

ЛЕЧЕНИЕ ШИЗОФРЕНИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЗЕНАПИНА*

Л. Кортезе¹, Р. А. Брессан², Д. Дж. Касл³, С. Н. Мосолов⁴

¹Медицинский факультет Винзорского регионального госпиталя
Университета Западного Онтарิโอ (Канада),

²Департамент психиатрии Федерального Университета Сан Пауло (Бразилия),

³Госпиталь Сан-Винсента (Мельбурн, Австралия),

⁴Университет Мельбурна (Австралия),

⁴Московский научно-исследовательский институт психиатрии (Россия)

Во введении авторы дают определение шизофрении как заболевания головного мозга, характеризующегося нарушениями психического функционирования и поведения [8, 23, 47]. Отмечается, что обычно оно дебютирует в конце второго–третьем десятилетии жизни и проявляется довольно гетерогенным набором клинических расстройств [23] в виде позитивной (бред, галлюцинации, дезорганизация мышления), негативной симптоматики (снижение мотивации и эмоциональной витальности) и когнитивных нарушений (нарушение внимания, исполнительского функционирования и рабочей памяти) [23]. Во многих случаях имеет место аффективная симптоматика, особенно депрессия или тревога, приводящие к неблагоприятным последствиям [5, 13]. В частности, развивающаяся у больных шизофренией депрессия, сопровождающаяся чувством безнадежности, может способствовать совершению суицидальных попыток [10]. По приводящимся данным, болезненность шизофренией в течение жизни составляет 0,5% [4] и примерно в 2/3 случаев отмечается флуктуирующая и персистирующая симптоматика, несмотря на проведение адекватной терапии [2].

Переходя к проблеме лечения больных шизофренией, авторы отмечают необходимость как относительно коротких курсов, направленных на купирование обострений заболевания, так и длительной терапии, целью которой является «контроль симптомов», уменьшение риска и последствий повторных обострений, а также улучшение социального

функционирования и качества жизни пациентов [2]. Изначально фармакологическое лечение больных шизофренией было направлено на купирование продуктивной симптоматики, а в основе механизма действия используемых препаратов лежал антагонизм к постсинаптическим D2-рецепторам [23]. Однако с появлением антипсихотиков второго поколения, рецепторный профиль которых включает и другие нейротрансмиттеры (серотонин, норадреналин, ацетилхолин, гистамин и глутамат) и нейропептиды [23], расширилось потенциальное терапевтическое действие препаратов: кроме влияния на позитивную симптоматику, обсуждается эффективность в отношении негативных расстройств, когнитивных нарушений и расстройств настроения [46].

Указывается, что негативная симптоматика, в значительной степени ухудшающая функционирование больных [30], может наблюдаться уже на начальных этапах течения шизофрении и персистирует в дальнейшем [27]. До 50% больных шизофренией обнаруживают депрессивные расстройства [10, 13, 38], которые нередко развиваются вслед за психотическим эпизодом, но не ограничиваются этим периодом [7].

Авторы указывают, что, несмотря на то, что действие всех антипсихотиков адресуется различной психопатологической симптоматике, они могут отличаться по влиянию на отдельные проявления заболевания [26, 29]. Кроме того, хотя атипичные антипсихотики реже вызывают экстрапирамидную симптоматику, чем традиционные нейролептики [28], некоторые из них обуславливают развитие метаболических осложнений и гиперпролактинемии, имеющих крайне негативное влияние на сексуальную функцию и соматическое здоровье [11, 17, 18, 34], что может приводить к несоблюдению предписанного режима терапии [21]. В целом, подчеркивается, что необходимо создание новых препаратов, обладающих

*Расширенный реферат статьи Cortese L., Bressan R.A., Castle D.J., Mosolov S.N. Management of schizophrenia: clinical experience with aripiprazole // J. Psychopharmacol. DOI: 10.1177/1359786813482533 published online 27 March 2013.

более широким спектром эффективности и благоприятным профилем побочных эффектов.

