

АТИПИЧНЫЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ (АНТИПСИХОТИКИ).

Доцент Полецкий В.
М.

Общие положения

С приходом второго поколения нейролептиков, атипичных антипсихотических средств, заметно расширился выбор методов лечения психозов.

- Clozapine (Азалептин) - первый из этой лекарственной группы, он до сих пор считается средством выбора для лечения резистентных форм шизофрении.
- Risperidone (Рисполепт) - второй препарат этой группы (1994), за ним последовал olanzapine (Зипрекса) в 1996, quetiapine (Сероквель) в 1997, ziprasidone в 2001, и самый последний - aripiprazole (Abilify) в 2002.
- В отличие от типичных нейролептиков, действие антипсихотических препаратов последнего поколения несколько разнообразнее, они вмешиваются в работу многих нейротрансмиттерных систем в разных участках мозга. Сравнительные исследования показали, что ни одно из новых средств, за исключением clozapine'a (Азалептина), нельзя назвать более или менее эффективным. Максимальный терапевтический результат достигается путем взвешенной оценки соотношения преимуществ и недостатков каждого из препаратов этой группы перед назначением курса лечения.

Появление атипичных нейролептиков

- Clozapine (Азалептин) первый из атипичных нейролептиков, он был открыт в 1959 году, и отличался от существовавших к тому времени антипсихотических препаратов тем, что его эффективность не коррелировала с его влиянием на экстрапирамидную систему.
- Выраженность экстрапирамидной симптоматики в то время была оценкой терапевтической эффективности нейролептика, а наиболее эффективным препаратом считался мажептил, именно из-за выраженности его экстрапирамидного действия.

- Поэтому лечебное действие Азалептина долгое время оставалось под вопросом. После начала его применения в Европе в 1972, в 1975 году от него стали отказываться из-за нескольких смертей, вызванных агранулоцитозом вследствие его применения.
- Другие побочные действия этого препарата ограничивают его широкое применение: судорожные припадки, гипотензия, гиперсаливация, выраженное седативное действие.

- В ключевом исследовании Kane J. с соавт. в 1988 году было доказано, что азалептин эффективнее аминазина при лечении пациентов с рефрактерными формами шизофрении. В это исследование включались только те пациенты, которые после лечения несколькими курсами типичных нейролептиков показали очень незначительное улучшение или его отсутствие. Отобраннным пациентам назначался курс галоперидола в высоких дозах (средняя доза 61 мг/сут), и если лечебный результат был не удовлетворительным, они случайным образом разделялись на две группы, получавшие аминазин (до 1800 мг/сут) или азалептин (до 900 мг/сут). Результат оценивался по психометрическим шкалам [PANSS]. Если снижение позитивной и негативной симптоматики было больше 20%, результат оценивался как положительный.

- Таких пациентов после лечения азалептином оказалось 30%, тогда как после лечения аминазином (chlorpromazine) - только 4%. Заметим, что при лечении азалептином уменьшалась шкальная оценка не только позитивной, но и негативной симптоматики. Основываясь на результатах этого исследования, азалептин стал применяться в США, но только для лечения больных резистентными формами болезни, и при еженедельных анализах крови на агранулоцитоз, осложнение, встречающееся у 1% пациентов. Дальнейшие исследования показали, что азалептин (Clozapine) эффективен у 50% больных с рефрактерной шизофренией после 6 месяцев лечения.

Внедрение антипсихотиков (атипичных нейролептиков)

- Классическое определение, основывающееся на профиле действия clozapine'a выделяет "атипичные нейролептики" как препараты с антипсихотическим действием, но без нейролептического. Отчетливые клинические преимущества клозапина определили направления поисков новых, похожих на него "атипичных" препаратов, которые бы не были отягощены его побочными эффектами. Результатом этих поисков и стали синтез, тестирование и внедрение рисполепта, зипрексы, сероквеля, зипразидона и aripiprazole. Как предполагается, основной механизм действия нейролептиков - связывание допаминовых D2 рецепторов с их блокадой.

- У "атипичных" нейролептиков эта способность ниже, хотя и различается у отдельных препаратов. Так клозапин и сероквель отличаются обратимостью блокады D2 рецепторов, тогда как рисполепт и зипрекса образуют более прочные связи. Степень блокады рецепторов рисполептом и зипрексой зависит от дозы, поэтому на высоких дозах этих препаратов чаще отмечаются и экстрапирамидные явления. Считается, что экстрапирамидный синдром (ЭПС) появляется при блокаде 60-80% допаминовых D2 рецепторов. По сравнению с типичными нейролептиками антипсихотики активнее блокируют и рецепторы 5HT_{2A}. Воздействие на эти серотонинергические рецепторы, по-видимому, приводит к более широкому терапевтическому воздействию (на негативную и аффективную симптоматику) и к сглаживанию экстрапирамидных осложнений вследствие их (5HT_{2A}) регулирующего воздействия на допаминовый обмен.

- Атипичные нейролептики имеют ряд преимуществ перед нейролептиками прежнего поколения. У них более широкое действие. Если на позитивную симптоматику (например, бред, галлюцинации) они воздействуют, по крайней мере, с не меньшей эффективностью, то их влияние на негативную симптоматику (аутизм, социальная изоляция, эмоциональная нивелировка) значительно более выражено. Кроме того, отмечено и их влияние на когнитивные расстройства. Эти преимущества атипичных нейролептиков, хотя и выраженные у разных препаратов в разной степени, приводят к более высокому комплаенсу больных, т.е. меньшее число пациентов отказывается от приема психотропных препаратов на каждом этапе лечения.



- Исследования, сравнивающие атипичные нейролептики часто предоставляют противоречивые результаты, часто к этому ведут различия в выборе параметров эксперимента, например, доз сравниваемых препаратов. Обобщая эти исследования, можно сказать, что антипсихотики (за исключением азалептина) не отличаются по эффективности лечебных воздействий как на позитивные, так и на негативные симптомы психического расстройства. Однако значительно отличаются спектры их побочных действий, что и служит основой при выборе препарата для конкретного больного.

Профиль побочного действия

- Если терапевтическая эффективность новых антипсихотических лекарственных препаратов примерно одинакова, то основным параметром при выборе лечебного средства становится профиль его побочного действия.
- Основными негативными свойствами типичных нейролептиков являлись экстрапирамидный синдром и поздняя дискинезия.
Антипсихотики почти лишены влияния на моторные функции, однако, при их назначении возникают ряд новых проблем, таких как ожирение, гипергликемия, гиперлипидемия, повышение уровня пролактина.

ЭПС, вызванный атипичными нейролептиками

- Двигательные расстройства - наиболее тяжелые расстройства из спектра побочных действий типичных нейролептиков. Острый ЭПС включает дистонические реакции, акатизию и симптомы псевдопаркинсонизма. Дистонические реакции могут серьезно напугать как пациента, так и его семью. Акатизия - состояние внутреннего беспокойства, внешне проявляющееся неусидчивостью, неспособностью оставаться без движения. Пациент не может прекратить двигать конечностями, в более серьезных случаях не удерживается на месте.

- Симптомы псевдопаркинсонизма проявляются ригидностью движений, маскообразным лицом, неловкостью жестов. В клинической практике их часто путают с негативными симптомами шизофренического процесса. Пациенты могут выглядеть эксцентричною, нелепо, что создает трудности в общении, социальной активности. Последнее в немалой степени обусловлено и самим психическим заболеванием. Поздняя дискинезия - наиболее тяжелое осложнение длительной нейролептической терапии, и не всегда проходит после отмены назначенных препаратов. Появление любого из этих побочных действий часто приводит к отказу от терапии.

- ЭПС при лечении атипичными нейролептиками встречается реже и выражен меньше, частично это обусловлено большей селективностью допаминергического действия, т.е. локальными различиями активности их действия в головном мозге. Активность антипсихотиков в области nigro striatum, ответственной за регуляцию моторных функций. К тому же антипсихотики связывают допаминовые рецепторы в меньшей степени, чем типичные нейролептики. ЭПС возникает при состояниях, когда связано 80-90% допаминовых рецепторов. Рисполепт (Risperidone), при лечении которым ЭПС развивается чаще, чем при лечении другими атипичными препаратами, связывает 79% рецепторов только в дозах выше 6 мг/сут. В то же время сероквель (quetiapine) даже в высоких дозах вызывает ЭПС с такой же частотой, как и плацебо. Низкие уровни ЭПС при лечении сероквелем (quetiapine) и азалептином (clozapine) скорее всего обусловлены высокой обратимостью их связей с допаминовыми рецепторами.

- Чаще всего ЭПС развивается у пожилых пациентов, больных с первым психозом, больных с аффективными расстройствами, у детей и подростков, также как и у некоторых этнических групп, например, афро-американцев, части азиатов (монголоидов). Кроме того с осторожностью следует назначать нейролептики больным, перенесшим неврологическое заболевание, имеющим неврологическую отягощенность, включая болезнь Паркинсона, последствия инсульта или ЧМТ. Этим пациентам следует назначать только те нейролептики, которые реже других вызывают ЭПС.

Метаболический синдром.

Термин метаболический синдром включает ряд генетических, гормональных и социально-поведенческих факторов, предрасполагающих к болезням обмена веществ. При нем чаще всего наблюдается резистентность к инсулину, гиперинсулинемия, что может привести к сахарному диабету 2 типа. Этот синдром охватывает состояния нарушенного обмена липидов, гипертензию, ожирение, атеросклероз. Все проявления метаболического синдрома тесно взаимосвязаны, и улучшение по одному из показателей, может привести к улучшению по другим. На пример, снижение массы тела снижает содержание липидов в крови, резистентность к инсулину, снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Этот синдром довольно часто встречается в общей популяции, но психиатрические пациенты подвержены ему в гораздо более высокой степени. Это очень широкий термин, и если для узких специалистов, таких как эндокринологи, кардиологи, он не очень удобен, то в психиатрической литературе он встречается все чаще.

