

РОЛЬ И МЕСТО АТИПИЧНЫХ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ)

© А.Т. Давыдов, Н.Н. Петрова, В.Г. Агишев

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Государственный университет,
Городская психиатрическая больница №3 им. И.И. Скворцова-Степанова, Санкт-Петербург

Ключевые слова

психические заболевания; психиатрическая практика;
типичные нейролептики; атипичные
антипсихотические препараты

Давыдов А.Т., Петрова Н.Н., Агишев В.Г. Роль и место атипичных антипсихотических препаратов в психиатрической практике (современное состояние проблемы) // Обз. клин. фармакол. лек. тер. — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 38–48.

В обзоре с современных позиций излагаются роль и место атипичных антипсихотических препаратов в психиатрической практике. Рассмотрены основные атипичные антипсихотические препараты с позиций их клинической эффективности. Показано, что несмотря на проблему фармакорезистентности атипичные антипсихотические препараты являются основным методом выбора в терапии психических расстройств. Библиогр. 54 назв.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Антипсихотические препараты впервые появились в психиатрической практике в 50-х гг. прошлого века, когда во Франции был синтезирован хлорпромазин, производное феноптиазина. Хлорпромазин явился моделью для разработки большого количества химически различных соединений для оказания неотложной помощи и лечения психозов [1, 3, 5–7]. Однако все препараты первого поколения (за исключением клозапина) вызывали развитие побочных экстрапирамидных симптомов благодаря выраженному антагонизму к D₂-дофаминовым рецепторам. Блокаторы D₂-дофаминовых рецепторов называются типичными антипсихотиками, в отличие от клоза-

пина и других атипичных антипсихотиков, которые в меньшей мере вызывают экстрапирамидные симптомы [2, 7–9]. Свойство классических антипсихотических препаратов вызывать при их применении экстрапирамидную симптоматику привело к появлению термина «нейролептики», так как данные средства буквально вызывали неврологические расстройства.

Более чем за 40 лет клинического применения типичные антипсихотические средства показали свою эффективность при лечении психотических расстройств, но развитие серьезных двигательных нарушений служило значительным ограничением при их использовании.

В соответствии с дофаминергической гипотезой А. Карлсона, за которую он в 2000 году был удостоен Нобелевской премии, блокада D₂-дофаминовых рецепторов является основным механизмом развития антипсихотического эффекта как классических нейролептиков, так и атипичных антипсихотиков [2, 9, 41]. Длительное применение классических антипсихотических препаратов сопровождается экстрапирамидной симптоматикой, поздней дискинезией и другими побочными осложнениями [2, 9, 50]. Кроме того, даже при краткосрочном применении типичные антипсихотические препараты часто вызывают симптомы паркинсонизма, акатизию, акинезию, а также способны сами по себе симулировать или усиливать психотические симптомы [16, 18, 19]. Несмотря на высокий антипсихотический эффект, развитие выраженных побочных эффектов при применении типичных антипсихотических препаратов послужило значительным ограничением при их использовании в современных условиях [9, 29, 31].

Психические побочные эффекты традиционных нейролептиков отмечены у 80% пациентов [20, 29, 34]. К ним относятся: «эмоциональный паркинсонизм» (эмоциональная индифферентность, ангедония); «волевой паркинсонизм» (ослабление мотиваций, снижение энергетического потенциала); «когнитивный паркинсонизм» (обеднение мышления, трудности сосредоточения внимания).

Появление в последние годы новой группы антипсихотических препаратов, обладающих меньшей способностью вызывать экстрапирамидные симптомы, так называемых атипичных антипсихотиков, открыло новый этап в лечении психических расстройств.