Азенапин является первым тетрациклическим атипичным антипсихотиком, зарегистрированным во многих странах мира для купирующей и поддерживающей терапии шизофрении и маниакальных или смешанных состояний при биполярном расстройстве. Как и другие антипсихотики, азенапин блокирует активность D_2 -рецепторов, но обнаруживает большую потентность в отношении серотониновых рецепторов (особенно $5HT_{2A}$, но не исключая и другие – $5HT_{1A}$ and $5HT_7$), а также влияет как антагонист на α_2 -норадренергические рецепторы [43]. При этом считается, что допаминергические и норадренергические рецепторы вовлечены в контроль позитивной, негативной и когнитивной симптоматики, а серотониновые – негативных, депрессивных и когнитивных расстройств, а также тревоги [16, 24, 32, 43, 44]. Кроме того, азенапин обнаруживает умеренную аффинность к гистаминовым рецепторам и низкую – к мускариновым (низкая вероятность антихолинергических побочных эффектов) [43]. Исходя из рецепторного профиля азенапина, считается, что он лишь минимально влияет на уровень пролактина [20, 35, 42].

Эффективность и безопасность азенапина установлена в ряде клинических исследований: как в случаях купирующей терапии [20, 35], так и при длительном поддерживающем лечении шизофрении [19, 41, 42]. Однако, как отмечают авторы, подобные «регуляторные» исследования имеют определенные ограничения, поскольку проводятся на материале строго регламентированной популяции больных, отличающейся от контингента, с которым приходится иметь дело в реальной клинической практике, без индивидуализированного подхода. Таким образом, клиницисты нуждаются в дополнительной прикладной информации о применении антипсихотиков в своей повседневной работе.

Цель данной статьи – поделиться клиническим опытом по использованию азенапина для лечения больных шизофренией и предложить практические рекомендации по его применению в повседневной клинической практике, включая состояния, при которых препарат может быть особенно полезен.

Клиническое наблюдение 1.

Больная С., 60 лет. Не замужем. В настоящее время не работает, ранее в течение 28 лет работала стюардессой. Проживает с престарелыми родителями.

Наследственность психопатологически не отягощена. Шизофрения была диагностирована в возрасте 45 лет. С этого времени неоднократно госпитализировалась в психиатрическую больницу по поводу параноидной симптоматики и «голосов». Время от времени нарушала режим приема лекарств. Ранее получала кветиапин в дозе 600 мг в день (отмечалась гиперседация и прибавка в весе), амисульприд

(800 мг в день) с недостаточной эффективностью, что привело к обострению симптоматики, и рисперидон (6 мг в день), который был частично эффективен, но способствовал прибавке в весе. В течение последних перед осмотром двух месяцев отмечалась позитивная симптоматика в виде идей отношения, слуховых и зрительных галлюцинаций, а также негативная симптоматика (уплощенный аффект, снижение мотивации). Получала оланзапин 20 мг/день (при этом имела место гиперседация и прибавка в весе), а также амисульприд в дозе 300 мг/день.

Азенапин первоначально был назначен в дозе 10 мг/день с последующим увеличением дозы в течение двух недель до 20 мг/день. Доза оланзапина постепенно снижалась, и он был отменен в течение трех недель. Азенапин оказался эффективным в отношении уменьшения идеаторных нарушений и расстройств восприятия. У больной упорядочилось мышление, исчезла сонливость, она стала более концентрированной с улучшением включенности в повседневную деятельность. Стала посещать спортивный зал.

После 4 недель терапии состояние стабилизировалось. Больная стала более позитивной и активной. Мотивирована посещать спортивный зал, пытается сбросить вес, записалась в группу по снижению веса. Азенапин хорошо переносится, побочных эффектов терапии не отмечено. Пациентка продолжает получать азенапин в дозе 20 мг/день и амисульприд – 200 мг/день. Состояние остается стабильным на протяжении 6 месяцев. Лечится в амбулаторных условиях.

Клиническое наблюдение 2.

Больная Ф., 30 лет. Не замужем, в настоящее время не работает и проживает с матерью. Отмечается избыточный вес, другой соматической патологии не выявлено.

Заболела в возрасте 18 лет, когда впервые была диагностирована шизофрения. Симптоматика характеризуется слуховыми галлюцинациями. Предшествующая терапия включала оланзапин в дозе 20 мг в день и амисульприд – 800 мг в день, на фоне чего отмечалась прибавка в весе при недостаточной терапевтической эффективности: больная продолжала ежедневно слышать «голоса». Назначенный в дальнейшем кветиапин (600 мг/день) оказался более эффективным, но пациентка продолжала набирать вес (суммарно прибавка в весе с учетом предшествующего лечения составляла 30 кг), а галлюцинации все же время от времени возникали.

