

- Young AH, Gallagher P, Watson S, et al: Improvements in neurocognitive function and mood following adjunctive treatment with mifepristone (RU-486) in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 29:1538-1545, 2004
- Zisook S, Rush AJ, Haight BR, et al: Use of bupropion in combination with serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry* 59(3):203-210, 2006
- Zobel AW, Nickel T, Kunzel HE, et al: Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients. *J Psychiatr Res* 34:171-181, 2000
- Zornberg GL, Pope H Jr: Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. *J Clin Psychopharmacol* 13:397-408, 1993

Антипсихотики

В 1952 г. был разработан хлорпромазин, который изначально создавался как вегетостабилизирующий препарат для купирования избыточных компенсаторных реакций во время хирургических операций, а позже стал первым антипсихотиком. Хлорпромазин пришел в психиатрическую практику из анестезиологии после первой публикации клинического случая французскими клиницистами J. Delay и соавт. (1952), в которой был продемонстрирован благоприятный профиль побочных эффектов и эффективность препарата при остром психозе. После этого было выполнено огромное количество двойных слепых исследований, в которых подтвердились эффекты, к тому времени уже очевидные для французских клиницистов.

В настоящее время мы знаем значительно больше о побочных эффектах и недостатках современных антипсихотических препаратов, а также о механизмах их действия. Мы начинаем понимать взаимосвязи между дозами и эффектом и получили новое поколение атипичных препаратов (D_2 -/ $5-HT_2$ -антагонистов), которые значительно изменили подходы к терапии психозов. Атипичные препараты, включая клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, zipрасидон и арипипразол, в настоящее время значительно расширили возможности терапии в сравнении с типичными антипсихотиками, например перфеназином или галоперидолом. Популярность атипичных антипсихотиков основана главным образом на низкой частоте экстрапирамидных симптомов (ЭПС), особенно поздней дискинезии, а не на более высокой эффективности. Действительно, в исследовании CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness; Lieberman J.A. et al., 2005) не обнаружено явного преимущества атипичных антипсихотиков над перфеназином, в том числе по частоте ЭПС. Однако небольшая продолжительность CATIE могла препятствовать появлению ЭПС, например паркинсонизма и поздней дискинезии, которые могут проявиться спустя годы терапии. Кроме того, в ходе

исследования CATIE не назначали типичные антипсихотики пациентам с ЭПС на фоне предыдущих курсов антипсихотиков, что могло повлиять на частоту ЭПС в группе перфеназина. Некоторые врачи, особенно в звене первичной помощи, ошибочно полагают, что прием атипичных антипсихотиков не связан с риском акатии, дистонии и поздней дискинезии. Несмотря на то что риск ЭПС при использовании атипичных антипсихотиков несколько ниже, чем на фоне типичных антипсихотиков, им нельзя пренебрегать, особенно в отношении рисперидона в высоких дозах.

Считается, что атипичные антипсихотики имеют ряд других преимуществ в сравнении с типичными. Например, атипичные антипсихотики могут быть в определенной степени более эффективны в отношении негативных симптомов шизофрении. Негативные симптомы шизофрении являются значительно более важным фактором инвалидизации, чем позитивные симптомы (галлюцинации и бред). Атипичные антипсихотики более эффективны при ангедонии, уплощенном аффекте и волевых нарушениях, которые наблюдаются у многих пациентов. Кроме того, атипичные антипсихотики могут в большей степени корректировать когнитивные нарушения и расстройства исполнительных функций, которые также препятствуют адаптации больных шизофренией. Тем не менее пока не доказано, что эти явные преимущества атипичных антипсихотиков реализуются в более выраженном улучшении качества жизни в сравнении с типичными антипсихотиками (Jones P.B. et al., 2006). Клозапин эффективен при шизофрении, резистентной к типичным антипсихотикам. Именно это его свойство в конечном итоге обеспечило регистрацию клозапина в США. Наконец, атипичные антипсихотики в большей степени стабилизируют и, возможно, улучшают настроение, чем типичные. Хотя типичные антипсихотики, например хлорпромазин, обладают выраженными антиманиакальными свойствами, пока не доказано, что эти же препараты эффективны в качестве поддерживающей терапии при БАР или столь же эффективны при депрессиях в рамках БАР. Симптомы депрессии при шизофрении часто эффективнее купируются атипичными антипсихотиками, чем более старыми препаратами. Фактически клозапин стал первым препаратом со специфическим показанием – суицидальные тенденции при шизофрении.

Наряду с тем что атипичные антипсихотики при шизофрении имеют некоторые отличия и преимущества, их эффективность не выше, чем у типичных. В метаанализе 127 сравнительных исследований J.M.Davis и соавт. (2003) обнаружили, что только клозапин превосходит по эффективности галоперидол при шизофрении. Другие атипичные антипсихотики, несмотря на способность влиять на некоторые другие проявления заболевания, практически не отличались по показателям эффекта от галоперидола. Однако соотношение эффективности типичных и атипичных антипсихотиков при аффективных расстройствах может быть другим.

В настоящее время очевидно, что все атипичные антипсихотики эффективны при маниах и, возможно, действуют быстрее и столь же эффективно, как нормотимики (например, литий) (см. гл. 5 «Нормотимики»). За последнее время объемы применения атипичных антипсихотиков при аффективных рас-

стройствах, возможно, превысили их использование при шизофрении. Оланзапин, уже одобренный FDA для лечения острой мании, также рекомендован для поддерживающей монотерапии при биполярном расстройстве. Значение атипичных антипсихотиков при БАР пока требует уточнения (см. гл. 5).

Наряду с преимуществами в сравнении с типичными антипсихотиками, D_2 -/ 5 - HT_2 -антагонисты имеют несколько явных недостатков. Один из них – стоимость. Атипичные антипсихотики во много раз дороже типичных, и некоторые государственные программы здравоохранения, например, San Francisco County (Калифорния) исключили оланзапин из лекарственного списка по финансовым соображениям. Как сообщалось ранее, трудно доказать преимущество атипичных антипсихотиков в эффективности (по крайней мере, при шизофрении), которое оправдало бы их стоимость. Другой важный недостаток D_2 -/ 5 - HT_2 -антагонистов – метаболические эффекты. В 2003 г. FDA рекомендовало всем производителям атипичных антипсихотиков указать в инструкциях риск гипергликемии и сахарного диабета. Хотя степень риска метаболических нарушений, связанных с атипичными антипсихотиками, остается спорной, не вызывает сомнений, что применение большинства, хотя и не всех, атипичных антипсихотиков сопряжено с прибавкой массы тела и метаболическими побочными эффектами.

Общие принципы применения антипсихотиков

Препараты

Ко времени подготовки руководства в США использовалось 20 антипсихотических препаратов: 14 типичных и 6 атипичных (см. табл. 4–1; рис. 4–1).¹ Один из них, пимозид, одобрен FDA только для лечения синдрома Туретта и в настоящее время редко применяется в связи с высоким риском удлинения интервала Q–T. Сходным образом, дроперидол, который также может увеличивать интервал Q–T, одобрен только для парентерального применения при анестезии. Все антипсихотические препараты, за исключением клозапина, достаточно сильно блокируют постсинаптические дофаминовые рецепторы (являются антагонистами дофамина). Можно было бы предположить, что антипсихотический эффект этих препаратов связан с другими механизмами, однако это представляется маловероятным. Некоторые эффекты атипичных антипсихотиков могут быть связаны с блокадой 5 - HT_2 - или не- D_2 -дофаминовых рецепторов, однако препараты, которые блокируют только 5 - HT_2 - или не- D_2 -дофаминовые рецепторы, не обнаруживают антипсихотических свойств.

Все эффективные антипсихотики, за исключением клозапина, действуют на nigrostriарную систему предсказуемым образом и могут вызывать ЭПС. Для достижения клинического эффекта антипсихотик должен блокировать 60–80% дофаминовых D_2 -рецепторов. Более низкий уровень антагонизма к дофамину не обеспечивает антипсихотического эффекта, тогда как более

¹ В РФ также используется алимемазин под торговой маркой «Тералиден» (компания Valenta).

Таблица 4-1. Антипсихотические препараты: названия, формы выпуска и дозировки

Международное название	Торговое название	Формы выпуска и дозировки
Арипипразол	Абилифай Абилифай Диск Мелт	Таблетки: 2,5; 5; 10; 15; 20; 30 мг Быстрорастворимые таблетки: 10; 15 мг Капли для приема внутрь: 1 мг/мл (150 мл) Раствор для инъекций: 9,75 мг/1,3 мл
Хлорпромазин	Торазин ^a	Таблетки: 10; 25; 50; 100; 200 мг Концентрат: 30 мг/мл (флакон 120 мл), 100 мг/мл (флакон 240 мл) Сироп: 10 мг/5 мл (флакон 120 мл) Раствор для инъекций: 25 мг/мл (ампулы и флаконы, содержащие однократную дозу, 1 и 2 мл; многодозовые флаконы 10 мл)
Клозапин	Клозарил ^{a,b} ФазаКло Инапсин ^a Проликсин ^a	Таблетки: 12,5; 25; 50; 100; 200 мг Быстрорастворимые таблетки: 25; 100 мг Раствор для инъекций: 2,5 мг/мл (ампулы и флаконы 1 и 2 мл) Таблетки: 1; 2,5; 5; 10 мг Концентрат: 5 мг/мл (флакон 120 мл) Эликсир: 2,5 мг/5 мл (флаконы 60 мл и 473 мл) Раствор для инъекций: 2,5 мг/мл (многодозовые флаконы 10 мл)
Флуфеназин деканоат	Проликсин Деканоат ^a	Раствор для инъекций: 25 мг/мл (многодозовые флаконы 5 мл)
Галоперидол	Галдол ^a	Таблетки: 0,5; 1; 2; 5; 10; 20 мг Концентрат: 5 мг/мл (флаконы 15 и 120 мл) Раствор для инъекций: 5 мг/мл (флаконы, содержащие однократную дозу, 1 мл и многодозовые флаконы 10 мл)
Галоперидол деканоат	Галдол Деканоат ^a	Раствор для инъекций: 50 мг/мл (многодозовые флаконы 1 и 5 мл), 100 мг/мл (многодозовые флаконы 5 мл)
Локсапин	Локсанг	Капсулы: 5; 10; 25; 50 мг
Мезоридазин	Серентил	Таблетки: 10; 25; 100 мг

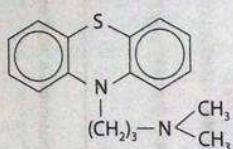
Таблица 4-1 (окончание)

Международное название	Торговое название	Формы выпуска и дозировки
Моллиндон	Мобай ^a	Таблетки: 5; 10; 25; 50; 100 мг Концентрат: 25 мг/мл (флаконы 120 мл)
Оланзапин	Зипрекса Зидис Зипрекса для внутримышечного введения Трилафон ^a	Таблетки: 2,5; 5; 7,5; 10; 15; 20 мг Таблетки, растворяющиеся во рту: 5, 10, 15, 20 мг Раствор для инъекций: флаконы 10 мг (до восстановления)
Перфеназин	Орал Сероквель Риспердал Риспердал М-Tab Риспердал Конста Мелларил ^a	Таблетки: 2; 4; 8; 16 мг Концентрат: 16 мг/5 мл (флакон 120 мл) Таблетки: 1; 2 мг Таблетки: 25; 50; 100; 200; 300; 400 мг Таблетки: 0,25; 0,5; 1; 2; 3; 4 мг Раствор для приема внутрь: 1 мг/мл (флакон 30 мл) Таблетки, растворяющиеся во рту: 0,5; 1; 2 мг Инъекции длительного действия: 25; 37,5; 50 мг
Тиоридазин	Наван ^a	Таблетки: 10; 15; 25; 50; 100; 150; 200 мг Концентрат: 300 мг/мл, 100 мг/мл (флакон 120 мл) Капсулы: 1; 2; 5; 10 мг
Тиотиксен	Стелазин ^a Геодон	Концентрат: 5 мг/мл (флакон 120 мл) Таблетки: 1; 2; 5; 10 мг Инъекции: флакон 20 мг (до восстановления)
Трифлуоперазин Зипрасидон		

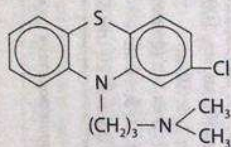
^a Доступны в форме дженериков.^b Применение клозапина должно быть учтено в национальном реестре производителей по мониторингу (см. «Клозапин» в этой главе).

А. Фенотиазины

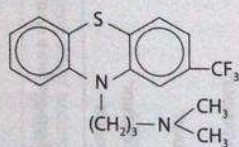
1. Алифатические



Промазин

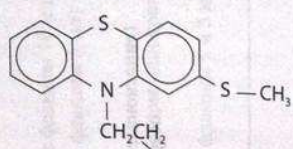


Хлорпромазин

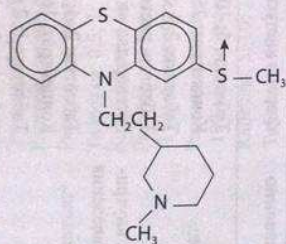


Трифлупромазин

2. Пиперидины



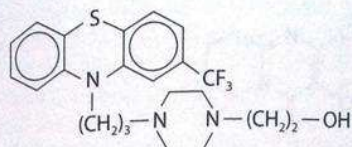
Тиоридазин



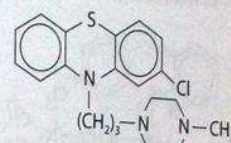
Мезоридазин

Рис. 4-1. Химическая структура антипсихотиков.

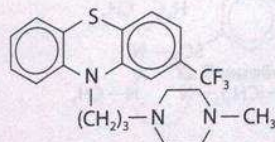
3. Пиперазины



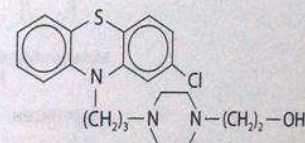
Флуфеназин



Прохлорперазин

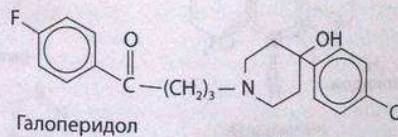


Трифлуоперазин

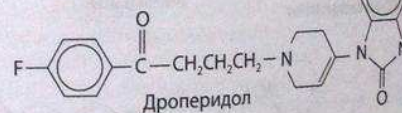


Перфеназин

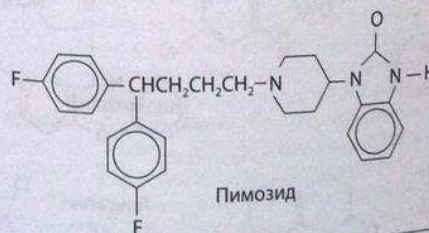
В. Подобные бутирофенону



Галоперидол



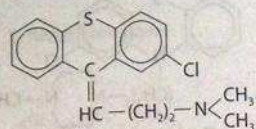
Дроперидол



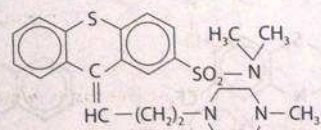
Пимозид

Рис. 4-1 (продолжение).