Первым из атипичных антипсихотиков был синтезирован клозапин — препарат, обладающий минимальной способностью вызывать экстрапирамидные расстройства и при этом доказавший свою эффективность при лечении шизофрении [4, 11, 15, 21–23, 38, 40, 42, 52]. Однако длительное время его применение было ограничено вследствие риска развития агранулоцитоза, требующего еженедельного контроля лейкоцитарной формулы. Кроме того, клозапин вызывает и другие побочные симптомы, такие как седация, увеличение массы тела и снижение порога судорожной активности. Однако эффективность клозапина у многих больных шизофренией с недостаточным терапевтическим эффектом перевешивает риск развития побочных явлений [9, 38, 39, 52].

Новые препараты — рисперидон, оланзапин, кветиапин и зипразидон показали свою эффективность при лечении шизофрении и других психозов, а также мании. Эти препараты в меньшей степени вызывают экстрапирамидные расстройства и в целом имеют более благоприятный профиль побочных симптомов по сравнению с клозапином [9, 24, 39, 43–46, 48, 53]. В частности, у них отсутствует риск развития агранулоцитоза. Вследствие этого они быстро стали препаратами выбора при лечении психотических расстройств. Меньшая способность новых антипсихотических препаратов вызывать экстрапирамидные симптомы может быть связана с различными механизмами и пока полностью не изучена [9, 39, 41].

В связи с этим современные «атипичные» нейролептики антипсихотического действия постепенно становятся стандартными средствами терапии в психиатрической практике [28, 31, 34, 40]. Оптимизация длительной поддерживающей терапии в психиатрической практике с помощью современных антипсихотиков предусматривает достижение следующих целей: достижение максимально возможного улучшения и стабилизации состояния; минимизация рисков рецидивов; безопасность терапии; терапевтический альянс; улучшение качества жизни; социальная и профессиональная реинтеграция [10, 13, 14, 17, 35]. При этом врачу важно знать и учитывать факторы, ухудшающие комплаенс. К ним относятся: сложный режим терапии, полипрагмация; побочные эффекты основной и/или сопутствующей терапии; медленное развитие терапевтического эффекта; преобладание дефицитарной симптоматики; недостаток адекватной, понятной пациенту информации; проблемы во взаимоотношениях «врач–пациент»; участие в лечении множества врачей, отсутствие «врачебного комплаенса»; разочарование в медицине; неверие в успех лечения; боязнь вреда, привыкания.

При длительном поддерживающем лечении атипичными антипсихотиками должны соблюдаться следующие принципы:

1. Постоянный мониторинг клинической картины и побочных эффектов терапии, подбор оптимальной дозы препарата, приоритет монотерапии;
2. Учет дозозависимых влияний препарата как на результат, так и на безопасность терапии;
3. Реабилитационная направленность и индивидуализация лечения, достижение комплаенса, тренинг социальных навыков, когнитивно-бихевиоральная терапия, обучение больного и его семьи, социальная поддержка;

4. Осторожное снижение подобранной дозы препарата при условии полностью стабильного состояния пациента, как минимум, в течение 6 месяцев;

5. Продолжительность непрерывного лечения — не менее 1,5 лет после первого приступа и не менее 5 лет при наличии в анамнезе нескольких обострений.

Современные атипичные антипсихотики подразделяются на 3 основные группы: мультирецепторные блокаторы (клозапин, оланзапин, кветиапин); селективные серотонин-дофаминовые антагонисты (рисполепт, зипразидон) и модуляторы дофаминовой нейротрансмиссии бимодального действия (сульпирид, тиапридал, амисульприд).