Метаболический синдром следует диагностировать при наличии трех или более факторов риска из пяти перечисленных ниже:

Ожирение

Окружность пояса у мужчин > 102 см

Окружность пояса у женщин > 88 см

Триглицериды крови ≥ 150 мг%

Холестерол крови

Мужчины < 40 мг%

Женщины < 50 мг%

Артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт. ст.

Глюкоза крови натощак $\geq 6,5$ ммоль/л.

Смертность у психиатрических пациентов с метаболическим синдромом выше, чем у пациентов без него, поэтому при начале терапии следует избегать назначения тех препаратов, которые повышают риск развития метаболических осложнений. При наличии клинического диагноза ожирения, гипертонии, сахарного диабета, или генетической предрасположенности к этим заболеваниям, следует назначать препараты, которые не осложняют имеющихся метаболических расстройств.

Антипсихотики и диабет

- У страдающих шизофренией риск заболевания сахарным диабетом повышен, не зависимо от лечения. Это было известно еще до появления нейролептиков. Можно выделить ряд факторов риска, способствующих развитию диабета у шизофреников. Они включают ожирение, курение, малоподвижный образ жизни, диету с высоким содержанием жиров. Нейролептики, как типичные, так и нового поколения, снижают активность белков, ответственных за транспорт глюкозы, скорее всего посредством блокады как допаминергических, так и серотонинергических рецепторов в определенных отделах головного мозга. Риск развития гипергликемии при лечении атипичными нейролептиками.
- Появление и развитие сахарного диабета описано при лечении всеми атипичными нейролептиками, но чаще всего упоминаются азалептин (clozapine) и зипрекса (olanzapine). Эти же препараты приводят и более заметному росту массы тела, что само по себе является фактором риска диабета. Но к настоящему времени накоплены многочисленные свидетельства прямого вмешательства зипрексы и азалептина в обмен глюкозы. Причем, секреция инсулина не страдает, в большей степени нарушается чувствительность тканей к глюкозе. Подобных явлений при лечении рисполептом (risperidone), практически, не отмечено.

- В мета анализе исследований диабета при лечении шизофрении, включавших в общей сложности 19 637 больных показано, что при лечении оланзапином (зипрексой) риск развития диабета возрастает в 6 раз по сравнению с теми, кто не получал никакой нейролептической терапии, при лечении рисполептом в 2 раза. Тогда как при лечении типичными нейролептиками риск развития диабета повышался в 1,4 раза. Схожие данные получены при лечении аффективных расстройств. При лечении рисполептом риск развития диабета, практически, не повышался (в 1,02 раза), при лечении зипрексой повышался в 4,3 раза (сравнение с не леченными пациентами).
- При лечении азалептином (clozapine) риск развития диабета накапливался со сроком лечения. В ряде исследований длительных курсов лечения азалептином уровень заболеваемости диабетом через 5 лет лечения достигал 36%.

Основные преимущества атипичных нейролептиков

- Сравнительные исследования препаратов этой группы достаточно редки. В основном для целей сравнения применяется галоперидол. В исследованиях, в которых галоперидол применялся в высоких дозах атипичные нейролептики выглядят более предпочтительными. Мета анализ 52 исследований, в общей сложности 12 649 пациентов атипичные нейролептики показали себя лучше в сравнении с галоперидолом, назначавшемся в дозе выше 12 мг/сут, тогда как эти преимущества были менее заметными при назначении галоперидола в меньших дозах. Скорее всего это обусловлено тем, что в высоких дозах галоперидол вызывает типичные побочные эффекты, такие как эмоциональная нивелировка, когнитивные нарушения, снижение мотиваций, экстрапирамидные явления и т.п.

Антипсихотики и рост массы тела

- Ожирение становится все более важной медицинской и социальной проблемой современного общества. Оно способствует развитию ряда серьезных заболеваний. По данным ВОЗ в странах ЕЭС в год умирает около 300 000 человек от причин так или иначе связанных с ожирением. Растет и доля людей с избыточной массой тела в популяции. Так в США с 1991 по 1998 год доля таких людей увеличилась с 12% до 17,9%.
- Наряду с медицинскими проблемами ожирения, как фактора риска гипертонии, инсультов диабета, заболеваний опорно-мышечного аппарата, повышенная масса тела является и своеобразной социальной стигмой. Толстые люди страдают от сниженной самооценки, социальной изоляции. Это зачастую ведет и к отказу от медицинской помощи, вследствие ожидания критики со стороны медицинского персонала. Естественно, что сочетание шизофрении с ожирением усугубляет эти проблемы, ведет к еще большему росту массы тела.

Ожирение и атипичные нейролептики

Атипичные нейролептики по сравнению с типичными вызывают гораздо больший рост массы тела. Из них зипрекса (olanzapine) и азалептин (clozapine) наиболее активны в этом отношении. При сравнительном исследовании годовых курсов лечения различными нейролептиками было показано, что при лечении галоперидолом рост массы тела составил 1%, тогда как азалептином - 7%. Мета анализ 81-го исследования этой проблемы показал, что через 10 недель лечения азалептином рост массы тела составил в среднем 4,45 кг, зипрексой - 4,15 кг, рисполептом - 2,92 кг, а зипразидоном только 0,04 кг.

Обзор исследований годовых курсов лечения атипичными нейролептиками показывает, что при лечении оланзапином достигался наибольший прирост массы тела - 12,3 кг в среднем, при лечении рисполептом - 2,3 кг, сероквелем (quetiapine) - 2,1 кг, арипипразолом (aripiprazole) - 1 кг, зипразидоном (ziprasidone) - 0 кг (отсутствие прироста массы тела после годового курса лечения).

Общие положения

Рост массы тела является одной из причин низкого комплайенса пациентов. Большинство пациентов со значительным ростом веса отказываются от приема психотропной терапии.

Гиперпролактинемия.

Базовые уровни пролактина у шизофреников не отличаются от таковых у здоровых людей. Ряд нейролептиков могут вызывать повышение уровня пролактина в крови, что ведет как к краткосрочным, так и более длительным осложнениям. Измерение уровня пролактина крови пока не является обычным, доступным лабораторным анализом, поэтому клиницисты редко замечают это осложнение. Кроме того многие последствия этого повышения проявляются лишь через несколько лет лечения нейролептиком, поэтому клинические психиатры о них зачастую и не знают.

Атипичные нейролептики и пролактин

Нейролептическая терапия может повысить уровень пролактина до 10 раз. Дофамин в туберо-инфундибулярном тракте, идущим из гипоталамуса, действует как фактор, тормозящий высвобождение пролактина. Низкая специфичность действия атипичных нейролептиков приводит к блокаде допамина в этой области головного мозга, а следовательно к высвобождению избыточного пролактина.

Клинические проявления гиперлактинемии

Повышение уровня пролактина приводит к снижению либидо, гирсуитризму, остеопорозу, галакторрее, гинекомастии, нагрубанию груди. У женщин нарушается менструальный цикл, вплоть до аменореи, появляются галакторрея, нарушения регулярности овариальных функций, возможно развитие бесплодия. У мужчин нарушаются эректильные функции, эякуляция, угасает сперматогенез.

Следствием снижения тестостерона у мужчин и эстрогенов у женщин является остеопороз. Нередко пациенты умалчивают о нарушениях сексуальных функций, поэтому при назначении лекарств, вмешивающихся в обмен пролактина, врачу следует прицельно опрашивать пациентов на эту тему.

Остеопороз, нарушения обмена веществ в костях приводит не только к болям в позвоночнике, но и к учащению переломов у пациентов, находящихся на лечении нейролептиками.

Из всех антипсихотических препаратов рисполепт обладает самым выраженным действием на высвобождение пролактина. Это действие не зависит от дозы препарата и заметно при применении уже начальных дозировок. При лечении рисполептом нарушения менструального цикла отмечают до 50% женщин детородного возраста. Гиперлактинемия у мужчин отмечается у 40-45% лечащихся рисполептом, хотя у мужчин различия этого действия рисполепта и других нейролептиков не так заметны, как у женщин.

Нарушения жирового обмена

Уже фенотиазины показали свое свойство повышать уровень триглицеридов и холестерина в крови. Это действие больше заметно на триглицеридах крови. Как и в случаях роста массы тела и гипергликемии, влияние на жировой обмен более заметно при лечении азалептином и зипрексой.

У галоперидола эта способность выражена гораздо меньше.

Кардиотропное действие антипсихотиков

Ряд атипичных нейролептиков проявили свою способность нарушать проводимость в сердечной мышце, что проявляется удлинением интервала QT на ЭКГ. Уже в фазе преклинических испытаний было отмечено, что сероквель удлиняет этот интервал в большей степени, чем другие антипсихотические препараты. Удлинение интервала чревато блокадой типа *torsade de pointes*, серьезной желудочковой аритмией. Удлинение расчетного параметра QTc до 500 мсек и более ведет к высокому риску развития аритмии у пациента. Среди типичных нейролептиков это побочное действие в большей степени выражено у трифтазина (*thioridazine*), многие внезапные смерти пациентов, принимавших трифтазин, обусловлены развитием пароксизма желудочковой аритмии с острой сердечно-сосудистой недостаточностью. Наименьшая способность к удлинению интервала QT отмечена у галоперидола, затем идут последовательно зипрекса, рисполепт, сероквель.

- Заметнее всего из антипсихотических препаратов влияет на длину QT ziprasidone (ziprasidone). Несмотря на то, что при лечении ziprasidone не зарегистрировано к настоящему времени ни одной смерти, при назначении этого препарата следует соблюдать настороженность в отношении пациентов с аритмиями в анамнезе, с семейным анамнезом аритмий и внезапных смертей, а также в тех случаях, когда пациент уже получает лекарственное средство удлиняющее интервал QT и при величине QTc более 440 мсек по данным ЭКГ.

Рациональный выбор антипсихотика

- Антипсихотическая активность нейролептиков нового поколения, примерно, одинакова. Поэтому при их назначении очень важно оценить спектр побочного действия назначаемого лекарства. Азалептин (Clozapine) и зипрекса (olanzapine) вызывают наибольший прирост массы тела. Эти же препараты чаще других вызывают нарушения жирового обмена и повышение уровня глюкозы крови. Пациентам с подобными расстройствами в личном или семейном анамнезе эти препараты следует назначать с осторожностью. Кроме того, осторожность следует проявлять при назначении этих препаратов пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые тесно связаны с нарушениями жирового и углеводного обменов. Повышение уровня пролактина приводит к множеству репродуктивных, сексуальных и других проблем. Наибольший риск их развития испытывают пациенты, которые получают лечение типичными нейролептиками или рисполептом (risperidone).