С. Тиоксантены

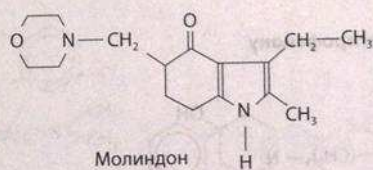


Хлорпротиксен



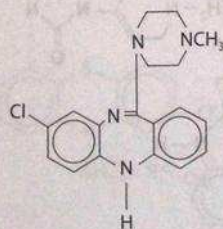
Тиотиксен

D. Индолы

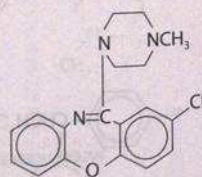


Молиндон

E. Дибензазепины



Клозапин



Локсапин

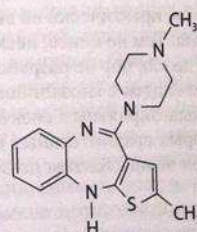
Рис. 4-1 (продолжение).

F. Бензизоксазолы



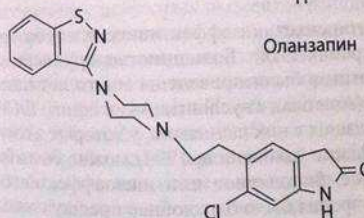
Рисперидон

G. Тиенобензодиазепины

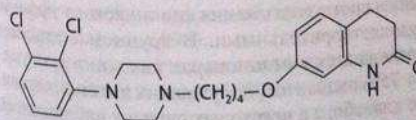


Оланзапин

H. Другие



Зипрасидон



Арипипразол

Рис. 4-1 (окончание).

высокий уровень блокады связан с повышением риска ЭПС. В исследованиях с применением метода позитронно-эмиссионной томографии показано, что галоперидол в дозе 2,5–6,0 мг/сут. блокирует 60–80% D₂-рецепторов (Remington G., Kapur S., 1999). В этих исследованиях также показано, что при назначении стандартных терапевтических доз оланзапина (10–20 мг/сут.) и рисперидона (2–6 мг/сут.) также блокируется 60–80% рецепторов. Только клозапин в терапевтических дозах связывает менее 60% D₂-рецепторов. Более высокие дозы типичных антипсихотиков не обеспечивают повышения антипсихотического эффекта, но увеличивают риск ЭПС (Kapur S. et al., 1999). Отсутствие паркинсонических побочных эффектов также может объясняться коротким периодом блокады дофаминовых рецепторов. В настоящее время считается, что атипичные антипсихотики менее прочно или менее длительно блокируют D₂-рецепторы, чем типичные, что снижает частоту ЭПС.

Уже более 30 лет клозапин известен как антипсихотик с уникальным спектром клинических эффектов, практически не вызывающий ЭПС, но связанный с риском агранулоцитоза. Тем не менее, несмотря на усилия крупнейших фармацевтических фирм, до сих пор не разработан препарат, способный заменить клозапин. Оланзапин сходен с клозапином по фармакологическим свойствам, но обладает более благоприятным спектром побочных эффектов. Несмотря на результаты некоторых сравнительных исследований, маловероятно, что клозапин и оланзапин эквивалентны по эффективности.

Эффективность

Доказано, что все современные антипсихотики эффективнее плацебо при шизофрении, как острой, так и хронической. Большинство крупнейших исследований типичных антипсихотиков были проведены много лет назад с применением критериев DSM-II (American Psychiatric Association, 1968). Поэтому неизвестно число участвовавших в них пациентов, у которых в соответствии с DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) можно было бы диагностировать шизофреноформное, биполярное или шизоаффективное расстройство. С клинической точки зрения было бы удобнее предположить, что все типичные антипсихотики эффективны при всех указанных состояниях по DSM-IV и считать манию обоснованным показанием к применению антипсихотиков. Все атипичные антипсихотики изучались с использованием критериев DSM-III-R и DSM-IV для шизофрении и БАР.

По многим причинам уровень и сроки достижения клинического эффекта антипсихотиков остаются неудовлетворительными. В крупномасштабных плацебо-контролируемых исследованиях в стационарах как минимум умеренное улучшение отмечалось у 75% пациентов, получавших антипсихотики, против 25% пациентов в группе плацебо, а в некоторых случаях наблюдалось ухудшение состояния. При этом у большого числа пациентов не наблюдалось полной ремиссии, и лишь немногие смогли вернуться в общество с полностью восстановленной активностью. Атипичные антипсихотики лучше восстанавливают социальную адаптацию, чем типичные антипсихотики.

В некоторых исследованиях качества жизни пациентов, получающих клозапин при резистентной шизофрении, наблюдалось значительное повышение профессиональной продуктивности и снижение частоты повторных госпитализаций. По данным 12-недельного исследования, клозапин был эффективен примерно у 30% пациентов, которые не отвечали на типичные антипсихотики. Кроме того, еще у 15–30% пациентов, не обнаруживавших эффекта в первые несколько месяцев лечения, в последующем отмечалось улучшение состояния через 6–12 мес. лечения (Meltzer H.Y., 1997; Meltzer H.Y. et al., 1989).

Антипсихотики действуют медленно и в различной степени. В редких случаях развивается быстрый и выраженный эффект, у большинства пациентов улучшение наступает медленно, а у некоторых пациентов эффект развивается крайне медленно или не наступает вовсе. Иногда состояние пациентов улучшается так медленно и нестабильно, что врачи в понятном, но, возможно, ошибочном стремлении ускорить клинический эффект назначают очень высокие дозы препаратов на ранних этапах лечения. В современных исследованиях, как и в работах, выполненных более 20 лет назад, показано, что эффект нарастает относительно быстро в первые 1–6 недель терапии. Это, безусловно, усредненные сроки, так как у отдельных пациентов эффект может проявляться в большей или меньшей степени, раньше или позже. Кроме того, если состояние пациента улучшилось, довольно трудно точно определить минимальную эффективную поддерживающую дозу. Можно предположить, что врач может постепенно снижать дозу, начиная с эффективной. К сожалению, даже при резкой замене антипсихотика на плацебо на фоне стабильного состояния у некоторых пациентов рецидив развивается относительно быстро, у других – медленно, и предсказать сроки его наступления абсолютно невозможно (месяцы или даже годы). Лишь в отдельных случаях рецидив наступает столь быстро, что можно легко определить поддерживающую дозу.

В обзоре публикаций по отмене антипсихотиков (Baldessarini R., Viguera A., 1995; Gilbert P.L. et al., 1995) показано, что частота рецидивов максимальна в первые 3 месяца после резкой отмены антипсихотиков. В той же статье сообщается, что постепенное снижение дозы антипсихотика (или отмена депо-формы антипсихотика с длительным периодом полужизни) не только значительно снижает частоту ранних рецидивов, но и повышает вероятность стабильного социального функционирования в течение 2 лет в сравнении с резкой отменой антипсихотика. По-видимому, резкая отмена антипсихотика врачом или пациентом практически настолько же вредна для пациента с хронической шизофренией, как отмена карбоната лития для пациента с БАР (Suppes T. et al., 1993).

Этот новый взгляд на старые данные, который подтверждается исследованием A.I.Green и соавт. (1990), ставит под сомнение многие старые сообщения о различиях между препаратом и плацебо в наблюдательных исследованиях, разработанных, чтобы сравнить эффективность активной и выжидательной терапии хронических психозов. Если резкая отмена терапии искусственно повышает частоту рецидивов, многие работы необходимо переосмыслить или повторить.

Значение депо-форм препаратов при длительном лечении хронических психозов также требует более тщательной оценки (Glazer W.M., Kane J.M., 1992). В последние годы клиницисты, использующие стратегию периодической антипсихотической терапии при хронической шизофрении, сообщают, что отдельные признаки приближающегося рецидива (например, нарушения сна, хождение, определенные страхи или опасения) позволяют своевременно назначить антипсихотическую терапию и предотвратить развернутый психотический эпизод (Carpenter W.T. Jr, Heinrichs D.W., 1983; Herz M. et al., 1982). Обучение пациента и его родственников обнаружению подобных предвестников рецидива и наблюдению за их появлением представляется очень полезным. Этот прием можно использовать наряду с медленным снижением дозы. Чтобы такая методика действовала, необходимо, чтобы члены семьи и психиатры внимательно наблюдали за пациентом. К сожалению, в исследованиях не удалось подтвердить эффективность этого метода. В нескольких исследованиях показано, что стратегии периодического лечения менее эффективны, чем непрерывная терапия низкими фиксированными дозами (Carpenter W.T. Jr et al., 1990; Herz M. et al., 1991). Более того, в одном исследовании показано, что более высокие поддерживающие дозы депо-форм галоперидола более эффективны для профилактики рецидива, чем более низкие (Kane J.M. et al., 2002). Хотя низкие дозы лучше переносятся пациентами и более эффективны, чем плацебо, в профилактике рецидивов. С появлением формы рисперидона длительного действия (Риспердал Конста) стало возможным вводить атипичный антипсихотик 2 раза в месяц.

Купирующая антипсихотическая терапия

Принять решение о том, какой препарат назначить при первом психотическом эпизоде или при неотложной терапии, стало сложнее при появлении атипичных антипсихотиков. В настоящее время атипичные антипсихотики считаются препаратами первого выбора при большинстве психотических эпизодов. Несмотря на то что в исследованиях, таких как CATIE и CUtLASS 1 (Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study), не доказано преимущество атипичных антипсихотиков в эффективности в сравнении с типичными антипсихотиками при шизофрении, маловероятно, что врачи предпочтут галоперидол вместо оланзапина. Хотя ранние ЭПС, например акатизия, возможно, с одинаковой частотой возникают на фоне применения атипичных и типичных антипсихотиков средней мощности, нельзя утверждать, что поздняя дискинезия и паркинсонизм на поздних этапах терапии также наблюдаются с одинаковой частотой при сравнении этих групп препаратов. Кроме того, более эффективное воздействие атипичных антипсихотиков на аффективные расстройства также во многих случаях определяет их преимущество.

Тем не менее возможны ситуации, в которых применяют типичные антипсихотики. Во первых, это купирование острой ажитации при психозах. Сочетание высокопотенциальных препаратов, например галоперидола

внутримышечно, и бензодиазепинов – недорогая и надежная стратегия экстренного лечения тяжелого возбуждения. Типичные антипсихотики часто нецелесообразно применять длительно, однако короткие курсы используют при неотложной помощи или интенсивной терапии. Важное достижение в неотложной психиатрии – появление форм зипрасидона и оланзапина для внутримышечного введения для купирования острого психомоторного возбуждения. Внутримышечное введение атипичных антипсихотиков сопряжено с меньшим риском ЭПС и более быстрым эффектом, чем монотерапия галоперидолом. Тем не менее эти формы атипичных антипсихотиков для внутримышечного введения медленно входят в практику в отделениях интенсивной терапии, возможно, из-за высокой стоимости, относительного неудобства применения, а также доступности классического эффективного сочетания бензодиазепинов и типичных антипсихотиков. Внутримышечные формы оланзапина и зипрасидона намного реже вызывают дистонию и паркинсонизм, чем внутримышечные инъекции галоперидола. Тем не менее внутримышечное введение атипичных антипсихотиков не исключает ЭПС и может сопровождаться акатизией. У пациентов с повышенным риском дистонии (например, при психомоторном возбуждении у молодых мужчин) или паркинсонизма (например, у пожилых) лучше начинать лечение с внутримышечного введения атипичных антипсихотиков. Мы иногда вводим галоперидол внутримышечно при неотложной помощи в сочетании с атипичными антипсихотиками перорально для последующего их применения в длительной терапии.

Выбор атипичных антипсихотиков зависит от профиля побочных эффектов. Для быстрого повышения пероральных доз при психозах оптимальный выбор в настоящее время – рисперидон, арипипразол и оланзапин (в форме в форме таблеток, растворяющихся во рту: Риспердал М-Таб, Абилифай Диск Мелт и Зидис).

Кветиапин и клозапин требуют больше времени для достижения терапевтической дозы, чем другие антипсихотики, и менее показаны для острых состояний. Как и при неотложной помощи, мы иногда назначаем высокопотенциальный антипсихотик, например галоперидол перорально, одновременно с повышением доз клозапина или кветиапина. Затем в течение 2–4 нед. мы снижаем дозу галоперидола и продолжаем повышение дозы атипичного антипсихотика. Арипипразол, новейший антипсихотик, менее изучен при остром возбуждении, чем некоторые другие атипичные антипсихотики. У некоторых пациентов на фоне арипипразола возникает возбуждение или акатизия, однако не доказано, что это наблюдается чаще, чем при использовании других атипичных антипсихотиков. За счет частичного антагонизма к дофаминовым рецепторам при отсутствии антигистаминного эффекта препарат имеет менее выраженный седативный эффект, чем другие D_2 -/ 5 -HT $_2$ -антагонисты. Поэтому арипипразол, возможно, не лучший выбор для купирования возбуждения в сравнении с более седативными атипичными антипсихотиками. Тем не менее многие пациенты при возбуждении хорошо отвечают на Абилифай Диск Мелт в дозе 10–15 мг в сочетании с небольшими дозами бензодиазепина (лоразепам 0,5 мг).

Выбор типичного антипсихотика осуществляется по тем же принципам, предпочтение отдается препаратам с наиболее благоприятными профилями побочных эффектов. Врач должен учитывать, что седативные препараты, например хлорпромазин или оланзапин, могут быть более эффективны при тревоге, возбуждении и остром психозе, или, напротив, врач может решить, что лучше выбрать менее седативный препарат, например галоперидол, поскольку относительно высокие дозы препарата будут хорошо переноситься. Оба подхода приемлемы. В небольшой серии исследований T. Van Putten (1978) показано, что если первая доза препарата дает хотя бы минимальный эффект, то в течение 4 нед. можно прогнозировать хороший ответ на препарат. С другой стороны, если первая доза вызывает чрезмерную седацию или признаки ранней акатизии, переносимость терапии в течение 4 нед. будет плохой даже при добавлении противопаркинсонических препаратов и коррекции дозы. На основании этой информации можно предположить, что пациенту в остром состоянии следует менять препарат каждый день до тех пор, пока не подберется подходящий (хотя никто не использует такой непоследовательный подход). Альтернативный метод — тщательный сбор анамнестических сведений о предыдущей терапии и по возможности исключение препаратов, которые вызывали дискомфорт в прошлом.

Антипсихотики различаются по дозам и формам выпуска. Тиоридазин и пимозид, как и большинство антипсихотиков, не производятся в форме для парентерального введения. Существуют более дешевые дженерики хлорпромазина, трифлуоперазина, галоперидола, тиоридазина и большинства типичных антипсихотиков. За исключением клозапина, атипичные антипсихотики пока не выпускаются в виде дженериков. Отличие дженериков антипсихотиков от оригинальных препаратов не доказано, однако некоторые пациенты настаивают на терапии оригинальными препаратами. Галоперидол имеет преимущество в том, что выпускается в форме безвкусных и бесцветных капель, тогда как капли хлорпромазина и тиоридазина имеют «медицинский» вкус. Список лекарственных форм и дозировок антипсихотиков приведен в таблице 4-1. Стоимость 100 таблеток указана в Приложении А.

Несколько экспертов пытались сравнить мощность различных антипсихотиков. Наша версия сравнительной мощности различных антипсихотиков на основании данных о связывании с D_2 -рецепторами приведена в таблице 4-2.

Раннее лечение в стационаре

В век экономичной медицинской помощи с уменьшающимися сроками госпитализации появляется необходимость рано выписывать пациентов, страдающих психозами. К сожалению, как было сказано ранее, все антипсихотики действуют медленно и в различной степени. Не доказано, что повышение доз для блокирования более чем 60–80% D_2 -рецепторов ускоряет ответ. В контролируемых исследованиях купирующей терапии не удалось определить дозы, которые являются настолько низкими, что не оказывают эффекта, однако показано, что высокие дозы более эффективны, чем низкие.

