведение предложений и рассказов, праксис, оптико-пространственный гнозис, чтение, мышление) у больных регистрируются генерализованные, грубые регуляторные расстройства всех высших психических функций: произвольной регуляции психической деятельности, расстройства мышления и памяти, узнавания предметов, способности к программированию.

Психопатоподобный тип дефекта (9,3%-23,7%) в наибольшей степени реализуется патологией эмоциональной сферы, в меньшей – изменениями ассоциативных процессов и волевой активности. В тоже время нередко отмечается формирование новых, ранее не типичных для пациента, форм поведения (асоциальность, немотивированная агрессия, гиперболизированная активность и т.п.) (Peralta V., Cuesta M.J., 2004).

Расстройства высших психических функций при психопатоподобном дефекте носят выраженный характер. У больных регистрируются нарушения экспрессивной и импрессивной речи, слухоречевой и зрительной памяти, праксиса, оптико-пространственного гнозиса, акустического невербального гнозиса.

У больных с астеническим типом дефекта (9,2%-12,5%), преимущественно страдает волевая сфера, отмечаются ассоциативные нарушения. Тяжесть дефицитарных расстройств носит легкий или умеренных характер.

При нейропсихологическом исследовании расстройства отклонения в показателях высших психических функций у пациентов с астеническим типом дефекта носят наименьший характер по сравнению с больными, имеющими другие типы дефекта (Бомов П.О., 2007).

Терапия негативных расстройств

В настоящее время препаратами выбора в лечении негативных нарушений являются атипичные антипсихотики (арипипразол, амисульприд, рисперидон, оланзапин и др.). Применение атипичных антипсихотиков уменьшает выраженность не только негативных симптомов, но и дефицита познавательных функций. В целом все атипичные антипсихотики превосходят классические нейролептики по способности влиять на проявления когнитивного дефицита у больных шизофренией. Это позволяет авторам утверждать, что атипичные антипсихотики влияют на первичный когнитивный дефицит при шизофрении (Снедков Е.В., 2006; Bodkin J.A. et al., 2005; Harrow M., Jobe T.H., 2005).

В тоже время данные, полученные в некоторых исследованиях, указывают на то, что положительный эффект при использовании антипсихотиков последних поколений касается коррекции преимущественно вторичных негативных расстройств (Мосолов С.Н., 2004; Семке А.В. с соавт., 2004; Moller H.J., 1995, 2004).

ПРЕДИКТОРЫ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ АНТИПСИХОТИКАМИ

Антипсихотическая терапия пациентов с шизофренией – это динамический процесс, который часто включает изменение схемы лечения, инициируемое лечащим врачом, пациентом или ими обоими. Продолжительный прием препарата ассоциируется с лучшими клиническими и функциональными результатами и считается мерой действенности препарата, отражающей его эффективность, безопасность и переносимость с точки зрения пациентов и врачей. Длительная приверженность терапии является одним из репрезентативных критериев эффективности антипсихотиков.

В тоже время хорошо известно, что досрочное прекращение приема терапии приводит к существенному удорожанию лечения шизофрении и к повторным госпитализациям, вызванным отсутствием комплаенса (Ritchie C.W. et al., 2010).

При изучении комплаенса у больных шизофренией установлено, что приверженность терапии современными (атипичными) антипсихотиками несколько выше, чем приверженность лечению традиционными (конвенциональными) нейролептиками. Однако, по данным некоторых авторов, уровень комплаенса при лечении даже атипичными антипсихотиками не является высоким: лишь две трети пациентов продолжают прием назначенного препарата через год после начала терапии, а не менее 20% пациентов признаются некомплаентными.

Ориентируясь на данные одного из немногих исследований в этой области (C.W.Ritchie с соавт., 2009,2010) можно констатировать, что приверженность лечению атипичными антипсихотиками в популяции пациентов, страдающих шизофренией, оказывается достаточно хорошей: до 61% пациентов продолжают принимать препараты в течение не менее 3,5 лет (период исследования). Пол, возраст², степень выраженности такого нежелательного явления, как паркинсонизм, и хлорпромазиновый эквивалент дозы традиционного антипсихотика, получаемого до начала исследования, не являются предикторами приверженности терапии.

Анализ чувствительности в конце 3,5-летнего исследования (когда считалось, что пациенты, выбывшие из наблюдения, прекратили прием препарата исследования) выявил выраженную взаимосвязь между психическим состоянием на baseline и степенью приверженности терапии: чем тяжелее психическое состояние, тем меньше степень приверженности терапии. И хотя эти данные при статистическом анализе оказались незначимыми, они соответствуют клинической реальности и результатам других исследований и частично могут отражать плохой инсайт, ведущий к неприверженности терапии, либо трудности при инициальном вовлечении пациентов в процесс лечения.

Ещё одна переменная, связанная (хотя и незначительно) с уровнем приверженности терапии – прием пероральных форм традиционных антипсихотиков до рандомизации. Принимая во внимание вышесказанное, для пациентов, продолжающих получать депо-формы традиционных антипсихотиков, можно рекомендовать перевод на депо-формы

² В некоторой литературе представлены данные о том, что более высокий комплаенс отмечается у пожилых пациентов с шизофренией. В качестве объяснения этого факта C.W.Ritchie с соавт., (2010) указывают на снижение самостоятельности, уменьшение социальной и географической мобильности таких больных, что обуславливает лучшее наблюдение за пациентом со стороны врача.

атипичных антипсихотиков либо продолжать прием низких доз депонированных форм традиционных антипсихотиков.

Таким образом, приверженность лечению – особая проблема для пациентов с психическими заболеваниями и когнитивными нарушениями, особенно, в контексте полипрагмазии. Большее понимание этих проблем поможет клиницистам разрабатывать новые эффективные методы взаимодействия с пациентами разных возрастных групп с целью помощи в соблюдении режима терапии.

ПРИЧИНЫ ПРЕКРАЩЕНИЯ ТЕРАПИИ АНТИПСИХОТИКАМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ

В литературе представлены данные ограниченного количества исследований, направленных на изучение предикторов нарушения приверженности терапии. Среди основных причин наиболее часто упоминаются: плохое взаимодействие между врачом и пациентом, неудовлетворительная информированность, тяжесть заболевания, наличие депрессии, дистресса, психотических и когнитивных расстройств.

Эти основные причины прекращения антипсихотической терапии обычно изучаются в клинических исследованиях, постороенных таким образом, что исследователю зачастую приходится определять, какая из нескольких причин является основной. Например, в исследовании CATIE (клиническое изучение эффективности антипсихотической терапии), такие причины категоризованы следующим образом: «отсутствие эффективности», «лекарственная непереносимость», «решение пациента» или «другое». Такие генерализованные критерии являются информативными, но они не отражают специфические причины, приводящие к прекращению антипсихотической терапии с точки зрения пациента, врача или обоих. Более того, причины продолжения антипсихотической терапии вообще исследуются редко. Чтобы восполнить эти пробелы, были разработаны два показателя для оценки специфических причин прекращения/продолжения антипсихотической терапии (RAD): один с точки зрения врача (RAD-Q), а другой – с точки зрения пациента (RAD-I).

По данным H.Ascher-Svanum с соавт. (2012) наиболее важной причиной прекращения предшествующей антипсихотической терапии и для пациентов, и для врачей является «отсутствие улучшения или усиление симптоматики», а также «нежелательные явления» (табл. 3). Далее в нисходящем порядке наиболее частыми причинами прекращения приема антипсихотической терапии с точки зрения и врачей, и пациентов оказались: «Отсутствие улучшения или усиление позитивной симптоматики», «Нежелательные явления», «Стоимость препарата», «Пациент считает, что больше не требуется прием препарата», «Страховка не покрывает стоимости препарата».

Напротив, причинами продолжения приема антипсихотического препарата и для пациентов, и для врачей являются такие показатели, как «Улучшение (уменьшение) позитивной симптоматики» и «Улучшение функционального статуса» (например, самообслуживание, работа) и «Ощущение улучшения общего состояния» у пациента.

Таблица 3. Причины прекращения антипсихотической терапии, принимавшейся до включения в настоящее исследование точки зрения врачей и пациентов

	Одна наиболее важная причина		Главные причины	
	Пациенты (%)	Врачи (%)	Пациенты (%)	Врачи (%)
Отсутствие улучшения или усиление позитивной симптоматики	27.5	31.9	21.5	22.9
Не называют одну наиболее важную причину	17	16.9	-	-
Нежелательные явления	14	12.9	9.8	8.7
Стоимость препарата	7	6.6	7.1	6.4
Пациент считает, что больше не требуется прием препарата	6	6.1	5.0	5.6
Страховка не покрывает стоимости препарата	0.9	1.1	5.0	5.4
Отсутствие улучшения или усиление негативной симптоматики	5.1	3.2	2.5	2.7
Пациент хочет попробовать новый антипсихотик	4.2	4.9	4.4	5.4

Процент соответствия ответов между пациентами и их врачами по поводу причин прекращения приема антипсихотической терапии был достаточно высок и составлял от 67% до 99%. Корреляции также в основном были высоки (от 0,49 до 0,86), кроме одного пункта с недостаточной вариативностью в ответах («Новое состояние, развившееся в ответ на прием препарата», каппа=0,36). Процент соответствия между каждой из причин прекращения приема препарата исследования варьировался от 75% до 100%; значения каппа варьировались от 0,47 до 1,00, кроме трех пунктов с недостаточной вариативностью в ответах. Процент соответствия между каждой из причин продолжения приема препарата исследования варьировался от 58% до 88%; значения каппа варьировались от 0,53 до 0,70.

У пациентов, с которыми было проведено интервью (RAD-Q), на baseline был значительно выше общий балл по подшкале негативных расстройств PANSS и значительно ниже общий балл по шкале MADRS, чем у пациентов, не участвовавших в опросе. По другим характеристикам две группы пациентов, принимавших участие в исследовании, не отличались.

Приведенное выше и подобные ему исследования предоставляют систематическую проспективную и детализированную информацию о специфических причинах, которые могут побудить пациента или врача инициировать прекращение приема атипичного антипсихотика при лечении шизофрении. Так, очевидно, что эффективность

(особенно в отношении позитивной симптоматики) в большей степени, чем побочные эффекты, является основной причиной для прекращения либо продолжения приема антипсихотического препарата. В дополнение к высокому уровню конкордантности между точками зрения пациентов и врачей, в данном исследовании было выявлено, что причины прекращения приема антипсихотического препарата несколько отличаются от причин продолжения приема препарата. Хотя и продолжение, и прекращение приема антипсихотика, по-видимому, зависит от влияния препарата на позитивную симптоматику, на решение пациента продолжить прием препарата также отказывает влияние его субъективное восприятие улучшения состояния, в то время как на решение пациента прекратить прием антипсихотика влияет как эффективность лекарства, так и профиль побочных явлений.

Не менее значим тот факт, что значительное число пациентов и врачей (13,4% до 17,9%) не могут назвать «одну наиболее важную причину» продолжения или прекращения приема препарата, но вместо этого указывают несколько «главных причин». Эти результаты имеют как клиническое, так и научное значение, говоря о том, что врачи должны опрашивать пациентов о различных причинах.

Знание специфических причин, побуждающих пациента прекратить прием антипсихотика может помочь врачу лучше изменять схему лечения в соответствии с индивидуальными потребностями каждого пациента.

ЗНАЧЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ АНТИПСИХОТИКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ

Более 60 лет для лечения различных форм и стадий шизофрении используются антипсихотические препараты (нейролептики). Эффективность этой группы лекарственных средств для купирования и профилактики экзacerbаций психических расстройств подтверждена методами современной доказательной медицины (Мосолов С.Н., 2002, 2004, 2012).

В ряде исследований находит подтверждение гипотеза о большей эффективности и безопасности атипичных антипсихотиков при терапии шизофрении по сравнению с классическими нейролептиками. Однако это суждение до настоящего времени остается дискуссионным (Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Т., 2010; Perkins D.O., 2002).

Наиболее обоснованным и вызывающим наименьшие сомнения является представление о возможности и, в ряде случаев, необходимости замены классических нейролептиков после купирования острого психотического состояния на атипичные антипсихотики с целью профилактики первичных и вторичных негативных расстройств, а также уменьшения выраженности неврологических нежелательных явлений.

Замена типичных нейролептиков на атипичные

Причиной перемены нейролептика для исследователей и клиницистов служит неудовлетворенность эффективностью и безопасностью традиционных антипсихотиков, связанная с отсутствием или недостаточной редукцией позитивных симптомов, с остаточ-

ными негативными расстройствами (такими, как апатия, снижение мотивации, когнитивные нарушения и др.), с проблемами некомплайенса, а также с рецидивами заболевания на фоне хорошего комплайенса.

Вопрос о замене антипсихотика также рассматривается при терапии: стационарных больных с частыми обострениями эндогенного заболевания; амбулаторных больных с хорошей социальной адаптацией; больных с выраженными побочными эффектами, а также необходимости пожизненной терапии психической патологии и шизофреническом психозе, развившемся в подростковом возрасте, при условии использования их в более низких дозах в пределах допустимого диапазона с тем, чтобы минимизировать побочные эффекты.

Не рекомендуется менять антипсихотик в случаях достаточного эффекта при применении традиционных нейролептиков и при продолжительности обострения шизофрении менее 4–6 недель (Marder H.L., 1994).

По данным специализированных исследований сами пациенты часто мотивированы на смену нейролептика из-за отсутствия улучшения или усиления позитивной симптоматики, субъективно значимых или непереносимых нежелательных явлений, стоимости лечения, отсутствия улучшения или усиления негативной симптоматики, а также желания «попробовать новый антипсихотик» (Sharma T., Kerwin R., 1996; Ascher-Svanum H. et al., 2010; Ritchie C.W. et al., 2010). Ещё одной причиной изменения антипсихотической терапии являются требования пациентов или членов их семей, осведомленных о новых возможностях психофармакотерапии (Аведисова А.С., 2001).

Так, в ряде исследований при переводе больных шизофренией, удовлетворяющих требованиям для перехода на терапию атипичными антипсихотиками, удаётся достичь значимой редукции психотической симптоматики, дезорганизации поведения и негативных симптомов, уменьшить дозировку антихолинергических корректоров препаратов и частоту обращений к психиатру (Медведев В.Э., 2011, 2013; Desai N.M. et al., 1999).

Рекомендации по переводу больных с типичных нейролептиков на атипичные основаны на результатах большого количества открытых исследований и достаточном клиническом опыте применения этих препаратов.

В частности, при одномоментной замене типичного нейролептика на атипичный описаны случаи развития рецидива или обострения психоза («психозы гиперчувствительности»), «рикошетной» дискинезии, холинергических «рикошетных» реакций, гастроинтестинальные расстройства (Ashok K. et al., 1999; Ananth J. et al., 2004).

Учитывая возможность развития синдрома отмены, для перехода с любого классического антипсихотика на атипичный в большинстве случаев рекомендована постепенная градуированная отмена антипсихотических препаратов с периодом «наложения» между существующей и назначаемой терапией (Kirov G.K. et al., 1997), сопровождающаяся оценкой стабильности психического и соматического состояния больных, дозы и типа предшествующего антипсихотика, амбулаторного или стационарного характера наблюдения пациента. Различия в рекомендациях касаются преимущественно длительности периода «наложения».

Повышение эффективности купирования позитивных симптомов

Во многих, хотя и не во всех, исследованиях некоторые атипичные антипсихотики демонстрируют сравнимую или более высокую эффективность при купировании ши-

зофренических психотических расстройств, чем традиционные нейролептики (Daniel D.G. et al., 1996; Marer S.R. et al., 1997; Masand P.S. 2001; Chengappa K.N.R. et al. 2003). Например, по данным мета-анализа результатов 21 краткосрочного исследования (до 12 недель) кветиапин не отличается от галоперидола по влиянию на выраженность симптоматики шизофрении, а рисперидон и оланзапин – немного эффективнее (Leucht S. et al., 1999).

К аналогичным выводам приходят и J.M.Davis и соавт. (2003), анализирующие результаты 124 клинических исследований. Согласно их данным некоторые современные антипсихотические препараты (оланзапин, рисперидон, амисульпирид, клозапин) более эффективны, чем классические антипсихотики.

Терапия и профилактика первичных и вторичных негативных расстройств

В настоящее время степень выраженности негативных симптомов (как и когнитивной дисфункции) рассматривается как основной предиктор исхода заболевания, детерминирующий семейный и профессиональный прогноз, а также степень социальной адаптации больных шизофренией.

В подавляющем большинстве контролируемых и открытых исследований в отношении влияния на негативную симптоматику подчеркивается превосходство атипичных антипсихотиков над традиционными (Попов М.Ю., 2006; Снедков Е.В., 2006; Сыропятов О.Г., 2007; Kerwin R., 1994; Sinus S.G., 1995). При этом механизм влияния и мишень (первичные или вторичные негативные расстройства) препаратов описываются по-разному.

Многие атипичные антипсихотики (оланзапин, рисперидон, клозапин, сертиндол и зипрасидон) являются мощными антагонистами 5-НТ₂-рецепторов. По мнению некоторых исследователей, блокада 5-НТ₂-рецепторов объясняет непосредственное влияние атипичных антипсихотических препаратов на первичную (шизофреническую) негативную симптоматику и нарушения мышления, а также менее частое возникновение экстрапирамидных расстройств (оланзапин, клозапин, зипрасидон, кветиапин) (Meltzer H.Y., 2002; De Nayer A. et al., 2003; Bodkin J.A. et al., 2005; Ganesan S. et al., 2008).

В тоже время, по мнению R.Rosenheck (2005), использование типичных антипсихотических препаратов без профилактического назначения холиноблокаторов может приводить к повышению частоты возникновения вторичной негативной симптоматики в рамках акинетической депрессии, не распознаваемой в клинических исследованиях с использованием шкал, оценивающих позитивную и негативную симптоматику. Таким образом, замена терапии на атипичный антипсихотик, характеризующийся меньшей выраженностью экстрапирамидных побочных эффектов, приводит к нивелированию и вторичной негативной симптоматики.

Низкий риск возникновения экстрапирамидных расстройств может быть связан также с антихолинергическими свойствами таких современных препаратов, как оланзапин или клозапин (Taylor D.M., McAskil R., 2000; Baldessarini R.J., Tarazi F.I., 2001; Kim Sung-Wan et al., 2009; Stahl St., 2013).

Тимолептический эффект атипичных антипсихотиков

По эпидемиологическим данным, у 25% больных шизофренией в течение жизни наблюдается большой депрессивный эпизод (Снедков Е.В., 2006), а еще большее число пациентов страдают субсиндромальными аффективными расстройствами (Straus S.M.J. et al., 2004). Многие атипичные нейролептики могут, как считают некоторые авторы, улучшать настроение у ряда больных шизофренией (Мосолов С.Н., 2002, 2004; Медведев В.Э., 2011, 2013).

Улучшение когнитивных функций

Одна из причин, по которой больной переводится с традиционных на атипичные нейролептики, является отсутствие улучшения когнитивного функционирования при традиционной антипсихотической терапии. При этом в результате такой терапии больных с психотическим состоянием, несмотря на кажущееся улучшение их когнитивных функций за счет редукции бреда и галлюцинаций, истинная скорость и объем информационных процессов уменьшается.

Динамика когнитивных функций является предиктором отсроченных результатов терапии нейролептиками, а по данным S.McGurk (2000) – единственным наиболее важным предиктором профессиональной адаптации больных.

Во многих исследованиях показано, что пациенты, принимающие атипичные нейролептики, обнаруживают лучшие результаты при нейрокогнитивном тестировании по сравнению с пациентами, лечимыми традиционными препаратами (Hoff A.L. et al., 1992; Meltzer H., 1992; Goldberg T.E., Weinberger D.R., 1994). Особенно выражены отличия при оценке скорости реакции, внимания, быстроты речи. Однако, по мнению M.Green и соавт. (1997), среди атипичных нейролептиков в наибольшей степени обладают этой способностью препараты с наименьшей антимускариновой активностью и в меньшей степени требующие назначения антихолинэргических препаратов (оланзапин, арипипразол и др.).

Преодоление резистентности при терапии шизофрении

В ряде исследований сообщается о целесообразности комбинированного использования антипсихотиков с различными профилями рецепторной активности (в том числе классических с атипичными) для преодоления резистентности к антипсихотической терапии (Данилов Д.С., 2005; Davis J.M. et al., 2003). Значимость этой проблемы обусловлена тем, что у больных хронической шизофренией эффект антипсихотической монотерапии недостаточен или даже полностью отсутствует в 30% случаев (Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Т., 2010).

В исследованиях демонстрируется высокая эффективность при рефрактерных формах шизофрении клозапина (Данилов Д.С., 2005; Goldberg T.E., Weinberger D.R., 1994), а также его сочетания с оланзапином и амисульпридом (Медведев В.Э., 2011).

Переносимость и безопасность современных антипсихотических препаратов

Согласно результатам клинических исследований, частота прерывания лечения в связи с возникновением нежелательных явлений (НЯ) сопоставима для современных и классических антипсихотических препаратов, однако существуют различия в характере

побочных эффектов. Для типичных антипсихотических препаратов характерны субъективно хуже переносимые неврологические (экстрапирамидные, ЭПР) побочные эффекты и гиперпролактинемия, а для атипичных – метаболические (повышение массы тела, гипергликемия).

Неврологические побочные эффекты. ЭПР являются частым и в некоторых случаях тяжелым НЯ антипсихотической терапии. Риск возникновения ЭПР зависит от препарата, дозы и вида сопутствующих неврологических синдромов. Тяжелая форма различных ЭПР приводит к социальной стигматизации больных.

Многими исследователями показано, что риск возникновения ранних и поздних экстрапирамидных осложнений при применении классических препаратов выше, чем при применении современных. Кроме того, отличия антипсихотиков двух поколений касаются коррекционного (профилактического или купирующего) применения холиноблокаторов: как показывают клиническая практика и результаты исследований, в связи с приемом большинства атипичных антипсихотиков корректоры назначаются реже или в их назначении вовсе не возникает необходимости (арипипразол, клозапин).

Особое внимание в литературе акцентируется на высоком риске возникновения поздней дискинезии при применении классических препаратов. Указывается, что это осложнение развивается у 20–30% пациентов, длительно принимающих типичные антипсихотики (Kane J.M. et al., 1985; Saltz B.L. et al., 1989; Wahlbeck K. et al., 2001). Наблюдения за больными в течение года свидетельствуют о том, что поздняя дискинезия отмечается, например, в 17 раз реже при применении оланзапина, чем галоперидола (0,5 и 7,4% соответственно) в соразмерных дозах (Beasley C.M. et al., 1999). Факторами риска поздней дискинезии являются пожилой возраст, наличие сопутствующих аффективных расстройств, женский пол, предшествующие заболевания центральной нервной системы, развитие острых экстрапирамидных расстройств.

Метаболические НЯ. При терапии антипсихотиками существует риск возникновения гиперпролактинемии и повышения массы тела, гипергликемии, дислипидемия и т.п.