Сексуальные и репродуктивные проблемы

- Сексуальные и репродуктивные проблемы приводят к снижению комплайенса (отказа от лечения), снижению самооценки, качества жизни. Перед назначением этих препаратов следует тщательно изучить сексуальный и гинекологический анамнез. При развитии нарушений менструального цикла с женщиной следует обсудить альтернативные препараты.
- С особенной тщательностью следует продумать назначение типичных нейролептиков и рисполепта при назначении их юношам и девушкам, т.к. репродуктивные нарушения у них развиваются чаще, чем в других возрастных группах.
- Остеопороз - наиболее коварное из осложнений длительного повышения уровня пролактина, а следовательно, женщин и других пациентов с риском развития остеопороза следует периодически проверять на состояние костного аппарата.

- Опасения относительно развития экстрапирамидного синдрома значительно уменьшились с внедрением атипичных нейролептиков. Однако при назначении высоких доз рисполепта (risperidone) и зипрексы (olanzapine) следует быть осторожными с такими пациентами, как пожилые, молодые, больные аффективными расстройствами и представители некоторых этнических групп (Афро-Американцы, монголоиды).
- Осторожность следует проявлять при назначении некоторых нейролептиков пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Особое внимание следует проявлять при назначении зипразидона (ziprasidone) таким больным, т.к. он вызывает самое выраженное удлинение интервала QT. Факторы риска здесь включают аритмии в анамнезе, низкий уровень электролитов в крови, внезапные смерти в семейном анамнезе, а также в тех случаях, когда им уже назначены препараты, влияющие на внутрисердечную проводимость.

Сюзартне (летионекс, Азалептин).

Фармакокинетика

- Быстро всасываются.
- Пик концентрации в плазме достигается через 1-4 часа.
- Устойчивая концентрация в крови достигается на 3-4 день.

Фармакодинамика

- Наименьшее сродство с D_2 рецепторами из всех нейролептиков. Высокое сродство к рецепторам $5HT_{2A/C'}$, $5HT_6$ и D_6 . Связывают M_1 , H_1 и α_1 адренергические рецепторы, которые вызывают основные побочные эффекты. Наибольшая проблема - рост массы тела.
- Метаболизируются ферментами P450 CYP 1A2, 3D6, 3A4, что обуславливает взаимодействия с другими психотропными средствами: антидепрессантами, нормотимиками, типичными нейролептиками.
- Fluvoxamine (Феварин), блокируя изоэнзим CYP 3A4, повышает концентрацию азалептина в плазме на 20%-60%.
- То же Fluoxetine (Портал, Прозак) и Sertraline (Золофт), но в меньшей, чем Феварин, степени.
-

Фармакодинамика

- Эритромицин и циметидин могут повысить концентрации азалептина до токсических.
- Табакокурение стимулирует фермент CYP 1A2, который интенсивнее метаболизирует азалептин, снижая его концентрации в крови. Многие антиконвульсанты, например, carbamazepine, тоже снижают концентрации лепонекса в крови.
- Дозы азалептина для пожилых людей следует уменьшать.
- 7%-10% больных белой расы метаболизируют азалептин очень медленно.
- Самым тяжелым осложнением при лечении азалептином является агранулоцитоз, развивающийся в 1%-2% случаев. Другим тяжелым осложнением являются судорожные припадки и слюнотечение.
- Поздняя дискинезия развивается редко, а злокачественный нейролептический синдром почти не встречается.

Принципы ведения больных на азалептине

- Нельзя назначать при алкогольных психозах даже при вторичном алкоголизме (микст психозы).
- **Дозы.**
- Начинайте монотерапию с 75 мг/сут, разделенные на 3 приема. Обычно применяются дозы от 300 до 600 мг/сут, максимальная доза - 900 мг/сут.
- У пожилых людей начинают с доз 12,5-25 мг/сут в 2 приема. В течение 5-10 дней наращивают до 150 мг/сут максимум.
- Поддерживающая доза не должна превышать 150 мг/сут из-за выраженного седативного действия азалептина.
- **Побочные явления и осложнения.**
- При слюнотечении предложите больному ночное полотенце (на подушку) или назначьте антихолинэргические средства.
- Недавно было несколько сообщений о злокачественном нейролептическом синдроме (ЗНС) при лечении азалептином.

Принципы ведения больных на азалептине

- Ухудшает течение сахарного диабета II типа, повышает содержание в крови холестерина и триглицеридов.
- При развитии судорожного припадка следует снизить дозу азалептина, или назначить антиконвульсант.
- **Агранулоцитоз.**
- Наиболее серьезное осложнение. Развивается с частотой:
 - 1% при дозе 300 мг/сут.
 - 2,7% при дозе от 300 до 600 мг/сут.
 - 4,4% при дозе выше 600 мг/сут.
- **Действия при агранулоцитозе.**
- Ежедневные анализы на содержание лейкоцитов и чаще, если содержание нейтрофилов снижается.
- Отменить лепонекс при снижении содержания лейкоцитов ниже 2000.
- Риск развития агранулоцитоза снижается после 6 месяцев лечения азалептином, поэтому анализы крови можно проводить реже, чем раз в 2 недели.

Risperidone - Рисполепт.

Фармакокинетика.

- Быстро всасывается с пиком концентрации через 0,8-1,4 часа.
- Период полувыведения 20-24 часа как для рисполепта, так и для его метаболита - 9-гидроксирисперидона.
- Устойчивая концентрация достигается через 5-7 дней.
- Оба метаболита в значительной степени связываются белками.
- Фармакодинамика.
- Первичная метаболизация на CYP 2D6.
- Высокое сродство к рецепторам 5HT₂, D₂, H₁, α₁ и α₂ адренергическими рецепторами.
- Способность связывать D₂-рецепторы у рисполепта такая же, как и у галоперидола, но он гораздо реже вызывает симптомы псевдопаркинсонизма.
- Блокада D₂-рецепторов рисполептом часто вызывает повышение концентраций пролактина.
- Агранулоцитоз и поздняя дискинезия очень редко встречаются при лечении рисполептом.

Risperidone - Рисполепт.

Принципы ведения.

- У женщин начинайте с 0,5 мг/сут и медленно наращивайте до 3-4,5 мг/сут при шизофрении, а при аффективных расстройствах до 1-2 мг/сут.
- Мужчинам начинайте монотерапию с 1 мг 2 раза в день, наращивая за 3-5 дней до 4-8 мг/сут, разделенные на 2 приема.
Максимальная доза - 12 мг/сут.
Поддерживающая терапия - 2-4 мг один раз в день, у женщин ниже, чем у мужчин.
- У пожилых пациентов начинайте с 0,5 мг 1 раз в день. Лечебная доза не должна превышать 2 мг/сут.

Olanzapine - Зипрекса.

- Фармакокинетика.
- Быстро всасывается с пиком концентрации через 6 часов.
- Период полувыведения 31 час.
- Устойчивая концентрация достигается через 5-7 дней.
- Фармакодинамика.
- 40% метаболизируется в печени изоэнзимами CYP 1A2 и 2D6.
- Высокое сродство к рецепторам 5HT₂, D₁₋₄, H₁, мускариновым рецепторам.
- Остальное в таблице 7.

Olanzapine - Зипрекса.

Принципы ведения больных.

- Обычная лечебная доза 10-20 мг/сут, максимальная - 40 мг/сут, разделенные на 2 приема.
- Для аффективных расстройств эта доза составляет 5-10 мг/сут. Благоразумно начинать с дозы 2,5 мг и постепенно наращивать ее до эффективной.
- Также и у пожилых пациентов начинайте с 2,5 мг/сут (в один прием). Лечебная доза не должна превышать 10 мг/сут.
- Поддерживающая терапия проводится, обычно, на дозе 5-10 мг в два приема.
- Серьезная проблема - рост массы тела. Взвесьте пациента перед началом лечения, и повторяйте процедуру при каждом новом визите. Необходимо проконсультировать пациента и обучить его изменениям в диете.
- Возможно обострение сахарного диабета II типа. Необходимо периодически проверять сахар крови.
- К серьезным осложнениям могут привести повышение холестерина и триглицеридов в крови.
- Анализы крови на содержание липидов надо назначить перед началом лечения зипрексой и затем периодически их повторять (раз в месяц).
- Серьезное побочное действие - сонливость.

Quetiapine - Сероквель.

Фармакокинетика.

- ▣ Быстро всасывается с пиком концентрации через 1,5 часа.
- ▣ Период полувыведения 6 часов.
- ▣ Устойчивая концентрация достигается через 2 дня.
- ▣ Фармакодинамика.
- ▣ Метаболизируется изоэнзимом CYP 3A4.
- ▣ Блокирует рецепторы 5HT₂, D₂, H₁, α₁ и α₂.
- ▣ Никакого влияния на мускариновые, холинергические и бензодиазепиновые рецепторы.
- ▣ Катаракта отмечена только в преклинических испытаниях на гончих собаках. Она никогда не отмечалась у людей и не требует дополнительных консультаций.

Quetiapine - Сероквель.

Принципы ведения больных

- Оптимальная лечебная доза 150-600 мг/сут, разделенная на 2 приема. Максимальная доза 800 мг/сут за 2 приема. Начинайте с 50 мг/сут, постепенно наращивая на 25-50 мг в день до достижения эффекта.
- У пожилых людей начинайте с дозы не более 25 мг/сут. Обычно лечебная доза не превышает 200 мг/сут в два приема. Максимальная суточная доза у них в 2 раза ниже - 400 мг/сут.
- Препарат хорошо переносится, поэтому поддерживающая терапия может проводиться на достаточно высоких дозах, до 400-600 мг/сут, что важно для пациентов с неблагоприятным течением эндогенного процесса.
- Рост массы тела на 7% отмечен у 25% пациентов.
- Другие побочные эффекты - сонливость, неусидчивость, бессонница, головные боли, ортостатическая гипотензия.