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОСНОВНЫХ АТИПИЧНЫХ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Считается, что традиционные антипсихотические препараты более эффективны при лечении позитивных, нежели негативных симптомов [2, 26, 27, 30]. Однако при проведении более тщательных исследований выяснилось, что негативные симптомы, связанные с обострением продуктивной симптоматики, как правило, улучшаются при лечении любыми антипсихотическими препаратами [9, 41]. Кроме того, несмотря на применение антипсихотической терапии, у некоторых больных сохраняется галлюцинаторная и/или бредовая симптоматика [2, 19, 21, 32, 36]. Попытки редукции продуктивных симптомов любой ценой у трудных для лечения пациентов ведут к использованию чрезмерно высоких доз, что часто приводит к возникновению побочных эффектов и осложнений нейролептикотерапии [1, 18, 23, 31]. Негативные симптомы характеризуют хроническое течение болезни, и они существуют даже тогда, когда выраженность продуктивных симптомов минимальна. Принято считать, что негативные симптомы относительно резистентны к терапии типичными антипсихотическими препаратами [9, 23, 28]. Клозапин более эффективен в лечении негативных симптомов. Эффективность нового поколения атипичных антипсихотиков в отношении негативной симптоматики остается еще не полностью установленной [9, 18].

Атипичный антипсихотик рисперидон обладает высоким аффинитетом к D₂-рецепторам, сходным с галоперидолом, но его высокий аффинитет к серотониновым рецепторам (5-HT_{2A}), возможно уменьшает частоту развития экстрапирамидных симптомов при использовании его в низких дозах, менее 6 мг в сутки [39, 54]. Атипичный антипсихотик кветиапин обладает более низким аффинитетом к 5-HT_{2A}-рецепторам, чем галоперидол, но при этом он также обладает более низким сродством и к D₂-дофаминовым рецепторам [9, 49].

Клозапин обладает относительно низким аффинитетом к D₂-дофаминовым рецепторам и высоким к 5-HT_{2A}-серотониновым рецепторам, но взаимодействует также с большим количеством других рецепторов, так что основа его эффективности и профиля побочных эффектов до конца остается неясной [18, 40, 42]. Аффинитет (константы диссоциации) выражается в наномолях. Чем меньше число, тем выше аффинитет, то есть более низкая концентрация необходима для полунасыщения рецептора [50]. Аффинитет к различным рецепторам у атипичных антипсихотиков в сравнении с галоперидолом представлен в таблице.

Для развития полного терапевтического эффекта при приеме атипичных антипсихотических препаратов требуется несколько недель. Срок достижения эффекта больший, чем время, необходимое для блокады рецепторов в ЦНС или для достижения постоянной концентрации препарата в плазме крови [9, 41]. Другими словами, терапевтический эффект антипсихотических средств является вторичным и обусловленным адаптационными процессами, развивающимися вслед за блокадой рецепторов и характеризуется более медленным началом и завершением [9, 41]. Поскольку у некоторых больных с первоначальным терапевтическим эффектом рецидивы возникают даже при адекватном содержании антипсихотика в крови, возможно в мозге могут происходить другие типы адаптации, отражающие такие факторы, как изменение самого болезненного процесса, изменение социальных условий жизни больного, появление сопутствующих невротических или соматических заболеваний или развитие толерантности к препарату [2, 7, 12, 25, 33, 37]. Нейробиологическая природа отставленных клинических эффектов антипсихотических препаратов остается до конца не понятной, но, вероятно, она связана с

изменениями экспрессии генов, синтеза белка и последующей модификацией синаптической передачи [41].

Кроме воздействия на дофаминовые рецепторы, антипсихотические препараты могут вызывать побочные эффекты, связываясь с другими типами рецепторов. Например, среди атипичных антипсихотиков клозапин и оланзапин обладают выраженной антихолинергической активностью [42, 47, 51]. Следствием блокады мускариновых рецепторов являются побочные эффекты типа сухости во рту и запоров. Развитие ортостатической гипотензии связано с антагонизмом к альфа-адренергическим рецепторам. Выраженным сродством к данному типу рецепторов обладают все атипичные антипсихотики [41]. Седативный эффект связан с антагонизмом к нескольким типам рецепторов, включая альфа-адренергические, мускариновые и H₁-гистаминовые рецепторы. Вследствие выраженного сродства к этим типам рецепторов все атипичные антипсихотики могут оказывать седативный эффект (особенно клозапин и кветиапин). Помимо этого, некоторые атипичные антипсихотики блокируют кальциевые каналы нейронов, сердечной мышцы и гладкой мускулатуры [9, 41].