Азенапин первоначально был назначен в дозе 5 мг на ночь при одновременном снижении кветиапина до 400 мг/день. Через 2 недели доза азенапина была увеличена до 10 мг на ночь, а кветиапина снижена до 200 мг в день. В дальнейшем, через 4 месяца, кветиапин был полностью отменен.

Переход на азенапин оказался успешным: отмечалось смягчение слуховых галлюцинаций при хоро-

шей переносимости лечения с отсутствием нежелательных явлений терапии. На протяжении 9 месяцев пациентка похудела на 20 кг, и вес продолжал снижаться, так что к моменту данного обследования снижение веса составило 41 кг. Больная стала более позитивной, чем когда-либо на протяжении последних 10 лет. Она перестала курить и алкоголизироваться, ее голова прояснилась, и она выглядела более счастливой, оптимистичной, мотивированной и окрыленной по поводу снижения веса. Слуховые галлюцинации почти исчезли, возникая лишь изредка.

Как ясно из клинических исследований, купирующая терапия азенапином была эффективна как в отношении позитивной, так и негативной симптоматики (по сравнению с плацебо, значимое улучшение выявлялось уже на 3 неделе терапии) [20, 35]. Два исследования были специально посвящены изучению *динамики негативной симптоматики при лечении азенапином* [9, 36]. С целью избежать влияния на результаты вторичной негативной симптоматики, из них исключались больные, имевшие клинически значимые экстрапирамидные расстройства и депрессивные проявления. Оценка осуществлялась по шкале определения негативных симптомов (the Negative Symptom Assessment (NSA) scale) [1, 3]. Из полученных результатов очевидно влияние азенапина на негативную симптоматику, сохраняющееся в течение 1 года, что положительно сказывалось на качестве жизни больных [9]. Анализ пула больных из этих исследований продемонстрировал положительное влияние азенапина на негативную симптоматику, которое было статистически значимо более выражено по сравнению с оланзапином через 52 недели лечения [36].

Как иллюстрация эффективности азенапина у больных с персистирующей негативной симптоматикой приводится клиническое наблюдение 3.

Клиническое наблюдение 3.

Больная Х., 60 лет. Замужем, имеет 2 дочерей и мужа, который эмоционально близок и оказывает больной поддержку. Одна из дочерей больна шизофренией; другая – психически здорова, работает в психиатрической службе в качестве кризисного социального работника. Пациентка ранее работала на фабрике, пока вследствие заболевания не перестала справляться с обязанностями.

У пациентки имеется большое количество соматических заболеваний: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, гиперлипидемия, двухсторонние язвы на ногах, хронические боли в спине и в плечевом поясе.

Больна шизофренией в течение 35 лет. На протяжении этого времени неоднократно госпитализировалась в острые отделения и учреждения третичной помощи. Была гневлива, высказывала угрозы, отказывалась взаимодействовать, отмечались слу-

ховые галлюцинации, параноидная симптоматика (муж убивает ее и ее детей) и бредовые идеи величия (она владеет многочисленными компаниями стоимостью в миллиарды и триллионы долларов). Была аффективно лабильна (гневлива, возбуждена), отмечалась негативная симптоматика в виде социальной изоляции, снижения мотивации, ангедонии при отсутствии критики к переживаниям. Отмечалась резистентность к проводимой терапии, а также нарушение режима лечения. Ранее предпринимались многочисленные малоэффективные попытки назначения различных препаратов (галоперидол, рисперидон, оланзапин, кветиапин, локсапин, палиперидон, трифлуоперазин, хлорпромазин, карбамазепин) адекватной длительности в средних или выше средних дозах. При этом имели место побочные эффекты, включая прибавку веса, экстрапирамидную симптоматику, нейролептическую дисфорию, а пациентка зачастую нарушала режим лечения, вследствие недостаточной критичности.

К моменту назначения азенапина пациентка получала палиперидон в дозе 12 мг в день, без достаточного терапевтического эффекта, что и обуславливало решение о смене препарата; кроме того, выбор азенапина определялся данными о минимальном влиянии препарата на метаболические показатели. Препарат был сразу назначен в дозе 20 мг в день, разделенной на 2 приема (утром и вечером). При этом палиперидон снижался постепенно в течение 1 месяца, когда был полностью отменен при сохранении дозы азенапина на уровне 20 мг в сутки.