Повышение массы тела – частый побочный эффект многих современных и классических антипсихотических препаратов. Как традиционные, так и атипичные антипсихотики нередко вызывают увеличение массы тела, что связывается с риском возникновения такой соматической патологии, как сахарный диабет, кардиоваскулярные и некоторые онкологические заболевания, а также с некомплайенсом и отказом от терапии.

Согласно данным P.S. Masand (2001), предикторами увеличения массы тела являются повышенный аппетит, низкий индекс массы тела, молодой возраст, мужской пол и позитивный клинический ответ по BPRS.

Степень повышения массы тела различается при применении разных препаратов. Однако при приеме атипичных антипсихотиков (оланзапин, кветиапин, рисперидон), клинически значимое повышение массы тела (более чем на 7%) у 40% больных происходит лишь к середине четвертого года терапии D.M.Taylor и R.McAskill (2000). При этом при лечении оланзапином масса тела увеличивается в течение 8–12 мес и в дальнейшем остается на достигнутом уровне Hennen J. с соавт. (2004).

Среди возможных объяснений увеличения массы тела при терапии атипичными антипсихотиками приводятся: антагонизм к центральным серотонинергическим рецепторам; седация, ведущая к снижению уровня основного метаболизма; уменьшение физической активности; блокада гистаминовых и мускариновых рецепторов, ведущая к увеличению аппетита, жажде и изменениям в центре насыщения.

Тактика ведения больных с увеличением массы тела, связанным с применением как атипичных, так и типичных нейролептиков, сводится к информированию пациентов о возможности развития данного эффекта, а также к использованию нефармакологических (лечебная физкультура, физиотерапия и т.п.) и фармакологических стратегий.

Гиперпролактинемия. При использовании классических антипсихотических препаратов часто возникает умеренная гиперпролактинемия. Частота возникновения связанных с этим осложнений, таких как аменорея, галакторея, эректильная и эякуляторная дисфункция – около 10–15% (Kleinberg D.L. et al., 1999) В тоже время, при терапии рядом атипичных антипсихотиков (оланзапин, кветиапин, клозапин, зипрасидон) гиперпролактинемия незначительна. Более того, арипипразол, кветиапин и клозапин рекомендованы для назначения пациентам с проявлениями пролактинзависимых метастатических карцином груди или пролактинассоциированных НЯ, т.е. их назначения не только безопасно для данной категории больных, но и может способствовать уменьшению выраженности соответствующих НЯ предшествующей антипсихотической терапии и увеличению комплайенса пациентов.

Улучшение качества жизни

Улучшение качества жизни больных при терапии атипичными нейролептиками по сравнению с традиционными – один из важных выводов многих исследований. В большинстве из них устанавливается положительная динамика качества жизни, связанная с редукцией как позитивной, так и негативной симптоматики, а также выраженности многих НЯ при назначении атипичных антипсихотиков (Angermeyer M., Matschinger H., 2000; Stroup T.S. et al., 2006).

Авторы подробно останавливаются на анализе, показывающие, что при лечении атипичными антипсихотиками улучшение позитивных симптомов коррелирует с повышением социальных взаимодействий, а негативных – с улучшением сна и восстановлением сил.

Повышение комплайенса и приверженности терапии

Накопленные факты демонстрируют, что соблюдение режима лечения критически важно для получения оптимальных результатов долгосрочного лечения. Несоблюдение режима терапии приводит к усилению тяжести симптомов, к росту частоты госпитализаций и удлинению сроков госпитализации.

Некомплаентность может быть связана с социальными стигмами, недостаточной информированностью пациента, наличием депрессии, дистресса, тяжестью психического состояния (в том числе психотических и когнитивных расстройств), другими проявлениями психического заболевания (негативизм, недостаточная критика), НЯ препаратов.

Все эти факторы могут быть причинами открытого или скрытого (утаивание таблеток и т.п.) отказа пациента от приема антипсихотика, некомплаентности хронических амбулаторных пациентов и причиной обострений эндогенного процесса.

Для преодоления этой проблемы в реальной психиатрической и психотерапевтической практике особо выделяется терапевтическая мишень-мотивация на длительную терапию, к которой целесообразно подключать родственников и обслуживающий медицинский персонал.

При изучении комплайенса у молодых больных шизофренией установлено, что приверженность терапии оланзапином и клозапином несколько выше, чем приверженность лечению рисперидоном, а приверженность терапии атипичными антипсихотиками в целом выше, чем приверженность лечению традиционными нейролептиками (Perkins D.O., 2002).

Доказательная база по использованию антипсихотиков у пожилых пациентов с шизофренией невелика. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что атипичные антипсихотики могут иметь некоторые преимущества при лечении данной группы больных (например, оланзапин и рисперидон демонстрируют высокую эффективность на протяжении 6 месяцев после перевода с традиционных антипсихотиков).

Кроме того, по мнению ряда авторов, атипичные антипсихотики, несмотря на более частое возникновение метаболических НЯ, субъективно лучше переносятся больными, чем традиционные нейролептики (и связанные с ними ЭПР, поздняя дискинезия), что положительно сказывается на соблюдении пациентами режима приема препаратов.

Оптимизация стоимости терапии

Оправданность высоких затрат на терапию атипичными антипсихотиками является важным вопросом для организаторов здравоохранения.

Результаты многих фармакоэкономических исследований свидетельствуют о том, что, несмотря на большие прямые затраты, связанные со стоимостью атипичных антипсихотиков, общая стоимость терапии шизофрении рядом препаратов этой группы ниже, чем традиционными, главным образом за счет уменьшения на 20–30% числа дней госпитализации (Любов Е.Б. с соавт., 2005; Addington D.E. et al., 1993; Hamman J. et al., 2003), а также приверженности терапии.

Хорошо известно, что досрочное прекращение приема терапии приводит к существенному удорожанию лечения шизофрении. При этом до 40% ежегодных затрат на повторные госпитализации пациентов приходится на госпитализации, вызванные отсутствием комплайенса (Ritchie C.W. et al., 2010).

Однако, в некоторых публикациях указывается на то, что данные показатели существенны лишь для тех стран, где стоимость госпитализации очень велика (Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Т., 2010; Hamman J. et al., 2003) и применительно к отечественной психиатрической практике требуется проведение масштабных целенаправленных фармакоэкономических исследований.

Обобщая, отметим, что, по данным литературы, в ходе антипсихотической терапии замена классического на атипичный нейролептик может считать оправданной в случае:

- неудовлетворительной эффективности (отсутствие или недостаточная редукция позитивных симптомов) и/или безопасности традиционных антипсихотиков,
- остаточных негативных расстройств (как первичных, так и вторичных) и когнитивных нарушений,
- частых обострений состояния у стационарных больных или амбулаторных пациентов с хорошей социальной адаптацией и комплайенсом
- необходимости минимизировать риск развития неврологических НЯ у пациентов особых возрастных групп (подростки, пожилые).
- проблемного комплайенса
- необходимости пожизненной профилактической терапии шизофрении.

АНТИПСИХОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЭНДОГЕННЫХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Широкое применение антипсихотических препаратов при лечении шизофрении основывается на дофаминовой теории развития этого заболевания. Согласно этой концепции, наблюдающаяся при шизофрении симптоматика связана преимущественно с патологией дофаминергической трансмиссии в головном мозге, что приводит к усилению активности в мезолимбической системе и развитию продуктивной симптоматики (бреда, галлюцинаций), а снижение активности мезокортикального пути, ведущего в лобную кору, сопровождается нарастанием негативных (апатия, ангедония, социальная отгороженность, обеднение мыслительной деятельности) и когнитивных расстройств (Jones H.M., Pilowsky L.S., 2002).

Эффективность антипсихотиков первого поколения (галоперидол, хлорпромазин и др.) в лечении острого шизофренического и аффективного эпизодов, особенно с преобладанием психомоторного и идеаторного возбуждения, экспансивного бреда и т.д., установлена давно. В то же время выраженные экстрапирамидные осложнения и риск инверсии аффекта существенно ограничивают возможность применения этих средств.

Высокое родство и антагонизм в отношении D_2 -рецепторов определяют клинический профиль действия «типичных» нейролептиков, которые эффективно редуцируют продуктивную симптоматику, но оказывают слабое влияние на негативные и когнитивные расстройства.

Большинство «атипичных» антипсихотиков также действует как антагонисты D_2 -рецепторов (хотя со значительными различиями в аффинитете) (табл. 4). Атипичные антипсихотики также демонстрируют высокую эффективность при лечении расстройств шизофренического спектра и аффективной патологии. По всей видимости, их действие основано на способности связываться не только с различными подтипами серотониновых рецепторов ($5-HT_{1a}$, $5-HT_{2a}$, $5-HT_{2c}$ и др.), но и блокировать D_{1-4} -рецепторы дофамина, играющей важную роль в формировании как позитивной, так и негативной шизофренической, а также аффективной симптоматики.

Амисульприд

Амисульприд (C₁₇H₂₇N₃O₄S, 4-amino-N-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]-5-ethylsulfonyl-2-methoxy-benzamide) – один из наиболее часто используемых в европейских странах атипичных антипсихотиков III поколения, относящийся к группе замещенных бензамидов.

Амисульприд обладает уникальными свойствами и терапевтическим профилем, селективно блокируя в префронтальной области – пресинаптические, а в лимбической – постсинаптические дофаминовые рецепторы 2-го и, в большей степени, 3-го типов (D_2/D_3) [10,69]. Препарат обладает двойным антидофаминергическим эффектом: дофаминергическое блокирующее действие на пресинаптические ауторецепторы наиболее выражено при использовании доз до 300 мг/сут и сопровождается активацией лобной коры, антидефицитарным (антинегативным), тимоаналептическим, стимулирующим и вегетостабилизирующим клиническими эффектами. В более высоких дозах (до 1200 мг) амисульприд блокирует постсинаптические субпопуляции D_3/D_2 -рецепторов, усиливая дофаминергическую передачу, и оказывает антигаллюцинаторно-антибредовой и антикататонический эффекты.

Таблица 4. Рецепторный профиль антипсихотических препаратов (Stahl S., 2013)

Антипсихотики (группа и представители)	Механизм их действия													
	антаго- низм к	парциальный агонизм к	антагонизм к										ингибирование обратного захвата	
	D ₂	D ₂	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	5-HT ₃	5-HT ₆	5-HT ₇	Н ₁	α ₁	α ₂	NA	D	5-HT
Высокопотентные антагонисты D ₂ -рецепторов (олигорецепторные)														
Галоперидол	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Зуклопентиксол	+	-	-	?	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Высокопотентные антагонисты D ₂ -рецепторов (полирецепторные)														
Рisperидон	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-
Палиперидон	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-
Перфеназин	+	-	-	+	?	?	?	?	+	+	+	-	-	-
Трифлуоперазин	+	-	-	+	?	?	?	?	-	+	?	-	-	-
Флуфеназин	+	-	-	+	?	?	+	+	+	+	-	-	-	-
Сертиндол	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-
Оланзапин	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Низкопотентные антагонисты D ₂ -рецепторов (полирецепторные и ингибиторы ферментов)														
Тиоридазин	+	-	-	+	?	?	?	?	-	+	?	?	?	?
Флупентиксол	+	-	-	+	?	?	?	?	-	+	?	?	?	?
Алимемазин	+	-	-	+	?	?	?	?	+	+	?	+	?	+
Хлорпротиксен	+	-	-	+	?	?	?	?	-	+	-	+	-	-
Хлорпромазин	+	-	-	+	+	?	?	?	+	+	-	+	-	+
Левомепромазин	+	-	-	+	?	?	?	?	+	+	?	?	?	?
Промазин	+	-	-	?	?	?	?	?	+	+	-	+	-	-
Перициазин	+	-	-	?	?	?	?	?	-	+	?	?	?	?
Зипрасидон	+	-	+	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+	+
Клозапин	+	-	-	+	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-
Кветиапин*	+	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-
Парциальные агонисты/антагонисты D ₂ -рецепторов (монорецепторные)														
Амисульприд	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Сульприд	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Парциальные агонисты D ₂ -рецепторов (полирецепторные и ингибиторы ферментов)														
Арипипразол	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+

С учётом активных метаболитов

* С учётом активных метаболитов

Доказано, что амисульприд демонстрирует более высокую активность в отношении дофаминовых рецепторов лимбических структур и гиппокампальной области по сравнению с рецепторами стриатума, что обеспечивает не только антинегативную и антипсихотическую активность препарата, но и определяет практически полное отсутствие экстрапирамидной симптоматики даже при назначении его в высоких дозировках.

Кроме того, амисульприд не имеет сродства к 5-HT_{2A}-серотониновым, альфа-адренергическим, гистаминовым (H₁) и мускариновым рецепторам, не вызывает каталептические явления и не обладает выраженным седативным эффектом.

Фармакокинетика и фармакодинамика

После приёма амисульприда внутрь отмечаются два пика абсорбции: один достигается через 1 час, второй — через 3-4 часа (концентрация в плазме после приема 50 мг препарата составляет соответственно 39±3 и 54±4 нг/мл). Абсолютная биодоступность амисульприда составляет 48%. Препарат биотрансформируется в малой степени (около 4%) и не образует активных метаболитов. Период полувыведения (T_{1/2}) амисульприда равен примерно 12 часам. Выводится препарат с мочой (до 75%) в неизменённом виде; почечный клиренс составляет около 20 л/ч или 330 мл/мин. В печени утилизируется незначительное количество амисульприда, поэтому при применении препарата у пациентов с выраженными нарушениями функции этого органа фармакокинетические параметры практически не меняются, и нет необходимости в коррекции дозы (Rozenzweig P. et al., 2002; Naber D. et al., 2004).

Спектр действия

Амисульприд рекомендован в качестве приоритетного средства для лечения как острых, так и хронических форм шизофрении. В результате проведения большого числа исследований (фазы II/III) накоплены данные, которые свидетельствуют об эффективности амисульприда как в отношении позитивной, так и негативной симптоматики при лечении больных, находящихся в стадии обострения или получающих поддерживающую терапию.

Имеются данные об эффективности амисульприда в отношении агрессивности, враждебности, симптомов тревоги, часто наблюдающихся при острой экзacerbации шизофренического психоза, а также при аффективных расстройствах (большой депрессивный эпизод, дистимия, мания).

Кроме того, препарат оказывает положительное влияние на нейро-когнитивный дефицит.

В литературе упоминается о положительном опыте клинического применения амисульприда для терапии пациентов с различными видами навязчивостей, манифестирующих в рамках атипичной депрессии и малопрогредиентной шизофрении (Андреев Б.В. с соавт., 2006).

Купирование острых психозов при шизофрении

Традиционная оценка клинических эффектов амисульприда при купировании острого психоза базируется на сравнении эффектов этого препарата с эталонными нейролептиками (галоперидол, рисперидон).

В подавляющем большинстве работ констатируется превосходство амисульприда над классическими антипсихотиками. Так, сравнивая эффективность амисульприда (800 мг/сут, n=95) и галоперидола (20 мг/сут, n=96) при назначении этих препаратов в течение 6 недель больным шизофренией в стадии обострения, H.J.Moller с соавт. (1997, 2004) отмечают улучшение на 48% и 38% соответственно при оценке среднего показателя суммарного балла по шкале BPRS. Среди больных, получавших амисульприд, в сравне-

нии с группой, получавшей галоперидол, наблюдается большее число тех, у кого регистрируется «выраженное» или «значительное» улучшение по шкале CGI-I – 62% против 44% ($p=0,014$). При оценке по шкале PANSS обнаруживается, что амисульприд так же эффективен, как и галоперидол в отношении редукции позитивной симптоматики и более эффективен при снижении негативных проявлений (соответственно 37% и 24%, $p=0,038$).

При анализе результатов двойного слепого рандомизированного исследования амисульприда (800 мг/сут, $n=115$) и рисперидона (8 мг/сут, $n=113$) у больных в стадии обострения шизофрении те же авторы отмечают приблизительно одинаковое снижение суммарного балла по шкале BPRS (амисульприд: $17,7 \pm 14,9$; рисперидон: $15,2 \pm 13,9$) и по подшкале оценки позитивной симптоматики шкалы PANSS. Однако при оценке негативных проявлений по PANSS автор фиксирует большее снижение среднего балла в группе, получавшей амисульприд (39% и 31% в группе рисперидона, $p=0,09$). Количество баллов при оценке показателей ответной реакции на лечение по шкале CGI-I в обеих группах также приблизительно одинаково (67% и 59% соответственно).

В метаанализе других рандомизированных двойных контролируемых исследований сообщается о преимуществе амисульприда по сравнению с оланзапином и флупентиксолом при купировании острых продуктивных симптомов шизофрении (Mortimer A. et al., 2004). При этом при достаточной продолжительности курсов терапии (не менее 6–8 недель) амисульприд демонстрирует гармоничное воздействие на весь спектр позитивных нарушений (Herrera-Estrella M. et al., 2005).

В работе G.J. Bertolin с соавт. (2005) проводится оценка скорости развития терапевтического эффекта амисульприда при купировании острого шизофренического психоза. По заключению исследователей выявляется достоверное различие в показателях ответной реакции больных (снижение суммарного балла по шкале BPRS на 50% и более) на 7-й (13% в группе, получавшей амисульприд, и 4% среди больных, принимавших галоперидол, $p=0,003$) и 14-й (38 и 24% соответственно, $p=0,004$) дни лечения, что свидетельствует о более быстром начале действия амисульприда.

Терапия хронических психозов

В открытом несравнительном многоцентровом исследовании STAR (Solian Treatment in Acute New-onset or Recurrent Schizophrenia), включавшем 10 больных (в возрасте от 18 до 65 лет), страдающих $10,1 \pm 2,47$ лет хронической шизофренией параноидного, недифференцированного или резидуального типов, амисульприд назначался в дозе 400–800 мг/сут в течение 12 недель (84 дня) (Абрамов В.А. с соавт., 2008). Отчетливое улучшение психического состояния по подшкале CGI-I регистрируется уже к концу 4-й недели (на 28-й день) лечения, при этом терапевтический эффект нарастает по мере продолжения приема препарата. У пациентов, завершивших 12-недельный курс терапии, «значительное» или «выраженное» улучшение психического состояния отмечено в шести наблюдениях. При этом статистически значимые изменения в выраженности суммарной глобальной оценки по шкале PANSS регистрируются уже к 28-му дню терапии (степень редукции психопатологической симптоматики составляет уже 26% от исходного уровня). К 84-ому дню наблюдения суммарный показатель шкалы уменьшается на 36% ($p<0,05$) от начального состояния.

Согласно результатам открытого исследования J.P. Chabannes и соавт. (2008) достоверное снижение среднего суммарного количества баллов по шкале BPRS (на 44%) также регистрируется к 90-му дню терапии амисульпридом ($p<0,0001$). В публикации подчеркивается стабильное улучшение показателей динамики как позитивной, так и негативной

симптоматики по соответствующим подпунктам шкалы PANSS. Согласно шкале CGI-I на 90-й день исследования доля больных, у которых отмечается «весьма значительное» или «значительное» улучшение, составляет 74%. При этом аналогичная тенденция улучшения состояния больных сохраняется на 180-й день исследования при динамическом обследовании 251 пациента.

Результаты двух открытых сравнительных исследований, длившихся 12 месяцев и выполненных на выборках больных с хронической или субхронической формой шизофрении, тоже свидетельствуют о достоверно более выраженном клиническом улучшении (по суммарному баллу шкалы BPRS) в группе больных, получавших амисульприд, чем в группе, принимавшей галоперидол ($p=0,026$). Аналогичные результаты получены относительно числа больных, у которых улучшились суммарные показатели по шкале BPRS более чем на 50% (53% и 37% соответственно, $p=0,004$) (Carrière P. et al., 2000; Colonna L. et al., 2000; Vaiva G. et al., 2002).

Антидефицитарное (антинегативное) действие амисульприда

С момента внедрение амисульприда в клиническую практику продолжается накопление опыта по применению препарата для уменьшения выраженности негативных шизофренических расстройств. Практически во всех приводившихся выше клинических исследованиях получены данные о существенном снижении тяжести дефицитарных расстройств у больных шизофренией. Результаты других клинических испытаний, акцентированных на изучении влияния амисульприда на негативные симптомы, позволяют ряду авторов заключить, что амисульприд – единственный из атипичных антипсихотиков, активность которого в отношении дефицитарных проявлений симптоматики доказана не только при острых приступах, но и у хронических больных шизофренией.

В 12-месячное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенном H.Loo и соавт. (1997) на 141 больном (средний возраст 34 ± 10 лет) хронической (длительность заболевания до начала исследования в среднем $10,2\pm 8,6$ года) формой шизофрении с преобладанием негативной симптоматики (высокие показатели по шкале оценки негативных проявлений – SANS), при отсутствии или незначительной выраженности позитивной симптоматики (низкий балл по шкале оценки позитивных проявлений – SAPS). У 69 пациентов на фоне приема амисульприда (100 мг/сут) к концу 6-го месяца отмечается достоверно более значимое снижение общего показателя по шкале SANS, чем в группе, принимавшей плацебо (40,9% и 20,9% соответственно, $p=0,0005$). При этом выявляются достоверные различия по всем пяти подпунктам шкалы SANS («аффективная тупость», «алогичность», «безволие/апатия», «полное равнодушие к радостям жизни/асоциальность», «снижение концентрации внимания»). Доля респондеров (снижение баллов на 50% и более по шкале SANS) достоверно больше в группе, получавшей амисульприд, чем в группе, принимавшей плацебо (42% и 15,5% соответственно, $p=0,001$). Аналогичные результаты обнаруживаются при оценке шкалы CGI-I («существенное» или «выраженное» улучшение) – 46% и 19% соответственно ($p<0,004$). Достоверное улучшение показателя по шкале GAF также отмечается в группе, получавшей амисульприд (соответственно 11,5 и 4,7 для плацебо, $p<0,03$). В дальнейшем клиническое улучшение сохраняется на протяжении еще 6 месяцев исследования у 45 больных, получавших амисульприд, в то время как в группе плацебо, обнаруживается тенденция к нарастанию частоты обострений.

В одногодичном исследовании J.Speller и соавт. (1997) принимали участие стационарные (длительность госпитализации 3-4 лет; средняя длительность – 35 лет) больные 35-76 лет (средний возраст – 63 года) с хронической формой шизофрении (длительность заболева-

ния 9-55 лет; средняя длительность – 37 лет) У всех больных верифицирована негативная симптоматика умеренной или выраженной тяжести. В группе, получавшей амисульприд, по шкале SANS выявляется тенденция к более значительному снижению таких показателей, как «аффективная тупость» и «безволие/апатия» ($p=0,08$ и $p=0,07$ соответственно).

Результаты ещё нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследований демонстрируют преимущественную эффективность амисульприда в низких дозах (50-300 мг/сут) у больных с хроническим течением шизофрении и преобладанием негативной симптоматики, в сравнении с флупентиксолом (Loo H. et al., 1997; Wetzel H., Grunder G., 1998; Paillere-Martinot M., 1999) и zipразидоном (Olie J-P. et al., 2006).