Препаратами выбора при лечении различных психозов являются атипичные антипсихотики, такие как рисперидон, оланзапин, кветиапин и зипразидон [42, 49, 53, 54]. Любой из атипичных антипсихотиков рекомендован в качестве препарата первого выбора при впервые возникшем психозе, будь то шизофрения или другое психическое заболевание (например, биполярное расстройство, острое психотическое расстройство). Эффективность нового поколения препаратов подтверждена в контролируемых исследованиях длительностью 4–20 недель [9]. Полный антипсихотический эффект развивался у 75% больных в течение 2–4 недель. При наличии психомоторного возбуждения рекомендуется добавлять в схему бензодиазепины (например, лоразепам в дозе 1–2 мг каждые 4–6 часов) в течение первой недели терапии. Назначение высокопотентного традиционного нейролептика должно рассматриваться только в случае неэффективности комбинации атипичного антипсихотика и бензодиазепаина [9].

Традиционные антипсихотические препараты часто используют в виде дополнения к атипичным антипсихотикам у возбужденных больных или при

■ **Таблица.** Аффинитет к различным рецепторам у атипичных антипсихотиков в сравнении с галоперидолом (Tamminga C.A. и соавт., 1999)

Препарат	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	Альфа ₁	H ₁	ACH
Галоперидол	210	1	2	3	45	10 000	6	440	5500
Клозапин	85	160	170	50	16	10	7	1	2
Оланзапин	31	44	50	50	5	11	19	3	2
Кветиапин	460	580	940	1900	300	5100	7	11	1000
Рisperидон	430	2	10	10	0,5	25	1	20	1000
Зипразидон	525	4	7	32	0,4	1	10	50	1000

наличии в анамнезе эффекта при приеме типичных нейролептиков [50, 53]. Острые, иногда угрожающие жизни синдромы, такие как злокачественный нейролептический синдром или острые дистонические реакции, значительно реже возникают при приеме атипичных антипсихотиков. Пока отсутствуют систематизированные данные о результатах длительного приема этих препаратов, но имеющиеся на сегодня публикации позволяют говорить о крайне низкой вероятности возникновения поздней дискинезии. После окончания острой фазы первого эпизода болезни или обострения хронического заболевания конечной целью лечения является переход к монотерапии одним из атипичных антипсихотиков [9, 50].

Исследования атипичных антипсихотиков показали, что их эффективность при острых психозах эквивалентна традиционным нейролептикам [42, 43]. Рекомендуется применять следующие дозы рисперидон — 6 мг/сут, оланзапин — 20 мг/сут и кветиапин — 300 мг/сут. В последние годы при купировании острых психозов дозу кветиапина рекомендуется повышать до 750–800 мг/сут. В этих случаях повышение дозы антипсихотика с целью добиться клинического эффекта скорее всего вызовет развитие побочных явлений, но не клиническое улучшение. У больных шизофренией, резистентных к двум или более адекватным курсам антипсихотиков (8–12 недель активной терапии), следует рассмотреть возможность назначения клозапина [39].

Длительное применение антипсихотиков показано психотическим больным с хроническим или рецидивирующим течением болезни [2, 18, 19, 30, 34]. При необходимости проведения длительной терапии врач должен стараться использовать атипичные антипсихотики. Вследствие того, что типичные нейролептики при длительном применении обладают высоким риском развития поздней дискинезии, необходимо постоянно контролировать продолжительность терапии и при возможности назначать атипичные препараты [39]. Хотя эффективность поддерживающей терапии четко установлена, сложно рекомендовать оптимальные дозировки у конкретных пациентов, основываясь на литературных данных. Например, в одном из сравнительных обзоров типичных нейролептиков [9] не было обнаружено корреляции между дозировкой антипсихотика и эффективностью длительной терапии. Общей рекомендацией является гибкость при выборе дозировки, то есть подбор минимально эффективной дозы препарата и увеличение дозы при ухудшении состояния или опасности обострения.