Через 2 недели бред и галлюцинации были купированы, а через 3 недели пациентка отметила, что чувствует себя «на самом деле хорошо». Выходные, проведенные дома, прошли хорошо, и родственники подтвердили, что лечение пациентки успешно («это лекарство удивительно подходит для моей матери ... мне кажется, если бы у нас оно было раньше, мы могли бы избежать этих многих лет ужасных трудностей для нее и нашей семьи»). Со слов родственников, у пациентки появилась критика в отношении ее заболевания.

Лечение азенапином хорошо переносилось, без развития каких-либо побочных эффектов. После 9 месяцев пребывания в больнице пациентка была выписана под наблюдение бригады интенсивного лечения в сообществе, оставаясь на азенапине в течение 5 месяцев. Выраженность негативной симптоматики также уменьшилась; у нее восстановились хорошие отношения с мужем, она стала готовить, заниматься домашней работой и стала более социально активной.

Post hoc анализ данных исследования купирующей терапии азенапином показал, что он значительно превосходил плацебо в отношении уменьшения выраженности *депрессивной симптоматики у больных с обострением шизофрении* [22]. Азенапин, в отличие от галоперидола, позволял достичь

значимой редукции по шкале депрессии Калгари (Calgary Depression Scale for Schizophrenia; CDSS) при сравнении с плацебо. В качестве иллюстрации данной особенности действия азенапина приводится клиническое наблюдение 4.

Клиническое наблюдение 4.

Пациентка Г., 33 лет. Страдает шизофренией с резистентностью к терапии. Клиническая картина заболевания характеризуется эпизодами параноидного бреда (считает, что ее семья находится в опасности), идеями отношения (касающимися людей на улице и выступающими по телевизору), угрожающими слуховыми галлюцинациями и персистирующей негативной симптоматикой, включающей апатию, ангедонию и социальную изоляцию.

Впервые депрессивная симптоматика отмечалась у пациентки в возрасте 22 лет, а с 24 лет была диагностирована шизофрения. Она жила с родителями и училась в колледже, однако первый курс (из двух положенных) она смогла закончить лишь в течение 3 лет, поскольку вынуждена была прерывать обучение еще до очередного обострения в связи с персистированием негативной симптоматики. За исключением депрессии никаких коморбидных расстройств у нее выявлено не было, так же, как наличия отягощенного анамнеза по психическим заболеваниям (за исключением возможной шизофрении у тетки матери).

Ранее пациентка получала стандартные дозы рисперидона, оланзапина, галоперидола и трифлуоперазина. Проводимая терапия давала определенный эффект в отношении позитивной симптоматики, однако без улучшения негативной, и пациентка нуждалась в повторных госпитализациях. Кроме того, у нее отмечалась плохая переносимость предшествующего лечения, в том числе имела место прибавка в весе и сонливость на оланзапине. Пять лет назад пациентке начато лечение клозапином в дозе 200 мг в сутки, которое оказалось очень эффективным в отношении позитивной симптоматики, что позволило ей вернуться к обучению, однако негативные симптомы сохранялись. Во время поездки ее семьи за границу ее уговорили отменить лечение, и развилось очередное обострение. После возвращения домой лечение клозапином было возобновлено, и доза препарата была увеличена до 450 мг в сутки. Однако это не привело к купированию симптоматики и, кроме того, возникли проблемы переносимости терапии (появились сонливость, слюнотечение, чувство пустоты в голове и задержка мочи). К клозапину был добавлен арипипразол (до 30 мг в сутки), но без какого-либо эффекта.

Во время настоящего обострения пациентка поступила в госпиталь с депрессией, усилением галлюцинаций и бреда. Был назначен азенапин в дозе 10 мг в сутки с увеличением ее через 2 недели до 20 мг в сутки. Одновременно, дозы клозапина и

арипипразола постепенно снижались, и к моменту повышения азенапина до 20 мг/день эти препараты были полностью отменены. Через 3 недели после назначения азенапина бред и галлюцинации отсутствовали, пациентка провела выходные дома и чувствовала себя хорошо (что подтверждалось и членами семьи). Улучшение касалось также негативной и депрессивной симптоматики, и пациентка была выписана домой в хорошем настроении. Азенапин хорошо переносился, и каких-либо побочных эффектов не отмечалось. Больная продолжала принимать азенапин в дозе 20 мг в сутки в течение последующих 2 месяцев в сочетании с поддерживающей психотерапией как составляющей части индивидуального ведения случая. Она проживала вместе с родителями и собиралась продолжить учебу. Со слов родителей, они «обрели свою дочь вновь». Лечение азенапином больная планирует продолжить.