Резистентные формы шизофрении

В ряде исследований сообщается о целесообразности комбинированного использования атипичных нейролептиков с различными профилями рецепторной активности для преодоления резистентности к антипсихотической терапии. По данным Croissant и соавт. (2001), J. Munro и соавт. (2004), V. Kontaxakis и соавт. (2006) с этой целью наиболее оправданным является назначение комбинации амисульприда и клозапина. Обследование пациентов с применением метода позитронной эмиссионной томографии показывает, что присоединение амисульприда повышает уровень связывания D_2 -рецепторов в базальных ганглиях с 46% при монотерапии клозапином до 76%.

M. Ziegenbein и соавт. (2006), также исследовавшие эффективность комбинированной терапии (клозапин + амисульприд) у 15 больных шизофренией с терапевтической резистентностью, находят, что применение данного подхода позволяет в течение 12-месячного курса добиться улучшения состояния у 73% пациентов при сохранении начальной дозировки амисульприда (на уровне 600 мг/сут) и снижения инициальной дозировки клозапина в среднем на 15% (до уровня менее 500 мг/сут). Кроме того, дополнительное назначение амисульприда приводит, по сообщению авторов, к двукратному снижению числа таких нежелательных явлений как увеличение массы тела, гиперсаливация и седация. При этом новых побочных эффектов в дополнение к отмечавшимся при предшествующей терапии клозапином не наблюдается.

Существуют отдельные данные о положительном опыте преодоления терапевтической резистентности при совместного назначения амисульприда с оланзапином, риспериδοном и zipразидоном (Zink M. et al., 2004; Kaempf P. et al., 2005; Genc Y. et al., 2007).

Аффективные расстройства (психозы, дистимия)

Нарушение обмена дофамина может обуславливать развитие депрессивной симптоматики, в том числе дистимического уровня (при дофаминергическом дефиците) (Pani L., Gessa G., 1998).

В последние годы появляется всё большее число исследований, в которых доказываются, что амисульприд (в дозах до 300 мг/сут) является препаратом выбора для терапии различных аффективных расстройств (большой депрессивный эпизод, депрессивный астенический, апато-абулический «психоз истощения», постпсихотическая депрессия, дистимия, и даже мания) (Boyer P. et al., 1999; Ceskova E., 2007; Montgomery S., 2002; Rocca P. et al., 2002; Zanardi R., Smeraldi E., 2006). При этом часть авторов придерживаются мнения, что у амисульприда выражен не столько тимолептический эффект, сколько антиастеническое, стимулирующее и анксиолитическое действия (Точилов В.А., Протальская А.Г., 1998; Boyer P., Lecrubier Y., 1996).

По наблюдениям В.А.Абрамова и соавт. (2008) амисульприд в течение 4 недель достоверно уменьшает выраженность смешанных тревожно-депрессивных расстройств (на

15,1%; $p < 0,01$), купирует тревогу (на 20,5%; $p < 0,05$) и «напряженность» (на 19,9%; $p < 0,05$). У больных с маниакальным аффектом к 28-30-му дню удается достичь упорядочивания поведения, нивелирования манерности, гримасничанья, проявлений импульсивности.

В ряде сравнительных исследований также изучается влияние амисульприда на депрессивную симптоматику. Так, при проведении суммарного анализа результатов четырех исследований с целью сравнения эффективности амисульприда, галоперидола, флупентиксола и рисперидона на симптомы депрессии (по субшкале оценки тревоги – депрессии шкалы BPRS) (Lecrubier Y. et al., 1997; Ravizza L., 1999; Amore M, Jori M., 2001) оказывается, что назначение амисульприда коррелирует с большей степенью ослабления тревожно-депрессивных проявлений в сравнении с галоперидолом и флупентиксолом ($p < 0,05$). При сравнении с рисперидоном статистически достоверных различий не наблюдается.

Анализ результатов трех исследований, направленных на изучение влияния амисульприда, рисперидона и галоперидола на депрессивные расстройства, развивающиеся в рамках шизофрении (Peuskens J. et al., 2002), свидетельствует о значительном превосходстве амисульприда над двумя другими антипсихотиками, как по скорости возникновения эффекта, так и по выраженности эффекта.

В двойном слепом рандомизированном 8-недельном сравнении действия амисульприда с оланзапином у больных с постпсихотической депрессией продемонстрирована эквивалентность препаратов (Vanelle J-M., Douki S., 2006).

Кроме того, в публикациях E. Smeraldi и соавт. (1996), G. Cassano и M. Jori (2002) содержатся указания на сопоставимость тимолептических свойств амисульприда и некоторых антидепрессантов.

Амисульприд используется и в терапии биполярного аффективного расстройства. Так, в 3-месячном мультицентровом рандомизированном сравнительном исследовании P. Thomas и E. Vieta (2008) установлено, что для купирования мании комбинация амисульприда (400-800 мг/сут) с вальпроатом столь же эффективна, как и комбинация галоперидола (5-15 мг/сут) с вальпроатом (уровень респондеров составил 72,6% и 65,5% соответственно), при явном преимуществе амисульприда по показателям переносимости.

В работе M.G. Carta и соавт. (2006) оценивается долгосрочная (в течение 3-9 (в среднем $5,2 \pm 2,7$) месяцев) эффективность амисульприда (200-800 мг/сут) у 11 больных биполярным аффективным расстройством I типа, резистентным к продолжительной терапии галоперидолом или рисперидоном в течение 3-24 (в среднем $11,7 \pm 8,2$) месяцев. В результате авторы отмечают статистически достоверное ($p < 0,02$) уменьшение частоты повторных маний, смешанных и депрессивных эпизодов на фоне приема амисульприда, по сравнению с периодом предшествующей терапии: с 21 эпизода за 129 человеко-месяцев (уровень 0,16 в месяц) до 3 эпизодов за 57 человеко-месяцев ($p = 0,05$).

Переносимость амисульприда

Малая степень биотрансформации, отсутствие активных метаболитов и преимущественная почечная экскреция делают возможным назначение препарата даже пациентам с нарушением функций печени и пожилым больным. Амисульприд практически не вступает во взаимодействие с какими-либо лекарственными препаратами, что также является большим преимуществом препарата.

В ряде работ при приеме амисульприда (в дозе до 800 мг) не фиксируется экстрапирамидных нарушений (Тарасевич Л.А., 2005; Rozenzweig P. et al., 2002). При этом частота

развития ЭПР не зависит от дозы препарата и достоверно не отличается при приеме от 100 до 1200 мг/сут (Puech A., Fleurot O., 1998).

Экстрапирамидные расстройства. В метаанализе 11 исследований указывается на статистически достоверную разницу в пользу амисульпида по показателям частоты возникновения экстрапирамидных расстройств (Leucht S. et al., 1999, 2002; Naber D. et al., 2004; Nuss Ph. et al., 2007).

В исследовании, опубликованном J.Speller и соавт. (1997), за период, прошедший с начала исследования до момента его завершения, необходимость в назначении антихолинергических препаратов для купирования симптомов паркинсонизма среди больных, получавших амисульпид, снижается с 41 до 32%, в то время как в группе, принимавшей галоперидол, этот показатель увеличивается с 39 до 77%, при этом различия по этим двум группам оказались достоверными ($p < 0,001$). При назначении амисульпида в дозе 100 мг в сутки частота назначения противопаркинсонических препаратов достоверно не отличается от соответствующего показателя в группе, получавшей плацебо (соответственно 16 и 10%).

L.Colonna и соавт. (2000), а также P.Carrière и соавт. (2000) представляют данные о достоверно более высоких показателях оцениваемых ЭПС в группе, получавшей галоперидол, чем в группе, принимавшей амисульпид, как через 4 мес ($p < 0,001$), так и 12 мес ($p = 0,0001$). Кроме того, в исследовании, проведенном L.Colonna и соавт. (2000) общая частота внезапной поздней дискинезии в любое время достоверно ниже у больных, получавших амисульпид (3,3% против 8,5% для галоперидола, $p = 0,034$).

В другой публикации, сообщается, что у пациентов, получающих амисульпид, по шкале Симпсона–Ангуса отмечается примерно одинаковая (в сравнении с рисперидоном) частота развития ЭПР (Moller H.J., 2004). При этом при назначении амисульпида регистрируется достоверно меньшая степень прибавки массы тела ($p < 0,0001$) и реже развиваются нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы.

Увеличение массы тела. В отличие от большинства атипичных антипсихотиков у амисульпида способность вызывать прибавку массы тела минимальна. Сообщается об увеличении массы тела в среднем на 1,4 кг у 7-11% больных, получающих амисульпид [60]. J.Speller и соавт. (1997), P.Carriere и соавт. (2000), L.Colonna и соавт. (2000), а также J.P.Chabannes и соавт. (2008) не описывают случаев нарастания массы тела при приеме амисульпида.

Симптомы эндокринных и сексуальных расстройств. О гиперпролактинемии на фоне приема высоких доз амисульпида сообщают A. Puech и O. Fleurot (1998). J.Speller и соавт. (1997), напротив, нежелательных явлений со стороны эндокринной системы у больных, получавших амисульпид, не отмечают.

В исследованиях, проведенных P.Carriere и соавт. (2000), L.Colonna и соавт. (2000), эндокринные нарушения фиксируются у приблизительно одинакового процента больных в группах лечения амисульпидом и галоперидолом (соответственно 4% и 3% в первом, 5% и 2% во втором исследованиях).

При назначении амисульпида и рисперидона также выявлена аналогичная частота развития эндокринных расстройств (соответственно 4% и 6%) (Naber D. et al., 2004; Carta M.G. et al., 2006).

Кардиологические нежелательные явления. При применении амисульпида некоторые авторы (Agelink M.W. et al., 2001) не отмечают сдвигов интервала QTc, другие их регистрируют (Stollberger C. et al., 2005). Описывается единичное наблюдение синусовой брадикардии и удлинение интервала QTc у 25-летнего больного параноидной шизофре-

нией при приеме амисульприда в дозе 800 мг/сут. (Pedrosa Gil F. et al., 2001). При снижении дозы до 600 мг/сут ЭКГ-показатели нормализовались.

Удлинение интервала QTc более 500 мс возможно при передозировках амисульприда (Ward D.I., 2005).

Другие нежелательные явления и лекарственные взаимодействия. Среди прочих нежелательных явлений амисульприда в 5-10% наблюдений фиксируют бессонницу, головную боль; в 0,1-5% – дневную сонливость, диспепсию.

С осторожностью рекомендуется совместное применение амисульприда с леводопой, лекарственными средствами, которые могут способствовать развитию мерцательной аритмии (хинидин, дизопирамид, амиодарон, сультоприд, тиоридазин, эритромицин, винкамин, пентамидин). Риск возникновения желудочковой аритмии типа «пируэт» повышается при назначении с амисульпридом препаратов, вызывающих брадикардию (бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов) (Rozenzweig P. et al., 2002).

Таким образом, результаты, полученные в ходе проведения клинических испытаний амисульприда, свидетельствуют, что данный препарат обладает, по крайней мере, такой же эффективностью воздействия на позитивную симптоматику, как галоперидол, а также рисперидон.

Заключения всех представленных клинических исследований относительно эффективности амисульприда совпадают: назначение препарата оказывает положительное действие, как на позитивную симптоматику, так и на негативные проявления шизофрении. Оптимальной дозировкой являются 400–800 мг/сут в случае преобладания позитивных или смешанных проявлений шизофрении и 50–300 мг/сут – при негативной симптоматике. Кроме того, амисульприд является эффективным средством поддерживающей терапии: при его назначении с целью профилактики отмечается уменьшение частоты обострений заболевания.

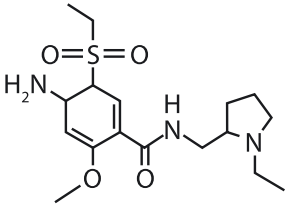
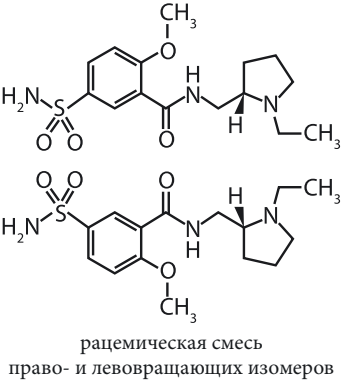
Амисульприд является препаратом выбора для терапии различных депрессивных расстройств, формирующихся в рамках шизофрении (астенический, апато-абулический «психоз истощения», постпсихотическая депрессия). Помимо первичных негативных расстройств амисульприд эффективно купирует вторичные, обусловленные нарушением обмена дофамина депрессивные симптомы.

При назначении данного препарата в сравнении с классическими нейролептическими средствами отмечается относительно низкая вероятность развития неврологических (экстрапирамидная симптоматика) побочных эффектов и, по сравнению с атипичными антипсихотическими средствами, – метаболических (увеличение массы тела). Основными побочными эффектами амисульприда, по-видимому, связаны с гиперпролактинемией. Эти нежелательные явления, как правило, выражены умеренно или в незначительной степени.

Амисульприд и сульпирид

В заключение представляется необходимым остановиться на сопоставлении основных характеристик амисульприда и ещё одного антипсихотика из группы замещённых бензамидов – сульпирида. Поскольку материалов о сравнительных исследованиях амисульприда и сульпирида в литературе не представлено, сопоставление возможно лишь по результатам ограниченного числа сходных по дизайну исследований эффективности и переносимости обоих препаратов (табл. 5.) (Вельтищев Д.Ю., 2001; Дробижев Ю., 2001; Barrett R.J. et al., 1982; Freeman H., 1997; Di Giovanni G. et al., 1998; La Fougere C. et al., 2005; Guo N. et al., 2007; Mortimer A.M., 2009).

Таблица 5. Сравнение амисульприда и сульпирида

Критерий	Амисульприд	Сульпирид
Дата лицензирования	1986 г. (Франция)	1966 г.
Химическая формула	$C_{17}H_{27}N_3O_4S$	$C_{15}H_{23}N_3O_4S$
Формула	4-amino-N-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]-5-ethylsulfonyl-2-methoxy-benzamide	N-(1-этил-2-пирролидинилметил)-2-метокси-5-сульфамоилбензамид
Графическая формула		
Рецепторный профиль	Сродство к D_2 и D_3 дофаминергическим рецепторам. Нет сродства к - серотониновым, - гистаминовым, - альфа-адренергическим, - холинергическим рецепторам	Сродство к D_2 , D_3 , D_4 дофаминергическим и глутаматовым рецепторам Не влияет на - серотониновым, - гистаминовые - адренергические, - холинергические рецепторы
Абсолютная биодоступность	48%	не превышает 25–35%
Биотрансформация	около 4% не образует активных метаболитов	нет активных метаболитов
Период полувыведения ($T_{1/2}$)	примерно 12 часов	около 7 часов
Экскреция	С мочой (до 75 %) в неизменённом виде	Почками в неизменённом виде путем клубочковой фильтрации (92%).
Аминазиновый эквивалент (условные единицы)	1,0	0,5
Средняя суточная доза (мг/сут)	300	600
Суточные дозы, применяемые в стационаре (мг/сут)	200-600	400-3200

Седативное действие	–	–
Антипсихотическое действие	++ 300-1200 мг/сут	++ 300-2000 мг/сут
Антидефицитарный (антинегативный) эффект	+++ до 300 мг/сут	++ до 300 мг/сут
Вегетостабилизирующий эффект	++ 50-300 мг/сут	++ 50-300 мг/сут
Антидепрессивный эффект	++	++
Анксиолитический эффект	+	++
Антиагрессивный эффект	++ 800-1200 мг/сут	++ До 3200 мг/сут
Аналгетический эффект	?	+ 50-300 мг/сут
Антидиспепсический, противорвотный эффекты	?	++ 50-300 мг/сут
Экспериментально установленные показания	- Острые и хронические обострения шизофрении - Негативные расстройства при шизофрении. - Резистентность к антипсихотической терапии. - Нейро-когнитивный дефицит - Аффективные расстройства (большой депрессивный эпизод, дистимия, биполярное аффективное расстройство, постпсихотическая депрессия).	
	- Различные виды навязчивостей, в рамках атипичной депрессии и малопрогрессирующей шизофрении. ? ?	? - Соматоформные, невротические расстройства -Деперсонализационные расстройства
ЭПР	+	++
Гепатотоксичность	-	-
Увеличение массы тела	+	+
Гиперпролактинемия	++	+++
Кардиологические НЯ	+	++ тахикардия, повышение/снижение АД



ГЕДЕОН РИХТЕР ПСИХИАТРИЯ
для комплайенса

АМДОАЛ

арипипразол



Возвращает жизни радость

Эффективная терапия шизофрении



ГЕДЕОН РИХТЕР

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Амдоал®

Рег. уд. ЛП-001756 от 02.07.2012

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55. Факс: (495) 987-15-56 E-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Реклама



ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата Амдоал®

Торговое название препарата: Амдоал®

Международное непатентованное название:

арипипразол

Лекарственная форма: таблетки

Показания к применению

- Лечение шизофрении у взрослых;
- Лечение маниакальных эпизодов в рамках биполярного расстройства I типа и профилактика маниакальных эпизодов у пациентов, у которых в анамнезе были маниакальные эпизоды и был клинический ответ на лечение арипипразолом.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к одному из компонентов препарата;
- Возраст до 18 лет;
- Период лактации;
- Сенильная деменция;
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

Заболевания сердечнососудистой системы (ишемическая болезнь сердца, в том числе перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, нарушение проводимости; состояния, предрасполагающие к снижению артериального давления (дегидратация, гиповолемия, прием гипотензивных лекарственных средств) в связи с возможностью развития ортостатической гипотензии; цереброваскулярные заболевания; эпилепсия; заболевания, при которых возможно развитие судорог; у пациентов с риском развития аспирационной пневмонии из-за риска нарушения моторной функции пищевода и аспирации; у пациентов с повышенным риском гипертермии, например, при интенсивных физических нагрузках, перегревании, приеме средств с м-холиноблокирующей активностью, при обезвоживании из-за способности нейролептиков нарушать терморегуляцию; у пациентов с ожирением; сахарный диабет в анамнезе; беременность.

Применение при беременности и в период лактации

Адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось.

Способ применения и дозы

Внутрь, 1 раз в день, независимо от приема пищи.

- **Шизофрения:** рекомендуемая начальная доза 10-15 мг один раз в день. Поддерживающая доза – обычно 15 мг в день. Препарат эффективен в дозах от 10 до 30 мг/сут. Увеличение эффективности доз выше 15 мг/сут не доказано, однако может потребоваться некоторым пациентам. Максимальная суточная доза не должна превышать 30 мг.
- **Маниакальные эпизоды при биполярном расстройстве:**

начальная доза 15 мг/сут в качестве монотерапии или в комбинации. Некоторым пациентам может потребоваться более высокая доза. Максимальная суточная доза не должна превышать 30 мг.

- **Профилактика маниакальных эпизодов при биполярном расстройстве I типа:** для профилактики маниакальных эпизодов у пациентов, которые ранее принимали арипипразол в качестве монотерапии или в комбинации, продолжают лечение в прежней дозе. Коррекция суточной дозы, включая ее снижение, производится в соответствии с состоянием пациента.

Применение у особых групп пациентов:

Пациенты с почечной недостаточностью.

Коррекции дозы при назначении препарата пациентам с почечной недостаточностью не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью.

Коррекции дозы при назначении препарата пациентам с почечной недостаточностью не требуется. Однако пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью следует с осторожностью назначать суточную дозу 30 мг.

Применение у пациентов старше 65 лет

Коррекции дозы не требуется.

Влияние пола на режим дозирования

Режим дозирования препарата для пациентов обоего пола одинаков.

Дозировки при сопутствующей терапии

При одновременном применении препарата Амдоал® и мощных ингибиторов изоферментов CYP2D6 или CYP3A4 доза препарата Амдоал® должна быть снижена в 2 раза. При отмене ингибиторов изоферментов CYP2D6 или CYP3A4, доза препарата Амдоал® должна быть увеличена. Амдоал® следует применять без изменения дозирования, если он назначен в качестве дополнительной терапии у пациентов с большим депрессивным расстройством. При одновременном применении препарата Амдоал® и индукторов изофермента CYP3A4 доза препарата Амдоал® должна быть увеличена в 2 раза. Дополнительное увеличение дозы препарата Амдоал® должно производиться с учетом клинических показаний. При отмене индукторов изофермента CYP3A4 доза препарата Амдоал® должна быть уменьшена. При назначении нескольких препаратов, ингибирующих изоферменты CYP2D6 и CYP3A4, следует рассмотреть возможность уменьшения суточной дозы препарата Амдоал®.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности.



ГЕДЕОН РИХТЕР ПСИХИАТРИЯ
для комплайенса

Ленуксин®

эсциталопрам
таблетки 10 мг №28



Б Ы С Т Р О Е УЛУЧШЕНИЕ

В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛЫХ ДЕПРЕССИЙ



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55. Факс: (495) 987-15-56 E-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата Ленуксин®

Регистрационный номер: ЛП-001456

Торговое название: Ленуксин®

Международное непатентованное название: эсциталопрам

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Фармакотерапевтическая группа:

антидепрессант.

Код АТХ: N06AB10

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Антидепрессант, селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС); повышает концентрацию нейромедиатора в синаптической щели, усиливает и пролонгирует действие серотонина на постсинаптические рецепторы. Эсциталопрам практически не связывается с серотониновыми (5-HT), дофаминовыми (D1 и D2), альфа-адренергическими, гистаминовыми, m-холинорецепторами, а также бензодиазепиновыми и опиоидными рецепторами.

Антидепрессивный эффект обычно развивается через 2-4 недели после начала приема. Максимальный терапевтический эффект лечения панических расстройств достигается примерно через 3 месяца после начала лечения.

Фармакокинетика

Всасывание и распределение: всасывание не зависит от приема пищи. Биодоступность около 80%. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови T_{max} – 4 ч. Равновесная концентрация в плазме крови (C_{ss}) достигается через 1 нед.

Метаболизм и выведение: метаболизируется в печени до активных деметилированного и дидеметилированного метаболитов. Метаболизм эсциталопрама в деметилированный метаболит происходит главным образом с помощью изоферментов цитохрома P450. Эсциталопрам и его основные метаболиты выводятся печенью и большая часть – почками, частично выводится в форме глюкуронидов.

У пожилых (старше 65 лет) эсциталопрам выводится медленнее, чем у более молодых пациентов. Площадь под кривой «концентрация-время» у пожилых повышается на 50%.

Показания к применению

- Депрессия средней и тяжелой степени.
- Панические расстройства с агорафобией или без нее.
- Социальное тревожное расстройство (социальная фобия).
- Генерализованное тревожное расстройство.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к препарату или его компонентам, детский и ювенильный возраст (до 18 лет), одновременный прием с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО).
- Дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы и глюкозо-галактозная мальабсорбция, поскольку препарат содержит сахарозу.

При наличии у Вас одного из перечисленных состояний *и/или* заболеваний *перед* приемом препарата *обязательно* проконсультируйтесь с врачом.

С осторожностью

Почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин), гипотансия, мания, фармакологически неконтролируемая эпилепсия, депрессия с суицидальными попытками, сахарный диабет,

пожилой возраст, цирроз печени, склонность к кровотечениям; одно-временный прием с лекарственными средствами (ЛС), снижающими порог судорожной готовности и вызывающими гипонатриемию, с этанолом, а также с ЛС, метаболизирующимися изоферментом CYP2C19. При наличии у Вас одного из перечисленных состояний *и/или* заболеваний *перед* приемом препарата *обязательно* проконсультируйтесь с врачом.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата в период беременности не рекомендуется в связи недостаточностью данных по эффективности и безопасности. Во время применения препарата грудное вскармливание следует отменить.