РОЛЬ И МЕСТО АТИПИЧНЫХ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Применение современного поколения атипичных антипсихотиков значительно реже связано с такими

экстрапирамидными симптомами, как острая и поздняя дистония, тремор, мышечная ригидность, акатизия и аффективные нарушения, а также с низким риском возникновения злокачественного нейролептического синдрома [42, 43]. Рисперидон и оланзапин наиболее часто применяются как антипсихотики при первом эпизоде заболевания. Современные стандарты терапии рекомендуют начинать лечение с атипичных антипсихотиков, оставляя традиционные нейролептики для резистентных больных или больных с частичным эффектом лечения.

Несмотря на то, что клозапин открыл новый важный этап в фармакологическом лечении психозов, особенно у резистентных пациентов и особых групп больных (например при болезни Паркинсона), риск развития агранулоцитоза осложняет его клиническое применение [38]. Эффективность клозапина при лечении как позитивной, так и негативной симптоматики в острой и хронической стадиях эндогенного психоза демонстрирует, что эффективное лечение не обязательно тесно связано с развитием экстрапирамидных симптомов [39, 40]. Это наблюдение побудило на дальнейший поиск препаратов с похожими свойствами и не вызывающих гематологических побочных эффектов.

Наиболее мощные нейролептики чаще вызывают экстрапирамидные симптомы, а менее мощные — седативный эффект, ортостатическую гипотензию и холинолитические побочные эффекты [2, 18, 19]. Традиционные нейролептики различаются между собой по уровню клинически эффективной дозировки и частоте побочных эффектов [9]. Это типичное утверждение американской психиатрической школы, считающей, что все нейролептические средства взаимозаменяемы в соответствии с хлорпромазиновыми эквивалентами и качественно не отличаются друг от друга по клинической эффективности. Европейская и отечественная школы клинической психофармакологии придерживаются концепции индивидуального спектра психотропной активности препарата, в соответствии с которой у каждого нейролептика в различной степени выражены инцизивное (глобальное антипсихотическое), избирательное антипсихотическое («симптомы-мишени»), первичное седативное, активирующее (дезингибирующее, растормаживающее) и депрессогенное действие, а также имеется свой профиль неврологических и соматических побочных эффектов [18]. При выборе препарата спектр его клинической активности должен соответствовать особенностям психического и соматического состояния больного. В этом состоит суть дифференцированного назначения психофармакотерапии, в том числе антипсихотической [9, 18].

Атипичные антипсихотики намного реже вызывают экстрапирамидные симптомы, но все они могут вызвать седацию, ортостатическую гипотензию, и все, кроме zipразидона, способствуют увеличению массы тела (особенно клозапин и оланзапин). Среди всех атипичных антипсихотиков рисперидон чаще других вызывает повышения пролактина в

плазме крови [9, 46]. При лечении резистентной шизофрении, за исключением клозапина, основным критерием выбора препарата является оценка побочных эффектов, поскольку различия в терапевтической эффективности атипичных антипсихотиков у этих больных не установлены.

Пациенту, у которого в прошлом отмечался хороший эффект терапии каким-либо препаратом, лучше назначить тот же самый антипсихотик. Но даже если у пациента не отмечалось выраженных экстрапирамидных симптомов или других серьезных побочных эффектов при лечении каким-либо типичным антипсихотическим препаратом, врачу следует рассмотреть возможность начала терапии нового эпизода с атипичного антипсихотика, обладающего при длительном применении существенно меньшим риском развития экстрапирамидных симптомов и поздней дискинезии [9, 18]. В некоторых острых ситуациях, когда требуется выраженный седативный эффект (например, у молодых маниакальных больных с тяжелой бессонницей), врач может использовать комбинацию антипсихотика с бензодиазепином (например, клоназепамом). По прошествии острого периода седативный компонент можно убрать, отменив бензодиазепиновый препарат [9, 18].