Являясь антагонистом 5HT_{2A}-рецепторов и α₂-норадренергических рецепторов, азенапин может также оказывать **влияние на когнитивный дефицит** [31, 33, 37, 43]. Эта возможность была изучена в одном из исследований [15, 35], по результатам которого показано, что применение азенапина способствовало улучшению вербального научения, памяти и скорости обработки информации, то есть показателей, связанных с функциональным исходом. Величина эффекта большинства показателей по сравнению с плацебо была выше в группе азенапина, чем у пациентов, получавших рисперидон.

Азенапин, в целом, хорошо переносится как при купирующей, так и при поддерживающей терапии шизофрении [20, 35, 41, 42]. В исследованиях, посвященных терапии азенапином обострений заболевания, к **побочным эффектам**, наблюдаемым у 5 и более процентов больных с частотой, как минимум, двукратно превосходящей отмечаемую при использовании плацебо, относились акатизия, гипостезия ротовой полости, сонливость и рвота [20, 35]. Азенапин лишь в минимальной степени влиял на метаболические показатели, вес и уровень пролактина [20, 35].

Переносимость и безопасность длительного (до двух лет) применения азенапина сопоставлялись с соответствующими параметрами при лечении оланзапином [41, 42]. В течение первого года терапии азенапином наиболее часто встречались прибавка в весе (12%), сонливость (9%), желудочно-кишечная симптоматика (9%), седация (8%), акатизия (8%) и бессонница (7%). При этом прибавка в весе встречалась реже, чем в группе оланзапина (12% vs 29%), а ее среднее значение составляло 0,9 кг и 4,2 кг соответственно. Уровень пролактина снижался от повышенного исходно при включении в исследование в обеих группах, и не выявлялось заметных изменений или межгрупповых различий в уровне общего холестерина или глюкозы, хотя триглицериды значительно увеличивались при применении оланза-

пина и несколько снижались в случаях использования азенапина. В дальнейшем частота побочных эффектов снижалась в обеих группах. Благоприятный профиль побочных эффектов при терапии азенапином иллюстрирует клиническое наблюдение 2.

Рекомендуемая стартовая **доза азенапина** для купирующей терапии шизофрении составляет 10 мг, разделенные на 2 приема (утром и вечером) [40]. В дальнейшем, по клиническим показаниям доза может быть увеличена до 20 мг в сутки. Для поддерживающего лечения рекомендуется начинать лечение с 10 мг в день с возможностью последующего увеличения через 1 неделю до 20 мг в день.

Азенапин назначается в виде сублингвальных таблеток, рассасывающихся за несколько секунд и быстро всасывающихся с пиком концентрации в плазме через 30–90 минут [40]. Пациенты не должны пить или есть в течение 10 минут после приема лекарства, поскольку это снижает биодоступность [45]. Они также должны быть предупреждены о возможном непродолжительном онемении языка и появлении в первый момент после приема азенапина горького вкуса. Имеющийся первоначальный опыт назначения азенапина говорит о приемлемости сублингвального приема препарата для большинства больных.

Азенапин имеет лишь несколько клинически существенных лекарственных взаимодействий: поскольку в метаболизме препарата принимают участие цитохромы P450 (преимущественно CYP1A2), он может взаимодействовать с другими лекарственными средствами, в метаболизме которых задействованы эти изоэнзимы, например, с флувоксамином, а также пароксетином (задействован CYP2D6) [45].

Седация является побочным эффектом, осложняющим лечение многими антипсихотическими препаратами (см. клинические наблюдения 1 и 4), и

тяжело переносящимся больными, особенно в случаях длительного применения, что может способствовать нарушению предписанного режима лечения [21]. При назначении азенапина, как правило, наблюдается лишь непродолжительный седативный эффект, который может оказаться полезным для восстановления сна.

Как показано в анализе пула больных из двух клинических исследований, пациенты могут быть достаточно безопасно переведены с других антипсихотиков на азенапин как при постепенном, так и быстром переходе на новое лечение [12]. При этом указывается, что при выборе терапевтической тактики акцент должен делаться не только на купировании позитивной симптоматики, но и приниматься в расчет широкий спектр клинических проявлений заболевания и связанных с ними аспектов (негативная симптоматика, депрессивные расстройства, соматическое состояние больных, их социальное функционирование, качество жизни и предпочтения), а также побочные эффекты и осложнения терапии. То есть лечение должно быть максимально индивидуализировано.