Таблица 4-2. Мощность антипсихотиков

Международное название	Торговое название	Эквивалент хлорпромазина, мг
Арипипразол	Абилифай	10
Хлорпромазин	Торазин	100
Клозапин	Клозарил	50
Флуфеназина гидрохлорид	Проликсин	2
Флуфеназина деканоат	Проликсина деканоат	0,25 мл/мес.
Галоперидол	Галдол	2
Локсапин	Локситан	10
Моллиндон	Мобан	10
Оланзапин	Зипрекса	Приблизительно 5
Перфеназин	Трилафон	10
Прохлорперазин	Компазин	15
Кветиапин	Сероквель	63
Рisperидон	Риспердал	0,5
Тиоридазин	Мелларил	100
Тиотиксен	Наван	4
Трифлуоперазин	Стелазин	5

Нам неизвестны исследования, направленные на определение низких доз антипсихотиков, неэффективных при острых психозах. Психиатры сталкиваются с возбужденными пациентами, поэтому встревоженных или даже напуганных медицинских сотрудников, которые обычно используют высокие дозы антипсихотиков и частые парентеральные инъекции, трудно убедить в необходимости постоянного введения низких доз, хотя мы считаем, что такое было бы более целесообразно. Наряду с этим, бензодиазепины при пероральном и парентеральном применении (например, лоразепам) могут быть показаны в большей степени, чем высокие дозы антипсихотиков, и могут быть полезнее как для пациентов, так и для персонала.

Возможны ситуации, когда не удается подобрать пациенту «правильный» антипсихотик и применяется неоптимальный антипсихотик, поскольку все доступные препараты оказывают одинаковый средний эффект. Тем не менее у пациентов, которые ранее получали антипсихотики, следует собрать подробный лекарственный анамнез с привлечением родственников и врачей, которые лечили их ранее. Зная о том, какие препараты были эффективны, а какие вызывали нежелательные явления, можно попытаться подобрать эффективный препарат с хорошей переносимостью.

Если несмотря на применение антипсихотика в адекватных дозах состояние не улучшается, возможно несколько подходов, хотя данных о предпочтительности того или иного из этих методов пока недостаточно. Безусловно, можно назначить другой антипсихотик. Тем не менее в отсутствие побочных эффектов никогда нельзя быть уверенными в том, что другой препарат в более

или менее эквивалентных дозах окажется эффективнее, чем продолжение приема исходного препарата более длительное время. На практике 2 нед. без улучшения при остром психозе и 5–6 нед. без эффекта при более мягких симптомах или с явным, но недостаточным улучшением вынуждают сменить терапию. При выборе следующего препарата врачи также ориентируются в большей степени на реакции на определенные антипсихотики, а не используют рациональный подход, основанный на психопатологических признаках. Некоторые врачи выбирают последний из использовавшихся ими препаратов, который был эффективен при сходном резистентном состоянии. Поскольку у каждого пациента, резистентного к антипсихотику, уже предпринимались безрезультатные попытки введения высоких доз того же антипсихотика, лучше заменить препарат и выяснить, насколько эффективны более низкие дозы другого антипсихотика. Если второй препарат хорошо переносится, следует продолжать его прием несколько недель. Единственная ситуация, в которой смена препарата может резко изменить состояние, — это перевод на парентеральную или депо-форму, если пациент в действительности не принимал пероральные формы антипсихотиков. Как однажды сказал Donald Klein: «Если препарат не действует, я прежде всего проверяю, принимает ли его пациент». Если пациент получает значительные дозы антипсихотика, а состояние не улучшается, возможно, это вызвано акинезией, акатизией или спутанностью сознания в результате антихолинергических эффектов противопаркинсонических препаратов. Можно быстро снизить дозу, что вызовет некоторое возбуждение, а затем значительное улучшение состояния.

До настоящего времени неясно, какое значение для титрования дозы имеет концентрация антипсихотика в плазме, однако есть основания полагать, что у некоторых антипсихотиков существует терапевтическое окно, которое можно попытаться определить при резистентных состояниях, сопоставляя концентрацию препарата в плазме с клиническим эффектом. В действительности терапевтическое окно существует только у галоперидола и, возможно, клозапина, однако лаборатории могут предоставить типичные показатели. Если концентрация препарата в крови (через 12 ч после перорального приема или через 1 нед. после инъекции депо-формы) крайне высока или, напротив, не определяется, можно предпринять соответствующие действия. Если пациент получает высокую дозу антипсихотика, следует сменить препарат (или лабораторию) или перепроверить комплаентность пациента. Мы не рекомендуем повышать дозы антипсихотика до сверхвысоких только на основании лабораторных данных, если вы не уверены в полной надежности лаборатории.

На сегодня наиболее надежная связь между концентрацией в плазме и клиническим ответом установлена для галоперидола. Эта связь может быть даже криволинейной, поскольку дозы ниже 4 или выше 26 нг/мл вызывают менее выраженный эффект в сравнении с дозами в пределах терапевтического окна 4–26 нг/мл. Однако это подтверждено не во всех исследованиях, и врачи, которые следуют таким рекомендациям, должны решить для себя, насколько надежны показатели концентрации, которые имеются в их распоряжении.

Другой антипсихотик, для которого, возможно, существует терапевтическое окно — клозапин. По данным многочисленных исследований, терапевтический эффект клозапина коррелирует с концентрацией препарата выше 350 нг/мл (Liu H.C. et al., 1996; Van der Zwaag C. et al., 1996). В клинической практике состояние пациента улучшается при коррекции дозы для достижения концентрации в пределах терапевтического окна.

При резистентных состояниях необходимо тщательно оценить явные и скрытые побочные эффекты. Может быть эффективным добавление (или отмена) противопаркинсонических или других препаратов для коррекции побочных эффектов, а также замена на другой антипсихотик. Для уменьшения дневной седации или заторможенности можно сместить суточную дозу на ночное время. Также может потребоваться пересмотр диагноза. У некоторых пациентов с начальным диагнозом «шизофрения» более точным может оказаться диагноз «депрессия с психотическими симптомами» или «биполярное аффективное расстройство» и может быть показано добавление антидепрессанта или лития. У некоторых пациентов с шизофренией по DSM-IV, резистентной к терапии, с невыраженными аффективными симптомами или без них может оказаться эффективным добавление лития или вальпроата натрия к антипсихотику, однако это редко позволяет достичь полной ремиссии. Также могут быть полезны другие методы усиления эффекта, в том числе сочетание двух антипсихотиков (см. гл. 9 «Стратегии усиления терапии при резистентных состояниях»).

Если при тяжелом психозе не удается достичь ремиссии либо состояние не улучшается или даже ухудшается на фоне приема антипсихотика, следует отменить все антипсихотики и убедиться, что ухудшение состояния не вызвано препаратами. Более того, при незначительном эффекте продолжение терапии антипсихотиком требует обоснования из-за риска дискинезии. К сожалению, во многих клинических ситуациях трудно следовать этой рекомендации.

Также необходимо помнить, что во многих случаях кататонии при резистентной шизофрении эффективна электросудорожная терапия (ЭСТ), по крайней мере чтобы прервать эпизод. Также целесообразен токсикологический скрининг мочи и определение содержания фенциклидина в крови, чтобы убедиться, что пациент не принимает запрещенных препаратов, находясь в стационаре.

Поддерживающая фармакотерапия

Точных рекомендаций по длительности антипсихотической терапии после купирования первого психотического эпизода не существует. Отмена препарата через 2 дня после значительного улучшения с большей вероятностью приведет к рецидиву, тогда как постепенная отмена лечения через 3 мес. значительно лучше переносится и у многих пациентов (приблизительно у 85%) предотвращает развитие рецидива в ближайшее время. Тем не менее шизофрения — хроническое заболевание, которое протекает с обострениями

и относительными ремиссиями, поэтому практически во всех случаях требуется поддерживающая фармакотерапия. В определенный момент времени желаемый эффект препарата меняется с собственно антипсихотического на профилактический. На практике большинство пациентов с шизофренией достигают стабильной ремиссии с резидуальными психотическими симптомами, которые не уменьшаются при повышении доз антипсихотиков и не обязательно усиливаются при отмене терапии. В действительности некоторые пациенты в течение небольших периодов времени чувствуют себя «лучше», более активными и энергичными без лечения. Тем не менее в отсутствие поддерживающей терапии риск рецидива значительно возрастает.

Антипсихотики эффективны в профилактике рецидивов шизофрении. К сожалению, у 25–50% пациентов рецидивы развиваются в первые 2 года, несмотря на прием антипсихотиков. В одном из крупнейших исследований у половины пациентов с шизофренией, получавших антипсихотики, рецидивы развивались в течение 2 лет. За этот же период в группе плацебо рецидивы наблюдались в 85% случаев. В последних исследованиях оланзапина при поддерживающей терапии показано, что приблизительно у 20% пациентов развивается рецидив в течение 1 года на фоне приема препарата, тогда как на фоне плацебо этот показатель возрастает до 70% (Tran P.V. et al., 1998). В этих исследованиях частота рецидивов на фоне поддерживающей терапии оланзапином (20%) была ниже, чем при использовании галоперидола (30%) за тот же период. Очевидно, что антипсихотики эффективнее плацебо, однако у многих пациентов развивается рецидив, несмотря на адекватную терапию.

В настоящее время можно сказать, что препаратами выбора для поддерживающей терапии при шизофрении являются атипичные антипсихотики. Это связано с низким риском поздней дискинезии, улучшением когнитивных функций и, возможно, большей эффективностью в коррекции негативных симптомов при использовании атипичных антипсихотиков. Тем не менее основной недостаток атипичных антипсихотиков при поддерживающей терапии – более высокая вероятность значительной прибавки массы тела в сравнении с типичными антипсихотиками (Allison D.B. et al., 1999). Среди атипичных антипсихотиков прибавка массы тела особенно выражена при терапии клозапином или оланзапином, тогда как рисперидон, зипрасидон и арипипразол реже вызывают увеличение массы тела, хотя рисперидон в некоторой степени обладает этим побочным эффектом. Кроме того, некоторые пациенты лучше реагируют на типичные блокаторы дофаминовых рецепторов, чем на атипичные. В этом случае показаны минимальные эффективные дозы типичных антипсихотиков.

Примерно у одной пятой пациентов в стабилизированном состоянии на фоне антипсихотической терапии после постепенной отмены препарата появляются психотические симптомы, что доказывает необходимость непрерывного медикаментозного лечения. При первом эпизоде с полной ремиссией длительная терапия антипсихотиками не показана, однако целесообразно медленно снижать дозы препарата, с помощью которого удалось достичь

ремиссии. Снижение дозы следует продолжать не менее 3 мес. после выписки из стационара или выраженного улучшения. Если в течение 6–9 мес. ожидается стрессовое событие (например, окончание школы, смена работы, развод), мы предпочитаем продолжать прием антипсихотика до разрешения стрессовой ситуации с адекватной адаптацией. Согласно последним данным, даже после первого эпизода шизофрении поддерживающая терапия может положительно влиять на течение заболевания, поэтому поддерживающую терапию следует начинать на ранних этапах заболевания, даже после единственного эпизода.

При двух и более психотических эпизодах, которые развивались после отмены антипсихотика (врачом или пациентом), показана длительная поддерживающая терапия. В настоящее время проводятся систематические крупномасштабные исследования, которые могут изменить наше мнение. По результатам исследования J.M.Kane и соавт., даже введение 2,5 мг (0,1 мл) флуфеназина деканоата 1 раз в 2 нед. (10% от дозы препарата, на фоне которой достигнуто стабильное состояние) более эффективно для профилактики рецидива, чем плацебо, хотя и менее эффективно, чем полная доза препарата (100%) (Kane J.M. et al., 1983). Исследование 10% дозы иллюстрирует современную проблему оценки риска и преимущества низких доз: пациенты, получающие 10% дозы, чувствуют себя лучше и несколько более активны, чем пациенты, получающие 100% дозы, при этом состояние пациентов, получающих 10% дозы, оценивается членами их семей как улучшающееся. Кроме того, в этих случаях реже развивается дискинезия. Однако частота рецидивов психоза выше, чем при назначении 100% дозы. «Хуже» или «лучше» эта стратегия? В некоторых исследованиях показано, что в течение первого года 20% доза (например, приблизительно 5 мг каждые 2 недели) была так же эффективна в профилактике рецидивов, как полная доза. В течение 2-го года в группе 20% дозы было больше рецидивов, чем в группе полной дозы. В настоящее время мы предпочитаем по возможности длительное время сохранять полные дозы антипсихотиков. При непереносимости стандартных доз типичных антипсихотиков следует перевести пациента на стандартные дозы атипичных антипсихотиков. В случае непереносимости стандартных доз мы предлагаем постепенное снижение дозы через 6–9 мес. до минимальной дозы, которая устраняет симптомы.

В США доступны два типичных антипсихотика в форме длительного действия: флуфеназин и галоперидол. Рисперидон – первый атипичный антипсихотик, доступный в форме длительного действия (Риспердал Конста). Эту форму рисперидона вводят 1 раз в 2 нед., и она достаточно эффективна. У некоторых пациентов в стэнфордском исследовании рисперидона длительного действия отмечалось раздражение в участках инъекций, однако препарат очень хорошо переносился большинством пациентов в течение нескольких лет. В Европе и Канаде доступны несколько других депо-форм препаратов (флуспирилен, флупентиксол, перфеназин), а также таблетки для приема внутрь (пенфлуридол), действие которых продолжается 1 нед. Депо-формы флуфеназина и галоперидола выпускаются в форме деканоата.

Поскольку основная причина неэффективности препаратов – нежелание или отказ пациентов от их приема, депо-формы антипсихотиков имеют большое преимущество, так как позволяют гарантированно вводить известное количество препарата и медперсонал быстро узнает о пропуске очередной инъекции. Тем не менее в нескольких контролируемых исследованиях не удалось подтвердить, что депо-форма флуфеназина более эффективна, чем флуфеназин для приема внутрь, в профилактике рецидивов после купирующей терапии. На наш взгляд, столь противоречивые результаты объясняются тем, что в исследованиях со специализированными медицинскими сестрами, прекрасным социальным обеспечением, еженедельным мониторингом лечения и с пациентами, каждый из которых получает все таблетки или инъекции, обеспечивается превосходный, но нереалистичный результат лечения после выписки из стационара. В большинстве обычных программ по лечению после госпитализации с недостаточным количеством медперсонала инъекции депо-формы флуфеназина позволяют значительно легче контролировать лечение, чем таблетки. В большинстве «реалистичных» исследований показано, что депо-формы препаратов более эффективны в профилактике рецидива, особенно у пациентов с некомплаентностью в анамнезе. Нередко пациенты, которые множество раз прекращали принимать антипсихотики после выписки из стационара и категорически отказывались принимать препараты, с готовностью сотрудничают с врачами при лечении депо-форм препаратов и регулярно и своевременно посещают клинику для очередной инъекции. Причины такого улучшения комплаентности неясны. Одним из объяснений может служить то, что уже через несколько дней после отмены перорального препарата пациенты чувствуют себя «лучше», так как исчезают побочные эффекты. У некоторых пациентов даже развивается эйфория, а затем психотические симптомы. Соответственно, отмена перорального препарата может провоцировать пациента действовать так повторно, тогда как пропуск инъекции депо-формы препарата подобного эффекта не вызывает. У большинства пациентов с шизофренией следует избегать перерывов в лечении. В настоящее время рисперидон также выпускается в депо-форме.