У некоторых групп больных следует избегать назначения определенных препаратов вследствие их токсических эффектов. Клозапин можно назначать больным, хорошо соблюдающим режим терапии, так как его применение требует еженедельного контроля картины крови [38].

Латентный период наступления антипсихотического эффекта (редукции бреда, галлюцинаций и нелепого поведения) длится, как правило, более 5 дней. Неспецифический седативный эффект наступает значительно быстрее. Развернутый антипсихотический эффект развивается, как правило, в течение 2–6 недель [9]. К сожалению, при лечении психозов врачи часто проявляют нетерпение, что вызвано высоким уровнем стресса, испытываемого пациентом и его родственниками, а также вследствие давления на врача деструктивного поведения стационарных больных. Таким образом, происходит необоснованное повышение дозы, и когда симптоматика наконец ослабевает, улучшение зачастую ошибочно приписывается использованию высоких доз антипсихотика. Если требуется быстро купировать психомоторное возбуждение, врач может временно повысить дозу антипсихотика для того, чтобы использовать его неспецифический седативный эффект. Однако в данной ситуации более целесообразно добавить к антипсихотической терапии бензодиазепины. В любом случае сразу после редукции острой симптоматики чрезмерные дозы, назначенные с целью седации, следует постепенно снизить и установить оптимальную дозу антипсихотика. В данном случае это минимально достаточная доза препарата.

Пolemика на тему, стоит ли переводить стабильного пациента с типичного на атипичный анти-

психотик, не подкреплена данными о том, у какой группы больных мы можем ожидать максимального улучшения [9]. Несомненно, начинать антипсихотическую терапию пациенты должны с атипичного антипсихотика. Возникает вопрос о том, выгоден ли подобный переход с материальной точки зрения, учитывая значительно более высокую (примерно в 10 раз) стоимость атипичных антипсихотиков по сравнению с типичными препаратами. В отношении перехода с типичного на атипичный антипсихотик можно привести несколько основных правил:

1. Так, в амбулаторных условиях врач может осуществить переход на атипичный антипсихотик при недостаточной эффективности терапии типичными препаратами, при возможности перорального приема препарата (пациент признает себя больным и может распознать ухудшение болезни) и если члены семьи согласны с изменением терапии. До тех пор пока не будут внедрены в практику пролонгированные формы атипичных антипсихотиков, следует избегать смены препарата при плохом соблюдении режима терапии больным.

2. В условиях стационара показаниями к переводу на атипичные антипсихотики являются отсутствие эффективности (или недостаточная эффективность) типичных нейролептиков в анамнезе и согласие пациента на прием препарата внутрь. Переход на атипичные антипсихотики менее желателен при любой из следующих ситуаций: в анамнезе у больного отмечался положительный эффект при терапии традиционными нейролептиками; пациент не желает принимать препарат внутрь и нуждается в пролонгированных формах или спектр побочных эффектов атипичных антипсихотиков неблагоприятен для конкретного больного (например, пациенты с ИБС плохо переносят гипотензивный эффект). В целом больные с хронической шизофренией, находящиеся в стабильном состоянии на фоне приема типичных нейролептиков (без развития поздней дискинезии или экстрапирамидных симптомов), вероятно, могут продолжать прежнюю терапию. Пробный курс атипичных антипсихотиков следует назначать пациентам, резистентным к типичным нейролептикам, с экстрапирамидными симптомами и согласным принимать препараты внутрь [42, 45].