Суммируя представленные данные, авторы статьи указывают, что азенапин является эффективным и хорошо переносимым препаратом для лечения больных шизофренией. Его действие касается не только позитивных расстройств (при купирующей и поддерживающей терапии), но и негативной, а также депрессивной симптоматики. Он может использоваться у пациентов с высоким риском метаболических осложнений и избыточным весом, обусловленным приемом других антипсихотиков. В целом, авторы делают вывод о существенных терапевтических преимуществах азенапина при лечении больных шизофренией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alphs L., Panagides J., Lancaster S. Asenapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: clinical trial design and rationale // *Psychopharmacol. Bull.* 2007. Vol. 40. P. 41–53.
2. American Psychiatric Association (APA) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Press. 1994.
3. Axelrod B.N., Goldman R.S., Alphs L.D. Validation of the 16-item Negative Symptom Assessment // *J. Psychiatr. Res.* 1993. Vol. 27. P. 253–258.
4. Bressan R.A. Depression in schizophrenia // *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2000. Vol. 22. P. S27–S30.
5. Bressan R.A., Costa D.C., Jones H.M. et al. Typical antipsychotic drugs D(2) receptor occupancy and depressive symptoms in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2002. Vol. 56. P. 31–36.
6. Bressan R.A., Chaves A.C., Pilowsky L.S. et al. Depressive episodes in stable schizophrenia: critical evaluation of the DSM-IV and ICD-10 diagnostic criteria // *Psychiatr. Res.* 2003. Vol. 117. P. 47–56.
7. Bhugra D. The global prevalence of schizophrenia // *PLoS Med.* 2005. Vol. 2. P. e151.
8. Buchanan R.W. Persistent negative symptoms in schizophrenia: An overview // *Schizophr. Bull.* 2007. P. 33. P. 1013–1022.
9. Buchanan R.W., Panagides J., Zhao J. et al. Asenapine versus olanzapine in people with persistent negative symptoms of schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2012. Vol. 32. P. 36–45.
10. Buckley P.F., Miller B.J., Lehrer D.S. et al. Psychiatric comorbidities and schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2009. Vol. 35. P. 383–402.
11. Casey D.E., Haupt D.W., Newcomer J.W. et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychiatr.* 2004. Vol. 65. P. S4–S18.
12. Cazorla P., Mackle M., Zhao J. et al. Safety and tolerability of switching to asenapine from other antipsychotic agents: pooled results from two randomized multicenter trials in stable patients with persistent negative symptoms in schizophrenia // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2012. Vol. 8. P. 247–257.
13. Conley R.R. The burden of depressive symptoms in people with schizophrenia // *Psychiatr. Clin. North Am.* 2009. Vol. 32. P. 853–861.
14. De Haan L., van Bruggen M., Lavalaye J. et al. Subjective experience and D2 receptor occupancy in patients with recent-onset schizophrenia treated with low-dose olanzapine or haloperidol: a randomized, double-blind study // *Am. J. Psychiatr.* 2003. Vol. 160. P. 303–309.
15. Fleming K., Potkin S.G., Binneman B. et al. Asenapine has cognitive function effects in acute schizophrenia: a placebo- and risperidone-controlled trial // *Biol. Psychiatr.* 2007. Vol. 61. P. 241S (abstract 778).
16. Fränberg O., Marcus M.M., Ivanov V. et al. Asenapine elevates cortical dopamine, noradrenaline and serotonin release. Evidence for activation of cortical and subcortical dopamine systems by different mechanisms // *Psychopharmacology (Berl.)* 2009. Vol. 204. P. 251–264.
17. Henderson D.C., Doraiswamy P.M. Prolactin-related and metabolic adverse effects of atypical antipsychotic agents // *J. Clin. Psychiatr.* 2008. Vol. 69. P. S32–S44.
18. Inder W.J., Castle D. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia // *Aust. N. Z. J. Psychiatr.* 2011. Vol. 45. P. 830–837.
19. Kane J.M. Addressing side effects from antipsychotic treatment in schizophrenia // *J. Clin. Psychiatr.* 2011. Vol. 72. P. e07.
20. Kane J.M., Cohen M., Zhao J. et al. Efficacy and safety of asenapine