Ziprasidone - Зипразидон.

Преимущества.

- Масса тела не растет.
- Пролактин, почти не повышается.
- Экстрапирамидные явления очень редки.
- Принципы ведения.
- Начинайте с дозы 40 мг 2 раза в день и быстро увеличивайте ее до лечебной дозы 80 мг 2 раза в день. Мало кто применял этот препарат в больших дозах.
- Фирма производитель рекомендует начинать с 20 мг 2 раза в день, накопленные к настоящему времени данные показывают, что эта доза мало отличается от плацебо.
-
- Удлинение QTc
- **Формула расчета длительности QTc:** Первое, переведите длительность интервала QT в миллисекунды, например - 0,4 сек означает 400 мс. Затем: $QTc = QT + 1,75(\text{пульс уд/мин} - 60)$.
- Норма 350-440 мсек.
- Требует внимания 450-500 мсек.
- Опасно более 500 мсек.
- При последнем возникает риск "torsade de pointes", тахикардии, внезапной смерти от фибрилляции желудочков.

Aripiprazole

- Aripiprazole (Abilify) появился в США в конце 2002 года. Он предоставляет новые возможности с точки зрения побочных действий среди нейролептиков нового поколения. Оценка его эффективности требует дополнительных сравнительных исследований. Информация по назначению этого препарата изложена во вкладыше в упаковку и в обновленных руководствах (выпущенных после ноября 2002 года) по лечению психических расстройств.
- Aripiprazole обычно назначают в дозах 10 или 15 мг один раз в день. При необходимости дозу увеличивают до 20-30 мг/сут. Его период полувыведения - 75 часов - самый большой из всех новых нейролептиков. Устойчивые концентрации в плазме достигаются через 2 недели приема, поэтому следует выждать некоторое время для оценки действенности препарата. В исследовании Kane и соавторов, были сравнены начальные дозы в 15 и 30 мг, показано, что начальная доза в 15 мг/сут, практически, не отличается по результатам от 30-ти миллиграммовой дозы к концу первой и четвертой недель исследования. Таким образом, быстрое наращивание доз до 30 мг/сут не показало себя эффективным, а возможно, и менее эффективно.
- Aripiprazole метаболизируется на ферментах системы цитохрома: P450 3A4 и 2D6. Т.е. возможны серьезные взаимодействия с другими принимаемыми лекарственными препаратами. Например, сильным ингибитором 2D6 являются paroxetine или fluoxetine, при совместном назначении следует начинать лечение арипипразолом с половинной дозы. При лечении совместно с карбамазепином, индуктором 3A4, начинайте с удвоенных доз. Кроме того, помните, что 8% популяции являются медленными метаболиторами на ферменте 2D6. Уровень арипипразола в крови у них на 60% выше, чем у остальных пациентов. Никакой корректировки дозы не требуется при лечении больных с почечной или печеночной недостаточностью (несмотря на метаболизм в печени), больных пожилого возраста, курильщиков, пациентов разных рас.
- Побочные эффекты выражены очень незначительно. В среднем около 1 кг прироста массы тела в течение 1 недели и 3-4 кг после лечения в течении года. Эти цифры сравнимы с галоперидолом. Сонливость отмечалась только на дозах в 30 мг/сут. Бессонница зарегистрирована на 5% чаще, чем при лечении плацебо, легкие головные боли - на 4% чаще. Два случая злокачественного нейролептического синдрома зарегистрированы на 1000 лечившихся арипипразолом, что выше, чем при лечении галоперидолом. Изредка отмечались ортостатические явления, поэтому арипипразол следует применять с осторожностью у больных с ИБС или цереброваскулярной патологией. Судорожные припадки отмечены в 0,1% случаев, реже, чем у остальных нейролептиков. Пожилые пациенты с болезнью Альцгеймера представляют группу риска при лечении арипипразолом: 4% умерло от различных причин в одном исследовании по сравнению с 0% в группе плацебо (N=200 пациентов). Возможно, это неточности выборки, но при лечении этой категории пациентов, их (или их опекунов) следует ставить в известность о возможном исходе лечения.

**адекватных курсов лечения
атипичными нейролептиками,
плюс помощь при выборе или
переключении атипичных
препаратов**

Risperidone (Рисполепт)

-)
- Risperidone наиболее эффективен и лучше всего переносится на дозах 3-6 мг/сут на курс 3-6 недель. Более высокие дозы чаще вызывают паркинсонические побочные явления, снижение улучшения в негативной симптоматике, увеличивают сроки госпитализации (1-5). Начальная доза risperidone обычно рекомендуется для пациентов, впервые получающих этот препарат, - 0,5 мг 2 раза в день, ее следует увеличить до 1 мг 2 раза в день на второй день приема. Постепенное увеличение дозы снижает риск развития постуральных снижений АД. У пациентов с обострением шизофрении, уже получавших нейролептики, доза может быть удвоена. Любая доза, вызывающая явления паркинсонизма, выше идеальной для этого пациента (1,5).
- У острых стационарных пациентов дозу можно повышать до 6 мг/сут в течение недели, или до дозы, вызывающей минимальные экстрапирамидные явления. Максимальная доза 16 мг/сут иногда применяется для лечения резистентных пациентов, но опять таки это имеет смысл только тогда, когда нет явлений паркинсонизма. Некоторые пациенты без признаков паркинсонизма на низких дозах требуют более высоких доз из-за того, что принимают какие-то другие средства, ускоряющие метаболизм рисполепта (risperidone), такие как карбамазепин, например. Другие показывают повышенную чувствительность на низких дозах, на 1 мг/сут или даже меньше вследствие ингибции Цитохрома P450 2D6 или 3A4.
- Risperidone (рисполепт) приближается по своей способности вызывать побочные паркинсонические действия к типичным нейролептикам, но на низких дозах (4 мг/сут или меньше) эти побочные действия довольно редки, и как отмечается, клинический эффект наступает быстрее. Повышение уровня пролактина заметно, оно выше, чем у типичных нейролептиков. Другие побочные симптомы: беспокойство, тревога, бессонница, головная боль, утомляемость. Беспокойство может выглядеть внешне похожим на акатизию, или может представляться как гипомания, проблема известная и при лечении zipрексой (olanzapine). Пока не ясно, является ли это побочным действием, или у пациента проявляются до того времени скрытая симптоматика.
- В исследовании китайских пациентов на Тайване с обострением шизофрении, почти половина больных не могла переносить дозу в 6 мг/сут из-за побочного действия. При снижении их дозы до 3,6 мг/сут переносимость становилась идеальной. 30 из 31 пациента закончили это исследование, причем было показано, что результат (20%-ое снижение показателей по шкале PANSS) на низкой дозе было достигнуто у 92% больных против 52% тех больных, которые остались на дозе 6 мг/сут (6). Китайцы и другие дальневосточные народы (и многие африканцы) обычно требуют низких доз нейролептиков, окисляющихся на цитохромном энзиме 2D6 (такие как рисперидон), 35-50% этих больных относятся к "медленным метаболитам" (7). Эти больные встречаются в 1-6% среди арабов и в 5-10% среди белых, они требуют большого внимания при лечении дозами нейролептиками более высокими, чем низкие.
- Позитронно-эмиссионная томография показала (8), что у больных с первым приступом, ранее не лечившихся нейролептиками, risperidone в дозе 6 мг/сут вызывает экстрапирамидные явления, практически у всех пациентов, блокада допамин D2 рецепторов достигает 72%. Предшествовавшие исследования показали, что оптимальный уровень блокады D2 рецепторов составляет 70-80%.
- ¹Kopala LC, Good K, Honer WG. Extrapyramidal signs and clinical symptoms in first episode schizophrenia: response to low-dose risperidone. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1997; 17:308-313.
- ²Love RC, Conley RR, Kelly DL, Bartko JJ. A dose-outcome analysis of risperidone. *Journal of Clinical Psychiatry* 1999; 60:771-775.
- (3)Lane H-Y, Chiu W-C, Chou J-C-Y, Wu S-T, Su M-H, Chang W-H. Risperidone in acutely exacerbated schizophrenia: dosing strategies and plasma levels. *Journal of Clinical Psychiatry* 2000; 61:209-214.
- (4)Emsley RA. Risperidone in the treatment of first-episode psychotic patients: a double-blind multicenter study. *Schizophrenia Bulletin* 1999; 25:721-729.
- (5)Williams R. Optimal dosing with risperidone: updated recommendations. *J Clin Psychiatry* 2001;62(4):282-289.
- (6)Lane H-Y et al. Risperidone in acutely exacerbated schizophrenia: dosing strategies and plasma levels. *J Clin Psychiatry* 2000;61:209-214.
- (7)Pi EH, Gray GE. Ethnopsychopharmacology for Asians. In: Ruiz P, Ed. Ethnicity and psychopharmacology. Volume 19, Review of Psychiatry. American Psychiatric Press. Washington, D.C. 2000:91-113.
- (8)Nyberg S, Eriksson B, Oxenstjerne G, Halldin C, Farde L. Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D2 and 5-HT2A receptor occupancy in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1999;156:6:869-875

Olanzapine (зипрекса)