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

Депрессия средней и тяжелой степени

Обычно назначают 10 мг один раз в сутки. Доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг/сут.

Панические расстройства с агорафобией или без нее

В течение первой недели лечения рекомендуется доза 5 мг/сут, которая затем увеличивается до 10 мг/сут. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг/сут.

Социальное тревожное расстройство (социальная фобия)

Обычно назначают 10 мг один раз в сутки. Для предотвращения рецидивов заболевания может назначаться повторная терапия в течение 6 месяцев или дольше.

Генерализованное тревожное расстройство

Рекомендуемая начальная доза – 10 мг один раз в сутки. Доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг/сут. Допускается длительное назначение препарата (6 месяцев и дольше) в дозе 20 мг/сут.

Пожилые пациенты (старше 65 лет): рекомендуется использовать половину обычной рекомендуемой дозы – 5 мг/сут. Максимальная доза – 10 мг/сут.

Прекращение лечения: при прекращении лечения доза должна постепенно снижаться в течение 1-2 недель во избежание возникновения синдрома «отмены».

Побочное действие

Побочные эффекты наиболее часто возникают на первой или второй неделе лечения препаратом и затем обычно становятся менее интенсивными и возникают реже при продолжении терапии.

Со стороны ЦНС: часто – головная боль, головокружение, слабость, бессонница или сонливость, судороги, тремор, двигательные нарушения, серотониновый синдром (ажитация, тремор, миоклонус, гипертермия); реже галлюцинации, мания, спутанность сознания, агитация, тревога, деперсонализация, панические атаки, повышенная раздражительность, расстройства зрения.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, рвота; часто – диарея, сухость во рту, нарушения вкусовых ощущений, снижение аппетита или наоборот его повышение, запор.

Со стороны кожных покровов: часто – повышенная потливость, реже – кожная сыпь, зуд,

экхимоз, пурпура, ангионевротический отек.

Со стороны репродуктивной системы: часто – нарушение эякуляции, импотенция, возможны нарушения менструального цикла.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – задержка мочи.

Со стороны организма в целом: часто – слабость, реже гипертермия.

Метаболические нарушения: редко – недостаточная секреция антидиуретического гормона (АДГ). Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – ортостатическая гипотензия.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – артралгия, миалгия.

Аллергические реакции: в отдельных случаях возможны анафилактические реакции.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Во избежание возможных лекарственных взаимодействий с препаратом Ленуксин®, применять другие препараты можно только после согласования с врачом.

Особые указания

Чтобы избежать возникновения реакций «отмены» рекомендуется постепенная отмена препарата в течение 1-2 недель.

- **Взаимодействие с алкоголем:** эсциталопрам не вступает с алкоголем в фармакодинамическое или фармакокинетическое взаимодействие. Однако, как и с другими антидепрессантами, следует воздержаться от употребления алкоголя в течение всего периода лечения препаратом.

В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг. По 28 таблеток помещают во флакон полипропиленовый, закрытый крышкой с силикагелем. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту

Владелец РУ

ОАО «Гедеон Рихтер»

Будапешт, Венгрия, 1103 ул. Дёмьри, 19-21.

Производитель

ООО «Гедеон Рихтер Польша»

Претензии потребителей направлять по адресу: Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия)

119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8.

Тел: (495) 987-15-55, факс: (495) 987-15-56

Арипипразол

Клинико-фармакологические исследования последних лет, подкрепленные нейровизуализационными данными позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), свидетельствуют о том, что для достижения терапевтического эффекта при использовании антипсихотических средств необходимо достичь, по меньшей мере, 60%-ной блокады дофаминовых рецепторов D_2 . В тоже время блокада 75% и более D_2 -рецепторов приводит к развитию ЭПР (Kapur S. et al., 2000; Buckley P.F., Sebastian S., 2007).

Значительные проблемы безопасности, связанные с антагонизмом в отношении D_2 -рецепторов, а также ограниченность действия многих препаратов с данным механизмом действия способствовали разработке и исследованию эффектов частичных D_2 -агонистов в качестве потенциальной стратегии, направленной на поддержание антипсихотического действия и ослабления или нивелирования ряда нежелательных явлений, вызванных полным антагонизмом к D_2 -рецепторам.

Арипипразол – препарат из класса квинолинона, рецепторная фармакология которого отличается от таковой других антипсихотиков последних поколений.

Механизм действия.

Уникальность действия арипипразола заключается в эффекте частичного агонизма к D_2 -рецепторам и рецепторам серотонина $5HT_{1A}$. Поскольку частичные антагонисты обладают промежуточной способностью к стимуляции рецепторов (полный антагонизм препарата с рецептором связан с отсутствием эффекта, полный агонизм – с развитием полноценного эффекта, а частичный агонизм – к действию, занимающему промежуточное положение между двумя указанными вариантами), степень проявления внутренней активности арипипразола к рецептору определяется конкурентным окружением. Это свойство позволяет препарату оказывать модулирующее или стабилизирующее действие на дофамино-серотониновую систему головного мозга (Buckley P.F., Sebastian S., 2007). При шизофрении в зонах избыточного содержания дофамина, например, в лимбической коре, арипипразол действует в качестве антагониста, а в условиях недостаточной экспрессии дофамина, например, во фронтальной коре, препарат проявляет свойства частичного агониста.

При терапии арипипразолом в дозе 2 мг/сут происходит блокада 70–80% стриарных D_2 -рецепторов. При увеличении дозы препарата до 30 мг/сут блокада D_2 -рецепторов достигает 95% (Kapur S. et al., 2000). Такая высокая степень взаимодействия с D_2 -дофаминовыми рецепторами наряду с отсутствием клинических проявлений ЭПР и повышения уровня пролактина также соответствует представлению об арипипразоле как о частичном агонисте дофаминовых рецепторов. Кроме того, частичный агонизм в отношении $5HT_{1A}$ -серотониновых рецепторов обуславливает анксиолитические и антидепрессивные свойства арипипразола, а антагонизм в отношении $5-HT_{2A}$ -рецепторов также способствует положительному влиянию на негативные проявления шизофрении, включая уменьшение выраженности когнитивных и депрессивных нарушений (Канаева Л.С., 2009).

При взаимодействии с другими нейрорецепторами арипипразол проявляет минимальный антагонизм в отношении гистаминовых, мускариновых и альфа₁-адренорецепторов (Kasper S. et al. 2006).

Таким образом, способность к промежуточному средству или внутренней активности по отношению к специфическим рецепторам подчеркивает уникальные фармакологиче-

ские свойства арипипразола и позволяет некоторым авторам классифицировать данный препарат как нейромодулятор (Buckley P.F., Sebastian S., 2007), способный в наибольшей степени влиять на непсихотические симптомы шизофрении, связанные с нарушением обмена нейротрансмиттеров (Дробижев М.Ю., Овчинников А.А., 2012).

Фармакокинетика.

Период полувыведения арипипразола составляет около 75 ч (оптимальная кратность назначения – 1 раз в сутки, препарат можно принимать как во время еды, так и в промежутках между приемами пищи). Метаболизм арипипразола происходит в печени при участии печеночной ферментной системы, и поэтому на него могут оказывать влияние межлекарственные взаимодействия и метаболизм других средств. Имеются данные, подтверждающие умеренное повышение концентрации арипипразола в плазме в присутствии препаратов-ингибиторов цитохрома P-450 (CYP)3 (Jayaram N. Et al., 2011). В метаболизме арипипразола также участвует ферментная система CYP2D6. Следует учитывать необходимость снижения дозы арипипразола при сопутствующем приеме средств-ингибиторов CYP2D6 (например, пароксетина) (Kovács G., 2010). Средства, являющиеся индукторами микросомальных ферментов (например, карбамазепин), могут снижать биодоступность арипипразола.

Выбор дозы арипипразола.

В соответствии с результатами регистрационных исследований доза арипипразола в пределах 15–30 мг/сут является эффективной при терапии шизофрении. При этом до настоящего времени отсутствуют указания на то, что терапия арипипразолом с использованием дозы 30 мг/сут является более эффективной. В исследовании BETA (Broad Effectiveness Trial of Aripiprazole) данных, свидетельствующих о дозозависимой ответной реакции на назначение арипипразола, также не обнаружено (Wolf J. Et al., 2007). Таким образом, доза арипипразола, равная 15 мг/сут, рекомендуется и в качестве стартовой, и как поддерживающая. Несколько лет назад на совещании ежегодного съезда Американской психиатрической ассоциации была предпринята попытка эмпирически определить эквивалентность дозы арипипразола к дозе рисперидона, равной 4 мг/сут. Как эквивалентную дозе рисперидона 4 мг/сут 41% участников расценивали дозу арипипразола 15 мг/сут, а 33% – 20 мг/сут (Manning J.S., McElroy S.L., 2009).

Клиническая эффективность при шизофрении.

В литературе представлены данные многочисленных регистрационных и натуралистических, сравнительных с другими антипсихотиками исследований, подтверждающие эффективность арипипразола в качестве антипсихотического средства. При этом терапевтический эффект препарата и его хорошая переносимость особо подчеркиваются как важнейшие факторы приверженности терапии при длительном лечении шизофрении.

Так, в 26-недельном многоцентровом рандомизированном двойном слепом контролируемом плацебо исследовании, проведенном (Pigott T.A. et al., 2003), больные шизофренией, находящиеся в состоянии симптоматической ремиссии на протяжении последних 3 мес (средний балл по PANSS составлял 81,8) и получавшие поддерживающее лечение не менее 2 лет, были переведены на лечение арипипразолом в дозе 15 мг/сут или плацебо. В группе пациентов, получавших арипипразол, рецидивов регистрируется меньше, чем в группе плацебо.

В другом исследовании, длившемся в течение 1 года, сравнивается эффективность использования арипипразола в дозе 30 мг/сут и галоперидола в дозе 10 мг/сут (Kane J.M. et al., 2009). У пациентов, получавших галоперидол, отмечается больше случаев деком-

пенсации. Лечение арипипразолом продолжают 52% больных против 44% пациентов, получающих галоперидол. Помимо этого, арипипразол превосходит галоперидол по способности ослаблять негативные проявления шизофрении и уменьшать выраженность депрессивных симптомов. Число больных, полностью завершивших исследование, достоверно больше в группе арипипразола (43%) по сравнению с группой галоперидола (30%, $p < 0,001$), а длительность его приема до отмены по любым причинам превосходит таковое у галоперидола ($p = 0,0001$).

Опубликованы данные крупного ($n = 1600$) открытого исследования BETA с использованием арипипразола у пациентов территориальной практики (Wolf J. Et al., 2007). На момент завершения исследования средняя доза арипипразола составляла 19,9 мг/сут (47% больных получали препарат в дозе 15 мг/сут). В соответствии с оценкой предпочтения препаратов, проведенной среди пациентов и лиц, осуществлявших уход, большинство больных предпочитают арипипразол предшествующему или альтернативному антипсихотическому средству.

В литературе также имеются ссылки на результаты 5-тилетней терапии арипипразолом (Findling R.L. et al., 2009). На протяжении периода лечения эффективность и профиль переносимости препарата остаются стабильными и сравнимыми с данными, полученными в краткосрочных исследованиях.

Длительные сравнительные исследования арипипразола с другими современными антипсихотиками.

По материалам 26-ти и 52-х недельных рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследований арипипразола и оланзапина (Chrzanowski W.K. et al., 2006; Fleischhacker W.W. et al., 2009) установлено, что эффективность обоих препаратов сопоставима в отношении всех клинических проявлений, однако у пациентов, получавших арипипразол, более выраженное улучшение отмечается со стороны вербальной памяти.

В 26-недельном многоцентровом рандомизированном натуралистическом открытом исследовании STAR в конце лечения арипипразол демонстрирует более высокую эффективность по Оценочному опроснику исследователя (IAQ) в сравнении с больными, получающими стандарт терапии (рисперидон, оланзапин и кветиапин) ($p < 0,001$). Особенно заметны различия (свыше 10%) по пунктам «негативные симптомы», «сонливость», «повышение массы тела», «когнитивные функции», «активность» и настроение. Динамика показателей качества жизни по таким критериям, как межличностные отношения, адаптация в быту, психическое здоровье и активность (шкала QLS), также свидетельствует о преимуществах арипипразола уже на 8 неделе, а также 18 и 26-й неделях лечения по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01 - 0,001$) (Taylor D. et al., 2008; Kerwina R., et al., 2008).

Безопасность и переносимость длительного использования арипипразола.

На ранних этапах терапии арипипразолом может отмечаться бессонница или седативный эффект. Изменение времени приема препарата либо небольшое снижение дозы помогают большинству пациентов справиться с возникшими трудностями.

В ряде работ содержится информация о способности арипипразола сравнительно редко вызывать развитие ЭПР (Markovic O. et al., 2005; Matsunaga H. Et al., 2011; Kang W.S. et al., 2012). В длительных исследованиях, проводившихся с использованием арипипразола, тремор отмечается лишь у 7% больных (Anandarajan T. Et al., 2012). Частота развития акатии, по данным клинических исследований, составляет 5% (Kuperman S. Et al., 2011).

Вероятность увеличения массы тела при терапии арипипразолом меньше, чем при назначении других препаратов, используемых для лечения шизофрении (Guirguis-Blake J.,

2010). В сравнительном исследовании арипипразола и галоперидола в качестве поддерживающей терапии (продолжительность – 1 год) увеличение массы тела в обеих группах пациентов минимальны (Jayaram N. Et al., 2011).

Сравнительное 26-ти недельное исследование G.L. Colombo et al. (2008) арипипразола и оланзапина доказывает менее выраженное влияние арипипразола на массу тела и метаболические параметры (14% больных), по сравнению с оланзапином (37% пациентов). Более того, согласно данным сравнительного исследования рисперидона и арипипразола, у пациентов, получавших арипипразол, в целом наблюдается снижение массы тела, в то время как у больных, принимающих рисперидон, – повышение (Ono S. Et al., 2012).

Кроме того, в исследовании STAR меньшее число больных, получавших арипипразол, в сравнении со стандартной терапией обнаруживают рост липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и общего холестерина. Число пациентов с клинически значимым повышением уровня пролактина в крови более чем в 3 раза выше в группе пациентов, получавших стандартную терапию (Taylor D. et al., 2008).

По заключению Американской диабетической ассоциации (ADA), Американской психиатрической ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов риск развития диабета при использовании арипипразола, ниже, чем при терапии другими антипсихотиками последнего поколения. К аналогичным выводам приходят и итальянские исследователи G.L. Colombo et al. (2008).

Арипипразол не вызывает повышения уровня пролактина (Kane J.M. et al., 2009). Также нет никакой информации о клинически значимом увеличении интервала QTc в период терапии арипипразолом.

Таким образом, длительная терапия шизофрении арипипразолом, учитывая особенности его фармакологического действия и благоприятный профиль переносимости, открывает широкие перспективы для улучшения состояния пациентов и качества их жизни.

Карипразин

Карипразин – частичный агонист дофаминовых рецепторов D_3/D_{2c} , с преимущественным воздействием на D_3 -рецепторы. Рецептор D_3 является ауторецептором, контролирующим фазовую, но не тоническую активность дофаминовых нейронов и обуславливает поведенческие патологии, вызываемые блокадой рецепторов глутамат/N-метил-D-аспарагиновой (NMDA). Доклинические исследования показали прокогнитивное действие, которое может быть обусловлено селективностью к D_3 (Gyertyán I. et al., 2011; Zimnisky R. et al., 2012).

Фармакодинамика и фармакокинетика

Блокирующая способность карипразина *in vitro* максимальна в отношении D_3 -рецепторов дофамина человека ($K_i=0,085$ нм), чуть менее – в отношении D_{2L} ($K_i=0,49$ нм) и D_{2S} ($K_i=0,69$ нм) подтипов D_2 рецепторов человека.

Карипразин также обладает высокой аффинностью к серотониновым рецепторам человека 5-НТ_{2B} ($K_i=0,58$ нм), меньшей – к рецепторам человека 5-НТ_{1A} ($K_i=3$ нм) и действует как частичный агонист у данного рецептора. Теоретически, это может быть связано с благоприятным эффектом на негативные симптомы и когнитивную дисфункцию, что подтверждается результатами доклинических исследований (Newman-Tancredi A. et al., 2010, 2011).

Аффинность в отношении других рецепторов менее выраженная. В литературе в этой связи упоминаются 5-HT_{2A} (Ki=19нм), гистаминовый рецептор H₁ (Ki=23нм), 5-HT₇ (Ki=111нм) и 5-HT_{2C} (Ki=134нм) рецепторы человека. В отношении всех изученных адренергических рецепторов карипразин обладает низкой активностью (Kiss B. et al., 2010) (табл. 6.).

Таблица 6. Способность связывания карипразина с рецепторами человека *in vitro*

Рецептор		Ki* (нм)	Пояснение
Дофаминовые	D ₃	0,085	Частичный агонист
	D _{2L}	0,49	Частичный агонист
	D _{2S}	0,69	Частичный агонист
Серотониновые	5-HT _{2B}	0,58	Антагонист
	5-HT _{1A}	3	Частичный агонист
	5-HT _{2A}	19	Антагонист
	5-HT ₇	111	Антагонист
	5-HT _{2C}	134	Антагонист
Гистаминовый	H ₁	23	Антагонист
*Ki связывающая способность: низкие показатели свидетельствуют о высокой аффинности.			

В исследовании пациентов мужского пола с шизофренией ПЭТ фиксирует связывание препарата с дофаминовыми рецепторами D₂/D₃ в хвостом и в прилежащем ядрах и в скорлупе (Keator D.B. et al., 2009; Potkin S. et al., 2009). После 14 дней применения карипразина в дозировке 3 мг/день отмечается максимальное связывание (≥90%).

Максимальная концентрация карипразина натошак отмечается через 3-4 часа. Прием пищи незначительно замедляет процесс абсорбции препарата. Средний период полувыведения составляет 2-5 дней при диапазоне доз 1,5-12,5 мг (Ereshefsky L. et al., 2008).

Метаболизируется карипразин системой цитохрома P₄₅₀ (CYP3A4) и, в меньшей степени – CYP2D6 (Kirschner N. et al., 2008). После многократного приема наблюдается кумуляция карипразина и его метаболитов (дезметил-карипразин и дидезметил-карипразин) в плазме. Равновесная концентрация для карипразина и дезметил-карипразина (но не для дидезметил-карипразина) достигается по прошествии 3-недель терапии (Litman R. et al., 2008). Системное воздействие дезметил-карипразина составляет 30-40% от такового у карипразина и пропорционально принятой дозе. Период полувыведения дидезметил-карипразина составляет 2-3 недели (Meszaros G.P. et al., 2007).

Карипразин при лечении шизофрении

Дизайн и результаты краткосрочных (до 6 недель) рандомизированных контролируемых исследований карипразина при лечении пациентов с шизофренией представлен в табл. 7 и на рис. 1.

Таблица 7. Сравнение дизайна и результатов рандомизированных контролируемых исследований карипразина при терапии больных шизофренией

Исследование/ показатель	RGH-MD-03 (Litman R. et al., 2008)	RGH-MD-16 (Bose A. et al., 2010)	RGH-MD-04 (Ketter T.A. et al., 2013)	RGH-MD-05 (Calabrese R. et al., 2013)
Критерии включения	Диагноз «шизофрения»			
	Текущий психотический эпизод продолжительностью до 4 недель			
		до 2 недель		
	Возраст 18-65 лет	Возраст 18-60 лет		
	80-120 баллов по PANSS			
	≥4 баллов по шкале CGI-S			
	Госпитализация во время скрининга и в первые 3 недели лечения		4 недели лечения	
Количество пациентов	392	732	617	446
Средний возраст пациентов	40-42 года	36-37 лет	ND*	ND
Мужской пол	76-83%	64-73%	ND	ND
Средний исходный балл по PANSS	94-96	97-98	ND	ND
Дозы карипразина (мг/сут)	4,5 или 12	1,5,3 или 4,5	3 или 6	3-6 или 6-9
Группа сравнения (плацебо)	130	151	+	+
Активный контроль	нет	Рisperидон 4,0 мг/сут	Арипипразол 10 мг/сут	нет
Выбыли из исследования	46% во всех трех группах	36% (28-48% в раз- ных группах)	33%	39%
Эффективность	Низкие дозы ка- рипразина име- ют номинальное статистическое превосходство над плацебо по подшкале негативных рас- стройств PANSS, начиная с 1 не- дели и вплоть до окончания исследования.	Карипразин досто- верно эффективнее плацебо в отноше- нии позитивной и негативной сим- птоматики шизоф- рении по шкале PANSS. Наиболее выраженное улуч- шение по каждому из критериев эф- фективности отме- чается при терапии 4,5 мг/сут.	Статистически значимое улуч- шение по PANSS в сравнении с плацебо отме- чалось в каждой группе карипра- зина, начиная с 1ой недели (доза – 6,0 мг/ сут) и с 3ей не- дели (для дозы 3,0 мг/сут).	Карипразин достоверно эф- фективнее пла- цебо, начиная с 1 недели для карипразина (6,0-9,0 мг/сут) и с 3 недели для карипра- зина в дозе 3,0- 6,0 мг/день.
*ND – данные не представлены				

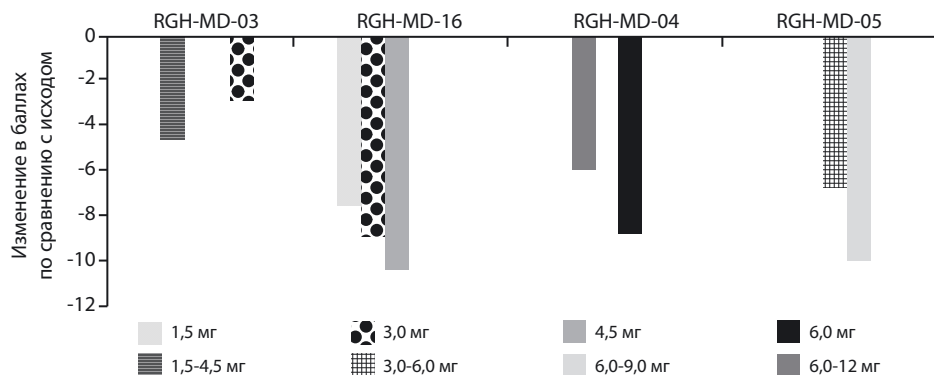


Рисунок 1. Эффективность карипразина: динамика показателей подшкал позитивных и негативных симптомов шкалы PANSS при терапии карипразином (в различных дозировках) и плацебо в 6-недельных рандомизированных контролируемых исследованиях (Citrome L., 2013)

Из представленных в табл. 7 и на рис. 1 данных очевидно, что во всех исследованиях лечение больных шизофренией различными дозами карипразина имеет статистическое превосходство над плацебо, за исключением группы с минимальным числом испытуемых, получавших высокие дозы карипразина (6-12 мг/день) в исследовании RGH-MD-03.