- in a placebo- and haloperidol-controlled trial in patients with acute exacerbation of schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010. Vol. 30. P. 106–115.
21. Kane J.M., Mackle M., Snow-Adami L. et al. A randomized placebo-controlled trial of asenapine for the prevention of relapse of schizophrenia after long-term treatment // *J. Clin. Psychiatr.* 2011. Vol. 72. P. 349–355.
 22. Kane J., Jensen J.-K. The effect of asenapine on depressive symptoms in patients with acute schizophrenia: Results from post hoc analyses. Poster presented at the 3rd Biennial Schizophrenia International Research Conference, 14–18 April 2012, Florence, Italy.
 23. Lewis D.A., Lieberman J.A. Catching up on schizophrenia: Natural history and neurobiology // *Neuron.* 2000. Vol. 28. P. 325–334.
 24. Litman R.E., Su T.P., Potter W.Z. et al. Idazoxan and response to typical neuroleptics in treatment-resistant schizophrenia. Comparison with the atypical neuroleptic, clozapine // *Br. J. Psychiatr.* 1996. Vol. 168. P. 571–579.
 25. Lopez A.D., Matthews C.D., Ezzati M. et al. (eds.) *Global burden of disease and risk factors.* New York: Oxford University Press, 2006
 26. Lublin H., Eberhard J., Levander S. Current therapy issues and unmet clinical needs in the treatment of schizophrenia: a review of the new generation antipsychotics // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2005. Vol. 20. P. 183–198.
 27. Mäkinen J., Miettunen J., Isohanni M. et al. Negative symptoms in schizophrenia: a review // *Nord. J. Psychiatr.* 2008. Vol. 62. P. 334–341.
 28. Marek G., Merchant K. Developing therapeutics for schizophrenia and other psychotic disorders // *NeuroRx.* 2005. Vol. 2. P. 579–589.
 29. Möller H.J. Management of the negative symptoms of schizophrenia: new treatment options // *CNS Drugs* 2003. Vol. 17. P. 793–823.
 30. Möller H.J., Bottlender R., Wegner U. et al. Long-term course of schizophrenic, affective and schizoaffective psychosis: focus on negative symptoms and their impact on global indicators of outcome // *Acta Psychiatr. Scand.* 2000. Suppl. 407. P. 54–57.
 31. Neale A.C., Jenkins H., Amend D. et al. A 14 day, dose escalation, double blind, randomized, placebo-controlled study of SGS518 in adult patients with schizophrenia // *Neuropsychopharmacology.* 2005. Vol. 30. P. S54.
 32. Nutt D.J. Putting the 'A' in atypical: does α_2 -adrenoceptor antagonism account for the therapeutic advantage of new antipsychotics? // *J. Psychopharmacol.* 1994. Vol. 8. P. 193–195.
 33. Nutt D.J., Lallies M.D., Lione L.A. et al. Noradrenergic mechanisms in the prefrontal cortex // *J. Psychopharmacol.* 1997. Vol. 11. P. 163–168.
 34. O'Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia // *J. Psychopharmacol.* 2008. Vol. 22: P. S70–S75.
 35. Potkin S.G., Cohen M., Panagides J. Efficacy and tolerability of asenapine in acute schizophrenia: a placebo- and risperidone-controlled trial // *J. Clin. Psychiatr.* 2007. Vol. 68. P. 1492–1500.
 36. Potkin S.G., Phiri P., Zhao J. et al. A pooled analysis of the effects of asenapine on persistent negative symptoms of schizophrenia. Poster presented at the 164th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 14–18 May 2011, Honolulu, Hawaii, USA.
 37. Roth B.L., Hanizavareh S.M., Blum A.E. Serotonin receptors represent highly favorable molecular targets for cognitive enhancement in schizophrenia and other disorders // *Psychopharmacology (Berl).* 2004. Vol. 174. P. 17–24.
 38. Saarni S.I., Viertiö S., Perälä J. et al. Quality of life of people with schizophrenia, bipolar disorder and other psychotic disorders // *Br. J. Psychiatr.* 2010. Vol. 197. P. 386–394.
 39. Saha S., Chant D., Welham J. et al. A systematic review of the prevalence of schizophrenia // *PLoS Med.* 2005. Vol. 2: P. e141.
 40. Saphris® Prescribing Information (2012). Available at: US Food & Drug Administration website: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist (accessed 6 February 2013).
 41. Schoemaker J., Naber D., Vrijland P. et al. Long-term assessment of asenapine vs olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder // *Pharmacopsychiatry.* 2010. Vol. 43. P. 138–146.
 42. Schoemaker J., Stet L., Vrijland P. et al. Long-term efficacy and safety of asenapine or olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: an extension study // *Pharmacopsychiatry.* 2012. Vol. 45. P. 196–203.
 43. Shahid M., Walker G.B., Zorn S.H. et al. Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature // *J. Psychopharmacol.* 2009. Vol. 23: P. 65–73.
 44. Svensson T.H. Alpha-adrenoceptor modulation hypothesis of antipsychotic atypicality // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatr.* 2003. Vol. 27: P. 1145–1158.
 45. Sycrest® Summary of Product Characteristics (2012). Available at: European Medicines Agency website: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001177/human_med_001379.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (accessed 6 February 2013).
 46. Tandon R., Jibson M.D. Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *Psychoneuroendocrinology.* 2003. Vol. 28. P. S9–S26.
 47. Tandon R., Nasrallah H.A., Keshavan M.S. Schizophrenia, 'just the facts' 4. Clinical features and conceptualization // *Schizophr. Res.* 2009. Vol. 110. P. 1–23.