Существуют и другие проблемы, связанные с поддерживающей терапией. Во-первых, она предотвращает рецидив только в 50–75% случаев. Во-вторых, часто трудно определить причинно-следственную связь: развился ли рецидив в результате отмены терапии, или пациент прекратил терапию из-за рецидива. В-третьих, многие пациенты с хронической шизофренией в стабильном состоянии вне стационара слишком ригидно придерживаются своей терапии и протестуют (даже с возможностью обострения) при смене привычного препарата. Некоторые из наших пациентов, длительно получавших поддерживающую терапию, принимали антипсихотики более 5 лет, и их состояние ухудшалось при снижении дозы на 40%. В другом исследовании отменяли активную терапию после 5 лет стабильного состояния вне стационара, и в 80% случаев в течение следующего года развивался рецидив. Это подтверждает, что может потребоваться длительная поддерживающая терапия низкими дозами антипсихотиков (Hogarty G.E. et al., 1995). Кроме того, более

новые препараты могут быть более эффективны и реже вызывать позднюю дискинезию. В силу того что резкая отмена пероральных антипсихотиков может вызвать рецидив, при шизофрении или шизоаффективном психозе показано более широкое применение депо-форм антипсихотиков.

Попытки отменить терапию, чтобы убедиться в ее необходимости, нецелесообразны при рекуррентной шизофрении. Тем не менее такой подход может потребоваться для обоснования поддерживающей антипсихотической терапии при умственной отсталости, психотической депрессии или других депрессивных состояниях, деменции (у пожилых) и пограничном расстройстве личности (ПРЛ), а также других расстройствах личности. Появляется все больше данных о том, что психосоциальная терапия на фоне фармакотерапии может способствовать снижению частоты рецидивов (или, скорее, отдалить сроки развития рецидива) при хронической шизофрении. Тем не менее ни один из этих видов терапии не может существенно скорректировать дефицит межличностных взаимодействий при хронической шизофрении в отсутствие фармакотерапии. Кроме того, такая терапия в длительных исследованиях хорошо действует в первый год, но в дальнейшем ее эффективность снижается. По крайней мере отчасти эта проблема связана с тем, что пациент чувствует «улучшение» и вовлекается (или его вовлекают) в реабилитационные, социальные и трудовые программы, которые требуют усилий, превышающих истинные возможности пациента, и в конечном итоге это ведет к рецидиву (Hogarty G.E. et al., 1995).

Применение при других психических расстройствах

Биполярное аффективное расстройство

До 2000 г. практически все опубликованные крупномасштабные исследования по профилактике обострений при БАР были посвящены литию или вальпроевой кислоте. Однако из клиник, в которых наблюдаются пациенты с БАР, поступает все больше сообщений о необходимости длительной терапии антипсихотиками для обеспечения стабильной активности пациента вне стационара (Sernyak M.J., Woods W.S., 1993; White E. et al., 1993). Эффективность поддерживающей терапии антипсихотиком убедительно показана в двух основных исследованиях оланзапина в профилактике аффективных эпизодов при БАР типа I. Арипипразол также оказался эффективным при поддерживающей терапии БАР. В последнем исследовании оланзапина в сочетании с нормотимиками установлено, что такая комбинированная терапия достоверно превосходит монотерапию нормотимиками только в профилактике отдельных симптомов, но не синдромального рецидива (Tohen M. et al., 2004).

По данным открытых контролируемых исследований, клоzapин эффективен при шизоаффективном расстройстве и резистентном БАР (Frye M.A. et al., 1998; Green A.I. et al., 2000; Mahmood T. et al., 1997; Suppes T. et al., 1999). По результатам анализа литературы, выполненного в McLean Hospital, клоzapин в большей степени показан при маниакальных состояниях, чем при депрессии.

На сегодня все атипичные антипсихотики, за исключением клозапина, изучались не менее чем в двух исследованиях, подтвердивших их эффективность при острой мании. Оланзапин, кветиапин, ziprasidon, арипипразол и рисперидон одобрены FDA для применения по этому показанию.

Новое направление в применении антипсихотиков – депрессия в рамках БАР. Оланзапин в сочетании с флуоксетином стал первым препаратом (комбинированные капсулы Симбиакс), одобренным для лечения депрессии в рамках БАР. Тем не менее даже монотерапия оланзапином эффективна при подобных депрессивных состояниях. Симбиакс доступен в следующих сочетаниях доз оланзапина и флуоксетина: 6 мг + 25 мг, 6 мг + 50 мг, 12 мг + 25 мг и 12 мг + 50 мг. Рекомендуемая начальная доза – 6 мг + 25 мг с последующей коррекцией по необходимости. Показана эффективность монотерапии кветиапином при депрессии в рамках БАР, в связи с чем кветиапин также был одобрен FDA для применения по этому показанию.

В настоящее время атипичные антипсихотики чаще применяются при аффективных расстройствах, чем при шизофрении. Вероятно, использование этих препаратов при различных фазах БАР будет расширяться (см. гл. 5 «Нормотимики»).

Монополярная депрессия

Получены убедительные доказательства, что при психотической депрессии комбинация перфеназина и амитриптилина более эффективна, чем монотерапия каждым из этих препаратов. Однако такой результат вполне прогнозируем: по всей видимости, любой антидепрессант в сочетании с любым антипсихотиком будут действовать эффективнее. Проведены лишь единичные исследования атипичных антипсихотиков при психотической депрессии. Из двух исследований комбинации флуоксетина и оланзапина в одном показана высокая эффективность такого сочетанного применения, а в другом – эффекта не зафиксировано (Rothschild A.J. et al., 2004). Доказательства эффективности монотерапии амоксапином при психотической депрессии ограничены. Электросудорожная терапия (ЭСТ), несомненно, эффективна при данном расстройстве, и, возможно, в большей степени, чем сочетание ТЦА и антипсихотиков. Дозы антипсихотиков при психотической депрессии часто достаточно высоки (например, 48–72 мг перфеназина), и неясно, насколько это оправдано. В одном из двойных слепых исследований (Shelton R.C. et al., 2001) комбинация оланзапина и флуоксетина была значительно эффективнее плацебо.

Назначение типичных антипсихотиков для лечения депрессии должно быть обосновано в медицинской документации. При использовании антипсихотиков в течение нескольких месяцев следует учитывать риск дискинезии и тщательно оценивать необходимость продолжения поддерживающей терапии антипсихотиками. Во многих случаях поздняя дискинезия развивается у пациентов с депрессией, принимающих типичные антипсихотики. По данным McLean Hospital, у пациентов с психотической или непсихотической

депрессией дискинезия развивается в 2 раза быстрее и при дозах в 2 раза ниже, чем при шизофрении. Из современных типичных антипсихотиков только тиоридазин одобрен FDA для лечения депрессии, а именно умеренной или тяжелой депрессии с тревожной или ажитацией. Иногда у пациентов с такими состояниями антипсихотики оказываются эффективнее, чем стандартная терапия антидепрессантами. Некоторые врачи добавляют малые дозы антипсихотиков к стандартным антидепрессантам с целью преодоления резистентности, так же как добавляют литий или тиреоидные гормоны. Пока не опубликовано надежных клинических данных для научного обоснования подобной тактики, однако она представляется целесообразной, если прием антипсихотика продолжается только до тех пор, пока не будет выраженного улучшения.

Также расширяется применение атипичных антипсихотиков при депрессии. Так, атипичные антипсихотики все чаще используют для усиления эффекта антидепрессантов. Результаты ряда современных исследований предполагают эффективность присоединения оланзапина, рисперидона, кветиапина или ziprasidona к СИОЗС при резистентной депрессии (Barbee J.G. et al., 2004; Nemeroff C.B., 2005; Papakostas G.I. et al., 2004; Potenza M.N. et al., 1998; Rappaport M.H. et al., 2006; Shelton R.C., 1999). Усиление эффекта антидепрессантов антипсихотиками полностью не доказано. В некоторых исследованиях добавление оланзапина было эффективным в первую неделю терапии, но не всегда эффект сохранялся до окончания исследования. В настоящее время в качестве средства усиления эффекта антидепрессивной терапии наиболее подробно изучен именно оланзапин. Вероятно, по этой причине мы используем оланзапин при депрессии чаще, чем другие атипичные антипсихотики. В контролируемых исследованиях показано, что при добавлении атипичных антипсихотиков наступает быстрое улучшение состояния в сравнении с плацебо, однако через 6–8 нед. лечения различия между группами нивелируются. Оланзапин эффективнее препаратов с меньшим антигистаминным эффектом (ziprasidona и арипипразола) при бессоннице, тревоге и анорексии, которые нередко сопровождают депрессию. Тем не менее оланзапин может вызывать сонливость и слабость, поэтому при явлениях анергии наилучший выбор – арипипразол. В настоящее время проводятся более тщательные исследования по усилению эффекта антидепрессантов присоединением кветиапина и арипипразола при резистентной депрессии (см. гл. 9 «Стратегии усиления терапии при резистентных состояниях»).

Тревожные расстройства

Известно, что антипсихотики в малых дозах (25 мг хлорпромазина, 0,5 мг галоперидола, 2,5 мг оланзапина), назначаемые 2 или 3 раза в день либо в эквивалентных дозах на ночь в качестве снотворного, иногда бывают эффективны при ГТР, однако систематических исследований пока не проводилось. Как отмечалось в главе 3 («Антидепрессанты»), ТЦА, СИОЗС и венлафаксин более безопасны и, возможно, не менее эффективны, чем

антипсихотики. В последних обзорных статьях показано, что как типичные, так и атипичные антипсихотики могут быть эффективны при различных тревожных состояниях (Gao K. et al., 2006). Тем не менее из-за риска побочных эффектов эти препараты следует назначать только при неэффективности стандартной терапии.

Одна из клинических ситуаций, в которых антипсихотик может быть особенно эффективен при тревожных расстройствах, — это обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) у пациентов с шизотипическим расстройством личности или шизофренией. При таких случаях ОКР стандартная медикаментозная или поведенческая терапия неэффективна. Предполагается, что у некоторых пациентов можно добиться эффекта добавлением рisperидона или другого типичного антипсихотика, однако этот вопрос окончательно не решен. У некоторых пациентов с шизофренией могут развиваться симптомы ОКР на фоне атипичных антипсихотиков, возможно, из-за антагонизма этих препаратов к 5-HT₂-рецепторам. Присоединение пимозиды и других антипсихотиков эффективно при тиках, связанных с ОКР и синдромом Туретта. Получены доказательства того, что добавление оланзапина или рisperидона к СИОЗС иногда повышает эффективность терапии ОКР. На сегодня рisperидон наиболее подробно изучен как средство усиления эффекта ОКР, хотя показано, что оланзапин не менее эффективен в подобных ситуациях (Hollander E. et al., 2003; Koran L.M. et al., 2000; Mottard J.P., de la Sablonniere J.F., 1999). В более поздних работах также показано, что для усиления терапии при ОКР можно успешно применять кветиапин.

Мы иногда назначаем атипичные антипсихотики при паническом расстройстве. Опубликованы клинические наблюдения, в которых оланзапин был эффективен при паническом расстройстве, и мы наблюдали пациентов с непереносимостью или неэффективностью СИОЗС или венлафаксином, состояние которых улучшалось на фоне монотерапии оланзапином (Mandalos G.E., Szarek B.L., 1999). Тем не менее при паническом расстройстве оланзапин и другие атипичные антипсихотики следует применять только при неэффективности других препаратов.

Антипсихотики давно применяются при ПТСР. Пока не доказано, что антипсихотики более эффективны при некоторых ядерных симптомах ПТСР, в том числе навязчивых мыслях или возбудимости. Тем не менее антипсихотики могут быть полезными дополнительными препаратами для купирования ажитации, раздражительности, агрессии, тревоги и нарушений засыпания у некоторых пациентов. Кроме того, атипичные антипсихотики, по-видимому, способны редуцировать симптомы повторного переживания при ПТСР. Используя снотворный и противотревожный эффект оланзапина, мы часто добавляем 5–10 мг этого препарата на ночь в дополнение к СИОЗС или нормотимикам. У бывших участников военных действий с раздражительностью и агрессией также эффективен рisperидон 1–3 мг в режиме дробного приема (Monnelly E.P., Ciraulo D.A., 1999; Pivac N. et al., 2004; States J.H., Dennis C.D., 2003).

Тревога часто сопровождает БАР. Атипичные антипсихотики помогают устранить эти сопутствующие симптомы. Например, в исследовании

R.M. Hirschfeld и соавт. (2006) показано, что кветиапин в дозе 300–600 мг/сут. превосходит плацебо по эффективности редукации тревоги при депрессии в рамках БАР типа I. Тем не менее эффективность кветиапина при тревоге в рамках БАР типа II доказана в меньшей степени.

Расстройства личности

Антипсихотики давно применяются при пограничном и шизотипическом расстройствах личности. Однако число исследований для обоснования этого подхода крайне ограничено, что отчасти объясняется методологическими проблемами фармакологических испытаний при расстройствах личности. Часто наблюдается коморбидность с расстройствами Оси I, что затрудняет как набор пациентов, так и интерпретацию результатов.

Шизотипическое расстройство личности может рассматриваться как один из полюсов шизофренического спектра, и у таких пациентов часто эффективны антипсихотики. Шизотипическое расстройство личности у пациентов молодого возраста нередко воспринимается как продромальный период шизофрении. В единственном контролируемом исследовании фармакотерапии шизотипического расстройства личности атипичными антипсихотиками показана эффективность рisperидона в дозе 0,5–2 мг (Koenigsberg H.W. et al., 2003). В более ранних исследованиях типичных антипсихотиков также показана эффективность их применения.

До недавнего времени в большинстве работ по лечению ПРЛ применялись типичные антипсихотики. В нескольких открытых и контролируемых исследованиях показано, что галоперидол может редуцировать импульсивную агрессию, которая возможна при ПРЛ. Тем не менее типичные антипсихотики не оказывают значительного влияния на дисфорию и аффективную нестабильность, которые часто наблюдаются при этом расстройстве личности. Длительное лечение галоперидолом обычно плохо переносится, часто прерывается и обнаруживает лишь умеренную эффективность (Cornelius J.R. et al., 1993).

Атипичные антипсихотики пока недостаточно изучены при ПРЛ, хотя накапливается все больше данных о том, что эти препараты могут играть важную роль в некоторых случаях. Например, оланзапин может оказывать более выраженный общий эффект при ПРЛ, чем флуоксетин (Zanarini M.C. et al., 2004). По нашему мнению, сочетание СИОЗС и атипичных антипсихотиков часто оптимально при лечении подобных пациентов. Сочетание СИОЗС с атипичным антипсихотиком способствует редукации дисфории, нестабильности настроения и импульсивности при хорошей переносимости лечения. В отдельных случаях хорошо переносятся и эффективны комбинации пароксетина и рisperидона или флуоксетина и оланзапина. Актуальности пароксетина и рisperидона или флуоксетина и оланзапина. Актуальность проблемы при-самоидентичности при ПРЛ определяет особую значимость проблемы прибавки массы тела при назначении оланзапина, кветиапина или клозапина. По некоторым данным, рisperидон и клозапин эффективны при самоповреждающем поведении и агрессии в рамках ПРЛ (Benedetti F. et al., 1998; Chengappa K.N. et al., 1999; Frankenburg F.R., Zanarini M.C., 1993). В исследовании

дованиях атипичных антипсихотиков показана более выраженная, однако часто не более чем умеренная эффективность этих препаратов в отношении ядерных симптомов ПРЛ. В немногочисленных двойных слепых исследованиях в целом подтверждена эффективность атипичных антипсихотиков. Например, в двойном слепом исследовании арипипразол был эффективнее плацебо в купировании тревоги, симптомов депрессии и приступов гнева при ПРЛ (Nickel M.K. et al., 2006). Сходным образом, комбинация оланзапина и диалектической бихевиоральной терапии (ДБТ) превосходила по эффективности ДБТ в сочетании с плацебо в отношении ядерных симптомов ПРЛ (Soler J. et al., 2005).