Карипразин при лечении биполярного аффективного расстройства (БАР)

В рандомизированных исследованиях, направленных на изучение эффективности и переносимости карипразина у пациентов с БАР, препарат назначается длительно, от 3 до 8 недель. Основным критерием эффективности служит динамика общего балла по шкале мании Янга (YMRS). В табл. 8 для сравнения представлены дизайны исследований.

Согласно результатам исследований у всех пациентов, получавших карипразин в различных суточных дозировках, зарегистрировано статистически значимое улучшение состояния по сравнению с группами контроля (рис. 2). Так, например, в исследовании RGH-MD-31 уменьшение от исходного среднего балла (30,2 для плацебо и 30,6 для карипразина) по шкале YMRS составляет -7,2 и -13,3 для соответственно. В исследовании RGH-MD-32 исходный средний балл YMRS составляет 32,1 для плацебо и 32,3 для карипразина, а уменьшение -15 баллов для плацебо и -19 баллов для карипразина.

Количество респондеров (снижение общего балла по шкале Янга (YMRS на 50% и более от исходного уровня) и пациентов ремиссии (не более 12 баллов по шкале YMRS) при приеме карипразина варьирует в исследованиях от 48% до 59% и 42% – 52% соответственно. При этом оба показателя статистически достоверно отличаются от таковых в группах плацебо (рис. 3). При анализе отдельных пунктов шкалы YMRS карипразин также статистически превосходит плацебо по всем показателям.

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о высокой эффективности карипразина как у больных шизофренией, так и у пациентов, страдающих БАР.

Таблица 8. Сравнение дизайна и результатов рандомизированных исследований карипразина при терапии БАП

Исследование/ Показатель	RGH-MD-31 (Knesevich M.A. et al., 2009)	RGH-MD-32 (Starace A. et al., 2012)	RGH-MD-33 (Bose A. et al., 2010)	RGH-MD-52 (Ketter T.A. et al., 2013)	RGH- MD-56 (2012)
Статус пациента	Острая мания			Биполярная депрессия	
Продолжительность (недель)	3	3	3	8	8
Количество пациентов	238	312	497	233	600
Дозы карипразина (мг/сут)	3–12			0,25–0,75 или 1,5–3	0,75 или 1,5 или 3
Средний возраст (лет)	38-39	36-37	ND*	ND	ND
Мужчины	65-68%	62-66	ND	ND	ND
Средний бал по YMRS	30-31	32	ND	ND	ND
Группа сравнения (плацебо)	120	154	161	+	+
Выбыли преждевременно	36-38%	31-32%	23-30%	ND	ND

*ND – данные не представлены

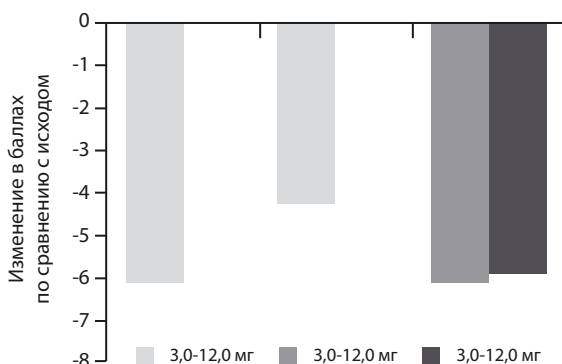


Рисунок 2. Эффективность карипразина: динамика среднего балла шкалы Янга (YMRS) в 3-недельных рандомизированных контролируемых исследованиях и при разных суточных дозировках препарата

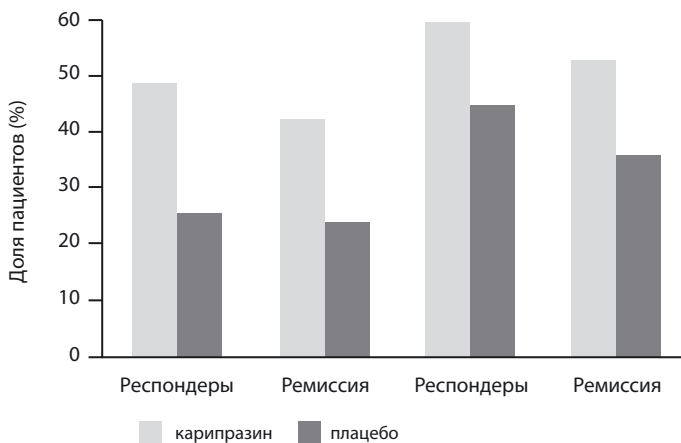


Рисунок 3. Эффективность карипразина при БАР: количество респондеров и ремиттеров по результатам исследований RGH-MD-31(столбцы 1-4) и RGH-MD-32 (столбцы 5-8)

Безопасность и переносимость карипразина у больных шизофренией

Переносимость карипразина по результатам исследований может быть признана хорошей. Доля больных, выбывавших из исследований в связи с плохой переносимостью препарата, составляет 6-10,8%. Сводные данные из исследований о частоте возникновения НЯ при приеме различных доз карипразина и препаратов сравнения и/или плацебо представлены в табл. 9.

Наиболее частыми (частота $\geq 10\%$) НЯ, возникающими на фоне приема любой дозировки препарата являются акатизия, бессонница и головная боль. Увеличение массы тела более 7% от исходного на фоне приема карипразина достоверно меньше, чем при приеме рisperидона.

Важно особо подчеркнуть, что клинически значимые метаболические изменения в уровне глюкозы крови натощак, липидов крови и пролактина, а также удлинение интервала QTc (>500 мс), изменение уровня артериального давления, офтальмологических нарушений на фоне приема карипразина по данным исследователей не наблюдаются, в отличие от многих других современных антипсихотиков последнего поколения (табл. 10).

При длительной терапии (48 недель) карипразином дисфункции печени не выявляются. Средний уровень пролактина снижается по сравнению с исходным значением. Значимые изменения массы тела (более 7% от исходного) носят разнонаправленный характер: у 33% пациентов отмечается увеличение веса, у 8% – уменьшение. В среднем масса тела увеличивается на 1,87 кг.

Таким образом, предварительные данные об эффективности и переносимости карипразина указывают на то, что препарат может быть использован для терапии взрослых больных шизофренией или БАР, для которых представляет проблему риск метаболических и сердечно-сосудистых нарушений, а также у пациентов, которым следует избегать набора в весе.

Таблица 9. Переносимость карипразина: НЯ с частотой $\geq 5\%$ или вдвое превышающей данный показатель в группе плацебо

НЯ	Карипразин (мг/сут)				Плацебо	Рисперидон
	1,5	3	4,5	6-12		
	%					
Инсомния	10	16	14-16	ND	2,5-7	15
ЭПР	6-9	6-9	6-12	10	5-9,3	13
Тремор	3	4	2	ND	3-3,9	7
Акатизия	6-9	6-10	8-14	9-10	1-5,9	9
Седация	5	5	8	ND	0,8-3	11
Беспокойство	4	6	5	ND	0,6-3	2
Тошнота	5	8	8	ND	3-3,2	6
Рвота	3	6	5	ND	3-3,9	3
Обстипация	10	6	5	ND	3	9
Нарушение зрения		5,9			0,8	
Боль в конечностях		5,1			2,5	
Увеличение массы тела ≥7% от исходного	2-8,5	3-10,7	0-4,9	ND	1-2	5-16,7
Головокружение	3	2	6	ND	2-3,9	6
ND – нет данных						

Таблица 10. Переносимость карипразина: сравнение с новейшими атипичными антипсихотиками

НЯ	Карипразин	Зипрасидон	Арипипразол	Азенапин
Различные НЯ с частотой $\geq 5\%$ или вдвое превышающей таковую в группе плацебо	ЭПР Акатизия Тремор Сонливость Беспокойство Диспепсия Рвота Диарея Головокружение	ЭПР Акатизия Сонливость Рвота Головокружение Нарушение зрения Астения	ЭПР Акатизия Тремор Седация Беспокойство	ЭПР Сонливость Головокружение Увеличение массы тела
Увеличение уровня пролактина	Нет	Да	Нет	Да
Удлинение интервала QT	Нет	Да	Нет	Да

Кветиапин

Согласно данным литературы, сравнительно высокую эффективность и безопасность при лечении широкого круга психопатологических расстройств демонстрирует атипичный антипсихотик кветиапин.

Фармакокинетика и фармакодинамика кветиапина

Кветиапин является производным дибензотиазепина. Фармакодинамика препарата характеризуется связыванием с несколькими нейромедиаторными системами: наибольшее сродство отмечается к 5-НТ_{1А}- и 5-НТ₂-серотонинергическим, D₂ и D₁-дофаминовым, альфа₁- и альфа₂-адренергическим рецепторам. У препарата не выявлено сродства к холинергическим мускариновым и бензодиазепиновым рецепторам, что обуславливает малую выраженность экстрапирамидных холинолитических НЯ и поздней дискинезии.

Кветиапин быстрого высвобождения – атипичный антипсихотик, использующийся в качестве препарата первого ряда при лечении шизофрении, эффективный в отношении большого количества симптомов и обладающий благоприятным профилем переносимости. Препарат обычно назначается дважды в день и требует 4-5-дневного периода наращивания дозы для достижения требуемой терапевтической дозировки. Кветиапина фумарат замедленного высвобождения (кветиапин ХР) – это препарат, изготовленный по новой технологии, разработанный для обеспечения пациентов и врачей более удобной дозировкой (один раз в день) и простой, быстрой схемой наращивания дозы с достижением терапевтически эффективных дозировок уже на второй день. Кветиапин ХР был одобрен в США для лечения шизофрении в марте 2007 года. Препарат оказался эффективным и хорошо переносился данной группой пациентов при проведении рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Кроме этого, в длительном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании на клинически стабильных пациентах с шизофренией уровень обострений при использовании Кветиапина ХР был значительно ниже по сравнению с плацебо.

Основные характеристики линейной фармакокинетики кветиапина представлены в табл. 11. Прием пищи существенно не влияет на биодоступность препарата.

Таблица 11. Фармакокинетические характеристики кветиапина

(Casey D., 1996; Meats P., 1997)

Фармакокинетические параметры	Показатели
Скорость достижения максимальной концентрации в плазме крови	1-1,5 часа
Продолжительность действия на 5НТ ₂ - и D ₂ - рецепторы	До 12 часов после приема
Период полувыведения (T _{1/2})	Около 6-7 часов
Связывание с белками плазмы	Около 83%
Метаболизм	В печени
Активность метаболиты	Не обладают выраженной фармакологической активностью
Экскреция	75% с мочой, 25% через кишечник

У пожилых больных средний клиренс кветиапина на 30-50% ниже, чем наблюдаемый у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет (Yeang P.P. et al., 2003).

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек и циррозом печени клиренс лекарственного вещества уменьшается в среднем на 25% (Fulton B., Goa K., 1995).

Особенности клинического действия кветиапина

Клинические исследования по применению кветиапина получили отражение в большом числе публикаций.

Наиболее характерным для кветиапина традиционно считается выраженный седативный эффект, обусловленный высоким тропизмом к альфа₁- и альфа₂-адренорецепторам и блокадой H₁-гистаминовых рецепторов.

Другой важной характеристикой кветиапина является возможность назначения в широком диапазоне дозирования (до 800 мг/сут в США и Канаде (Arango C., Bobes J., 2004). При этом, по мнению C.Arango, J.Bobes (2004) для достижения быстрого контроля над психопатологической симптоматикой более эффективным при терапии взрослых и подростков, госпитализированных с острым приступом шизофрении, является быстрый (по сравнению с указанным в аннотации к препарату: 300 мг/сут к 4-му дню; 300–400 мг/сут к 4-му дню) темп наращивания доз препарата.

Диапазон экспериментально установленных эффективных терапевтических доз кветиапина представлен в табл. 12.

Кветиапин при купировании шизофренического психоза

Кветиапин является атипичным антипсихотиком с выраженной эффективностью в отношении как позитивных, так и негативных симптомов шизофрении, а также когнитивного дефицита (Link C. et al., 1994) и неврозоподобных расстройств в рамках малопрогредиентной шизофрении (сенестопихондрия (Бурлаков А. В., 2003), ТФР и ОКР (Ильина Н.А., 2004)). Клинически важно, что эффект, достигнутый при кратковременном курсе

Таблица 12. Эффективные дозы кветиапина

Нозология	Терапевтическая суточная доза	Автор
Острый шизофренический психоз, обострение хронической шизофрении (доминирующая продуктивная симптоматика)	средняя – 410 мг до 750 мг, средняя 407 мг средняя 450 мг 75-750 мг 100-1000 мг	C.Н.Мосолов (2002) C.Link et al. (1994) W.Fleischhacker et al. (1996) W.R.Simons et al. (2003) C.Arango, J.Bobes (2005)
Хроническое течение шизофрении (доминирующая негативная симптоматика)	250-750 мг 75-750 мг (средняя 307 мг)	R.M. Hirschfeld et al. (2003) C.Link et al. (1994)
«Резистентная» шизофрения	600 мг	R.A. Emsley et al. (2000)
Маниакальная/ маниакально-бредовая фаза БАР	Средняя 578,3 мг Средняя 600,4 мг До 800 мг	M.В.Иванов и соавт. (2004) M.Jones, K.Huizar (2002) E. Vieta (2005); R.S. McIntyre et al. (2005)
Депрессивная фаза БАР	300 мг, 600 мг 600 мг	J.R.Calabrese et al. (2005), M.E. Thase et al. (2006) E. Vieta (2005)

терапии этим препаратом, сохраняется и при длительной противорецидивной (профилактической терапии) терапии.

H.Wetzel и соавт. (1995), изучив влияние кветиапина (до 750 мг/сут) на позитивную симптоматику у больных шизофренией на протяжении 4 недель с помощью валидизированных психометрических шкал (BPRS, SAPS, SANS, CGI и др.), находят, что в 42% наблюдений отмечается редукция психотической симптоматики по шкале BPRS на 40% и более по сравнению с исходным уровнем. При этом у 10% больных даже при столь кратковременном курсе терапии согласно критериям общего клинического улучшения регистрируется «очень выраженное» и «выраженное» улучшение.

В исследовании L. Fabre и соавт. (1995), выполненном на больных с острой психотической симптоматикой, кветиапин применяется в диапазоне доз 75-750 мг/сут в течение 6 недель. Результаты исследования демонстрируют, что препарат приводит к статистически значимому снижению выраженности психотической симптоматики, начиная уже с 7-го дня терапии.

В более поздней публикации С. Arango, J. Bobes (2004) указывается, что у больных шизофренией, получавших кветиапин (100–1000 мг/сут), не позднее 5-го дня терапии отмечается улучшение по каждому из 4 пунктов (физическая агрессия к окружающим, физическая агрессия к себе, физическая агрессия, направленная на предметы, и вербальная агрессия) шкалы Overt Aggression Scale (OAS). Улучшение от исходного уровня среднего суммарного балла OAS статистически значимо со 2-го дня терапии и далее (2 и 5-й дни $p < 0,001$; 3 и 4-й дни $p < 0,001$).

При проведении сравнительных с плацебо исследований кветиапина в дозе от 300 до 750 мг/сутки, подтверждается, что препарат в большинстве случаев значительно более эффективен чем плацебо для уменьшения выраженности позитивных симптомов шизофрении (Chengappa K.N.R. et al., 2003; De Nayer A. et al., 2003).

Уже упоминавшиеся С. Arango, J. Bobes (2004), проводя анализ неопубликованных результатов ряда плацебо-контролируемых двойных слепых рандомизированных исследований у пациентов с шизофренией, также сообщают, что кветиапин обеспечивает значительно большее улучшение по показателям BPRS ($p < 0,001$) и более значимую общую эффективность (уменьшение значения суммарного балла относительно исходной оценки на 40% и более) в сравнении с плацебо ($p < 0,001$).

В ряде крупных исследований проводятся сравнения кветиапина с другими антипсихотиками.

В одной из работ С. Link с соавт. (1994) кветиапин и хлорпромазин применяются в течение 6 недель в суточной дозе до 750 мг (средняя доза кветиапина – 407 мг/сут., хлорпромазина – 384 мг/сут). Анализ динамики баллов психометрических шкал BPRS, PANSS и шкалы общего клинического впечатления (CGI) показывает, что под влиянием каждого из нейролептиков происходит снижение выраженности психотической симптоматики. При этом число респондеров (с учетом преодоления 50% редукции суммарной оценки BPRS) оказывается 65% при лечении кветиапином и 53% – хлорпромазином ($p = 0,04$).

В мультицентровом исследовании, результаты которого подытоживают W.Fleischhacker и соавт. (1996), ведется сравнительное изучение кветиапина (в среднем 450 мг/сут) и галоперидола (в среднем 8 мг/сут). Как указывают авторы, у больных обеих групп отмечается статистически не различающееся снижение выраженности суммарной оценки шкалы PANSS (18,7+/-1,63 балла для кветиапина и 22,1+/-1,63 балла для галоперидола). Число респондеров в этом исследовании (уменьшение показателей по

шкале PANSS не менее, чем на 30%) при лечении кветиапином достигает 44% и 47% – при лечении галоперидолом (статистически значимые различия отсутствуют), что позволяет исследователям считать кветиапин и галоперидол равными по эффективности препаратами.

В ряде 6-недельных многоцентровых двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (American Psychiatric Association, 2002; Bartko G. et al., 2002) сравниваются клинические эффекты кветиапина (75 мг/сут., 150 мг/сут., 300 мг/сут., 600 мг/сут. и 750 мг/сут.) и галоперидола (12 мг/сут.). Данное исследование выполнено на 361 больном с обострением шизофрении. Результаты работы указывают на то, что наибольшая редукция суммарного балла по шкале BPRS наблюдается при лечении кветиапином в дозах 150 и 300 мг/сут (выраженность симптоматики снижается на 8,7 и 8,6 баллов соответственно). Кветиапин в суточной дозе 600 мг и галоперидол приводят к снижению симптоматики на 7,7 и 7,6 баллов по шкале BPRS соответственно. Различия между кветиапином в высоких дозах и галоперидолом по всем показателям отсутствуют, что также приводит авторов к заключению о равной эффективности препаратов в выбранных дозировках. Вместе с тем, при анализе частоты положительных эффектов в зависимости от доли редукции симптоматики по шкале BPRS, оказывается, что кветиапин превосходит галоперидол по критерию редукции симптоматики на 20,40 и 60%. При расчете в качестве критерия 80% редукции симптоматики доля респондеров на кветиапине и галоперидоле одинаковая – 6%.

Кветиапин при лечении хронической шизофрении и преодолении резистентности

Результаты клинических исследований, представленные в литературе, свидетельствуют об успешности применения кветиапина у резистентных к стандартной антипсихотической терапии больных.

В плацебо-контролируемых исследованиях C.Link с соавт. (1994) и S.Hirsch и соавт. (1996) по определению эффективной дозы кветиапина в сравнении с плацебо больные с хронической шизофренией принимают кветиапин в диапазоне доз от 75 до 750 мг/сут (средняя доза препарата – 307 мг/сут). Различия с плацебо по шкалам BPRS и SANS регистрируются на 14-й, 28-й и 35-й день терапии. По динамике негативной симптоматики отмечаются статистически значимые различия по сравнению с плацебо как на 21-й, так и на 42-й день терапии.

R.A. Emsley с соавт. (2000), сравнивая действие кветиапина (600 мг/сут) и галоперидола (20 мг/сут) у 288 больных шизофренией с признаками терапевтической резистентности (отсутствие терапевтического ответа или частичный ответ на терапию флуфеназином в дозе 20 мг/сут), обращают внимание на выраженный общий терапевтический эффект атипичного антипсихотика, превосходящий таковой галоперидола (52,2% против 38 % респондеров соответственно установленным в исследовании критериям), и его действие на негативную симптоматику. Результаты этой работы позволяют предположить, что для преодоления терапевтической резистентности, сформировавшейся на фоне терапии конвенциональными нейролептиками, назначение кветиапина более предпочтительно, чем галоперидола.

К аналогичному выводу приходят и W.R. Simons с соавт. (2001), M.A.Smith с соавт. (2005), отмечающие, что пациенты с хронической шизофренией, которые переводятся на кветиапин в связи с непереносимостью или отсутствием эффекта предшествующей терапии другими атипичными антипсихотиками (оланзапин), демонстрируют существенное улучшение психического состояния.

Применение кветиапина у пожилых пациентов

Учитывая данные о практически полном отсутствии экстрапирамидных побочных эффектов при применении кветиапина (о переносимости препарата см. далее), использование его для купирования и профилактики психотических состояний у пожилых пациентов (в т.ч. с болезнью Паркинсона (Gefvert O. et al., 1996), болезнью Альцгеймера (Nudelman E. et al., 1998; Perkins D.O., 2002), с органическими психозами (Pollack P.T., Zbuk K., 2000), которые особенно чувствительны к этому типу нежелательных явлений, считается некоторыми авторами наиболее предпочтительным (Link C. et al., 1994; McManus D.Q., Rak I.W., 1997).

Кветиапин при терапии аффективных расстройств

В настоящее время активно изучается терапевтическое действие кветиапина как на маниакальную, так и на депрессивную симптоматику, развивающуюся в рамках психогенно спровоцированной или эндогенной аффективной патологии (постпсихотические депрессии, шизоаффективный психоз, БАР).

Кветиапин имеет широкую доказательную базу при лечении острого маниакального (маниакально-бредового) эпизода (Смулевич А.Б., Зеленина Е.В., 2005; McIntyre R.S. et al., 2005). Препарат утвержден ЕМЕА и FDA в качестве одного из препаратов выбора в терапии нейролептиками биполярной мании (American Psychiatric Association, 2002).

В публикации М.В.Иванова с соавт. (2004) по результатам 12-недельного открытого клинического исследования отмечается, что к окончанию курса лечения снижение баллов шкалы мании Янга (YMRS) у пациентов с БАР I типа достигает 72%. При этом уменьшение баллов от исходного уровня на 50% у некоторых пациентов отмечается уже в течение первого месяца терапии.

Антиманиакальный эффект кветиапина также подтверждается в ряде плацебо-контролируемых исследований. В публикации В.Paulsson и К.Huizar (2003) и E.Vieta с соавт. (2005) анализ результатов 12-недельного исследования эффективности монотерапии кветиапином при актуальной мании у 403 пациентов с БАР I тип свидетельствует о статистически достоверном превосходстве препарата над плацебо ($p=0,021$ [63]). При этом половина больных соответствуют критериям респондеров (снижение баллов на 50% и более по шкале YMRS) уже к 28 дню терапии.

В режиме купирующей монотерапии эффективность кветиапина является сопоставимой с действием лития, вальпроата и галоперидола, а в некоторых случаях даже превосходит их, в том числе по показателям безопасности и переносимости. Так, М.Jones и К. Huizar (2002) в заключении по двойному слепому рандомизированному плацебо-контролируемому исследованию активности кветиапина, галоперидола, лития и плацебо при маниях в структуре БАР I типа сообщают, что у больных, получавших кветиапин, наблюдается редукция суммарной оценки по шкале YMRS на 19 баллов, тогда как в случаях плацебо-контроля только на 5 баллов. Доля респондеров в группе, получавшей кветиапин, увеличивается с 21-го к 81-му дню исследования на 20%, а в группе контроля (плацебо) – на 5%. Кветиапин, галоперидол и литий по сумме выявленных отклонений по шкалам CGI, CGI-BP, MADRS, PANSS, GAS, SAS и BARS демонстрируют сходную степень эффективности и статистически достоверное различие с контрольной группой.