ЛЕЧЕНИЕ ШИЗОФРЕНИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЗЕНАПИНА

Л. Кортезе, Р. А. Брессан, Д. Дж. Касл, С. Н. Мосолов

Шизофрения – хроническое заболевание головного мозга, проявляющееся комплексом клинических нарушений, включающих позитивную и негативную симптоматику, когнитивную дисфункцию и расстройства настроения (в частности, депрессию и тревогу). Лечение шизофрении предусматривает назначение краткосрочных и длительных курсов антипсихотических препаратов, эффективных в отношении данной симптоматики и хорошо переносимых при их продолжительном использовании. Азенапин – первый тетрациклический атипичный антипсихотик. Его уникальный рецепторный профиль предполагает широкий спектр терапевтических эффектов. Поскольку клинические исследования осуществляются по строгим критериям отбора определенной популяции больных, требуются также доказательства эффективности и безопасности используемых препаратов в повседневной клинической

практике. Так же, как и клинические исследования, приводимые в статье клинические наблюдения демонстрируют, что азенапин является эффективным при купирующей терапии позитивной симптоматики, а также для предотвращения повторных обострений у больных шизофренией. Показана также эффективность в отношении негативной симптоматики и депрессивных расстройств, наблюдаемых у больных шизофренией. Азенапин имеет благоприятный профиль побочных эффектов с минимальным влиянием на вес и метаболические параметры. Исходя из этого, можно говорить о существенных терапевтических преимуществах азенапина при лечении больных шизофренией.

Ключевые слова: азенапин, атипичный антипсихотик, когнития, депрессивная симптоматика, негативная симптоматика, позитивная симптоматика, предотвращение обострений, шизофрения.

MANAGEMENT OF SCHIZOPHRENIA: CLINICAL EXPERIENCE WITH ASENAPINE

L. Cortese, R. A. Bressan, D. J. Castle, S. N. Mosolov

Schizophrenia is a chronic brain disorder comprising a range of clinical features, including positive and negative symptoms, cognitive dysfunction and mood symptoms (particularly depression and anxiety). The management of schizophrenia requires effective short- and long-term treatment with antipsychotic medication that is effective across these symptom domains, while being well tolerated over the long term. Asenapine is the first tetracyclic atypical antipsychotic. It has a unique receptor-binding profile and a broad range of therapeutic effects. Since clinical trials are conducted under strict conditions in tightly defined patient populations, evidence of an agent's efficacy and tolerability under 'real-world' clinical practice conditions is also

required. As in clinical trials, real-life case reports demonstrate that asenapine is effective in treating the positive symptoms of schizophrenia, both in the acute setting and for relapse prevention. It is also effective in treating negative symptoms and shows promise in the treatment of depressive symptoms associated with schizophrenia. Asenapine has a favourable tolerability profile, having a minimal impact on weight and metabolic parameters. As such, asenapine is a valuable option for the treatment of schizophrenia in adults.

Keywords: Asenapine, atypical antipsychotic, cognition, depressive symptoms, negative symptoms, positive symptoms, relapse prevention, schizophrenia

Автор для переписки:

Leonardo Cortese – Faculty of Medicine, Windsor Regional Hospital, University of Western Ontario, 1453 Prince Road, Windsor, Ontario, Canada; e-mail: Leonardo_cortese@wrh.on.ca