- Оlanzapine (зипрекса) наиболее эффективен при начале лечения с доз 10-15 мг, курсом до 6 недель (1-2). Доза для физически здоровых, некурящих больных с первым эпизодом шизофрении должна быть ниже. Курение повышает потребность в olanzapine на 40%, а среди пациентов с шизофренией 58-88% - курильщики (3). Женщинам можно снижать дозу на 30%. Риск судорожных припадков - 0.9%, что похоже на лепонекс (clozapine) на низких дозах, и выше, чем у 0.3% при лечении risperidone. Экстрапирамидные явления отмечаются на дозе более 10 мг/сут, но не часто. Ортостатическая гипотензия встречалась реже чем у трех остальных препаратов. Антихолинергические симптомы значительны в исследованиях in-vitro, но не подтвердились при клинических испытаниях: при прямом сравнении оланзапина и рисполепта различий в антихолинергическом действии найдено не было (4,5). Печеночные пробы могут повыситься. Повышения пролактина минимальны на дозе 20 мг/сут и ниже.
- Одно время исследователи с энтузиазмом повышали максимальную дозу зипрексы в 20 мг/сут у резистентных пациентов до дозы в 30 и 40 мг/сут (6,7). Но эти исследования проводились на пациентах, которым лечение olanzapine начиналось не сначала, а после неудачи лечения другими нейролептиками. На таких высоких дозах существенно повышается пролактин, нарастают и другие побочные эффекты, такие как рост массы тела, повышение печеночных энзимов, чаще встречался экстрапирамидный синдром (8). В соответствии с повышением дозы повышался и уровень блокирования D2 рецепторов, что клинически проявлялось депрессией и "негативным субъективным впечатлением", измеренным по шкале "Субъективного Самочувствия при Лечении Нейролептиками" (9). Таким образом применение доз выше допустимых приводит к выраженным побочным явлениям, что дискредитирует всякое дополнительное положительное лечебное действие. Ситуация схожа с таковой при лечении типичными нейролептиками (10).
- Мониторирование безопасности применения: Ввиду связи повышения триглицеридов при лечении оланзапином и риском кардиоваскулярных осложнений, рекомендуются следующие процедуры [ВЫСОКАЯ достоверность]:(11)
- Если у пациента в анамнезе диабет, гипертензия, или ожирение, рассмотрите необходимость назначения другого нейролептика.
- Перед началом курса оланзапина сделайте анализ крови на сахар, триглицериды, даже если их делали недавно. Отметьте базовый уровень и проверяйте эти показатели через 4-6 недель.
- Если появилось повышение липидов крови, особенно при сочетании с повышением массы тела, или повышение массы тела изолированно, переключайтесь на другой нейролептик. Это особенно важно при наличии других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.
- Если Вы решили продолжить лечение зипрексой (olanzapine), проведите консультации у специалистов, если пациент уже получает противодиабетическую терапию, проведите ее коррекцию у эндокринолога.
- ¹Beasley CMJ, Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14:111-123.
- ²Tollefson GD, Beasley CM, Jr, Tran PV, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *American Journal of Psychiatry* 1997; 154:457-465.
- ³Kelly C, McCreadie RG. Smoking habits, current symptoms, and promorbid characteristics of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland. *American Journal of Psychiatry* 1999; 156:1751-1757.
- (4)Tran PV, et al. Double-blind comparison of olanzapine vs risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:407-18.
- (5)Conley RR et al. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158(5):765-74.
- (6)Citrome L et al. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. *Psychiatric Services* 2001;52(11):1510-1514
- (7)Lindenmeyer J-P et al. Olanzapine for schizophrenia refractory to typical and atypical antipsychotics: an open-label, prospective trial. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(4):448-453
- (8)Bronson BD, Lindenmeyer J-P. Adverse effects of high-dose olanzapine in treatment-refractory schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(3):382-384.
- (9)de Haan L et al. Subjective experience and striatal Dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia stabilized by olanzapine or risperidone. *Am J Psychiatry* 2000;157:1019-1020.
- (10)McEvoy JP, Hogarty GE, Steingard S. Optimal dose of neuroleptics in acute schizophrenia: a controlled study of the neuroleptic threshold and higher haloperidol dose. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:739-745.
- (11)Meyer JM. Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:369-374.

Quetiapine (сероквель)

- Quetiapine (сероквель) показал себя эффективнее галоперидола при лечении фиксированной дозой в исследовании 361 стационарных пациентов с обострениями шизофрении. Обследованные разделялись случайным образом на получающих 12 мг галоперидола или 75, 150, 300, 600, или 750 мг quetiapine в сутки. (1) Пациенты достигали предписанных им доз в течение недели. После 6 недель лечения пациенты с дозами 150, 300, 600 и 750 мг по психометрическим тестам не отличались от тех, кто в контроле получал галоперидол, но были значительно лучше тех, кто получал плацебо. В первые три недели отмечалось статистически не значимое опережение лечебного действия у сероквеля по отношению к галоперидолу. Другое исследование кветиапина (2) 286 похожих пациентов имело плацебо контроль, но не сравнивало с другими нейролептиками. В этой работе дозы сероквеля (quetiapine) были гибкими. Сделан вывод, что доза 488 мг оказалось более эффективной, чем 248 мг.
- На основании этого и других исследований был сделан вывод, что дозу сероквеля (quetiapine) в начале лечения следует назначать в 25 мг 2 раза в день, с увеличением до 100 мг на второй день, 200 - на третий, 300 на четвертый и 400 на пятый (3). Постуральные явления в первые дни могут замедлить темп наращивания дозы. Судорожные припадки в период предпродажных исследований отмечены у 0.8%, что схоже с olanzapine'ом, но выше, чем у risperidone'a 0.3%. У него выражено седативное действие. Печеночные пробы повышаются также часто, как при лечении olanzapine'ом и чаще, чем при лечении risperidone'ом. Антихолинергическое действие обычно слабо выражено. Фокальная катаракта (отличная от более обычной задней субкапсулярной катаракты, развивающейся при применении стероидов, от солнечного света и т.п.) была обнаружена при исследовании на собаках, но не на людях. Несмотря на это, обследование у окулиста должно проводиться перед назначением лечения сероквелем, и повторяться через 6 мес. Значимых повышений пролактина обнаружено не было.
- ¹Arvanitis LA, Miller BG, Seroquel-Trial-Study-Group. Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biological Psychiatry* 1997; 42:233-246.
- (2)Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, Miller BG, Link CGG. Quetiapine in patients with schizophrenia: a high- and low-dose double-blind comparison with placebo. *Archives of General Psychiatry* 1997; 54:549-557.
- (3)Stahl SM. Selecting an atypical antipsychotic by combining clinical experience with guidelines from clinical trials. *Journal of Clinical Psychiatry* 1999; 60:31-41.

Ziprasidone

- Прежде, чем начинать лечение ziprasidone'ом, клиницисты должны провести в соответствии с рекомендациями обследование сердечно-сосудистой системы. Вот его обобщение:
- Избегайте назначения ziprasidone'a, если на ЭКГ интервал QTc - >500 миллисекунд (мс).* Комментарий: В негативной рекламе производителей других нейролептиков рекомендуется отказаться от лечения при длине интервала 450 мс. Но официальное требование остается прежним - 500 мс.
- Если интервал QTc - <500 мс, не принимает ли пациент другое лекарственное средство, которое тоже может удлинять этот интервал? Если так, мониторируйте ЭКГ почаще (через месяц).
- Примеры лекарств, которые удлиняют QTc: pimozone, quetiapine, thioridazine, mesoridazine, трициклические антидепрессанты, moxifloxacin, sparfloxacin, sotalol. Более подробный список таких лекарственных средств можно найти на сайте www.qtdrugs.org. Однако многие из перечисленных там веществ, такие как серотонинергические антидепрессанты, влияют на QTc очень незначительно.
- Проверяйте пульс пациента. Получал ли пациент серотонинергические антидепрессанты или бета-блокаторы после снятия ЭКГ? Если да, следите за пульсом. Редкий пульс означает высокий риск внезапного приступа аритмии типа Torsades de Pointes. Любое из этих лекарств может понижать пульс.
- Есть ли у пациента риск электролитных нарушений (например, Вы лечите больного с анорексией или булимией, зависимостью от алкоголя). Если так, то запишите исходный уровень K⁺ и Mg⁺⁺ и проверяйте их в последующем.
- Была ли аритмия в анамнезе? Если да, постарайтесь обойтись без ziprasidone'a. Однако некоторые аритмии не всегда можно заметить. Проконсультируйтесь с кардиологом, если есть сомнения в этом отношении.
- *Формула расчета длительности QTc: Первое, переведите длительность интервала QT в миллисекунды, например - 0,4 сек означает 400 мс. Затем: QTc = QT + 1.75(пульс уд/мин - 60)
- Дозирование Ziprasidone'a: Несмотря на то, что официально рекомендуется начинать курс лечения ziprasidone'ом с 20 мг 2 раза в день, три из четырех исследований пациентов с шизофренией не смогли показать преимущества этой дозы перед плацебо (1). Отчетливое преимущество перед плацебо показано на дозах 40 мг 2 раза в день, и особенно 80 мг 2 раза в день, что оказалось по эффективности приблизительно равным галоперидолу. Поэтому, обычно рекомендуется повышать дозу через 1-2 дня до 80 мг 2 раза в день при ведении стационарных больных (2). Если пациент с первым психотическим эпизодом, попытайтесь вести его на дозе в 2 раза ниже: это решение сделано по аналогии с другими нейролептиками. Есть наблюдения, когда пациентов переводили на ziprasidone после лечения другим нейролептиком. В этих случаях начинали с дозы 40 мг 2 раза в день с подъемом до 80 через 2 дня. Позже, при переходе к поддерживающей терапии ziprasidone снижают до 20 мг 2 раза в день. При назначении ziprasidone'a дополнительно к другому нейролептику, дозу прежнего препарата можно оставить без изменений в течение двух дней, а затем, в течение 5 дней снизить до 50%, после чего отменить.
- ¹Bagnall A-M, Lewis RA, Leitner ML. Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness. Cochrane Library 4. Oxford, England: Update Software, 2000. (On web at www.cochrane.org)
- ²Weiden PJ. Ziprasidone: a new atypical antipsychotic. Journal of Psychiatric Practice 2001;7(2):145-154.
- ³Hirsch SR, Benattia I, Moilson M. Replacement of depot antipsychotic therapy with oral ziprasidone. Presented at the 41st annual NCDEU meeting, Phoenix, Arizona, May 28-31, 2001.
- (4)Stip E. Haloperidol-to-ziprasidone switching strategies in schizophrenia. Presented at the 41st annual NCDEU meeting, Phoenix, Arizona, May 28-31, 2001.