По наблюдениям М.Brecher и К.Huizar (2003) и R.S. McIntyre с соавт. (2005) показатели шкалы YMRS достоверно уменьшаются с 21 дня терапии кветиапином ($P < 0,01$). При этом отличие от галоперидола и плацебо в пользу кветиапина увеличивается к 84 дню ($p < 0,001$). Галоперидол также демонстрирует преимущество перед плацебо, но заметно уступает кветиапину по показателям безопасности и переносимости.

В. Paulsson и К. Huizar (2003) описывают результаты 12-недельного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования, в котором согласно итоговым показателям шкалы YMRS кветиапин не уступает литию по степени выраженности антиманиакального эффекта.

В ряде работ рассматривается возможность сочетанного применения кветиапина и нормотимиков для усиления антиманиакального/антипсихотического действия (Бурчинский С.Г., 2009; Vieta E. et al., 2002). При этом в условиях комбинированной терапии добавление кветиапина к лечению нормотимиками повышает эффективность терапии примерно на 20% (Sachs G. et al., 2000, 2004). Особо указывается, что назначение кветиапина в этих случаях зачастую позволяет избежать добавления в схему бензодиазепинов для купирования психомоторного возбуждения. Следует также отметить регистрируемую в исследованиях эффективность кветиапина (как в виде монотерапии, так и в сочетании с нормотимиками) в лечении БАП с быстрой сменой циклов (Janicak P.G. et al., 1995; Wong Y. et al., 1996; Ghaemi S.N. et al., 2003).

Помимо прочего, кветиапин на данный момент – единственный антипсихотик, утвержденный FDA для монотерапии острого депрессивного эпизода сроком до 8 недель (American Psychiatric Association, 2002). Можно предположить, что антидепрессивный эффект кветиапина обусловлен влиянием на 5-HT_{1A} - и 5-HT₂-серотонинергические и дофаминовые рецепторы.

В проводимых в последние годы исследованиях кветиапин демонстрирует эффективность в лечении биполярной депрессии при оценке клинического ответа по редукции на 50% и более баллов шкал оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS) и шкалы оценки депрессии Гамильтона (HDRS).

В 8-недельном двойном слепом рандомизированном исследовании М.Е. Thase с соавт. (2006) уменьшение выраженности депрессии в рамках БАП I и II типов (509 больных) по сравнению с исходным уровнем значимо больше у пациентов принимавших кветиапин в сравнении с плацебо как на первой, так и на последней недели терапии ($p < 0,001$ в обоих случаях). Снижение баллов по шкале MADRS при приеме кветиапина к 8-ой неделе составляет 61% и 54% при приеме доз 300 мг/сут и 600 мг/сут соответственно. Уменьшение баллов по шкале HDRS также достоверно больше в группе пациентов, принимавших кветиапин, чем в группе плацебо ($p < 0,001$) уже с первой недели лечения и на протяжении всего периода терапии.

В аналогичном исследовании, включавшем 542 амбулаторных пациентов с большим депрессивным эпизодом в рамках БАП I и II типов, а также больных с «быстрым ритмом», кветиапин демонстрирует по сравнению с плацебо статистически значимое уменьшение депрессии по шкалам MADRS, HDRS также с первой недели терапии. На завершающем визите респондерами по установленным в исследовании критериям (снижение баллов по шкале MADRS на 50% и более) являются 57,6% и 58,2% (при приеме 300 мг/сут и 600 мг/сут соответственно) больных, принимавших кветиапин, против 36,1% пациентов их группы плацебо. Соотношение пациентов, достигших ремиссии (12 и менее баллов по шкале MADRS), составляет 52,9% при приеме кветиапина и 28,4% на фоне приема плацебо (Calabrese J.R. et al., 1999).

Переносимость и нежелательные явления кветиапина

Кветиапин обладает хорошей переносимостью, уменьшающей риск отказа пациента от приема препарата, что в свою очередь способствует соблюдению режима терапии, эффективности лечения и повышает качество жизни пациентов. Как сообщают J.S. Hellewell с

соавт. (1999), 97% пациентов, которые переводятся на кветиапин с других антипсихотических препаратов, предпочитают предшествующему лечению терапию кветиапином. Проведенный W.R. Simons с соавт. (2001,2003) ретроспективный анализ информации, взятой из американской базы данных по исследованию комплаентности антипсихотикам, доказывает, что доля пациентов, остающихся на монотерапии кветиапином, значительно выше, чем доля пациентов, получающих галоперидол или другие атипичные антипсихотики.

В сравнительных исследованиях указывается на сопоставимость частоты возникновения нежелательных явлений при приеме кветиапина и плацебо (Smith M.A. et al., 2005; Vieta E. et al., 2005).

Авторы подчеркивают лучшую переносимость кветиапина в сравнении с типичными антипсихотиками. Так, С. Link с соавт. (1994) находят, что кветиапин в сравнении с хлорпромазином реже вызывает сомноленцию (14% против 19% соответственно), инсомнию (10% против 16%) и не снижает уровень артериального давления (18% наблюдений при приеме хлорпромазина). По данным L.A. Arvanitis с соавт. (1997) частота ЭПС при применении кветиапина составляет 4-8%, а на фоне приема галоперидола – 37%. R.S. McIntyre с соавт. (2005) сообщают, что ЭПС наблюдаются у 12,7% больных, получающих кветиапин против 59,6% больных, принимающих галоперидол ($p<0,0001$). В исследованиях, выполненных L.Fabre и соавт. (1995), С. Link с соавт. (1994), S. Stahl (1999), С. Arango, J.Bobes (2005) ЭПС, включая острые дистонические реакции и паркинсонизма, не регистрируется вовсе.

При сравнении переносимости кветиапина и нормотимиков G.Sacts и соавт. (2000) устанавливают, что частота отмены терапии вследствие развития у больных побочных эффектов при использовании комбинации лития и вальпроатов достигает 5,9% случаев. Присоединение к этой схеме кветиапина с одновременным снижением доз нормотимиков уменьшает данный показатель до 2,3%.

Наиболее частые нежелательные явления, отмечающиеся при применении кветиапина, представлены в табл. 13.

Таблица 13. Спектр нежелательных явлений кветиапина

Нежелательное явление	Частота возникновения	Автор
Седация /Сонливость	5,3%	C.Arango, J.Bobes (2005)
	8-15%	M.A.Smith et al. (2005)
	12,7%	R.S.McIntyre et al. (2005)
	14%	C.Link et al. (1994)
	30,5%	L.Fabre и соавт. (1995)
Головокружение	6,7%	E.Vieta et al. (2005)
Инсомния	10%	C.Link et al. (1994)
ЭПС	0	C.Link et al. (1994)
	4-8%	L.A.Arvanitis с соавт. (1997)
	12,7%	R.S.McIntyre et al. (2005)
Диспепсия	8%	C.Link et al. (1994)
	15,8%	E.Vieta et al. (2005)
Увеличение массы тела	0	C.Arango, J.Bobes (2005)
	2%	P.Meats (1997)
	9,1%	E.Vieta et al. (2005)

Установлено, что такие нежелательные явления, возникающие при приеме кветиапина, как седация, сонливость, ортостатическая гипотензия, головокружение, диспепсия носят транзиторный и/или дозозависимый характер и нивелируются через 2-3 недели от начала терапии (Arango C., Bobes J., 2004) или при уменьшении дозы препарата (Бурчинский С.Г., 2009).

В отличие от многих атипичных антипсихотиков, кветиапин практически не влияет на уровень пролактина в крови, не оказывает токсического действия на картину крови, значимого влияния на сердечную деятельность и показатели ЭКГ.

Необходимо подчеркнуть также, что, в отличие от терапии галоперидолом и некоторыми атипичными антипсихотиками, случаев инверсии аффекта и развития депрессивного эпизода при применении кветиапина не наблюдается.

В литературе описаны случаи передозировки кветиапина в виде однократного приема 3-10 грамм препарата (Harmon T., Krenzelok E., 1997; Stahl S., 1999; Purdon S.E. et al., 2001). При этом в течении 24 часов регистрируются увеличение частоты сердечных сокращений до 128 уд/мин и гипотензия.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что кветиапин характеризуется быстрым наступлением выраженных антипсихотического, антиманиакального, антидепрессивного, анксиолитического и седативного эффектов, обуславливающих его применение при широком круге психопатологических расстройств (резистентные к терапии состояния, продуктивные и негативные симптомы у больных острой и хронической шизофренией, эндогенные аффективные расстройства и др.).

Кветиапин не уступает по своей эффективности таким конвенциональным нейролептикам, как галоперидол и хлорпромазин, но выгодно отличается от них и других атипичных антипсихотиков отсутствием побочных экстрапирамидных эффектов во всем диапазоне используемых доз и отсутствием длительного повышения уровня пролактина.

Оланзапин

Атипичный антипсихотик оланзапин используется в клинической практике с 1996 г. Препарат характеризуется значительным сродством к 5-HT_{2a} и D_2 -рецепторам. Результаты исследований с использованием ПЭТ указывают на то, что в терапевтическом диапазоне доз лекарственное вещество связывает 43–80% D_2 - и практически полностью насыщает 5-HT_{2A} -рецепторы (Bumaster F.P. et al., 1996; Pilowsky L.S. et al., 1996). При этом препарат имеет относительно низкий уровень аффинитета к 5-HT_{2c} -, 5-HT_3 -, 5-HT_6 -, D_1 -, D_4 -, M_1 - и H_1 -рецепторам (Раевский К.С., 2000; Кинкулькина М.А., 2003).

Фармакокинетика

Пиковая концентрация препарата в плазме крови регистрируется через 5-8 ч (Callaghan J.T. et al., 1999). Длительный период полувыведения (21–54 ч) (Olajossy-Hilkesberger L. et al., 2011) допускает назначение препарата 1 раз в сутки, облегчая в ряде случаев соблюдение пациентами режима терапии. Линейная зависимость между дозой и концентрацией препарата в плазме крови упрощает процесс титрации при необходимости повышения дозы (Moore N.A. et al., 1992).

Оланзапин метаболизируется в печени путем конъюгации и окисления. Основная фармакологическая активность обусловлена неизмененным оланзапином. Средняя длитель-

ность периода полувыведения после перорального приема составляет 33 ч (Callaghan J.T. et al., 1999).

Незначительное влияние на основные цитохромы печени обеспечивает низкий риск нежелательных фармакокинетических взаимодействий оланзапина с другими лекарственными средствами.

Фармакокинетические показатели оланзапина несколько варьируют в зависимости от пола, возраста, наличия пристрастия к курению, однако степень изменения фармакокинетики под влиянием каждого из указанных факторов значительно уступает степени индивидуальных различий (Gomez J.C. et al., 1999).

В экспериментальных исследованиях установлено, что необходимость коррекции дозы оланзапина может возникнуть при комбинированной терапии с флувоксамином (иногда сопровождается небольшим увеличением концентрации оланзапина в плазме крови) и карбамазепином (приводит к умеренному увеличению клиренса оланзапина) (Buckley P.F., 2005).

Клинические эффекты оланзапина

В большинстве клинических исследований оланзапин демонстрирует высокую эффективность при лечении позитивных, негативных и депрессивных симптомов шизофрении, а также успешно используется для купирования маниакальных состояний.

Позитивная симптоматика.

Результаты многоцентровых клинических исследований с участием более 5800 пациентов, проводимых с использованием стандартизованных оценочных инструментов, статистически достоверно подтверждают равную, а в части случаев – даже более высокую эффективность оланзапина сравнительно с галоперидолом по показателям редукции позитивной психопатологической симптоматики (бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение, агрессивность, враждебность) (Tolleson G. et al., 1997; Tran P.V. et al., 1999)

По данным С.М. Beasley с соавт. (1996), в одном из самых больших по числу пациентов многоцентровом исследовании оланзапин (5–20 мг/день) более эффективен в сравнении с галоперидолом (5–20 мг/день) по степени улучшения не только негативных, но и позитивных и депрессивных симптомов. При использовании в качестве критерия клинической эффективности 40%-ого уменьшения выраженности всех симптомов от исходных оценок по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS), респондерами признаются 35% и 52% пациентов, получавших галоперидол и оланзапин, соответственно.

По наблюдению М.А. Кинкулькиной (2003) эффективность терапии острого психоза оланзапином (средняя доза 19 мг/день) и галоперидолом (средняя доза 34 мг/день) сопоставима. Однако, уже к концу 8-й недели приема препаратов оланзапин достоверно превосходит галоперидол по степени редукции суммарного балла по шкале PANSS. При этом в группе оланзапина, в отличие от группы галоперидола, начиная с самых ранних этапов лечения отмечается уменьшение напряжения, психотической тревоги, подозрительности и страха. Редукция собственно бреда и галлюцинаторных расстройств происходит в обеих группах в более отдаленные сроки.

В ряде проспективных исследований, сравнивающих оланзапин и рисперидон, показано, что при среднесрочном и длительном приеме оланзапина отмечается более выраженная редукция позитивной симптоматики (Tran P.V. et al., 1999; Ипатов М.Ю., 2004).

В 28-недельном сравнительном исследовании оланзапина и zipразидона получавшие оланзапин пациенты демонстрируют лучшую динамику (по общим, позитивным и негативным показателям симптомов PANSS), чем получавшие zipразидон (Breier A. et al., 2005).

Негативная симптоматика.

При оценке эффективности воздействия оланзапина на дефицитарные расстройства при шизофрении (притупление аффекта, эмоциональная и социальная отгороженность, снижение потребности в интерперсональных контактах, утрата спонтанной активности, нарушения способности к абстрагированию и др.) полученные данные свидетельствуют о статистически значимом превосходстве оланзапина над галоперидолом (Четвертных И.И. с соавт. 2005). При этом применение ковариационного статистического анализа позволяет исследователям исключить возможное влияние на динамику дефицитарной симптоматики опосредованных или «вторичных» негативных расстройств (депрессивные, позитивные, экстрапирамидные (ЭПР) расстройства).

В публикации М. Dossenbach (2008) сообщается, что уменьшение выраженности негативных симптомов в среднем на 4,5 балла по соответствующей подшкале PANSS у лечащихся оланзапином пациентов, по сравнению с уменьшением на 3,2 балла у больных, получающих галоперидол, анализируется с помощью патоаналитического метода, также исследующего относительный вклад первичных и вторичных компонентов негативных симптомов в общее снижение негативных симптомов. По заключению авторов, оланзапин обладает большим прямым эффектом, чем галоперидол, особенно на «аффективную тупость» и «безволие/апатию». Более того, утверждается, что 56% эффекта оланзапина на негативные симптомы вообще является прямым и независимым от улучшения позитивных симптомов, депрессии или ЭПС.

По данным V.P.Tran и соавт. (1997), по выраженности влияния на уровень негативных симптомов, определяемому психометрически, оланзапин превосходит другой атипичный антипсихотик – рисперидон. Исследователи сообщают, что среди пациентов старшего возраста (50–65 лет) оланзапин снижает показатели негативной подшкалы PANSS значительно больше, чем рисперидон: на протяжении 28-недельного исследования оланзапин поддерживает большее снижение негативных показателей от исходного уровня до окончания терапии ($p=0,032$) и приводит к значительно большему улучшению показателей «аффективное уплощение» ($p=0,033$) и «афазия» ($p=0,007$) по шкале оценки негативных симптомов SANS.

В работе Е. Alvarez с соавт. (2006) сравнение эффективности оланзапина (средняя доза 13,1 мг/день) и рисперидона (средняя доза 4,9 мг/день) по шкале SANS также выявляет статистически достоверное большее улучшение по параметрам «аффективного уплощения» ($p=0,0065$) и «безволия/апатии» ($p=0,0283$) при лечении оланзапином. Аналогичным образом статистически значимо (ANCOVA, $p=0,0151$) и более выражено улучшение по суммарному показателю SANS у пациентов, принимавших оланзапин (5,93), чем для пациентов, принимавших рисперидон (4,53). Более того, оланзапин демонстрирует более высокую эффективность по суммарному показателю SAPS и другим вторичным критериям.

В другом двойном слепом годичном катамнестическом исследовании, сравнивавшем оланзапин, рисперидон, кветиапин и галоперидол при лечении больных шизофренией, демонстрируется значительное улучшение негативных показателей по шкале PANSS при лечении оланзапином ($p=0,004$), но не рисперидоном или галоперидолом (Dossenbach M., 2008).

Наконец, результаты 3-летнего проспективного амбулаторного наблюдательного исследования эффектов лечения антипсихотиками 10 972 больных шизофренией (Schizophrenia Outpatient Health Outcomes, SOHO) свидетельствуют, что средние изменения негативных симптомов больше в группах оланзапина и клозапина, чем при приеме других антипсихотиков. При этом наиболее выраженное улучшение социального функционирования отмечается именно у пациентов, принимающих оланзапин (Dossenbach M. et al., 2003).

Когнитивный дефицит

В литературе представлены результаты несколько исследований, в которых целенаправленно изучается способность оланзапина улучшать когнитивную функцию у больных шизофренией.

С.М. Beasley с соавт. (1996) и S.E.Purdon с соавт. (2000) сообщают о значительном превосходстве оланзапина по сравнению с галоперидолом по ряду когнитивных показателей.

M. Wagner и соавт. (2005) в 8-недельном исследовании отмечают умеренное улучшение когнитивной функции на фоне приема оланзапина (10 мг/день) по сравнению с амисульпридом (400–800 мг/день).

K. Alptekin с соавт. (2009) проанализировав при помощи факторного анализа в исходной и конечной точках данные сравнительных исследований оланзапина, зипразидона, рисперидона и галоперидола, находят, что оланзапин более выражено (хотя и статистически недостоверно) улучшает показатели «когнитивного» синдромального домена.

Аффективные расстройства.

Оланзапин является одним из атипичных антипсихотиков, одобренных FDA для купирования обострения и для поддерживающей терапии биполярного аффективного расстройства. Кроме того, комбинация оланзапина с флуоксетином одобрена для применения при биполярной депрессии.

В отдельных исследованиях по влиянию на симптомы депрессии, сопутствующей шизофрении, получены данные о превосходстве оланзапина над галоперидолом. При этом в ходе математического анализа результатов работ доказывалось, что около 57% влияния терапии оланзапином на настроение относится к прямому эффекту на депрессивные симптомы, а остальное улучшение происходит за счет влияния на позитивные, негативные симптомы и менее тяжелые ЭПС (Григорьева Е.А. с соавт., 2004; Kjelby E. et al., 2011).

В многоэтапном исследовании по сравнению действия оланзапина и галоперидола на проявления депрессии при шизофрении при проверке гипотезы о возможном депрессогенном эффекте нейролептиков устанавливается, что доля пациентов с утяжелением депрессии в ходе терапии галоперидолом достоверно выше, чем при использовании оланзапина. В дальнейшем в двух выборках, образованных путем исключения больных с ухудшением состояния по этому параметру (950 пациентов, продолживших терапию оланзапином и 350 – галоперидолом) фиксируется более выраженная редукция депрессивной симптоматики на фоне терапии оланзапином [23]. После коррекции полученных данных (исключение «вторичных» факторов) подтверждается более высокая эффективность оланзапина в отношении проявлений депрессии, что даже позволяет исследователям расценивать действие препарата как прямое антидепрессивное. Дополнительно в пользу этого вывода приводятся данные о достоверном снижении оценок по пункту «суицидальные мысли» (шкала депрессии Монтгомери–Асберг, MADRS) и частоты суицидальных попыток – по выборкам соответственно.

В публикации результатов проведенного Е.А. Григорьевой с соавт. (2004) исследования подчеркивается, что редукция депрессивных симптомов согласно шкале HAM-D при терапии оланзапином в сравнении с комбинированной терапией галоперидолом с амитриптилином равнозначна только в первые 10 дней наблюдения (до лечения – $32,9 \pm 0,4$ и $32,6 \pm 0,3$; на 10-й день – $23,4 \pm 1,0$ и $23,7 \pm 0,5$ соответственно). К 20-му и 40-му дням терапии становится очевидным достоверно более значимое преимущество оланзапина ($15,7 \pm 0,7$ и $17,5 \pm 0,5$; $p < 0,003$; $9,2 \pm 0,6$ и $12,2 \pm 0,54$; $p < 0,002$ соответственно).

В двойном слепом исследовании R. Conley и R. Mahmoud (2001) получены доказательства превосходства оланзапина над риспериδοном по показателям уменьшения выраженности депрессивных симптомов по оценочной рейтинговой шкале депрессии Монтгомери-Асберга и негативных симптомов по соответствующей подшкале PANSS. К сожалению, клинической дифференциации этих расстройств не проводится.

В 6-месячном исследовании D.J. Kinon и соавт. (2006, 2008) демонстрируется большая эффективность оланзапина (до 10 мг/день) по сравнению с зипразидоном (до 120 мг/день) в группе больных шизофренией с сопутствующей депрессией.

В литературе представлены данные о роли оланзапина в лечении биполярной мании, включая некоторые исследования прямого сравнения оланзапина с общепринятыми препаратами, стабилизирующими настроение (Prabhakar M. et al., 2011). Так, результаты рандомизированного многоцентрового 12-недельного исследования оланзапина (5–25 мг/день) указывает на наличие эффективности, эквивалентной таковой при приеме вальпроевой кислоты (750–3250 мг/день) у пациентов с острой манией (Buckley P.F., 2005).

В 12-недельном сравнительном исследовании оланзапина (5–20 мг/день) и галоперидола (3–15 мг/день) у пациентов с острой манией подчеркивается превосходящий эффект оланзапина (Dossenbach M. et al., 2003).

Спектр клинического применения оланзапина включает первый психотический эпизод и профилактику рецидивов шизофрении, преодоление резистентности к антипсихотической терапии, а также, как уже упоминалось, лечение биполярного аффективного расстройства.

Первый психотический эпизод

В многоцентровом двойном слепом 6-недельном исследовании R.S. Keefe с соавт. (2004), сопоставляя эффективность лечения оланзапином (средняя доза 11,5 мг/день) или галоперидолом (средняя доза 10,1 мг/день), получают достоверные данные о превосходстве оланзапина по действию как на позитивные, так и на негативные и депрессивные симптомы у данной категории больных.

По результатам первых 12-ти недель лечения в рамках большого 2-летнего исследования у больных с первым приступом шизофрении пациенты, получающие оланзапин (средняя доза 9,1 мг/день), демонстрируют более выраженное улучшение позитивных, негативных и депрессивных симптомов, чем пациенты, получающие галоперидол (средняя доза 4,4 мг/день) (Crespo-Facorro B. et al., 2011).

Выявляющаяся в результате проспективных исследований стойкость терапевтического эффекта препарата позволяет относить его к средствам, рекомендуемым для **поддерживающей (противорецидивной) терапии**. Такая рекомендация обоснована также данными о низкой частоте побочных эффектов (ЭПС, поздняя дискинезия), требующих назначения антипаркинсонических средств (Морозова М.А., 2000; Lieberman J.A. et al., 2005).