Можно обоснованно интерпретировать эти результаты как подтверждение стабилизирующего влияния антипсихотиков на раздражительность, колебания настроения и импульсивность, а также как подтверждение их способности редуцировать тревогу. Антипсихотики могут быть эффективны на ранних этапах расширенных программ для пациентов с ПРЛ, например, в сочетании с ДБТ. В настоящее время показано, что атипичные антипсихотики более эффективны при симптомах ПРЛ, чем типичные. Учитывая более низкий риск отдаленных ЭПС и более широкий спектр клинической активности в отношении симптомов ПРЛ, атипичные антипсихотики представляются более предпочтительными, чем типичные.

Другие состояния

Антипсихотики широко применяют для купирования возбуждения при органических расстройствах, например делирии, болезни Альцгеймера и задержке умственного развития, причем накапливается все больше доказательств эффективности такого подхода. Иногда антипсихотики приносят больше вреда, чем пользы (за счет побочных эффектов), и их применение становится сугубо эмпирическим – они становятся клинически ценными, только если помогают (см. гл. 12 «Фармакотерапия в особых ситуациях»). При депрессии, тревоге, расстройствах личности и органических синдромах, при которых эффективность этих препаратов не доказана, может быть предпочтительным применение других препаратов или отказ от медикаментозной терапии. Применение антипсихотиков никогда не должно быть рутинным, а их эффекты и положительное действие у каждого пациента должны тщательно отслеживаться и регистрироваться в медицинской документации.

Со времени появления атипичных антипсихотиков значительно расширилось их применение при деменции. В нескольких двойных слепых исследованиях показана эффективность рисперидона при ажитации и поведенческих расстройствах (De Deyn P.P. et al., 1999; Katz I.R. et al., 1999). Рисперидон (1–2 мг/сут.) действует не менее эффективно, чем галоперидол (1 мг/сут.), однако лучше переносится пожилыми пациентами с деменцией. Также получены сообщения об эффективности оланзапина при ажитации и психозах, связанных с болезнью Альцгеймера (De Deyn P.P. et al., 2004; Stoppe G. et al., 1999; Wolfgang S.A., 1999). Мы наблюдали, что оланзапин в дозе 2,5–7,5 мг

на ночь часто купирует ажитацию и бессонницу при деменции, тогда как внутримышечные инъекции оланзапина для быстрого купирования ажитации оказались не столь эффективными, как ожидалось. Однако данные тщательно спланированных исследований ставят под сомнение эффективность атипичных антипсихотиков в купировании ажитации и расстройств поведения при деменции (Schneider L.S. et al., 2006). Учитывая предупреждение о повышении смертности на фоне терапии атипичными антипсихотиками у пожилых пациентов с деменцией, соотношение пользы и риска для этих препаратов остается неясным, поэтому решение о назначении антипсихотиков при деменции необходимо принимать индивидуально.

В некоторых исследованиях обнаружено небольшое повышение частоты цереброваскулярных расстройств (ЦВР) при деменции при терапии оланзапином или рисперидоном. В связи с этим FDA издало соответствующее распоряжение, и в действующих в настоящее время инструкциях оланзапина и рисперидона в качестве побочного эффекта указан риск ЦВР. Предполагается, что атипичные антипсихотики могут повышать риск инсульта из-за факторов риска ЦВР, например ожирения и сахарного диабета. Тем не менее в крупномасштабных исследованиях амбулаторных больных пожилого возраста не обнаружено повышения частоты ЦВР на фоне рисперидона или оланзапина (Herrmann N. et al., 2004). Несмотря на то что повышение риска ЦВР, связанное с атипичными антипсихотиками, если и имеет место, то сравнительно невелико, у пожилых больных, как и у молодых, следует наблюдать за массой тела, уровнем глюкозы и триглицеридов.

Помимо лечения психозов и поведенческих расстройств при деменции, атипичные антипсихотики с определенным успехом применялись и в терапии других состояний. Например, в 2006 г. рисперидон стал первым препаратом, одобренным FDA для лечения аутоагрессии и приступов гнева при детском аутизме (McDougle C.J. et al., 2005). В более ранних исследованиях галоперидола при аутизме показана умеренная эффективность этого препарат при выраженных ЭПС. Рисперидон, по-видимому, переносится лучше. Еще одно потенциальное показание для применения атипичных антипсихотиков – нервная анорексия. До сих пор нет ни одного обоснованного и эффективного метода лечения нервной анорексии. Тем не менее в ранних и открытых исследованиях и отдельных клинических наблюдениях, а также как минимум в одном контролируемом исследовании отмечалось, что оланзапин и кветиапин редуцируют тревогу и обсессивные расстройства, связанные с восприятием тела и пищи, что обеспечивало коррекцию дефицита массы тела (Dennis K. et al., 2006; Mondraty N. et al., 2005; Powers P.S. et al., 2006).

Атипичные антипсихотики

Клозапин

Клозапин (Клозарил) выпускается в США в течение приблизительно 20 лет и применяется при резистентной шизофрении или непереносимости побоч-

ных эффектов типичных антипсихотиков. Клозапин по многим признакам стал наиболее значимым открытием в лечении шизофрении со времени появления хлорпромазина. Применение клозапина связано с определенными проблемами и рисками. Кроме того, препарат эффективен не у всех пациентов и даже при явном эффекте состояние пациентов может быть далеко не оптимальным. Тем не менее до сих пор клозапин остается единственным антипсихотиком, который в контролируемых исследованиях оказался значительно эффективнее типичных антипсихотиков. Также это единственный антипсихотик, который практически не вызывает псевдопаркинсонизма или дистоний, а также, по-видимому, поздней дискинезии.

Клозапин используется в Европе более 30 лет. Он был изъят из широкого применения после смертельных случаев агранулоцитоза, зафиксированных в Финляндии в середине 1970-х годов. В последующие несколько лет не было разработано других антипсихотиков со сходными свойствами, возможно, в связи с необычным сочетанием фармакологических эффектов клозапина: более выраженное влияние на дофаминовые рецепторы D_1 , а не D_2 , большее влияние на кортикальную и лимбическую дофаминергическую систему, а не на базальные ганглии и более выраженная блокада серотониновых ($5-HT_2$), гистаминовых и α -адренорецепторов, чем у любых других антипсихотиков. Согласно ранним (до 1978 г.) исследованиям, клозапин оказался эффективнее галоперидола и хлорпромазина, что позволило компании Sandoz Pharmaceuticals повторно внедрить препарат в практику на контролируемых условиях в некоторых странах Европы. В США FDA потребовало подтверждения эффективности клозапина при резистентной шизофрении. Такие доказательства были получены и опубликованы J.M. Kane с соавт. в 1988 г. В этом исследовании участвовали пациенты с хронической шизофренией, которые не обнаруживали эффекта 3 адекватных курсов антипсихотиков и не достигали ремиссии в течение 5 лет. Приблизительно у трети пациентов положительный эффект наблюдался через 4 нед. после назначения клозапина, тогда как на фоне хлорпромазина состояние улучшилось только у 2% пациентов (Kane J.M. et al., 1988).

Клозапин отличается от типичных антипсихотиков тем, что уменьшает негативные симптомы (например, эмоциональную отгороженность, недостаток мотивации). По-прежнему не решен вопрос о происхождении негативных симптомов — являются ли они следствием применения типичных антипсихотиков или обусловлены шизофренией. Клозапин значительно редуцирует негативные симптомы, как и все новейшие атипичные антипсихотики. Кроме того, клозапин может влиять на симптомы других дименсиональных категорий шизофрении, например суицидальное поведение. В масштабном исследовании показано, что пациенты с шизофренией или шизоаффективным психозом, которые получали клозапин (средняя доза 274 мг/сут.), реже, чем пациенты, не получавшие клозапин, предпринимали суицидальные попытки или требовали неотложной помощи в связи с угрозой самоубийства (Meltzer H.Y. et al., 2003). Риск завершённого суицида был низким и статистически не различался в двух группах. Данные о редукции суицидального поведения

послужили основанием для регистрации в FDA уникального показания к применению клозапина: предупреждение повторных суицидальных попыток при шизофрении или шизоаффективном расстройстве. Несмотря на то что другие атипичные антипсихотики (например, оланзапин) более эффективно корректируют суицидальное поведение, чем типичные антипсихотики (такие

Атипичные антипсихотики (антагонисты дофамина и серотонина): обзор	
Эффективность	Шизофрения (все препараты одобрены FDA) Резистентная к терапии шизофрения (клозапин) Мания (одобрены FDA клозапин, кветиапин и zipрасидон) Депрессия в рамках БАП (одобрен FDA кветиапин) Депрессия/тревога/ажитация (показана эффективность, однако нет одобрения FDA по этим показаниям)
Побочные эффекты	Прибавка массы тела Желудочно-кишечные расстройства Инсулинорезистентность Седация Акатизия Ортостатическая гипотензия Брадикардия Тахикардия Головокружение ↑ уровня триглицеридов (за исключением zipрасидона) ЭПС, злокачественный нейролептический синдром (редко) Агранулоцитоз (клозапин) (редко) Судорожные расстройства (клозапин)
Безопасность при передозировке	Судорожные расстройства при передозировке клозапина. Угнетение дыхания при сочетании с другими угнетающими ЦНС препаратами. Изменения интервала Q-T. Промывание желудка и поддержание жизненных функций
Дозы и способы введения	Клозапин: 12,5–25 мг; затем повышать дозу на 25–50 мг в неделю по мере необходимости и при нормальной переносимости до 300–600 мг/сут. Рisperидон: 0,5–1 мг 2 раза в сутки до 3 мг 2 раза в сутки к концу первой недели при нормальной переносимости Оланзапин: 2,5–5 мг за 1 ч до сна; повышать на 5 мг каждую неделю до 20 мг за 1 ч до сна Кветиапин: 25 мг 2 раза в сутки; повышать общую суточную дозу на 50 мг при необходимости и при нормальной переносимости до 300–600 мг/сут. Zipрасидон: 20 мг 1 или 2 раза в сутки; повышать на 20–40 мг в неделю до максимальной дозы 80 мг 2 раза в сутки Арипипразол: 15 мг/сут.; повышать до 30 мг/сут. через неделю
Отмена	Для полного развития эффекта требуется от 4 нед. до 6 мес. Легкие холинергические симптомы отмены, более быстрое развитие рецидива Отменять так же медленно, как повышалась стартовая доза

Атипичные антипсихотики (антагонисты дофамина и серотонина): обзор (окончание)

Лекар- ственные взаимо- действия	Флувоксамин (ингибитор 1A2): ↑ концентрации атипичного антипси- хотика Этиловый спирт: ↑ седации и ортостатическая гипотензия Антигипертензивные препараты: возможно ↑ ортостатической гипо- тензии Карбамазепин: ↓ концентрации оланзапина в сыворотке; ↓ концен- трации клозапина; ↑ нежелательных гематологических явлений на фоне клозапина Препараты, угнетающие ЦНС: ↑ седации Ципрофлоксацин (Ципро) (мощный ингибитор 1A2): ↑ концентрации атипичных антипсихотиков
-------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

как галоперидол), клозапин, возможно, обладает уникальными свойствами в этом отношении. Клозапин, вероятно, в большей степени, чем все другие атипичные антипсихотики, уменьшает импульсивную агрессию, а за счет этого свойства способен редуцировать аутоагрессию, самоповреждение и суицидальные тенденции. Несмотря на то что профиль побочных эффектов клозапина обычно не позволяет применять его в качестве препарата первого или второго ряда, мы наблюдали несколько случаев, когда клозапин был эффективен для уменьшения самоповреждающего поведения при шизофрении, БАР и даже ПРЛ.

Из-за повышенного риска тяжелого агранулоцитоза (отмечается у 1,2% пациентов, получающих препарат в США) клозапин отпускается по специальной системе: все пациенты, которым назначается клозапин, заносятся в национальный реестр (1 из 5 существующих в настоящее время), при этом врач и аптека несут ответственность за обязательное еженедельное определение количества лейкоцитов у всех пациентов. Препарат выдается пациенту в количестве на 1 нед. после взятия образца крови.

В настоящее время клозапин выпускают пять фармацевтических компаний: Novartis Pharmaceuticals, Mylan Laboratories, IVAX Pharmaceuticals, Caraco Pharmaceutical Laboratories и Alamo Pharmaceuticals. Каждая компания ведет свой реестр для наблюдения, оценки и сообщения пациентам количества лейкоцитов и абсолютного количества нейтрофилов. Все реестры обязаны выполнять проверку повторных назначений в Главном национальном архиве повторных назначений (National Non-Rechallenge Masterfile), который поддерживается компанией Novartis и в котором содержится информация обо всех пациентах, которым назначается клозапин (впервые или повторно). Этот архив – национальная база данных, предназначенная для регистрации пациентов, у которых общее количество лейкоцитов или абсолютное количество нейтрофилов ниже нормы, что требует отмены терапии и исключает повторные назначения. Существует 5 реестров клозапина: Национальный реестр клозапила (Clozaril National Registry; Novartis Pharmaceutical Corporation; 1-800-448-5938;

www.clozarilregistry.com); Реестр пациентов, получавших клозапин (Clozapine Patient Registry; IVAX; 1-800-507-8334; www.clozapineregistry.com; Система доступа к назначению клозапина (Clozapine Prescription Access System – CPAS; Mylan; 1-800-843-9915; www.mylan-clozapine.com); Система распределения клозапина Caraco (Caraco Clozapine Distribution System – CCDS, Caraco; 1-888-835-2237; www.caracoclozapine.com) и Реестр пациентов, принимающих Фазакло (Fazaclo Patient Registry, Alamo; 1-877-329-2256; www.fazaclo.com/registry_contents.asp).

Эта система лабораторного мониторинга повышает стоимость назначения клозапина, однако с выпуском дженерика цена препарата значительно снизилась. Развитие агранулоцитоза непредсказуемо: у некоторых пациентов общее количество лейкоцитов снижается медленно и постепенно, тогда как у других – резко, что приводит к агранулоцитозу. В таких случаях необходимо быстро выявить изменения в составе крови и начать лечение, чтобы избежать смертельных исходов, которые наблюдались в Европе до выявления этого побочного эффекта. В США зафиксировано несколько смертельных случаев даже при еженедельном мониторинге. Агранулоцитоз, развивающийся на фоне приема клозапина, считается аутоиммунной реакцией, а не прямым токсическим влиянием препарата на костный мозг. Этот побочный эффект не зависит от дозы. В большинстве наблюдений агранулоцитоз развивался в течение 2–4-го месяца лечения, однако в редких случаях – через 18 мес. Однажды развившийся агранулоцитоз в последующем быстро возобновляется при повторном назначении препарата.