Aripiprazole

- **Обозначение Назва Данине** Aripiprazole (Abilify) появился в США в конце 2002 года. Он предоставляет новые возможности с точки зрения побочных действий среди нейролептиков нового поколения. Оценка его эффективности требует дополнительных сравнительных исследований. Информация по назначению этого препарата изложена во вкладыше в упаковку и в обновленных руководствах (выпущенных после ноября 2002 года) по лечению психических расстройств.
- Aripiprazole обычно назначают в дозах 10 или 15 мг один раз в день. При необходимости дозу увеличивают до 20-30 мг/сут. Его период полувыведения - 75 часов - самый большой из всех новых нейролептиков. Устойчивые концентрации в плазме достигаются через 2 недели приема, поэтому следует выждать некоторое время для оценки действенности препарата. В исследовании Kane и соавторов¹, были сравнены начальные дозы в 15 и 30 мг, показано, что начальная доза в 15 мг/сут, практически, не отличается по результатам от 30-ти миллиграммовой дозы к концу первой и четвертой недель исследования. Таким образом, быстрое наращивание доз до 30 мг/сут не показало себя эффективным, а возможно, и менее эффективно.
- Aripiprazole метаболизируется на ферментах системы цитохрома: P450 3A4 и 2D6. Т.е. возможны серьезные взаимодействия с другими принимаемыми лекарственными препаратами. Например, сильным ингибитором 2D6 являются paroxetine или fluoxetine, при совместном назначении следует начинать лечение арипипразолом с половинной дозы. При лечении совместно с карбамазепином, индуктором 3A4, начинайте с удвоенных доз. Кроме того, помните, что 8% популяции являются медленными метаболиторами на ферменте 2D6. Уровень арипипразола в крови у них на 60% выше, чем у остальных пациентов. Никакой корректировки дозы не требуется при лечении больных с почечной или печеночной недостаточностью (несмотря на метаболизм в печени), больных пожилого возраста, курильщиков, пациентов разных рас.
- В том же исследовании Kane и сотр.¹ две дозы aripiprazole, 15 и 30 мг были сравнены с 10 мг галоперидола при острой шизофрении и шизоаффективном расстройстве. Доза в 15 мг/сут показала себя лучше, чем доза в 30 мг/сут, а различия с галоперидолом, при оценке по шкале PANSS (позитивные симптомы) отчетливо проявились только к концу 4-й недели. После первой недели лечения галоперидол был заметно эффективнее обеих доз арипипразола. Таким образом, арипипразол не является быстро действующим лекарством.
- В другом исследовании, готовящемся к публикации Saha с сотр.² сравнивал дозы aripiprazole в 20 и 30 мг с 6 мг рисполепта. Рисполепт был незначимо эффективнее арипипразола к концу 2, 3 и 4 недель. Обе дозы арипипразола показали себя одинаково. Остается не ясным, не покажут ли себя дозы арипипразола в 10 и 15 мг лучше рисполепта (risperidone).
- Побочные эффекты выражены очень незначительно. В среднем около 1 кг прироста массы тела в течение 1 недели и 3-4 кг после лечения в течение года. Эти цифры сравнимы с галоперидолом. Сонливость отмечалась только на дозах в 30 мг/сут. Бессонница зарегистрирована на 5% чаще, чем при лечении плацебо, легкие головные боли - на 4% чаще. Два случая злокачественного нейролептического синдрома зарегистрированы на 1000 лечившихся арипипразолом, что выше, чем при лечении галоперидолом. Изредка отмечались ортостатические явления, поэтому арипипразол следует применять с осторожностью у больных с ИБС или цереброваскулярной патологией. Судорожные припадки отмечены в 0,1% случаев, реже, чем у остальных нейролептиков. Пожилые пациенты с болезнью Альцгеймера представляют группу риска при лечении арипипразолом: 4% умерло от различных причин в одном исследовании по сравнению с 0% в группе плацебо (N=200 пациентов). Возможно, это неточности выборки, но при лечении этой категории пациентов, их (или их опекунов) следует ставить в известность о возможном исходе лечения.
- ¹Kane MH et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. J Clin Psychiatry 2002;63:763-771
- ²Saha A et al. Efficacy and safety of aripiprazole and risperidone vs. placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. Presented at the 7th World Congress of Biological Psychiatry, Berlin, July 1-6, 2001.

Как переключаться

- Прекращение нейролептической терапии может привести к обострению процесса в сроки от дней до месяцев (1). Это осложняет интерпретацию результатов лечения, когда происходит смена старого препарата на новый: отмена старого может привести к этим проблемам прежде, чем начнет действовать новый. Всестороннее обзорное исследование (2) показало, что медленная отмена не всегда снижает риск обострения, или оттягивает его, как это обычно ожидается клиницистами. Тем не менее, мы отстаиваем подход, запрещающий быструю отмену предшествовавшего нейролептика, если только это не делается вследствие его токсичности. Мы предпочитаем добавление нового препарата, начиная с малых доз с постепенным повышением до лечебных. Только после этого мы начинаем снижение дозировок прежнего препарата в сроки от 1 до 3 недель, при условии, если новый препарат хорошо переносится. При переключении на olanzapine, однако, можно начать с полной дозы olanzapine'a (например 10 мг при стабильной клинической картине), а затем начинаем постепенное снижение предшествовавшего препарата в течение 2-3 недель (3-4).
- Длительность курса лечения должна идеально быть восемь недель, для того, чтобы курс считался адекватным. Если пациент постепенно улучшается, следует подождать "плато эффекта", прежде чем наращивать дозы нового нейролептика.
- Некоторые пациенты показывают результат быстро, в течение дней или недели. Другие, даже пациенты с первым приступом, требуют многих месяцев лечения на высоких дозах нейролептиков, прежде чем будет достигнут частичный (далеко не полный) клинический результат (5). Однако, даже в стационарных отделениях для острых больных, вследствие административного или страхового давления, не всегда удается ждать так долго.
- Если пациент не показывает результата, или улучшение почти не заметно в течение первых недель терапии, шанс дождаться улучшения, возможно, очень мал. Однако, если пациент показывает стабильное, но медленное улучшение, стоит противостоять этому административному давлению с требованием ускорить ход вещей, повысить дозу, добавить или сменить нейролептик. Пробыте выдержать полные 8 недель или дольше до тех пор, пока результат не будет стабильным, хотя бы, удовлетворительным. Если развиваются побочные эффекты, которые не поддаются коррекциям дозы, дополнительным назначениям, снижающие терапевтический эффект, уместно раннее переключение на новый курс монотерапии.
- (1)Janicak PG et al. Use of Antipsychotics (Chapter 5). Principles and Practice of Psychopharmacotherapy, Third Edition. New York, Lippincott Williams and Williams, 2001. [contains excellent discussion of the literature on the time course of relapse after stopping an antipsychotic]
- (2)Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD, et al. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. Arch Gen Psychiatry 1997;54:49-55.
- (3)Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA, et al. Strategies for switching from conventional antipsychotic drugs or risperidone to olanzapine. J Clin Psychiatry 2000;61:833-840.
- (4>Weiden PJ, Aquila R, Dalheim L, Standard JM. Switching antipsychotic medication. J Clin Psychiatry 1997;58[suppl 10]:63-72
- (5)Lieberman J, Jody D, Geisler S, et al. Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1993;50:369-376.

перорального приема: акцент на эффективности и скорости действия¹

- Когда пациент способен принимать препараты через рот, лечащий врач должен решить, какой из них выбрать. Ниже следующая дискуссия фокусируется на скорости действия и эффективности нейролептиков. Здесь не будут обсуждать назначения лепонекса (азалептина, Clozapine), т.к. назначение этого препарата основывается не столько на его эффективности, сколько на неудовлетворительном результате лечения предыдущих двух или более курсов лечения разными нейролептиками. Сначала будут представлено обобщение рекомендаций, затем - критический анализ.

повышению эффективности назначений и повышению скорости лечебного результата

- Накопленный опыт и мнение большинства экспертов складываются в пользу применения у не леченых пациентов с шизофренией, в первую очередь, нейролептиков нового поколения, причем в период коротких госпитализаций этих острых больных. Достоверный опыт, накопленный к настоящему времени, говорит в пользу монотерапии этими лекарствами. (ВЫСОКАЯ достоверность) Помимо лепонекса из четырех таких препаратов наиболее эффективными по отношению к типичным нейролептикам следует считать зипрексу (olanzapine) и рисполепт (risperidone). (УМЕРЕННАЯ достоверность). Сероквель (Quetiapine) и Ziprasidone не показали в исследованиях большей эффективности в сравнении с типичными нейролептиками. (УМЕРЕННАЯ достоверность)
- Некоторые косвенные данные свидетельствуют, что действие рисполепта (risperidone) наступает быстрее, чем у зипрексы (olanzapine) как в отношении позитивной, так и негативной симптоматики (Мнение Эксперта). Это предварительное суждение основано на результатах тех исследований, которые показали, что рисполепт работает быстрее галоперидола, а зипрекса (olanzapine) - с таким же темпом или медленнее галоперидола.
- При выборе зипрексы (olanzapine), опыт подсказывает, что результат достигается быстрее при *начальной* дозе в 15 мг/сут, особенно у мужчин-курильщиков (или 10 мг/сут у пациентов с первым психозом¹). (ВЫСОКАЯ достоверность) Дозы ниже этих могут увеличить время достижения лечебного результата.
- Создается впечатление, что у сероквеля (Quetiapine) начало действия тоже растянуто (УМЕРЕННАЯ достоверность)
- Как быстро развивается действие ziprasidone, в сравнении с другими атипичными нейролептиками, пока не ясно. В одном неопубликованном двойном слепом, мультицентровом исследовании, сравнивавшем ziprasidone и зипрексу (olanzapine), улучшение наступало значительно раньше, почти на неделю. Но это может оказаться артефактом из-за несоответствия назначавшихся доз.