В обзоре P.F.Buckley (2005) сообщается о 5,5% кумулятивной частоте рецидива в течение 6-месяцев терапии оланзапином по сравнению с 55,2% частотой в группе плацебо.

Результаты двойных слепых продолжений трех острофазовых исследований, сравнивающих оланзапин и галоперидол, подтверждают эффективность оланзапина в качестве поддерживающей терапии при шизофрении (Ипатов М.Ю., 2004; Breier A. et al., 2006). Около 50% принимавших оланзапин пациентов (по сравнению с 42% пролеченных галоперидолом больных) завершают 1-летнюю поддерживающую фазу без рецидива. Лишь у 14% пациентов на фоне приема оланзапина регистрируется рецидив (по сравнению с 19% в группе галоперидола).

Преодоление терапевтической резистентности рассматривается рядом авторов как одно из ключевых преимуществ оланзапина перед большинством атипичных антипсихотиков (Зеленина Е.В., 2002; Морозова М.А., 2002; Kinon B.J. et al., 2006).

В раннем открытом 6-недельном исследовании S.Dursun с соавт. (1999) показывается, что оланзапин (15-25 мг/день) эффективен у 36% больных с терапевтической резистентностью, причем несколько лучший эффект отмечается у пациентов, получавших дозу более 20 мг.

A.Baldacchino с соавт. (1998) при ретроспективном анализе больничной медицинской документации находят, что у 48% пациентов, недостаточно реагирующих на терапию типичными нейролептиками, наблюдается клинически выраженная положительная динамика при использовании высоких доз оланзапина (20–60 мг/день).

Эта точка зрения подтверждена и результатами двойного слепого рандомизированного исследования J.Volavka с соавт. (2002), в котором сравниваются оланзапин (30 мг/день), клозапин (530 мг/день), рисперидон (до 12 мг/день) и галоперидол (25 мг/день) при лечении больных шизофренией, проявивших субоптимальный ответ на традиционные нейролептики. Прием оланзапина приводит к наибольшему уменьшению выраженности психической патологии по сравнению с галоперидолом.

При сравнительной оценке оланзапина и клозапина у больных с резистентной шизофренией доля респондеров к терапии оланзапином оказывается несколько выше, чем к лечению клозапином (рис. 4) (Tollefson G.D. et al., 2001).

Более того, в 18-недельном открытом клиническом исследовании, посвященном изучению эффективности оланзапина у больных шизофренией с резистентностью и/или

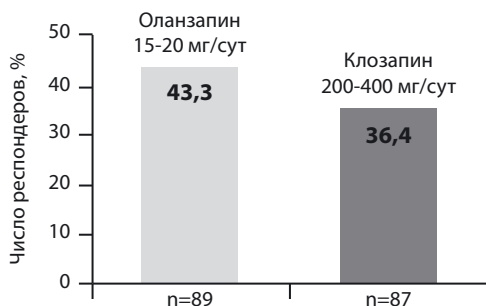


Рисунок 4. Число респондеров (%) при лечении резистентной шизофрении
(Tollefson G.D. et al., 2001)

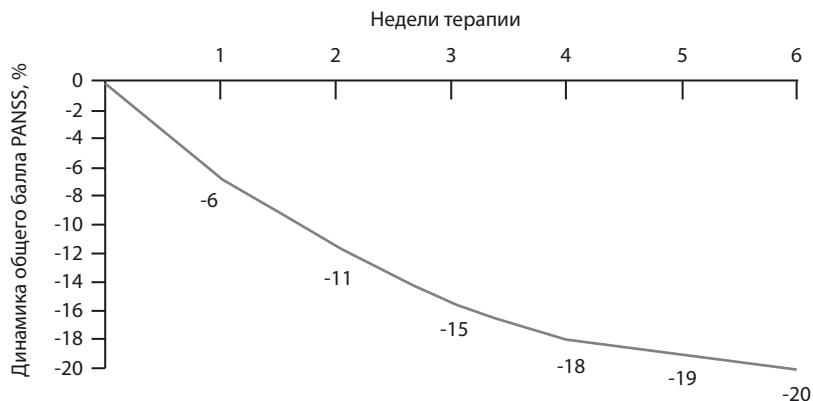


Рисунок 5. Эффективность оланзапина у больных, резистентных к терапии клозапином

интолерантностью к терапии клозапином, обнаруживается, что через 6 недель лечения оланзапином наблюдается редукция исходных оценок позитивных и негативных расстройств на 20% (рис. 5) и почти у половины пациентов отмечается улучшение по шкале общего клинического впечатления (Tollefson G.D. et al., 2001).

По данным другого 18 недельного двойного слепого исследования по сравнению эффективности оланзапина (15–25 мг/день) и клозапина (200–600 мг/день) у резистентных к типичным нейролептикам больных оба препарата оказывают равный по нескольким критериям (комбинированный показатель BPRS и CGI (тяжесть)) эффект (Морозова М.А. с соавт., 2000). В тоже время при анализе показателей 20%, 30%, 40% и 50%-го улучшения по PANSS обнаруживается, что улучшение средней степени (30% и 40%) преобладает в группе больных, получающих оланзапин, а наибольшее и наименьшее улучшение (20% и 50%) отмечается практически с равной частотой в обеих группах. Важно заметить, что в группе оланзапина обнаруживается более быстрое, чем в группе клозапина, наращивание эффекта после 10-й недели лечения.

В ряде публикаций приводятся данные об эффективности комбинированного применения оланзапина с другими антипсихотиками (зуклопентиксол, арипипразол, сульприд) у резистентных к предшествующей терапии пациентов (Четвертных И.И. с соавт., 2005; Santarlasci B., Messori A., 2003; Liu-Seifert H. et al., 2005).

У пациентов, злоупотребляющих психоактивными веществами, по данным С.А. Головина (2003), прием оланзапина (5–20 мг/день) к 6–12-й неделе терапии приводит к улучшению коммуникабельности, повышению интегрированности в трудовые процессы. В поведении больных постепенно нивелируются напряженность, грубость, негативное отношение к терапии, повышается общая и социальная активность.

Переносимость оланзапина

Оланзапин, обладающий высоким индексом 5HT₂/D₂, характеризуется невысоким риском развития НЯ.

Подавляющее большинство исследователей сообщают о низкой частоте НЯ оланзапина (ЭПС, поздняя дискинезия), требующих назначения антипаркинсонических средств. Гиперпролактинемия на терапии низкими и средними дозами оланзапина практически не наблюдается (Kinon B.J. et al., 2003, 2006).

Среди иных НЯ препарата описываются сонливость и головокружение, как правило, не требующие отмены терапии (Морозова М.А. с соавт., 2000; Кинкулькина М.А., 2003; Citrome L. et al., 2005).

В сравнительных исследованиях у пациентов, получающих оланзапин, регистрируется большее увеличение массы тела, чем у получающих галоперидол или другие атипичные антипсихотики.

Частота возникновения других общих НЯ и ЭПС сходна у больных, принимающих оланзапин и другие антипсихотики, хотя использование антихолинергических препаратов отмечается значительно реже при терапии оланзапином. При этом большинство авторов сходятся во мнении, что частота преждевременного завершения исследования в связи с НЯ оланзапина ниже, чем при приеме других антипсихотиков. Данное наблюдение особенно важно в свете оценки возможности антипсихотической терапии у пожилых и соматически неблагополучных больных с психическими расстройствами.

Палиперидона пальмитат

Палиперидона пальмитат (ПП) представляет собой атипичный антипсихотический препарат пролонгированного действия в виде водной суспензии. Препарат разработан для инъекционного введения один раз в месяц в дельтовидную или ягодичную мышцу при лечении шизофрении (Bishara E. et al., 2010).

ПП зарегистрирован в различных странах, включая США, и проходит регистрацию в ЕМЕА.

Фармакокинетические особенности ПП

Сложный эфир ПП образован путем связывания палиперидона с пальмитиновой кислотой. В водной суспензии частицы ПП диспергируются и после внутримышечного введения гидролизуются эстеразой, находящейся в мышцах, до активного компонента, собственно палиперидона, и пальмитиновой кислоты (Gopal S. et al., 2010). Частицы ПП медленно растворяются в месте инъекции, превращаясь в «нано-кристаллические» частицы меньшего размера. Это приводит к большему уровню абсорбции вещества и большей биодоступности. Указанная технология изготовления препарата позволяет быстро достигнуть нужной концентрации палиперидона без перорального сопровождения.

Высвобождение препарата начинается уже в первый день и может продолжаться до 126 дней (Owen R.T. et al., 2010), что позволяет делать инъекцию один раз в месяц. После однократного внутримышечного введения препарата концентрация палиперидона в плазме крови, постепенно нарастая, достигает максимума в среднем через 13 дней.

Популяционное фармакокинетическое моделирование и данные клинических исследований A.Cleton и соавторы (2008) свидетельствуют о том, что оптимальным режимом дозирования ПП является первое введение препарата в дельтовидную мышцу в дозах, эквивалентных 150 и 100 мг палиперидона на 1-ый и 8-ой дни соответственно, затем введение препарата в ягодичную или дельтовидную мышцу один раз в месяц в дозе, эквивалентной 75 мг палиперидона (дозы могут варьироваться от 25 до 150 мг в зависимости от индивидуальной переносимости и/или эффективности). Перорального сопровождения не требуется.

Эффективность ПП при лечении шизофрении подтверждается в нескольких коротких и длительных рандомизированных двойных слепых контролируемых клинических

исследований. В этих исследованиях пациенты получали ПП в дозах, эквивалентных 25, 50, 75, 100 и 150 мг палиперидона один раз месяц в виде внутримышечной инъекции в дельтовидную или ягодичную мышцу (Cleton A. et al., 2008; Hoy S.M. et al., 2010).

M.Kramer с соавт. (2009) сообщают о результатах 9-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования для изучения эффективности и переносимости двух фиксированных доз ПП у пациентов с шизофренией. Пациенты (N=247) были рандомизированы для получения внутримышечной инъекции в ягодичную мышцу ПП (эквивалентного 50 и 100 мг палиперидона) либо плацебо на 1-ый, 8-ой и 36-ой дни без перорального сопровождения. Первичная оценка эффективности проводилась по среднему изменению общего балла шкалы PANSS от baseline до конечной точки на протяжении двойной слепой фазы для каждой из групп ПП и группы плацебо. Вторичная оценка эффективности включала начало (появление) эффекта и ответ на лечение.

По заключению авторов, обе дозы ПП значительно улучшали показатели PANSS ($p \leq 0,001$) от baseline до конечной точки по сравнению с плацебо. Эти отличия становились значимыми ко 8-ому для каждой группы ПП по сравнению с плацебо, и сохранялись до окончания двойного слепого периода ($p \leq 0,011$) (Kramer M. et al., 2009).

G.J.Pandina с соавт. (2010) представляют результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого 13-недельного исследования эффективности и переносимости трех фиксированных доз ПП (эквивалентных 25, 100 и 150 палиперидона) при лечении пациентов с шизофренией.

Пациенты с обострением шизофрении (N=652) рандомизировались для инъекции в дельтовидную мышцу ПП, эквивалентного 150 мг палиперидона, либо плацебо, затем инъекции фиксированной дозы ПП, эквивалентной 25, 100 или 150 мг палиперидона либо инъекции плацебо на восьмой день, затем один раз в месяц (то есть на 36-ой и 64-ый дни) инъекции в дельтовидную или ягодичную мышцы. Перорального сопровождения не проводилось.

Первичная оценка эффективности проводилась по среднему изменению общего балла шкалы PANSS от baseline до конечной точки. Вторичная конечная точка эффективности включала изменения по Шкале Персонального и Социального Функционирования (PSP) от baseline до окончания двойного слепого периода.

По первичной оценке эффективности все три дозы ПП приводили к значительному улучшению общего балла по шкале PANSS по сравнению с плацебо ($p \leq 0,034$); эффект был дозозависимым. Значительное изменение общего балла по шкале PANSS регистрировалось уже на 8-ой день в группах пациентов, получавших 25 и 150 мг палиперидона и, начиная с 22-ого дня во всех трех группах пациентов, продолжалось до окончания исследования.

Улучшения во вторичных показателях эффективности, таких, как изменения по подшкалам PANSS, среднее изменение по шкале CGI-S от baseline до конечной точки, были статистически достоверными для групп пациентов, получавших 100 и 150 мг палиперидона по сравнению с плацебо. Кроме того, функционирование пациентов (по шкале PSP) значительно улучшалось по сравнению с плацебо у пациентов, получавших 100 и 150 мг палиперидона (с изменением от baseline 6,1 ($p = 0,007$) и 8,3 ($p \leq 0,001$) соответственно).

Начало лечения с инъекции 150 мг палиперидона в дельтовидную мышцу приводило к постоянному уровню палиперидона в плазме уже на восьмой день. У пациентов с высоким индексом массы тела (ИМТ) (избыточный вес/ожирение) средний уровень палиперидона в плазме на восьмой день был ниже, чем у пациентов с нормальным ИМТ. Однако

после восьмого дня никаких тенденций, взаимосвязывающих ИМТ и концентрацию палиперидона в плазме, не обнаруживалось (Pandina G.J. et al., 2009,2010).

Н.А.Nasrallah и соавт. (2010) также опубликовали результаты многоцентрового рандомизированного 13-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования трех фиксированных доз ПП (эквивалентных 25,50 или 100 мг палиперидона). Из 518 рандомизированных пациентов 263 пациента (51%) закончили исследование. При оценке эффективности в конечной точке было выявлено, что улучшение общего балла по шкале PANSS было большим в каждой из трех групп пациентов, получавших ПП, чем в группе плацебо (25 мг $p=0,015$; 50 мг $p=0,017$; 100 мг $p<0,001$). Также значимым по сравнению с группой плацебо было улучшение в каждой из групп ПП по шкале CGI-S, подшкалам PANSS и факторному анализу Marder. Изменения по шкале PSP не были значимы по сравнению с плацебо.

В аналогичном по дизайну исследовании S.Gopal с соавт. (2010) из-за ошибки назначения ПП в дозе, эквивалентной 150 мг палиперидона, был введен меньшему количеству пациентов, чем было запланировано ($n=30$), поэтому значимых и определенных выводов относительно результатов лечения в этой группе сделать нельзя. Улучшение общего балла по шкале PANSS от baseline до конечной точки выявлено в других двух группах ПП, но только в группе ПП 100 мг улучшение было значимым ($p=0,019$). В обеих группах ПП значительное улучшение было продемонстрировано по шкале PSP по сравнению с плацебо ($p=0,004$ и $<0,001$ соответственно).

Высокая профилактическая (противорецидивная) эффективность ПП подтверждена в длительных (от 6 месяцев и более) клинических исследованиях.

Так, D.Nough и соавт. (2009) представили результаты мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого с параллельными группами исследования для изучения эффективности ПП по сравнению с плацебо в предотвращении обострения симптомов шизофрении. Исследование состояло из 9-недельной открытой переходной фазы, в течение которой включенные пациенты переводились с принимаемой ими терапии на ПП (25,50 и 100 мг); 24-недельной открытой фазы становления и различной по длительности двойной слепой фазы предотвращения обострения симптомов шизофрении. Пациенты оставались в двойной слепой фазе исследования до тех пор, пока у них не возникало обострение шизофрении, пока они не выбывали из исследования либо пока исследование не завершилось.

Первичным критерием эффективности считалось время до возникновения обострения (добровольная или недобровольная госпитализация по поводу симптомов шизофрении; преднамеренное самоповреждение или агрессивное поведение либо клинически значимые суицидальные мысли, мысли об убийстве человека или агрессивное поведение; увеличение на 25% и более общего балла по шкале PANSS; повышение баллов по протокол-специфичным пунктам шкалы PANSS (P1, P2, P3, P6, P7 G8) на протяжении двух и более последовательных обследований на 3 и более балла) во время двойной слепой фазы. Вторичные критерии эффективности включали изменения от baseline до конечной точки общего балла по шкале PANSS, факторный анализ шкалы PANSS, баллы по шкалам CGI-S и PSP.

В результате исследования у 312 пациентов, рандомизированных для лечения ПП во время двойной слепой фазы, до очередного обострения проходило значительно больше времени, чем у пациентов, получающих плацебо ($p<0,0001$). Частота обострений в группе ПП была значительно ниже, чем в группе плацебо (15 (10%) из 156 пациентов и 53 (34%) из

156 пациентов соответственно). По вторичным критериям эффективности у пациентов, получавших ПП, общий балл по шкале PANSS в среднем оставался относительно стабильным на протяжении двойного слепого периода, в то время как у пациентов, получавших плацебо, показатели были значительно хуже ($p < 0,0001$). Сходные результаты были выявлены для шкал CGI-S и PSP (Hough D. et al., 2009, 2010).

Аналогичные результаты представлены в работах S.Gopal с соавт. (2010) и D.Coppolla с соавт. (2010), опубликованных по результатам 52-недельных исследований фармакокинетики, эффективности и переносимости ПП в разных дозах.

W.Fleischhacker и соавт. (2008) описывают результаты 53-недельного двойного слепого рандомизированного исследования с параллельными группами для изучения эффективности ПП (эквивалентного 25, 50, 75 или 100 мг палиперидона) по сравнению с RLAI (risperidone long-acting injection, инъекционная форма рисперидона длительного действия) в дозе 25 мг, 37,5 мг и 50 мг у пациентов с обострением шизофрении. Пациенты, рандомизированные для лечения ПП ($n=379$), получали инъекцию ПП, эквивалентного 50 мг палиперидона, в ягодичную мышцу на 1-ый и 8-ой дни, затем имело место гибкое дозирование ПП (эквивалентного 25, 50, 75, 100 мг палиперидона) в ягодичную мышцу один раз в месяц. Пациенты, рандомизированные для лечения RLAI ($n=370$), получали инъекцию плацебо на 1-ый день, 25 мг RLAI на 8-ой и 22-ой дни, затем также использовался метод гибкого дозирования RLAI (25; 37,5; 50 мг) один раз в две недели. Пациенты также получали пероральное сопровождение (рисперидон 1-6 мг/сут) в течение первых четырех недель лечения и в течение 3 недель после каждого наращивания дозы. Первичная оценка эффективности проводилась по среднему изменению общего балла шкалы PANSS от baseline до конечной точки.

Из 749 рандомизированных пациентов, 339 (45%) закончили 53-недельное исследование (ПП+плацебо – 155 (41%) из 379 пациентов; RLAI+пероральный рисперидон 184 (50%) из 370 пациентов). Общая концентрация палиперидона в плазме пациентов из группы ПП была значительно ниже, чем концентрация активного компонента (рисперидон+9-ОН-рисперидон/палиперидон) в группе RLAI. Инъекции 50 мг ПП в ягодичную мышцу приводили к более низким концентрациям ПП вплоть до 260-го дня терапии по сравнению с активным компонентом в группе RLAI. В конечной точке улучшение общего балла по шкале PANSS зарегистрировано и в группе ПП, и в группе RLAI (ПП -12(21,2); RLAI -14(19,8)) (Fleischhacker W. et al., 2008).

G.J.Pandina и соавт. (2009) провели 13-недельное рандомизированное двойное слепое исследование с двумя плацебо, с параллельными группами и активным RLAI контролем. Пациенты были рандомизированы (в соотношении 1:1) для лечения ПП или RLAI. Пациенты в группе ПП получали инъекцию 150 мг в дельтовидную мышцу в первый день и 100 мг на 8-ой день, затем гибкое дозирование инъекций один раз в месяц (50 или 100 мг на 36-ой день и 50, 100 или 150 мг на 64-ый день), а также инъекции плацебо (в соответствии с режимом инъекций RLAI). Пациенты в группе RLAI получали первую инъекцию на 8-ой день, затем инъекции один раз в две недели на 22-ой, 36-ой, 50-ый, 64-ый и 78-ой дни и инъекции плацебо (в соответствии с режимом инъекций ПП). Стартовая доза RLAI составляла 25 мг и могла быть увеличена до 37,5 мг, начиная с 36-ого и до 50 мг начиная с 64-ого дня. Все инъекции RLAI и соответствующего ему плацебо проводились в ягодичную мышцу. Пациенты в группе RLAI получали пероральное сопровождение (рисперидон 1-6 мг/сут) на 1-28 дни терапии; пациенты в группе ПП получали плацебо в качестве перорального сопровождения.

Первичная оценка эффективности проводилась по среднему изменению общего балла шкалы PANSS от baseline до конечной точки. На основании полученных данных авторами был сделан вывод о том, что лечение ПП не уступает по эффективности лечению RLAI. Обе группы продемонстрировали сходное улучшение по шкалам CGI-S, PSP, а также по другим переменным вторичным показателям эффективности (Pandina G.J. et al., 2009).

Исследования, напрямую сравнивающие ПП с депо-формами конвенциональных антипсихотиков до настоящего момента отсутствуют.

Однако, S.Gopal с соавт. (2010) провели анализ, косвенно сравнивающий ПП и традиционные инъекционные антипсихотики пролонгированного действия по результатам 8 сходных по дизайну клинических исследований путем определения преимущества/выгоды (определяемой как количество пациентов, которых необходимо вылечить – Number Needed to Treat, NNT) и вреда (определяемого как индекс потенциального вреда: количество пациентов, которые должны получить данное лекарство, чтобы у 1 больного развился неблагоприятный исход – Number Needed to Harm, NNH) (Gopal S. et al., 2010). В семи рандомизированных двойных слепых контролируемых клинических исследованиях в качестве клинического результата рассматривались время до очередного обострения или тяжесть обострений. Исследования, включенные в анализ, изучали ПП, галоперидол деканоат, бромперидол деканоат и флуфеназин деканоат. Длительность исследований варьировалась от 13 недель до 48 месяцев.

Авторами установлено, что NNT для предотвращения обострений сходен у ПП (NNT 2-3), галоперидола деканоата (NNT 2) и флуфеназина деканоата (NNT 2-5). Статистический анализ NNT показал, что во всех исследованиях, кроме одного, ПП, галоперидол деканоат и флуфеназин деканоат обнаружили статистически значимые показатели NNT для предотвращения одного обострения. Статистически значимые NNT варьировали от 2 до 3. В одном из исследований у флуфеназина деканоата выявлен NNT=5, что не было статистически значимым. Исследование бромперидола деканоата не включало анализ частоты обострений и поэтому не было включено в анализ NNT.

Кроме того, использование ПП связано с преимуществами, измеряемыми NNT для предотвращения обострений и клинического ответа, по сравнению с плацебо. NNT для клинического ответа (снижение количества баллов по PANSS на 30% и более) был значительно выше у ПП, чем у плацебо (NNT=6; 95% доверительный интервал, 4-10) на протяжении 13 недель.

Ожидаемые результаты по безопасности, учитывавшиеся в анализе NNH, включали частоту встречаемости нежелательных явлений: акатизии, тремора, тардивной дискинезии. Другими ожидаемыми результатами были: количество пациентов, принимавших антихолинергические препараты, появление положительных баллов по AIMS и количество пациентов с прибавкой веса. При оценке вреда, ПП показал меньшее количество баллов, чем флуфеназин деканоат, по таким симптомам, как тардивная дискинезия (не встречалась ни разу при ПП), применение антихолинергических препаратов и появление положительных баллов по шкале AIMS.