Дженерик клозапина выпускается в таблетках по 12,5; 25; 50; 100 и 200 мг, а также быстрорастворимых таблетках по 25 и 100 мг. Начальная доза составляет 25 мг на ночь. Производитель рекомендует двукратный суточный прием, однако многие пациенты предпочитают принимать всю суточную дозу на ночь. Дозу следует повышать медленно и осторожно с 25 до 200 мг/сут. в течение первых 2–3 недель, затем несколько недель сохранять эту дозу и повышать далее при хорошей переносимости. У большинства пациентов клинический эффект развивается на дозах 300–500 мг/сут. При отсутствии ответного эффекта возможно постепенное повышение дозы до 900 мг/сут. Однако, в связи с достаточно частым развитием генерализованных судорожных припадков на фоне клозапина (приблизительно у 15% пациентов) в дозах свыше 550 мг/сут., при использовании таких количеств препарата, возможно, следует назначать противосудорожные средства. В McLean Hospital для этих целей применяли фенитоин или вальпроат натрия в стандартных противосудорожных дозах.

Седация – один из основных побочных эффектов, ограничивающих повышение дозы. У многих пациентов развивается толерантность к этому эффекту, однако это происходит не всегда. На ранних этапах терапии клозапином возможны сердечно-сосудистые побочные эффекты – выраженная ортостатическая гипотензия и тахикардия (до 130–140 уд./мин). Эти явления диктуют необходимость очень медленного повышения дозы и, в отдельных случаях, назначения препаратов с противоположным действием, например

модафинила. Иногда на ранних этапах лечения развиваются желудочно-кишечные расстройства и гриппоподобный синдром, в связи с чем пациенты отказываются возобновлять прием препарата. На ранних этапах терапии возможна вызванная препаратом лихорадка до 38°C, однако это состояние обратимо и не представляет опасности. Следует выполнить общий анализ крови, однако, по нашему опыту лечения более чем 300 пациентов, показатели могут быть нормальными или повышенными. Часто наблюдается слюнотечение ночью, из-за чего подушка бывает мокрой. Для устранения этого побочного эффекта применяют клонидин. Иногда наблюдается энурез.

Несмотря на то что производитель настоятельно рекомендует отменить все антипсихотики перед назначением клоzapина, в большинстве случаев острых психозов это трудно выполнить. Мы практически всегда добавляем низкие дозы клоzapина к текущей антипсихотической терапии, затем снижаем дозы предыдущего антипсихотика с повышением дозы клоzapина до 200 мг/сут. Мы без нежелательных явлений сочетали клоzapин с бензодиазепинами, ламотриджином, литием, вальпроевой кислотой, ТЦА, тразодоном, а также другими атипичными антипсихотиками, например арипипразолом, высокопотенциальными типичными антипсихотиками, флуоксетином и даже ЭСТ. Поскольку приблизительно 40–70% пациентов с резистентной шизофренией также резистентны к клоzapину, часто требуются стратегии усиления эффекта. В настоящее время считается, что в некоторых случаях резистентной шизофрении возможно усиление эффекта клоzapина такими препаратами, как ламотриджин, амисульприд и этилэйкозапентаеновая кислота (Kontaxakis V.P. et al., 2005; Mouaffak F. et al., 2006). У некоторых пациентов, принимающих СИОЗС и клоzapин, может повышаться концентрация клоzapина с развитием седации. При таком сочетании мы рекомендуем периодически определять концентрацию клоzapина в крови. Сочетание с флувоксамином может иметь особенно тяжелые последствия, поскольку флувоксамин является наиболее мощным ингибитором фермента 1A2 цитохрома P450. Мы наблюдали несколько случаев злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС), связанного с применением клоzapина, особенно в сочетании с литием. Как отмечалось ранее, иногда предполагается, что литий провоцирует развитие ЗНС. Возникающий на фоне терапии клоzapин ЗНС может иметь атипичные проявления – без ригидности, лихорадки и повышения уровня креатинфосфокиназы, которые наблюдаются при ЗНС на фоне типичных антипсихотиков. Клиническая картина ЗНС при использовании клоzapина может включать делирий, вегетативную нестабильность и более мягкие по сравнению с типичными антипсихотиками ЭПС (Hasan S., Buckley P., 1998; Karagianis J.L. et al., 1999). Не следует сочетать клоzapин с препаратами, индуцирующими агранулоцитоз, например, карбамазепином.

Динамика улучшения состояния на фоне клоzapина непредсказуема. Психотические симптомы могут значительно редуцироваться уже на первой неделе лечения либо спустя 3–6 мес. или даже позднее. Некоторые пациенты (по нашему опыту, как минимум треть) обнаруживают значительное улучшение, однако сохраняются резидуальные психотические симптомы.

При шизоаффективном психозе наступает более полная ремиссия, чем при шизофрении, но нередко еще до лечения клоzapин. Клоzapин также обычно эффективен при резистентной мании, как с психотическими симптомами, так и без них. У пациентов, которые принимают клоzapин в течение 1 года или более, возможно постепенное непрерывное улучшение. Даже при минимальном улучшении у пациентов с психозом может редуцироваться импульсивная агрессия, склонность к насилию или сопротивлению, и может наступить значительное облегчение вследствие купирования субъективно тягостной акатизии, паркинсонизма и акинезии. В McLean Hospital многие пациенты в подобных случаях продолжают получать клоzapин, поскольку он облегчает симптомы и лечение, несмотря на то что психотические симптомы в значительной степени сохраняются.

На фоне приема клоzapина поздняя дискинезия может оставаться неизменной, однако иногда со временем уменьшается практически до полной редукции. В некоторых случаях дискинезия исчезает быстро, в других – крайне медленно. Неясно, подавляет ли клоzapин дискинезию, или она редуцируется спонтанно после отмены вызвавших ее антипсихотиков.

Отдаленные побочные эффекты поддерживающей терапии клоzapин неизвестны, однако в США множество пациентов принимали препарат непрерывно в течение более чем 20 лет без побочных эффектов (в том числе поздней дискинезии). При длительном лечении клоzapин у большинства пациентов повышалась масса тела, хотя в отдельных случаях наблюдалось ее уменьшение. Мнения о способности клоzapина вызывать сахарный диабет или кетоацидоз противоречивы. На консенсусной конференции по связи антипсихотиков с ожирением и сахарным диабетом был сформулирован вывод о том, что клоzapин повышает риск сахарного диабета (American Diabetes Association et al., 2004). Однако это утверждение не получило всеобщего признания.

Считается, что все атипичные антипсихотики, особенно клоzapин, оланзапин и кветиапин, повышают риск гипергликемии и сахарного диабета, о чем предупреждается в действующих в настоящее время инструкциях ко всем атипичным антипсихотикам. Арипипразол и zipрасидон связаны с наименьшим риском таких осложнений. Рисперидон занимает промежуточное место между оланзапином и zipрасидоном. Сообщается о ряде случаев диабетического кетоацидоза на фоне клоzapина и других атипичных антипсихотиков. Тем не менее степень риска сахарного диабета, связанная с атипичными антипсихотиками, остается спорной. Собственно шизофрения также связана с повышением риска сахарного диабета, как и типичные антипсихотики. Независимо от степени опасности, не вызывает сомнения, что некоторые атипичные антипсихотики связаны со значительным повышением массы тела и риском ожирения. В свою очередь, ожирение считается несомненным фактором риска инсулинорезистентности, гипергликемии и сахарного диабета типа II. Тем не менее известны случаи развития сахарного диабета на фоне атипичных антипсихотиков, которые не вызвали прибавки массы тела, имы сообщали о том, что инсулинорезистентность, которая развивается при

Таблица 4–3. Рекомендации APA/ADA по скринингу у пациентов, принимающих атипичные антипсихотики**Скрининг проводят до начала терапии**

Личный и семейный анамнез: ожирение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия и заболевания сердца

Рост и масса тела (ИМТ > 25)

Окружность талии (> 102 см у мужчин; > 88 см у женщин)

Артериальное давление (> 130/85 мм рт.ст.)

Уровень глюкозы в крови натощак (> 6,1 ммоль/л)

Уровень холестерина натощак (ЛПВП < 40 мг%; общий > 200 мг%)

Уровень триглицеридов натощак (> 175 мг%)

Примечание. В скобках указаны показатели, отклоняющиеся от нормы. ADA (American Diabetes Association) – Американская диабетическая ассоциация; APA (American Psychiatric Association) – Американская психиатрическая ассоциация; ИМТ – индекс массы тела.

приеме атипичных антипсихотиков, не зависит от массы тела (Meltzer H.Y. et al., 2005; Schatzberg A.F., 2005). Метаболический синдром характеризуется абдоминальным ожирением, повышенным артериальным давлением, высоким уровнем триглицеридов и инсулинорезистентностью. Этот синдром не приводит к сахарному диабету, однако повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Острый диабетический кетоацидоз, по-видимому, не связан с отдаленным повышением массы тела и инсулинорезистентностью, а скорее является идиосинкразической реакцией.

Так же, как мы ранее учили молодых врачей следить за появлением ЭПС и поздней дискинезии у пациентов, получающих типичные антипсихотики, сейчас мы учим психиатров наблюдать за развитием метаболического синдрома у пациентов, получающих атипичные антипсихотики. Мы согласны с рекомендациями Американской психиатрической ассоциации/Американской диабетической ассоциации (табл. 4–3) по скринингу пациентов. Сантиметровая лента и тонометр – полезные инструменты для кабинета психиатра. С наибольшей вероятностью метаболический синдром или сахарный диабет развиваются у тех пациентов, у которых риск их манифестации был повышенным до фармакотерапии. Таким образом, крайне важно обращать особое внимание на пациентов с исходным ожирением, дислипидемией и сахарным диабетом в личном или семейном анамнезе. Если масса тела пациента повышается более чем на 5% или индекс массы тела (ИМТ) превышает 30, следует определять уровень глюкозы и липидный профиль ежемесячно, пока не будет очевидно, что состояние стабильно. Определение уровня глюкозы в капиллярной крови из пальца, возможно, более информативно, чем анализ на гемоглобин A_{1c} (HbA_{1c}), если пациент не страдает сахарным диабетом. HbA_{1c} – слишком общий и размытый во времени показатель, чтобы быть адекватным для ежедневного контроля изменений в состоянии пациента. Для этих целей наиболее оптимальным представляется анализ уровня глюкозы натощак или в капиллярной крови. Тем не менее следует учитывать, что при развитии инсулинорезистентно-

сти уровень глюкозы натощак часто остается неизменным. Резистентность лучше определять на основании повышения уровней триглицеридов. Помимо скрининга давлением, а также выявляем симптомы сахарного диабета (полидипсию, полиурию, гиперфагию) через каждые несколько месяцев и повторяем скрининговые исследования через 3 мес. после начала терапии, а затем ежегодно или по показаниям.

Основная проблема при мониторинге состояния на фоне длительной терапии клозапином – необходимость внимательно отслеживать снижение уровня лейкоцитов. По нашему опыту, определенное количество пациентов будет тревожить врача регулярным (иногда в течение нескольких недель) снижением уровня лейкоцитов до $3,0\text{--}4,2 \cdot 10^9/\text{л}$. У других будет наблюдаться резкое снижение, например с $8,0$ до $5,0 \cdot 10^9/\text{л}$ в течение недели. Если наблюдается положительный эффект лечения или пациент еще не принимает клозапин достаточно долго, чтобы можно было судить о его эффективности, мы проводим общий анализ крови 2 раза в неделю, пока количество лейкоцитов не повысится. Полезно несколько раз в неделю определять количество лейкоцитов до назначения клозапина, чтобы выявить пациентов со склонностью к колебаниям этого показателя независимо от клозапина. Снижение количества лейкоцитов у таких пациентов вызывает меньше опасений у врача. Если развивается выраженный агранулоцитоз или общее количество лейкоцитов ниже $3,0 \cdot 10^9/\text{л}$, препарат необходимо отменить. Рекомендации по мониторингу во время терапии клозапином приведены в таблице 4–4.

При оценке состояния пациентов, которые прекратили прием клозапина из-за лейкопении, следует уточнить ее причину. Иногда врачи отменяют клозапин из-за транзиторного снижения количества лейкоцитов (ниже $4,0$, но не ниже $3,0 \cdot 10^9/\text{л}$) без развития агранулоцитоза. Такие пациенты часто обнаруживают терапевтический эффект на повторном курсе клозапина также без развития агранулоцитоза. В сложных случаях может потребоваться консультация гематолога перед повторным назначением клозапина. По нашему мнению, клозапин показан всем пациентам, нуждающимся в антипсихотиках, которые резистентны к нескольким другим препаратам; при поздней дискинезии, а также при тяжелых неустраняемых ЭПС, особенно акатизии.

Суммарная стоимость еженедельного определения количества лейкоцитов и покупки препарата относительно высока. Тем не менее большинство страховых компаний могут оплатить эти расходы. Была предпринята оценка соотношения затрат и эффекта в государственных и частных учреждениях, результаты которой подтвердили целесообразность применения клозапина. Например, в рамках Medicare, часть D, клозапин оплачивается в большинстве планов по назначению препаратов (Prescription Drug Plans) по ступенчатой системе в зависимости от плана. Поскольку в настоящее время клозапин доступен в виде дженерика, психиатрические программы здравоохранения практически во всех странах покупают эти препараты, за счет чего значительно экономят в сравнении с покупкой оригинального клозапина.

Таблица 4-4. Рекомендации по мониторингу во время терапии клозапином

Данные	Необходимые действия	Результаты	Дальнейшие действия
КЛ 3000–3500* либо значительно уменьшилось ^в , либо появились незрелые формы лейкоцитов	Повторить анализ (КЛ с лейкоцитарной формулой); рекомендовать пациенту немедленно обратиться за помощью при появлении лихорадки, боли в горле или других признаках инфекции	Если повторно определено КЛ 3000–3500, АКН ^с >1500 и отсутствуют незрелые формы, продолжить терапию клозапином	2 раза в неделю определять КЛ и их формулу, пока КЛ не станет >3500 при нормальной формуле
КЛ 2000–3000 или АКН 1000–1500	Прервать терапию клозапином и сделать регистрационную запись. Ежедневно проводить анализ КЛ с формулой пока КЛ не составит ≥3000, а АКН ≥1500	КЛ ≥3000 и АКН ≥1500 без признаков инфекции	Можно повторно назначить клозапин при анализе КЛ 2 раза в неделю до КЛ ≥3500, затем проводить анализ КЛ ежедневно в течение 6 мес.
КЛ <2000 или АКН <1000	Немедленно и окончательно отменить клозапин	Если КЛ >3500, в течение месяца ежедневно проводят общий анализ крови (КЛ с лейкоцитарной формулой)	Консультация гематолога о тактике лечения. Фармаколог заверяет регистрационную запись об отмене и назначает ряд общих анализов крови
АКН <500 (агранулоцитоз) с признаками инфекции (лихорадка, слабость, сонливость, утомляемость); состояние требует неотложной медицинской помощи	Тщательно следить за состоянием на предмет лихорадки и других признаков инфекции. Проводить общий анализ крови ежедневно (КЛ с лейкоцитарной формулой) до нормализации показателей (КЛ ≥3500, АКН ≥1500)		

Таблица 4-4 (окончание)

Частота мониторинга

Начало терапии

6–12 мес. терапии при КЛ ≥3500 и АКН ≥2000

12 месяцев продолжения терапии при нормальном КЛ и АКН

Отмена терапии

Ежедневно в течение 6 мес.