Нейролептики для перорального приема

Приема с Акцентом на Эффективности и Скорости Действия

- Атипичные против типичных
- Большинство обзоров соответствующих клинических исследований заключают, что новые атипичные антипсихотические средства предпочтительнее для лечения манифестаций и обострений шизофрении. Однако существуют и другие мнения... Королевская Коллегия Психиатров Британии недавно провела мета-анализ 52 рандомизированных курсов лечения, охватившее 12 649 пациентов. Они пришли к заключению, что большинство видимых преимуществ в эффективности нейролептиков нового поколения можно отнести к применению конвенциональных нейролептиков в повышенных дозах. Их рекомендация - лечение первого эпизода шизофрении минимально эффективными дозами конвенциональных нейролептиков (прежнего поколения). С их точки зрения атипичные препараты должны назначаться только в случаях, когда типичные нейролептики плохо переносятся или достигнутый на них терапевтический результат не удовлетворителен.
- Сероквел (quetiapine) является предметом разногласий. Анализ клинического опыта, проведенный Кокрановской Группой (данные от 27 мая 2000 г.) поднимает вопрос об устойчивости действия сероквеля при шизофрении. Кокрановская Группа широко известна за свои систематические обзоры очень высокого качества. Они рассматривают все опубликованные, а также не опубликованные данные. Это делается для того, чтобы избежать проблемы "генеза публикаций", которая возникает вследствие того, что негативные результаты исследования почти никогда не публикуют, и это приводит к псевдоположительному впечатлению при обзоре.
- Кокрановская Группа рассмотрела 42 статьи и сообщения по сероквелю (quetiapine), об 11 рандомизированных сравнительных исследованиях (большинство очень малой продолжительности). Они нашли, что статистически полученные результаты не очень надежны, поэтому делают заключение о необходимости дополнительных, более продолжительных исследований, прежде чем "можно будет рекомендовать сероквел (quetiapine)".
- В дополнение к сомнению, высказанному Кокрановской Группой, было проведено маленькое исследование 23 больных шизофренией в ремиссии, которым поддерживающую терапию типичными нейролептиками или рисполептом (risperidone) заменили на сероквел (quetiapine), и было найдено, что только 5 человек продолжали лечение в течение 77-96 недель, а планировалась продолжительность в 3 года. У пациентов продолжались обострения, несмотря на повышенные дозы. После разрешения сероквеля к использованию это исследование было прекращено. Авторы, рассуждая в своем постере о возможных причинах этих результатов, говорят о слабой способности сероквеля связывать допаминовые D2 рецепторы и тенденции индуцировать предполагаемую гиперчувствительность допаминовых рецепторов.
- В другой постерной сессии были представлены противоположные результаты. Авторы описывают мультицентровое исследование, включавшее 751 пациента с различными психотическими расстройствами. Лечение начиналось на сероквеле (quetiapine) или рисполепте (risperidone) и продолжалось 16 недель. Не ясно, были ли они острыми больными или их психотическая симптоматика была стабильной. Пациенты показали улучшение в обоих случаях, выбывание из исследования было допустимым (около 15%). Средняя доза сероквеля к концу исследования составляла 317 мг, а рисполепта - 4.5 мг. Экстрапирамидные симптомы больше выраженным оказались при лечении рисполептом (risperidone).
- Анализ Кокрановской Группы был проведен на 20 опубликованных исследованиях по зипрексе (olanzapine) и 14 работам по рисполепту (risperidone). Они пришли к выводу о высокой эффективности этих новых препаратов, с возможно, косвенно большим лечебным действием и переносимостью по сравнению с галоперидолом. Кокрановская Группа также опубликовала комментарий по мета-анализу Королевской Коллегии лечения атипичными нейролептиками. Они отметили, что Королевская Коллегия не обратила достаточного внимания более высокому выбыванию из группы, лечившейся традиционными нейролептиками, что оптимизировало впечатление об их эффективности. По их мнению, рекомендации Коллегии могут "повредить больным шизофренией".
- Кокрановская Группа приготовила и еще один доклад - по ziprasidone, основаны на предпродажных исследованиях. Существуют три сравнения с плацебо и одно - с галоперидолом в дозе 15 мг. Таким образом, пока еще очень мало данных о том, как ziprasidone действует в сравнении с другими нейролептиками. Сравнение с галоперидолом показало отсутствие различий эффективности. Со времени этого обзора, появилось одно постерное сообщение о двойном слепом мультицентровом сравнительном исследовании zipразидона и зипрексы, охватившее 269 пациентов. В конце шести недель, лечебный результат был одинаковым, при статистически не значимых численных различиях в пользу ziprasidone. Средние дозы ziprasidone - 130 мг, зипрексы (olanzapine) - 11 мг. 52% пациентов, лечившихся ziprasidone, и 63% пациентов, лечившихся зипрексой (olanzapine) закончили назначенные курсы.
- Если обобщить все обзоры, сообщения и мнения, то можно сказать, что атипичные нейролептики, особенно рисполепт (risperidone) и зипрекса (olanzapine), выглядят способными предложить более высокую действенность и, по крайней мере, потенциал сниженного побочного действия, если сравнивать их с типичными нейролептиками. Они могут оказаться более предпочтительными нейролептиками для повседневной практики.(УМЕРЕННАЯ достоверность) Однако необходим дальнейший анализ, следует поискать преимущества среди них самих, атипичных нейролептиков нового поколения. С этой целью, мы изучили четыре сравнительных исследования рисполепта (risperidone) и зипрексы (olanzapine) при лечении острых состояний (одно с малым количеством пациентов, одно - ретроспективное). В дополнение рассмотрены несколько работ, сравнивающих атипичные и конвенциональные нейролептики, которые дополняют информацию важными данными о лечебных результатах в первую неделю. Эта информация обсуждается и комментируется ниже.

**Скорость ответа: Эффективность
через неделю**

Рисполепт (Risperidone)

- Рисполепт (Risperidone) в дозах 2, 6, 10 или 16 мг/сут сравнивался с галоперидолом (20 мг/сут, выше идеальной дозы) и плацебо в двойном слепом исследовании, охватившем 513 человек с хронической шизофренией. Все они - стационарные больные с длительностью госпитализации более 6 месяцев, с плохими результатами лечения типичными нейролептиками. Через 1 неделю величина оценок по позитивным и негативным кластерам шкалы PANSS снижались на 9 пунктов при лечении рисполептом (6 - 16 мг) и на четыре пункта при лечении галоперидолом ($p = 0.05$). Рисполепт (Risperidone) в дозе 2 мг/сут снижал показатели PANSS на шесть пунктов, против четырех у галоперидола, что не было найдено статистически значимым. В графиках этого исследования видно, что действие рисперидона имеет отчетливый тренд в сторону большей эффективности по отношению к галоперидолу и плацебо в течение 2 недель, но нет сведений о статистической значимости этого тренда (ускорения накопления положительных результатов). Тренд получен по результатам всех пяти факторных оценок шкалы PANSS (позитивные симптомы, негативные симптомы, дезорганизация, враждебность, возбуждение).
- Три исследования поменьше объемом сравнивали рисполепт (risperidone) с типичными нейролептиками у пациентов с давней шизофренией (62-64) и показали результаты через 1 неделю. Два из трех подтвердили более быстрый результат рисполепта через неделю: одно ($n = 44$) по сравнению с галоперидолом ($p = 0.05$ в пользу рисперидона по общему баллу PANSS), и одно ($n = 98$) по сравнению с тиоксантеном, производное циклопентиксола (zuclopenthixol) в качестве контроля ($p = 0.03$ в пользу рисполепта по Шкале общего клинического впечатления). Третье исследование ($n = 107$) сравнивало рисполепт (risperidone) с перфеназином и не показало разницы по шкале PANSS за период в 1 неделю.
- Самые последние опубликованные результаты с анализом данных "пост-хок" - Европейское двойное слепое исследование, сравнившее рисполепт с галоперидолом у пациентов со старым шизофреническим процессом (64a). В нем применявшаяся доза рисполепта была 4 мг/сут, а галоперидола - 10 мг/сут, что ближе к оптимальным, обычно назначаемым дозам обоих препаратов. По сравнению с американскими исследованиями галоперидол показал себя несколько лучше, но все равно уступал рисполепту в скорости наступления лечебного действия по показателям шкалы PANSS уже в течение 1 недели (-9 vs -6 , $p < .05$).

Зипрекса (Olanzapine)

- Зипрекса (Olanzapine) при начальной дозе в 5, 10, and 15 мг сравнивался с 15 мг/сут галоперидола и плацебо в рандомизированном двойном слепом исследовании 335 стационарных пациентов с обострениями шизофрении. Авторы показали результаты через неделю, рассчитанные по шкале BPRS (Краткая психиатрическая шкала), но не обсуждают их в тексте и не указывают их статистическую значимость. Наш анализ цифр показал, что бальная психометрическая оценка через неделю лечения снизилась больше всего на галоперидоле. Правда, в группе с самой высокой дозой зипрексы (olanzapine) результат был почти таким же, как и у галоперидола 15 мг/сут. Но другие дозы зипрексы (olanzapine) - 5 или 10 мг/сут оказались заметно менее эффективными. Результаты плацебо по шкале BPRS уступали всего на три балла. Исследовавшие группы больных мало чем отличались от больных в сравнительных исследованиях рисполепта.
- Это же исследование зипрексы (olanzapine) показало кроме того данные через 3-4 дня. Анализ этих цифр создает некоторое представление о том, что можно ждать от зипрексы и галоперидола в первые дни обострения. Неожиданно, галоперидол в дозе 15 мг/сут оказался лучше зипрексы во всех 3-х дозах.. Улучшение по шкале BPRS - на 3, 5 и 4 балла по отношению к зипрексе в дозах 5, 10 и 15 мг/сут. Отрыв от плацебо - 4 балла. Отрыв бальной оценки галоперидола более заметен по баллам позитивной симптоматики. Эти данные не проверены на предмет статистической достоверности. Однако эти предварительные сведения заставляют задуматься о преимуществах зипрексы в первые сутки лечения. Действительно, до конца 4 недели показатели BPRS: общий балл и балл позитивных симптомов - у зипрексы были ниже или такие же как при лечении галоперидолом. Только на шестой неделе средние и высокие дозы зипрексы (11,6 и 16,3 мг/сут) начинают превосходить результаты лечения галоперидолом (16,4 мг/сут), особенно по бальным оценкам негативных симптомов. Негативная симптоматика заметно ухудшается на галоперидоле в период 3-6 недель, но на всех дозах зипрексы, она стабильно улучшается. Можно предположить, что действенность галоперидола уступает зипрексе именно за счет появления вторичной негативной симптоматики.
- В большем сравнительном исследовании зипрексы (olanzapine) 1996 амбулаторных пациентов в 174 центрах лечения получали гибкие дозы зипрексы или галоперидола в течение 6 недель. Средняя дневная доза к концу лечения составила 13,2 мг зипрексы и 11,8 мг галоперидола, но в течение первой недели суточная доза обоих лекарств составлял 5 мг. Результаты по шкале BPRS через неделю показаны в цифрах: среднее снижение - 4 балла в каждой группе. К концу 2 недели, когда доза обоих лекарств повышалась до 10 мг/сут, снижение по BPRS в каждой группе достигало 6 баллов. И в этом исследовании низкие дозы зипрексы (olanzapine) показывали только умеренное улучшение в течение первой недели, которое не было значительнее улучшения на галоперидоле (контрольная группа). Характеристики больных: средний возраст 38 лет, диагноз "хронического психического расстройства группы шизофрении" в 87%, неудовлетворительные результаты лечения нейролептиками в 77%. Таким образом, зипрекса (olanzapine) не лучше галоперидола в первую неделю у больных с резистентностью к нейролептикам в анамнезе.