Дополнительный анализ LNH (Likelihood of being Helped or Harmed – вероятность получить помощь или вред), подсчитываемый соотношением NNH/NNT демонстрирует, что ПП имеет преимущество по сравнению с флуфеназином деканоатом, так как у ПП ниже уровень «вреда».

Исследователи делают вывод о том, что у ПП более предпочтительный LNH, чем у инъекционных форм типичных антипсихотиков пролонгированного действия, и реко-

мендуют при выборе тактики лечения принимать индивидуальное решение, взвешивая преимущества и риски, основываясь на клинической картине и профиле факторов риска для каждого пациента.

Переносимость

Обобщая представленные в публикациях данные, можно отметить, что, по мнению большинства исследователей, все применяемые в испытаниях дозы ПП (25,100 и 150 мг палиперидона) переносятся хорошо.

Общая частота всех нежелательных явлений, возникающих во время приема препарата (TEAEs), схожа в группах, получавших ПП в течение 9-13 недель (57,9-75%), плацебо (65-72%) и RLAI (79%) (Samtani M. et al., 2009; Nasrallah H.A. et al., 2010; Pandina G.J. et al., 2010). Большинство TEAEs соответствуют легкой или средней степени тяжести. Наиболее частые TEAEs, отмечающиеся более, чем в 1% наблюдений у больных, получающих ПП: болезненные ощущения в месте инъекции (5,1-7,6% против 3,7% при терапии плацебо и 0,8% при терапии RLAI); инсомния (7,1-9,4%, 2,8-14% и 6,7% соответственно), головокружение (2,5% против 1,2% при приеме плацебо); седация (2,3-4% против 0,6-1% при приеме плацебо); боль в конечности (1,6% против 0% при приеме плацебо) и миалгия (1% против 0% при приеме плацебо).

Наиболее часто встречающимся нежелательным явлением, связанным с экстрапирамидной симптоматикой (ЭПС) на фоне терапии ПП, являлась акатизия (менее 6% пациентов).

Увеличение массы тела более, чем на 7% от исходной, фиксировалось у 4-13% пациентов, получавших ПП (против 5% у получавших плацебо). Увеличение массы тела при приеме ПП носило дозозависимый характер. При этом по данным W.Fleischhacker и соавт. (2008) на фоне приема ПП масса тела, напротив, незначительно снижалась (в отличие от терапии RLAI).

Встречаемость нежелательных явлений, связанных повышением уровня пролактина, составляла 0,6-2% среди пациентов, получавших ПП (против 0,6-1% при приеме плацебо).

В ходе исследований не выявлено клинически значимых изменений уровня глюкозы натощак, инсулина, липидов, ферментов печени и показателей функции почек.

При длительном (52 недели) применении ПП профили нежелательных явлений для групп ПП и плацебо также сходны.

Исследователи регистрировали отсутствие боли после инъекции у 82%-87% пациентов в обеих группах больных.

Встречаемость TEAEs, выявляемых у более чем 5% пациентов в каждой группе, составляло для тревоги 5% против 6% (для плацебо), обострения шизофрении – 3-6% против 7%, инсомнии – 3-7% против 6%, увеличения массы тела – 6-7% против 1%, увеличения уровня глюкозы в крови – 3% против 1%.

Частота встречаемости нежелательных явлений, связанных с ЭПС, составляло 6%. При этом ни один из побочных эффектов в исследованиях не был расценен как тяжелый и не приводил к прекращению терапии.

Нежелательные явления, потенциально связанные с изменением уровня пролактина в плазме, регистрировались при длительной терапии у 2-3% пациентов (преимущественно женщины) из группы ПП и у 1% пациентов из группы плацебо.

Завершая обзор литературы, посвященный разработке и внедрению инновационного нанотехнологического атипичного антипсихотика длительного действия для инъекционного введения палиперидона, можно заключить, что препарат обладает высокой эф-

фективностью как при купировании, так и при профилактической терапии шизофренических психозов и характеризуется хорошей переносимостью. Характеристики препарата открывают новые возможности в терапии больных шизофренией, потенциально повышающие комплаенс и качество жизни пациента.

Рisperидон

«Золотым стандартом» терапии негативных расстройств длительное время считалось применение первого атипичного антипсихотика рisperидона.

Рisperидон обладает высоким сродством к серотониновым 5-HT₂- и допаминовым D₂-рецепторам. Связывается с α₁-адренорецепторами и, при несколько меньшей аффинности, с гистаминовыми H₁-рецепторами и α₂-адренорецепторами. Не обладает сродством к холинорецепторам (Devoto P., Flore G. 2006). Хотя рisperидон является мощным D₂-антагонистом (что, как считается, является основным механизмом улучшения продуктивной симптоматики шизофрении), он вызывает менее выраженное подавление моторной активности и в меньшей степени индуцирует каталепсию, чем классические нейролептики (Kabinoff G.S. et al., 2003).

Фармакокинетика

После приема внутрь рisperидон полностью абсорбируется из ЖКТ, C_{max} в плазме достигается в пределах 1-2 ч (Chouinard G. et al., 2003). Пища не оказывает влияния на абсорбцию рisperидона.

Css рisperидона в организме у большинства пациентов достигается в течение 1 дня. Css 9-гидроксирisperидона достигается в течение 4-5 дней. Концентрации рisperидона в плазме пропорциональны дозе (в диапазоне терапевтических доз) (Kabinoff G.S. et al., 2003).

Рisperидон быстро распределяется в организме, Vd составляет 1-2 л/кг (Chouinard G. et al., 2003). В плазме рisperидон связывается с альбумином и альфа1 гликопротеином. Связывание рisperидона с белками плазмы составляет 88%, 9-гидроксирisperидона – на 77% (Kabinoff G.S. et al., 2003).

Рisperидон метаболизируется в печени при участии изофермента CYP2D6 с образованием 9-гидроксирisperидона, который обладает аналогичным рisperидону фармакологическим действием (Leucht S. et al., 1999). Антипсихотическое действие обусловлено фармакологической активностью рisperидона и 9-гидроксирisperидона. Другим путем метаболизма рisperидона является N-дезалкилирование.

После приема внутрь у больных с психозом T_{1/2} рisperидона из плазмы составляет 3 ч. T_{1/2} 9-гидроксирisperидона и активной антипсихотической фракции составляет 24 ч (Leucht S., Abraham D., 2002; Jobe T.H., Harrow M., 2005).

Через 1 неделю приема 70% выводится с мочой, 14% – с калом. В моче суммарное содержание рisperидона и 9-гидроксирisperидона составляет 35-45%. Остальное количество приходится на неактивные метаболиты (Leucht S. et al., 1999).

Клиническое применение

Как показывают данные многочисленных исследований и клинический опыт применения рisperидона препарат является, в первую очередь, антипсихотиком с быстро развивающимся и выраженным общим антипсихотическим, антибредовым и антигаллюциаторным действием, и способным недифференцированно и равномерно редуцировать

различные проявления психоза (Андрусенко М.П., Морозова М.А., 2001; Мосолов С.Н., 2004; Ananth J. et al., 2004). Это проявляется в воздействии на острую психотическую симптоматику, представленную чувственным бредом, напряженностью, аффектом страха, тревогой, растерянностью. Данный эффект рисперидона развивается в течение уже первой недели терапии.

Накопленный опыт применения рисперидона свидетельствует о наличии у него умеренного антинегативного действия, которое проявляется как в отношении первичной, собственно дефицитарной, симптоматики, так и в отношении вторичной негативной симптоматики.

В многочисленных исследованиях установлена высокая эффективность рисперидона как при купировании острых, подострых и хронических психотических состояний различной нозологической принадлежности, так и в качестве профилактической, противорецидивной терапии (Naber D. et al., 2004; Harvey P.D. et al., 2006).

Выраженное общее антипсихотическое действие рисперидона позволяет, в некоторых случаях, применять данный препарат при купировании гипоманиакальных, маниакальных и маниакально-бредовых состояний, которые отмечаются как при маниакально-депрессивном и шизоаффективном психозах, так и при приступообразных формах шизофрении (Bodkin J.A. et al., 2005; Tiihonen J. et al., 2006).

Эффективность рисперидона при депрессивно-бредовых состояниях различна. Наибольшая эффективность отмечается при наличии в структуре приступа острого чувственного бреда с инсценировкой, вербальными иллюзиями, ложными узнаваниями [28,89].

Рисперидон показал высокую терапевтическую эффективность и в клинике пограничной психиатрии. В первую очередь это относится к обсессивно-фобическим, сенестопатическим, психопатоподобным, и в несколько меньшей степени, деперсонализационным состояниям, которые традиционно рассматриваются в рамках вялотекущей шизофрении (шизотипическое расстройство по МКБ-10) (Смулевич А.Б. с соавт., 2006).

Переносимость

Со стороны нервной системы и органов чувств при приеме рисперидона может наблюдаться: нарушение сна, в т.ч. бессонница или сонливость, повышенная возбудимость, утомляемость, нарушение внимания, беспокойство, тревога, головная боль, головокружение, экстрапирамидные расстройства (ригидность, гипокинезия, гиперсаливация, акатизия, острая дистония), поздняя дискинезия, нейролептический злокачественный синдром, нарушение терморегуляции, судорожные припадки, инсульт (у предрасположенных пациентов пожилого возраста), нечеткость зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови – ортостатическая гипотензия, рефлекторная тахикардия, артериальная гипертензия.

Со стороны органов ЖКТ – тошнота, рвота, диспептические явления, боль в животе, запор, повышение уровня печеночных трансаминаз.

Со стороны мочеполовой системы: дисменорея, аменорея, импотенция, нарушение эрекции и эякуляции, аноргазмия, снижение либидо, приапизм, полиурия, недержание мочи, отеки.

Аллергические реакции: кожная сыпь, ангионевротический отек.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аведисова А.С. Научные обоснования и практические рекомендации перевода больных с типичных нейролептиков на рisperone (обзор иностранной литературы). // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001 – №6. – с. 210-213.
2. Андрусенко М.П., Морозова М.А. Комбинированное использование антидепрессантов и нейролептиков при аффективных расстройствах и шизофрении: показания к назначению, побочные эффекты и осложнения. // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001. – 1. – с. 9.
3. Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю., Омеляновский В.В. с соавт. Фармакоэкономическая эффективность атипичных антипсихотиков у больных шизофренией. // Психиатрия и фармакотерапия. – 2007. – 4.
4. Бомов П.О. Дефицитарные расстройства у больных шизофренией с дебютом в позднем возрасте (клинико-нейропсихологический и реабилитационный аспекты. Дисс...канд.мед.наук, Оренбург, 2007.
5. Воробьев В.Ю. Шизофренический дефект (на модели шизофрении, протекающей с преобладанием негативных расстройств). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1988.
6. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В., с соавт. Динамика ремиссии у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством после первых психотических приступов. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2005. – 2. –с. 53-56.
7. Данилов Д.С. Влияние поддерживающей психофармакотерапии на качество жизни больных шизофренией с приступообразным течением: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2005.
8. Дробижев М.Ю., Добровольский А.В., Долецкий А.А. Кардиологические и психопатологические аспекты безопасности комбинированной кардио- и психотропной терапии. // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2005. – 3. – с. 132-136.
9. Дубницкая Э.Б., Мазаева Н.А. Вклад А.В. Снежневского в развитие учения о шизофрении. Сб. «Шизофрения и расстройства шизофренического спектра». М.: НЦПЗ РАМН, 1999. – 4-24.
10. Иванов М.В., Шипилин М.Ю. Эффективность препарата Реминил в терапии негативных расстройств при шизофрении. // Обзорение психиатрии и клинической психологии им. В.М. Бехтерева. – 2005. – 2.
11. Иванов С.В. Улучшение комплаентности больных шизофренией к терапии антипсихотиками. // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2008. – №3. – с. 27-29.
12. Любов Е.Б., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю. Фармакоэкономическая модель антирецидивного лечения Сероквелом, Рисполептом и Зипрексой пациентов в первом эпизоде шизофрении. // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2005. – №4. – с.193-198.
13. Мазаева Н.А. Риски и преимущества применения атипичных антипсихотиков в психиатрии (по данным зарубежных публикаций последних лет). // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – №5. – с. 4-11.
14. Медведев В.Э. Негативные расстройства: понятие и терапия. // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2011. – №6. – с. 16-21.
15. Мелехов Д.Е. К проблеме резидуальных и дефектных состояний при шизофрении (в связи с задачами клинического и социально-трудового прогноза). // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1981. – 1. – с. 128—138.
16. Морозов В.М. Ремиссии при шизофрении и вопросы трудовой экспертизы и трудоустройства. // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1953. – 10. – с. 770—774.
17. Морозова М.А., Бениашвили А.Г., Рубашкина В.В. Шизофренический дефект в качестве терапевтической мишени (исследование терапевтической динамики неполной ремиссии у больных приступообразно – прогрессивной шизофренией). // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – 4.
18. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении. // Русский медицинский журнал. – 2004. – 10. – с. 6.

19. Мосолов С.Н. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи. Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М., – 2002. – 624 с.
20. Попов Ю.В., Вид В.Д. Шизофрения. Практический комментарий к V главе МКБ-10. // Психиатрия и психофармакотерапия. – 1999. – 1.
21. Точилов В.А., Протальская А.Г. Нейролептики – производные замещенных бензамидов в психиатрической практике. // Социальная и клиническая психиатрия. – 1998. – 3. – с. 137–145.
22. Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Т. Анализ эффективности и безопасности современных и классических антипсихотических препаратов // Журн. неврол. и психиат. – 2010. – № 9. – с. 64 – 70.
23. Abilify (aripiprazole) [product information]. Otsuka Pharmaceutical Co.; revised February 2012. Available at: <http://www.abilify.com/pdf/pi.aspx>. Accessed November 12, 2012.
24. Alphas L. An industry perspective on the NIMH consensus statement on negative symptoms. // Schizophr Bull. – 2006. – 32. – p. 225–230.
25. American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder (Revision). // Am J Psychiatry. – 2002. – p.159.
26. Andreasen N.C. Negative symptoms of schizophrenia: definition and reliability. // Arch Gen Psychiatry. – 1982. – 43. – p. 136–144.
27. Andreasen N.C., Carpenter W.T., Kane J.M. et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rational for consensus. // Am J Psychiatry. – 2005. – 162. – p. 441–449.
28. Arango C., Buchanan R.W., Kirkpatrick B., Carpenter W.T. The deficit syndrome in schizophrenia: implications for the treatment of negative symptoms. // Eur Psychiatry. – 2004. – 19. – p. 21–26.
29. Ascher-Svanum H., Nyhuis A.W., Stauffer V. et al. Reasons for discontinuation and continuation of antipsychotics in the treatment of schizophrenia from patient and clinician perspectives. // Current Medical Research & Opinion. -2012. – Volume 26, Number 10. – p. 2403–2410.
30. Baldessarini R.J., Tarazi F.I. Drugs and the treatment of psychiatric disorders: Antipsychotic and antimanic agents. // In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG (eds.). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10thed. – N. Y.: McGraw-Hill Press, – 2001. – p. 485–528.
31. Bishara E. et al. Oncemonthly paliperidone injection for the treatment of schizophrenia. // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2010. – 6. –p. 561–572.
32. Bhugra D. The global prevalence of schizophrenia. // PLoS Medicine. – 2006. – 2 (5). – p. 372–373.
33. Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G.S., et al. A double-blind placebocontrolled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. // J Clin Psychiatry. – 1999. – 60. – p. 79–88.
34. Cannon T.D., Cornblatt B., McGorry P. The empirical status of the ultra high-risk (prodromal) research paradigm. // Schizophr Bull. – 2007. – №33. – p. 661–664.
35. Carpenter W.T. Jr, Heinrichs D.W., Wagman A.M. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. // Am J Psychiatry. – 1988. – 145. – p. 578–583.
36. Carta M.G., Zairo F., Mellino G. et al. An open label follow-up study on amisulpride in the add-on treatment of bipolar I patients. // Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health. – 2006. – 2. – p. 19.
37. Casey D. Seroquel (quetiapine): preclinical and clinical findings of a new atypical antipsychotic. // Exp. Opin Invest. Drugs. – 1996. – 8. – p. 939–957.
38. Chengappa K.N.R., Goldstein J.M., Greenwood M. et al. A post hoc analysis of the impact on hostility and agitation of quetiapine and haloperidol among patients with schizophrenia. // Clin Ther. – 2003. – 25. – p. 530–541.
39. Colonna L., Saleem P., Dondey-Nouvel L., Rein W. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. // Int Clini Psychopharmacol. – 2000. – 15(1). – p. 13–22.
40. Commonwealth Department of Health and Aged Care. Promotion, prevention and early intervention for mental health – a monograph. Canberra: Commonwealth Department of Health and Aged Care, 2000.
41. Crow T.J. Two-syndrome concept: origins and current status. // Schizophr Bull. – 1985. -11. – p. 471–486.
42. Crow T.J. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? // Br Med J. – 1980. – 280. – p. 66–68.

43. Dossenbach M., Pecenak J., Szulc A., et al. Long-term antipsychotic monotherapy for schizophrenia: disease burden and comparative outcomes for patients treated with olanzapine, quetiapine, risperidone, or haloperidol monotherapy in a pan-continental observational study. // *J Clin Psychiatry*. – 2008. – 69(12). – p. 1901-1915.
44. European Commission. Green Paper – Improving mental health of the population: towards a strategy on mental health for the European Union. Brussels: European Commission, 2005.
45. Forest Laboratories, Inc. and Gedeon Richter Plc announce positive phase III results with the investigational antipsychotic cariprazine in patients with acute mania associated with bipolar I disorder [press release]. Forest Laboratories, Inc.; 8 February 2012. Available at: <http://news.frx.com/press-release/product-news/forest-laboratories-incand-gedeon-richter-plc-announce-positive-phaseiii>. Accessed November 6 2012.
46. Geodon (ziprasidone) [product information]. Pfizer; revised October 2012. Available at: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=584>. Accessed January 11, 2013.
47. Gopal S., et al. Practical guidance for dosing and switching paliperidone palmitate treatment in patients with schizophrenia. // *Current Medical Research & Opinion*. – 2010. – 26 (2). – p. 377–387.
48. Harrison P.J., Weinberger D.R. Schizophrenia genes, gene expression and neuropathology on the matter of their convergence. // *Mol Psychiatry*. –2005. – 10(Suppl. 3). – p. 40-68.
49. Kinon B.J., Volavka J., Stauffer V., et al. Standard and higher dose of olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, fixed-dose study. // *J Clin Psychopharmacol*. – 2008. – 28(4). – p. 392-400.
50. Klosterkotter J., Schultze-Lutter F., Bechdorf A., Ruhrmann S. Prediction and prevention of schizophrenia: what has been achieved and where to go next? // *World Psychiatry*. – 2011. –10. – p. 165-174.
51. Leucht S., Lasser R. The concepts of remission and recovery in schizophrenia. // *Pharmacopsychiatry*. – 2006. – 5.- p. 161—170.
52. Leucht S., Abraham D. Efficacy and extrapyramidal side-effect of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, amisulpride and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. // *Schizophr. Res*. – 2002. – Vol. 35. – p. 51-68.
53. McGlashan T., Walsh B., Woods S. The psychosis-risk syndrome. Handbook for diagnosis and follow-up. New York: Oxford University Press, 2010.
54. Moller P., Husby R. The initial prodrome in schizophrenia: searching for naturalistic core dimensions of experience and behavior. // *Schizophr Bull*. – 2000. – 26. – p. 217-232.
55. Moller H.J. Atypical neuroleptics: a new approach in the treatment of negative symptom. // *Eur Arch Psychiat Clin Neurosci*. – 2004. – 4. – p. 99—107.
56. Moller H.J. et al. A path-analytical approach to differentiate between direct and indirect effects on negative symptoms in schizophrenia: a re-evaluation of the North American risperidone study. // *Eur Arch Psychiat Clin Neurosci*. – 1995. – 245. – p. 45—49.
57. Mrazek P.J., Haggerty R.J. (eds). Reducing risks for mental disorders: frontiers for preventive intervention research. Washington: National Academy Press, 1994.
58. Newman-Tancredi A., Kleven M.S. Comparative pharmacology of antipsychotics possessing combined dopamine D2 and serotonin 5-HT1A receptor properties. // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2011. – №216. – p.451–473.
59. Olie J-P., Spina E., Murray S., Yang R. Ziprasidone and amisulpride effectively treat negative symptoms of schizophrenia: Results of a 12-week, double-blind study. // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2006. –21(3). – p.143–151.
60. Pandina G.J., et al. A Randomised, PlaceboControlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 3 Doses of Paliperidone Palmitate in Adults With Acutely Exacerbated Schizophrenia. // *J Clin Psychopharmacol*. – 2010. – 30. – p. 235-244.
61. Parnas J., Raballo A., Handest P. et al. Self-experience in the early phases of schizophrenia: 5-year follow-up of the Copenhagen Prodromal Study. // *World Psychiatry*. – 2011. – 10. – p. 2000-2044.

62. Ritchie C.W., Harrigan S., Mastwyk M. et al. Predictors of adherence to atypical antipsychotics (risperidone or olanzapine) in older patients with schizophrenia: an open study of 31/2 years duration. // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2010. – №25. – p.411–418.
63. Rossler W., Salize H.J., van Os J., Riecher-Rossler A. Бремя шизофрении и психотических расстройств в странах Евросоюза (расширенный реферат). // *European Neuropsychopharmacology*. – 2005. – 15. – p. 399-409.
64. Saphris (asenapine) [product information]. Merck & Co.; revised October 2012. Available at: http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/saphris/saphris_pi.pdf. Accessed January. 11, 2013.
65. Schultze-Lutter F., Addington J., Ruhrmann S. et al. Schizophrenia Proneness Instrument, Adult version (SPI-A). Rome: Fioriti, 2007.
66. Stahl S. Essential psychopharmacology. Cambridge, 2013.
67. Vieta E., Mullen J., Brecher M., et al. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies. // *Curr Med Res Opin*. – 2005. – 21. – p. 923–934.
68. Woods S.W., Addington J., Cadenhead K.S. et al. Validity of the prodromal risk syndrome for first psychosis: findings from the North American Prodrome Longitudinal Study. // *Schizophr Bull*. – 2009. – 35. –p. 894- 908.
69. World Health Organization. Prevention of mental disorders: effective interventions and policy options. Geneva: World Health Organization, 2004.
70. Yung A.R., Phillips L.J., McGorry P.D. et al. Prediction of psychosis. // *Br J Psychiatry*. – 1998. – 172(Suppl. 33). –p.14-20.



ГЕДЕОН РИХТЕР ПСИХИАТРИЯ
для комплайенса

Ленуксин®

эсциталопрам
таблетки 10 мг №28

АМДОАЛ

арипипразол
таблетки 10 мг и 15 мг №30

Парнасан®

ОЛАНЗАПИН
таблетки 5 мг и 10 мг № 30