Каждые 2 недели в течение 6 мес.

С этого времени каждые 4 недели

Каждую неделю в течение минимум 4 нед. после отмены терапии или до того, как КЛ и АКН составят 3500 и 2000 соответственно или выше

Примечание. КЛ – количество лейкоцитов; АКН – абсолютное количество нейтрофилов.

^а КЛ и АКН приведены на 1 мм³.^в «Значительно уменьшилось» означает резкое или постепенное снижение количества лейкоцитов на 3000 и более или АКН на 1500 и более в течение 3 нед.^с АКН (в 1 мм³) = КЛ (в 1 мм³) · количество нейтрофилов (%). Например: если КЛ = 7500/мм³, а нейтрофилов 35%, АКН = 7500 · 0,35 = 2625/мм³.Цит. по: Wyatt RD, Chew RH: *Wyatt's Practical Psychiatric Practice: Forms and Protocols for Clinicians*, 3rd Edition, Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2005, p. 40. Copyright 2005, American Psychiatric Publishing Inc., с изменениями, с разрешения.

Рisperидон

Рisperидон (Рisperдал) был вторым атипичным антипсихотиком после клозапина, нашедшим широкое применение в США. Рisperидон в большей степени блокирует D_2 -, а не D_1 -рецепторы, а также действует как антагонист 5-HT₂- и, возможно, 5-HT₁-рецепторов. В нескольких мультицентровых двойных слепых исследованиях получены убедительные данные по эффективности рisperидона при шизофрении с необычным соотношением дозы и эффективности: доза 6 мг/сут. более эффективна и вызывает меньше побочных эффектов, чем более высокие дозы, тогда как доза 2 мг/сут. неэффективна. В дозе 6 мг/сут. (по 3 мг 2 раза в день) рisperидон не уступает по эффективности галоперидолу в дозе 20 мг. Однако результаты оценки побочных эффектов в двойных слепых исследованиях оказались противоречивыми. Несмотря на то что рisperидон был сопоставим с плацебо по показателям ЭПС, в обеих группах зафиксировано больше ЭПС, чем можно было ожидать. В более тщательном исследовании рisperидон в дозах 3–6 мг сравнивали с галоперидолом в дозах 3,5–7,0 мг, поскольку в этих дозах оба препарата блокируют 60–80% D_2 -рецепторов. В этом исследовании не удалось подтвердить более благоприятный профиль ЭПС для рisperидона относительно галоперидола.

Рisperидон показан при шизофрении, шизоаффективном расстройстве, острой мании и смешанных аффективных состояниях (Hirschfeld R.M. et al., 2004). Также рisperидон одобрен как для монотерапии, так и в качестве дополнительного препарата при острой мании, а также для купирования раздражительности и смешанных аффективных состояний при аутизме. До настоящего времени не определена эффективность рisperидона в поддерживающей терапии при депрессиях в рамках БАР. Как сообщалось ранее в этой главе, также показана эффективность рisperидона в качестве средства усиления эффекта терапии при рекуррентной депрессии.

В относительно кратковременных двойных слепых исследованиях с участием здоровых субъектов, получавших только рisperидон, не обнаружено побочных эффектов при повышении дозы с 1 мг 2 раза в день до 2 мг 2 раза в день и 3 мг 2 раза в день. В клинической практике может потребоваться более медленное повышение дозы. В McLean Hospital рisperидон считается оптимальным препаратом первого выбора при психозе, если не развивается тяжелых побочных эффектов: ЭПС, ортостатической гипотензии, ажитации, избыточной седации и т.д. У некоторых пациентов наиболее тяжелый побочный эффект – ортостатическая гипотензия, которая иногда сопровождается обмороками и падениями. По нашему опыту, на фоне терапии рisperидоном дистония наблюдается реже в сравнении со стандартными антипсихотиками. Тем не менее на фоне лечения рisperидоном часто наблюдается брадикардия и акатизия. Некоторые из этих побочных эффектов можно предотвратить, если медленнее повышать дозу или более внимательно следить за лекарственными взаимодействиями, особенно с СИОЗС. По нашим наблюдениям, при сочетанном применении рisperидона и СИОЗС возможно усиление ортоста-

тической гипотензии. Рisperидон чаще повышает уровень пролактина, чем оланзапин. В целом первоначальный энтузиазм, связанный с рisperидоном, несколько утих, однако препарат широко применяется по всей стране.

Кроме того, доля резистентных к типичным антипсихотикам пациентов, обнаруживших выраженное улучшение при терапии рisperидоном, гораздо меньше, чем при назначении клозапина в этой группе пациентов. По нашему мнению, мы еще не научились наилучшим образом применять рisperидон. Во всех случаях целесообразно начинать терапию с низких доз и медленно их повышать, однако соблюдать особенную осторожность при ведении пожилых больных или больных, получающих несколько препаратов. У пожилых больных рisperидон следует назначать в стартовой дозе 0,5 мг 1 или 2 раза в день, затем медленно повышать дозу до 1–2 мг/сут., сохраняя ее в течение первых 2 недель, чтобы уменьшить побочные эффекты.

Клозапин всегда считался более эффективным, чем типичные антипсихотики. Рisperидон больше напоминает улучшенный галоперидол: он так же эффективен, как галоперидол, вызывает такие же побочные эффекты, но менее выраженные, если сохранять низкую дозу. По нашему впечатлению, врачи, которые пытаются перевести пациента с клозапина на рisperидон, часто разочарованы результатом. При этом по крайней мере в одном исследовании показано, что в течение 1 года рisperидон был так же эффективен, как клозапин, но значительно лучше переносился пациентами (Azorin J.M. et al., 2001).

В недавних исследованиях не обнаружено доказательств значимого превосходства рisperидона или других атипичных антипсихотиков над типичными антипсихотиками. Например, в исследовании CATIE (Lieberman J.A. et al., 2005; Stroup T.S. et al., 2006) рisperидон так же хорошо переносился и был так же эффективен, как перфеназин. Тем не менее это исследование критиковали за то, что применялись излишне низкие дозы рisperидона и других препаратов. Например, в исследовании CATIE многие пациенты получали дозы рisperидона <3 мг/сут., что часто считается очень низкой дозой этого препарата. Диапазон доз отчасти определялся производителем.

Достоинства рisperидона нивелируются при повышении дозы, поскольку состояние пациента не улучшается настолько быстро, чтобы удовлетворять требованиям системы здравоохранения или администрации больницы. При лечении аффективных психозов рisperидон может быть более эффективен в случаях депрессии и с большей вероятностью провоцировать манию, тогда как клозапин более эффективен при маниакальных состояниях, но может быть эффективен и при депрессиях.

При адекватном применении в длительной терапии рisperидон может оказаться идеальным антипсихотиком первого выбора, который редуцирует как негативные, так и позитивные симптомы и реже вызывает позднюю дискинезию и ЗНС. Тем не менее в сравнении с другими атипичными антипсихотиками рisperидон вызывает больше ЭПС, особенно в дозах свыше 6 мг/сут. Суммарный риск поздней дискинезии на фоне рisperидона при лечении пациентов в течение 1 года составляет приблизительно 0,5–1% в молодом

возрасте и, возможно, достигает 2,6% в пожилом возрасте. Для поддерживающей терапии выпускается депо-форма длительного действия – Риспердал Конста. Стандартная доза препарата – 25–50 мг 1 раз в 2 нед.

Обычно при терапии рисперидоном масса тела повышается значительно в меньшей степени, чем на фоне клозапина, оланзапина или кветиапина. По нашему мнению, по степени прибавки массы тела рисперидон сопоставим с арипипразолом или zipрасидоном. Сообщается о случаях диабетического кетоацидоза на фоне терапии рисперидоном. Назначая рисперидон, мы используем те же методы скрининга, что и для других атипичных антипсихотиков.

Некоторые выводы о применении рисперидона:

1. При переводе с типичного антипсихотика (или клозапина) нецелесообразно отменять предыдущий антипсихотик, ждать 2 нед., а затем назначать рисперидон. Лучше медленно увеличивать дозу рисперидона и одновременно медленно уменьшать дозу предыдущего антипсихотика, что снижает вероятность рецидива.
2. С определенным успехом можно назначать рисперидон дополнительно к клозапину, особенно при недостаточном эффекте и/или избыточной седации при монотерапии клозапином.
3. Дозы рисперидона 6 мг/сут. и ниже связаны с меньшей частотой ЭПС, чем более высокие дозы.

Метаболит рисперидона палиперидон (в форме таблеток пролонгированного высвобождения) недавно был одобрен FDA для лечения шизофрении. Предполагается, что он вызывает меньше побочных эффектов, чем рисперидон, однако это пока не доказано. Разрабатываются формы палиперидона с замедленным высвобождением и депо-формы.

Оланзапин

Оланзапин (Зипрекса) выпущен в США в 1996 г. Как и другие атипичные антипсихотики, оланзапин в большой степени связывается с 5-HT₂- и D₂-рецепторами. По степени аффинитета к рецепторам оланзапин занимает промежуточное место между клозапином, обладающим очень широким рецепторным спектром, и рисперидоном с его более ограниченным аффинитетом. Как и клозапин, оланзапин блокирует дофаминовые рецепторы (D₁–D₄), а также 5-HT₂-рецепторы. Кроме того, он блокирует гистаминовые, ацетилхолиновые и α-адренорецепторы. Оланзапин метаболизируется главным образом изоферментом 1A2 цитохрома P450 и, в меньшей степени, изоферментом 2D6. Оланзапин не уступает по эффективности галоперидолу при кратковременной терапии шизофрении. Возможно, он превосходит галоперидол в эффективности воздействия на негативные симптомы, сопутствующую депрессию и суицидальное поведение, а также когнитивные нарушения. Кроме этого, по данным предмаркетинговых исследований, оланзапин в дозе 10–20 мг/сут. обеспечивает достоверную редукцию позитивных симптомов, включая бред, галлюцинации и расстройства мышления.

Оланзапин – один из наиболее часто применяемых антипсихотиков, несмотря на то что это один из самых дорогостоящих препаратов данной группы. В исследовании CATIE показано, что оланзапин в некотором отношении эффективнее других атипичных антипсихотиков (Stroup T.S. et al., 2006). В течение 18 мес. исследования инициальную терапию оланзапином прекратили 64% пациентов, тогда как доля пациентов с отменой других антипсихотиков составила 74–82%. Оланзапин чаще, чем препараты сравнения (перфеназин, рисперидон, кветиапин и zipрасидон), вызывал метаболические побочные эффекты.

В настоящее время оланзапин одобрен для лечения различных расстройств помимо шизофрении. Оланзапин был первым атипичным антипсихотиком, одобренным для лечения острой мании. Возможно, он действует быстрее и столь же эффективно в сравнении с литием или вальпроатом натрия. Кроме того, оланзапин стал третьим препаратом после лития и ламотриджина с подтвержденной эффективностью в профилактике маниакальных и депрессивных эпизодов БАР типа I. Оланзапин в сочетании с флуоксетином был первым препаратом, рекомендованным для лечения депрессии в рамках БАР. Оланзапин в виде раствора для внутримышечных инъекций был одобрен для лечения агитации при шизофрении и БАР. Как сообщалось ранее, оланзапин применяется при психотической депрессии и может использоваться как дополнительный препарат для усиления эффекта терапии рекуррентной депрессии.

По данным сравнительных исследований, оланзапин сопоставим по эффективности с клозапином в терапии резистентной шизофрении (Bitter I. et al., 2004; Tollefson G.D. et al., 2001), однако это требует уточнения. Оланзапин – относительно «грязный» препарат, т.е. влияет на множество медиаторных систем, но спектр его влияния не столь широк, как у клозапина. Это «грязь», которая является причиной токсичности клозапина, но может быть необходимой для эффективности препарата в резистентных случаях.

В сравнительных исследованиях оланзапина и рисперидона при резистентной депрессии также показано, что препараты, возможно, равны по эффективности, но различаются по профилям побочных эффектов. Оланзапин в большей степени повышает массу тела, тогда как рисперидон чаще увеличивает уровни пролактина и вызывает ЭПС.

Оланзапин имеет явное преимущество перед высокопотенциальными типичными антипсихотиками, например галоперидолом, по выраженности ЭПС. Однако в исследовании CATIE (Lieberman J.A. et al., 2005) частота ЭПС при использовании перфеназина была приблизительно такой же, как при терапии атипичными антипсихотиками, включая оланзапин. Во многих исследованиях показано, что оланзапин вызывает меньше ЭПС, чем галоперидол. В исследованиях купирующей терапии единственным ЭПС, который наблюдался чаще, чем на фоне плацебо, была акатизия, причем частота этого симптома нарастала с увеличением дозы оланзапина. По данным 6-недельного исследования купирующей терапии, минимум у 10% пациентов, получавших оланзапин в дозах 10–15 мг/сут., развивалась ака-

тизия. Мы обнаружили, что пропранолол в дозе 10 мг 2 или 3 раза в день может скорректировать этот побочный эффект. Тем не менее у некоторых пациентов резко усиливается ортостатическая гипотензия даже при низких дозах β -блокаторов, поэтому следует соблюдать осторожность при использовании такого метода коррекции. Дистония и дискинезия редко развиваются при использовании оланзапина в стандартных дозах. Тем не менее при повышении дозы возможны паркинсонические симптомы, например, ощущение скованности и замедленности движений. Приблизительно у 20% пациентов наблюдаются симптомы паркинсонизма при дозах оланзапина свыше 10 мг/сут. Для коррекции паркинсонизма эффективны антихолинергические препараты.

Частота поздней дискинезии на фоне терапии оланзапином значительно ниже, чем для типичных антипсихотиков, однако не равна нулю, как это свойственно клозапину. Поздняя дискинезия развивается с частотой примерно 0,5–1% за год лечения, что в 10–15 раз ниже, чем при использовании галоперидола. Также мы периодически оцениваем состояние пациентов, которые принимают оланзапин, на предмет поздней дискинезии и советуем всем врачам делать это регулярно.

ЗНС на фоне оланзапина развивается редко, однако подобные случаи зафиксированы. Опубликовано несколько наблюдений ЗНС, связанного с клозапином, в том числе у пациентов, которые перенесли ЗНС на фоне типичных антипсихотиков. В соответствии с нашим небольшим опытом лечения ЗНС, развившегося на фоне оланзапина, клиническая картина, как и в случае клозапина, может быть атипичной: лихорадка и менее тяжелые ЭПС в сравнении с ЗНС, связанным с типичными антипсихотиками.

При использовании оланзапина в терапевтических дозах антихолинергические побочные эффекты, например, запоры и сухость во рту, развиваются у 5–10% пациентов. Подобно рисперидону и клозапину, оланзапин блокирует α -адренорецепторы, что вызывает дозозависимую ортостатическую гипотензию и головокружения. Мы рекомендуем следить за артериальным давлением в зависимости от положения тела, особенно у пожилых больных с ортостатической гипотензией в анамнезе. В случаях ортостатических явлений у пожилых больных эффективны компрессионные чулки. Оланзапин вызывает ортостатическую гипотензию в значительно меньшей степени, чем клозапин.