Рисполепт (Risperidone) vs. Зипрекса (Olanzapine)

- Предположение, ответ на лечение рисперидоном развивается быстрее ответа на зипрексу не нашло подтверждения в прямом сравнительном исследовании двух атипичных препаратов. В рандомизированном двойном слепом исследовании 339 пациентов с шизофренией, шизоаффективным расстройством или шизофреноформным (по критериям DSM-4) психозом (спонсировано фондом Lilly), никаких значимых различий в действии двух препаратов выявлено не было. Результаты подводились по общей PANSS оценке в период от 1 до 6 недель лечения. Оба дают улучшение на 8 баллов через неделю. Рисперидон дозировался: 1 мг 2 раза в день в первый день, 2 мг дважды в день на второй день и 3 мг дважды в день на 3-7 день. Оланзапин давался в дозе 15 мг/сут на протяжении первой недели. Возможно, что разница действия не была выявлена из-за отличий в подборе больных для исследования в сравнении с предыдущим сравнительным исследованием зипрексы и рисполепта. Например, у этих больных короче анамнез шизофренического расстройства: средний возраст 36 лет, при манифестации в 23 года, только 42% были стационарными больными, только у 40% была диагностирована "хроническая" (в понятиях DSM-IV) шизофрения. Кроме того, высокая начальная доза зипрексы (15 мг) должна была повысить противопсихотический эффект зипрексы и минимизировать различия с рисполептом.
- Напротив, другое сравнение рисполепта и зипрексы - ретроспективный анализ лечения 601 пациента с шизофренией или шизоаффективным расстройством в 11 центрах в Европе. Среднее время улучшения - 14 дней при лечении рисполептом и 23 дня - на зипрексе ($n = 366$; $p = 0.0008$). Средняя окончательная доза соответственно - 4.9 мг и 14.9 мг; информации о дозах в первую неделю нет. Уровни эффективности лечения по завершении курсов были эквивалентными (77% and 78%, соответственно). Плохой исход был в большой степени связан с применением других нейролептиков. Это исследование, которое не было спонсировано фармацевтическими фирмами, добавляет веса к мнению, что рисполепт (risperidone) оказывает свое действие быстрее, чем оланзапин в некоторых выборках больных. Оно также показало, что клиницисты часто добавляют второй нейролептик, в случаях, когда лечебное действие задерживается, что однако, не превращает пациента в того, кто легко поддается лечению.

Сероквель (Quetiapine)

- Несколько опубликованных исследований по сероквелю (quetiapine) предоставляют информацию о результатах недельного лечения, но сравнение с рисполептом или зипрексой не проводилось. Результаты показывают слабый ранний лечебный эффект. Лучшее всего сероквель (Quetiapine) показал себя в 6-ти недельном рандомизированном двойном слепом исследовании, где он сравнивался с аминазином (chlorpromazine) на 201 пациенте с обострениями шизофрении. Средняя суточная доза к концу исследования - 407 мг сероквелля (quetiapine) и 384 мг аминазина (chlorpromazine). Оба лекарства начинали с 25 мг три раза в день. Много шкал применялось для определения результатов, но через неделю данные получены только по шкале Общего Клинического Впечатления (BPRS). К концу первой недели у 60% больных, лечившихся сероквелем (quetiapine) показали как минимум небольшое улучшение, в сравнении с 61% на аминазине (chlorpromazine); 18% в обеих группах показали "значительное" улучшение. Это исследование позволяет предположить, что сероквель вызывает улучшение раньше, чем рисполепт и зипрекса, что сероквель не показывает лучших результатов, чем стандартный нейролептик в той выборке больных, которая должна была бы показывать не самые лучшие результаты при лечении стандартным нейролептиком.
- В исследовании, сравнивающем сероквель (quetiapine) и галоперидол на 448 стационарных пациентах, у большинства которых диагностирована "хроническая шизофрения", общий балл по шкале PANSS снижался на 5,3 пункта у пациентов, получавших сероквель (quetiapine) и на 7,4 пункта у пациентов, получавших галоперидол, через неделю. Статистически не значимое преимущество галоперидола. Средние суточные дозы в конце составили 455 мг сероквелля и 8 мг галоперидола. Третье сообщение о плацебо контролирувавшемся исследовании 109 пациентов с шизофренией, лечившихся сероквелем в течение недели. Пациенты начинали на 25 мг 3 раза в день и постепенно наращивали дозу. После недели на сероквеле не было найдено изменений по шкале Общего Клинического Впечатления. Общий показатель по шкале BPRS улучшался только на 3 пункта, что можно сравнить с 4-мя пунктами улучшения при лечении зипрексой (olanzapine) и галоперидолом в большом исследовании, цитировавшемся раньше.

Ziprasidone

- Сейчас доступна одна постерная презентация о двойном слепом мультицентровом сравнительном исследовании ziprasidone с зипрексой (olanzapine) у 269 пациентов с острой шизофренической симптоматикой или шизоаффективным расстройством. Через 6 недель результаты были одинаковыми, с небольшим численным (статистически не значимым) преимуществом ziprasidone. В первую неделю пациенты получали 5 мг зипрексы 2 дня, 10 мг - до конца недели. Эта стратегия дозирования, которая описана выше в разделе Оланзапина, которая показывает медленный ответ, не быстрее, чем у галоперидола в дозе 10 мг/сут. Ziprasidone начинали с дозы 40 мг 2 раза в день в течение первых двух дней и по 80 мг 2 раза в сутки в оставшиеся дни недели. Это оптимальная стратегия дозирования для ziprasidone. К концу недели баллы по шкале BPRS снижались на 7 пунктов у ziprasidone и на 4 пункта у зипрексы (olanzapine). CGI и PANSS показали сходные результаты. Таким образом, ziprasidone, похоже, работает быстрее, но назначавшиеся дозы зипрексы не позволяли ей проявиться лучшим образом. Интересно было бы посмотреть сравнение ziprasidone и рисполепта (risperidone).

Дополнительный Второй Нейролептик

- Обзор в нескольких амбулаторных лечебных учреждениях показал, что при лечении рисполептом (risperidone) дополнительный, второй нейролептик назначается 4-7% пациентов. Этот показатель у зипрексы - 6-25%; у сероквеля (quetiapine) - 6-22%. О статистической значимости этих различий не сообщается, но эти данные косвенно подтверждают, что рисполепт работает быстрее. Клиницисты назначают второй препарат, когда ожидание результата становится невыносимым.

Заключение.

- До внедрения атипичных нейролептиков выбор препарата клиницистами был довольно ограниченным. Терапевтические решения в отношении психофармакотерапии были прямолинейными. Однако с появлением все новых и новых антипсихотических препаратов подобные решения становятся все более сложными. Клиницисту приходится взвешивать множество положительных и отрицательных свойств новых препаратов. При этом профиль побочного действия препарата является определяющим в выборе лекарственного средства. Среди проблем, которые могут поставить нейролептики последнего поколения - рост массы тела, диабет, нарушения жирового обмена, повышение уровня пролактина, сердечно-сосудистые заболевания. Клиницисту приходится тщательно просчитывать баланс позитивных и негативных воздействий лекарства на каждого пациента.
- Новые нейролептики не смогли решить серьезную проблему психофармакотерапии - нон-комплаенса, отказа от лечения, хотя первоначально, казалось, что они близки к этому. Помимо достаточно неприятного набора побочных эффектов, они очень дорого стоят. Ни один из психически больных не может оплачивать лечение ими. Опыт применения различных организационных решений, позволяющим больным получать это дорогое лечение бесплатно показывает, что только 15-20% больных пользуются предоставляемыми им возможностями.
- Изучение локальных воздействий антипсихотиков в структурах головного мозга, показало, что действуют они более избирательно. Например, в меньшей степени вмешиваются в информационные процессы управления двигательными функциями, т.е. не вызывают паркинсонизма, акатизии, поздней дискинезии. Но влияние на продуктивную психопатологическую симптоматику у них соответствует самым эффективным типичным нейролептикам. При длительном применении лечебные результаты в отношении негативной симптоматики у новых препаратов даже выше. Это еще раз подчеркивает адекватность информационной модели представления психических расстройств. Антипсихотики вмешиваются в регуляцию информационных потоков в тех местах биологического компьютера (головного мозга), где это надо именно для лечения. Например, в те анатомические образования, где работают программы (психические процессы), разделяющие внутреннюю и внешнюю картину мира и тем самым лечат бред, галлюцинации. Воздействуя на синапсы, они позволяют ускорять или замедлять потоки информации, управляющие аффективным состоянием пациента. Они только помогают, а выздоровление, как и во всем в медицине, происходит за счет внутренних сил организма. Ведь программы психики - это самопрограммирующиеся, саморегулирующиеся процессы. В случае нарушений (психических расстройств) достаточно лишь немного помочь, что-то затормозить, что-то облегчить, и они сами реорганизуются, восстанавливаются до нормальной работы.