Наиболее тяжелые отдаленные побочные эффекты при поддерживающей терапии оланзапином – прибавка массы тела и седация. В 6-недельном исследовании повышение массы тела более чем на 7% отмечалось как минимум у 29% пациентов, тогда как при длительном применении прибавка массы тела составляет в среднем 5,4 кг (Allison D.B. et al., 1999). Мы наблюдали случаи повышения массы тела на 23 кг в год и более. Прибавка массы тела крайне обременительна для многих пациентов. Считается, что значительная прибавка массы тела сопряжена с развитием инсулинорезистентности и дислипидемии, однако первое пока не доказано. Как и при использовании других атипичных антипсихотиков, пациенты, принимающие оланзапин,

требуют скрининга и наблюдения на предмет метаболических нарушений (см. табл. 4–3 ранее в этой главе).

Прибавка массы тела, связанная с оланзапином, по крайней мере частично связана с повышением аппетита, поэтому мы предупреждаем пациентов о возможности такого эффекта препарата. Максимальная прибавка массы тела на фоне оланзапина отмечается в первые 6 месяцев терапии, затем в течение примерно 3 лет масса тела стабилизируется. Считается, что пациенты с ИМТ <23 (т.е. более худощавые пациенты) подвержены наибольшему риску значительного повышения массы тела, однако в таком случае показатель изменения массы тела может быть артефактом в связи с тем, что увеличение массы тела начинается с более низкой массы тела. Пациенты с ожирением набирают массу тела значительно в меньшей степени, а иногда и теряют массу тела. Очень полезны расчет калорийности пищи или участие в программах контроля массы тела, например разработанной Weight Watchers, а также более активные физические упражнения. С точки зрения фармакологии, заслуживают внимания три стратегии. Для подавления аппетита эффективен топирамат в дозе 50–100 мг/сут. В компании Eli Lilly обнаружено, что H_2 -антагонист фамотидин в дозе 600 мг/сут. в некоторой степени предотвращает прибавку массы тела. Согласно данным, полученным на животных, амантадин также способствует появлению избытка массы тела, связанного с приемом оланзапина. Опубликовано одно клиническое наблюдение коррекции связанной с атипичными антипсихотиками прибавки массы тела с помощью метформина (Morrison J.A. et al., 2002). Применение метформина – интересный подход, поскольку этот препарат может корректировать инсулинорезистентность, вызванную антипсихотиками. Мы применяли метформин в дозах 500 мг 2 или 3 раза в день с переменным успехом в контексте снижения массы тела и предотвращения ее прибавки. Клинические данные по эффективности такого подхода ограничены.

Оланзапин оказывает сильный седативный эффект у многих пациентов, поэтому его следует по возможности принимать на ночь. При дозах 1 мг/сут. 40% пациентов жалуются на сонливость днем. Прием оланзапина на пустой желудок за 1 ч до сна может усилить ночную седацию и уменьшить дневную. Также для уменьшения дневной сонливости может использоваться модафинил в дозе 100–200 мг утром.

Не зафиксировано ни одного случая развития агранулоцитоза при терапии оланзапином, поэтому нет необходимости в общем анализе крови. Тем не менее у животных на фоне оланзапина наблюдалась обратимая нейтропения и гемолитическая анемия. Приблизительно у 2% пациентов наблюдается значительное повышение печеночных трансаминаз (более чем в 3 раза), а минимальное повышение печеночных ферментов выявляется у 5% пациентов и более. Нам неизвестны случаи тяжелых нарушений функции печени, связанных с оланзапином, и мониторинг печеночных ферментов не показан.

Оланзапин, по-видимому, достаточно безопасен при передозировке. При однократном приеме месячной дозы (300 мг) отмечалась только заторможенность и смазанность речи. Поскольку передозировка часто включает

несколько веществ, в том числе и алкоголь, возможно синергическое угнетение ЦНС, что может привести к более тяжелым последствиям, однако о подобных случаях не сообщалось.

Обычно оланзапин назначают в дозе 2,5–5 мг/сут. с последующим ее повышением до 10 мг/сут. в течение первой недели. Некоторые пациенты жалуются на сонливость и запоры даже при дозе 5 мг/сут. Пациентам нелегко разламывать таблетки, и производитель считает, что при этом разрушается пленка, защищающая активный препарат от окисления при контакте с внешней средой. В результате, если разломленная таблетка лежит на воздухе несколько часов, она теряет активность. В настоящее время препарат выпускается в дозировках 2,5; 5; 7,5; 10; 15 и 20 мг. Некоторым пациентам требуется максимальная доза 20 мг/сут., однако нам известны случаи успешного применения оланзапина в дозах 30–40 мг/сут. J. Lieberman наблюдал ряд пациентов с резистентными состояниями, у которых эффект наблюдался только при повышении дозы до 60–80 мг/сут. К сожалению, стоимость препарата такова, что при дозе более 20 мг/сут. он становится неприемлемо дорогостоящим. Для лечения острых состояний выпускается форма для внутримышечного введения в дозе 2,5–10 мг/сут. Кроме того, разрабатывается депо-форма оланзапина.

Кветиапин

Кветиапин (Сероквел) был выпущен в США в 1998 г. В настоящее время это наиболее часто назначаемый атипичный антипсихотик в стране. Подобно клоzapину, он обладает слабым аффинитетом к D₁- и D₂-рецепторам (Seeman P., Tallerico T., 1999). Клоzapин, оланзапин и кветиапин оказывают более выраженное влияние на мезолимбическую дофаминовую активность, чем на nigrostriарный путь, благодаря чему они редко вызывают ЭПС. Как и другие атипичные антипсихотики, кветиапин обладает высоким аффинитетом к 5-HT₂-рецепторам. Кветиапин, по-видимому, не обладает выраженными антихолинергическими или антигистаминными свойствами, однако в определенной степени блокирует α-адренорецепторы. Потенциальный недостаток кветиапина – очень короткий период полужизни (среднее время полужизни – приблизительно 2–3 ч), поэтому кветиапин необходимо принимать не реже чем 2 раза в сутки. При хронических психозах такой режим приема далек от идеального, и это может стать причиной снижения комплаентности. К счастью, разрабатывается форма замедленного высвобождения.

Кветиапин изучали на больших группах больных шизофренией и сравнивали с плацебо, хлорпромазином и галоперидолом. В целом кветиапин был значительно эффективнее плацебо и не менее эффективен, чем препараты сравнения, в воздействии на позитивные симптомы (Gray R., 1998). Через несколько недель лечения кветиапин редуцировал негативные симптомы. Несмотря на то что кветиапин является эффективным антипсихотиком с хорошей переносимостью, его не исследовали и не продвигали на рынке столь же активно, как рисперидон и оланзапин. Поэтому его назначали значительно

реже, чем указанные антипсихотики; однако в последнее время частота его применения резко возросла.

Как и другие атипичные антипсихотики, кветиапин эффективен при острых маниакальных состояниях и был одобрен в 2004 г. для применения по этому показанию (Ghaemi S.N., Katzow J.J., 1999). Добавление кветиапина к нормотимикам, например литию, повышает эффективность терапии БАР в сравнении с монотерапией литием (Sachs G. et al., 2004). Получены данные о том, что кветиапин в дозах 300–600 мг/сут. эффективно купирует тревожную симптоматику при депрессии в рамках БАР (Gao K. et al., 2006). Кветиапин также проявляет выраженные антидепрессивные свойства при биполярной депрессии. Кветиапин стал первым атипичным антипсихотиком, одобренным FDA для монотерапии депрессии. Наряду с Симбиаксом, это единственное одобренное средство для лечения депрессии в рамках БАР. Помимо этого, согласно ранним работам, кветиапин может эффективно использоваться в поддерживающей терапии БАР. В настоящее время исследуется применение кветиапина в качестве дополнительного препарата и даже средства для монотерапии при лечении рекуррентной депрессии.

В исследованиях кветиапина при детском аутизме установлена плохая переносимость и слабая эффективность препарата. Рисперидон, который является единственным антипсихотиком, одобренным по этому показанию, по-видимому, более приемлем для этих целей. Продолжаются исследования по применению кветиапина при психотической депрессии и импульсивной агрессии. По крайней мере в одном исследовании подтверждена эффективность кветиапина в отношении некоторых дисфункциональных категорий пограничного личностного расстройства (Hilger E. et al., 2003).

Наиболее частые побочные эффекты кветиапина в сравнении с плацебо – сонливость и головокружение. Кветиапин может вызывать ортостатическую гипотензию приблизительно у 7% пациентов, и в 1% случаев быстрого наращивания дозы возможны обмороки. По этой причине в амбулаторных условиях мы начинаем терапию с 50–100 мг/сут., затем повышаем дозу на 100 мг/сут. для достижения терапевтической дозы 400–800 мг/сут. к концу 2-й недели лечения. В стационаре мы начинаем с дозы 100 мг и быстрее повышаем дозу, на 100–200 мг/сут., достигая целевой дозы 400–800 мг/сут. к 6-му дню лечения при шизофрении и БАР. При более быстром титровании целесообразно ежедневно контролировать ортостатическую гипотензию.

В 6-недельном исследовании приблизительно 18% пациентов испытывали сонливость, однако, по нашему опыту, при использовании доз свыше 400 мг/сут. приблизительно 50% пациентов жалуются на сонливость. Поскольку большинству пациентов с шизофренией требуется суточная доза выше 300 мг, часто развивается сонливость. Мы стараемся сместить большую часть дозы на вечер, поэтому суточная доза 400 мг делится на 100 мг утром и 300 мг вечером. Это позволяет решить проблему в большинстве случаев и не снижает эффективности препарата (модафинил в дозе 100–200 мг/сут. также может уменьшить дневную сонливость). При депрессии в рамках БАР целевая доза кветиапина составляет 300 мг/сут. Доза 600 мг/сут. так же

эффективна, как 300 мг/сут., однако она хуже переносилась и не вызывала более выраженного эффекта (Thase M.E. et al., 2006).

Прибавка массы тела, связанная с кветиапином, менее выражена, чем при использовании оланзапина и клозапина, однако более, чем на фоне ziprasидона и рисперидона. В исследованиях продолжительностью 3 и 6 нед. приблизительно у четверти пациентов наблюдается повышение массы тела более чем на 7%, однако при более высоких дозах прибавка массы тела может быть более значительной. Как и в случае терапии другими атипичными антипсихотиками, применение кветиапина требует наблюдения и контроля потребления пищи для предотвращения прибавки массы тела.

Риск катаракты на фоне лечения кветиапином, возможно, преувеличен. Несмотря на то что у собак зафиксировано развитие катаракты при длительном приеме кветиапина, в постмаркетинговых исследованиях повышения частоты катаракты у человека не обнаружено. Редко наблюдаются случаи катаракты, связанные с некоторыми типичными и атипичными антипсихотиками. Производители рекомендуют осмотр окулиста каждые 6 месяцев, однако немногие врачи следуют этой рекомендации, и, по нашему опыту, этого не требуется.

У небольшой доли пациентов на фоне кветиапина также наблюдалось транзиторное и бессимптомное повышение уровней печеночных ферментов. Случаев гематологических нарушений не зафиксировано. Часто наблюдается обратимая синусовая тахикардия.

Кветиапин редко вызывает ЭПС. Как и в отношении оланзапина, опубликованы лишь единичные сообщения о поздней дискинезии, хотя по мере распространения длительного применения кветиапина таких сообщений, видимо, будет больше. Хотя мы не располагаем точными данными о частоте поздней дискинезии, связанной с кветиапином, маловероятно, что этот показатель превышает минимальную частоту поздней дискинезии при терапии оланзапином (0,5–1% в год).

Риск тяжелых осложнений при передозировке кветиапина низок. Известны смертельные случаи при передозировке до 10 г.

В настоящее время разрабатывается форма кветиапина с замедленным высвобождением.

Зипрасидон

В 2000 г. в США был выпущен другой атипичный антипсихотик – зипрасидон (Геодон). Зипрасидон достаточно широко применяется в Швеции, где он был выпущен в 1998 г. Зипрасидон обладает особым профилем основных и побочных эффектов, которые обеспечивают ему определенную нишу в переполненном атипичными антипсихотиками рынке США.

Зипрасидон, как и другие атипичные антипсихотики, обладает сложными фармакологическими свойствами. Это агонист 5-HT_{1A}-рецепторов и антагонист 5-HT_{1D}- и 5-HT_{2C}-рецепторов. Показано, что зипрасидон увеличивает высвобождение дофамина в дорсолатеральной префронтальной коре

и блокирует обратный захват норадреналина и серотонина (Markowitz J.S. et al., 1999). Благодаря этим свойствам зипрасидон должен быть хорошим антидепрессантом и анксиолитиком, а также эффективным антипсихотиком. Препарат проявляет относительно слабое сродство к мускариновым и α-адренорецепторам.

В исследованиях шизофрении и шизоаффективного расстройства зипрасидон не уступал по эффективности галоперидолу в дозе 15 мг по степени редукции позитивных симптомов по Краткой шкале психиатрической оценки (Brief Psychiatric Rating Scale) и Шкале позитивного и негативного синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale) (Goff D.C. et al., 1998). В то же время зипрасидон превосходил галоперидол по эффективности влияния на негативные симптомы и депрессию. С другой стороны, в исследовании CATIE не обнаружено преимуществ зипрасидона в эффективности в сравнении со среднеспотенциальным антипсихотиком перфеназином (Lieberman J.A. et al., 2005; Stroup T.S. et al., 2006). Как и ожидалось, зипрасидон значительно уменьшает депрессивные симптомы по шкале депрессии Монتماгера–Асберга (Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale – MADRS) при шизофрении и шизоаффективном расстройстве. Согласно описанию фармакологических свойств зипрасидона, он должен обладать антидепрессивным и анксиолитическим эффектами при непсихотических состояниях.

Зипрасидон – эффективный антиманиакальный препарат, одобренный FDA для применения по этому показанию. В двух двойных слепых исследованиях показана эффективность зипрасидона в дозах 80–160 мг при мании (Keck P.E. et al., 2003b). Первые признаки превосходства зипрасидона над плацебо по эффективности появляются рано (в течение первых 3 дней терапии). В предварительных исследованиях также показано, что зипрасидон может быть эффективен при депрессии в рамках БАР. Зипрасидон для внутримышечного введения быстро купирует агитацию при психозе, в том числе мании при БАР. Эффективность зипрасидона в качестве средства усиления терапии рекуррентной депрессии подтверждена не во всех предварительных исследованиях.

Зипрасидон хорошо переносится. Примечательно, что зипрасидон – единственный атипичный антипсихотик, который не повышает массу тела (Allison D.B. et al., 1999). Одно это свойство должно было сделать зипрасидон очень популярным, поскольку клозапин и оланзапин неблагоприятны в этом отношении. Как и другие атипичные антипсихотики, зипрасидон редко вызывает ЭПС. В этом отношении он сопоставим с оланзапином и, возможно, превалирует над рисперидоном, однако сравнительных исследований не проводилось.

Наиболее распространенные побочные эффекты зипрасидона в клинических исследованиях – заторможенность, диспепсия, головокружение, запор и тошнота. Зипрасидон снижает массу тела и уровень триглицеридов (Simpson G.M. et al., 2004). Наблюдается дозозависимое повышение α-адреноблокирующих свойств, что может вызывать головокружение и ортостатическую гипотензию. Такие α-адренергические эффекты (блокада рецепторов) наблюдаются значительно реже в сравнении с клозапином и,