3. Длительность периода постепенного перехода с типичного нейролептика на новый антипсихотик занимает от 2 недель до 3 месяцев. Известно, что чем тяжелее состояние пациента, тем медленнее надо проводить замещение одного препарата другим. При определении скорости снижения дозы предыдущего препарата следует ориентироваться на суточную дозу, силу антипсихотического действия и способ введения типичного нейролептика. Дозы нейролептиков со слабым антипсихотическим действием и клозапина следует снижать медленнее, чем дозы более мощных препаратов [39, 40]. Нейролептики в форме депо сами постепенно выводятся из организма. Скорость наращивания дозы нового антипсихотика также варьирует индивидуально в

зависимости от стабильности состояния, тяжести симптоматики, способности больного следовать инструкциям врача и контролируемости ситуации.

4. Как правило, психиатру следует принимать решение о замене антипсихотика при участии самого пациента и лиц, которые его опекают. В каждом случае врач должен выбрать наиболее подходящий атипичный антипсихотик [42]. На сегодня доступны для применения 5 основных препаратов этого класса: клозапин, оланзапин, рисполепт, кветиапин и зипразидон. Для обеспечения максимально полного соблюдения режима терапии при переходе с одного препарата на другой образовательная программа с пациентом и лицами, которые осуществляют уход за ним, должна продолжаться на протяжении всего периода замены. Чтобы избежать формирования терапевтической резистентности курсы психофармакотерапии должны быть длительными: не менее 8–12 недель с использованием нейролептиков первого выбора в дозах, эквивалентных 250–750 мг аминазина в сутки; 8–12 недель нейролептиков другой химической группы (в суммарной эквивалентной дозе не более 900 мг аминазина в сутки и последующих 8–12 недель назначения атипичных нейролептиков типа клозапина. Если проводимая терапия оказывается неэффективной, то данное состояние является фармакорезистентным. Для преодоления фармакорезистентного состояния требуется поиск другого атипичного антипсихотического препарата. Этими препаратами могут быть оланзапин, рисполепт, кветиапин или зипразидон.

Клозапин. В нескольких рандомизированных исследованиях, а также по результатам клинических наблюдений, клозапин показал большую эффективность при купировании симптомов шизофрении и предотвращении рецидивов, чем традиционные нейролептики [9, 39, 40]. Очевидно, что клозапин эффективен и при шизоаффективных расстройствах, а также у некоторых больных с резистентным к терапии биполярным расстройством. Кроме того, в низких дозах клозапин эффективен при лечении психотических симптомов, связанных с приемом L-допы, у пациентов с болезнью Паркинсона, группах больных, которые не переносят типичных нейролептиков — антагонистов D₂-рецепторов [9, 41]. Значительным преимуществом клозапина является практически полное отсутствие экстрапирамидных симптомов и низкий риск развития поздней дискинезии [40]. Таким образом, клозапин может применяться не только для лечения резистентных больных, но также у пациентов с тяжелыми экстрапирамидными симптомами, включая акатизию, а также при непереносимости типичных нейролептиков. Существуют данные, что клозапин улучшает негативные проявления поздней дискинезии, хотя для подтверждения данной точки зрения требуются дальнейшие исследования. Применение клозапина связано с развитием достаточно выраженных побочных эффектов, что ограничивает его широкое применение. Клозапин был впервые введен в клиническую прак-

тику в 1960-е годы, но от его повсеместного использования пришлось отказаться в связи с высокой частотой развития агранулоцитоза [38]. В США клозапин был зарегистрирован в 1990 году. В первые шесть месяцев терапии клозапином абсолютно необходимо определять количество гранулоцитов каждую неделю, после чего анализ можно проводить раз в две недели. Частота развития агранулоцитоза при приеме клозапина составляет примерно 1%, хотя в некоторых исследованиях этот показатель был выше. Несмотря на проведение соответствующего мониторинга, в США отмечались летальные исходы от агранулоцитоза, связанного с приемом клозапина. Более 95% случаев агранулоцитоза развивается в течение первых шести месяцев терапии, при этом наибольший риск отмечается между 4-й и 8-й неделями. Риск развития агранулоцитоза выше у женщин и увеличивается с возрастом. Механизм развития агранулоцитоза неизвестен. Клозапин имеет невысокий аффинитет к D₂-дофаминовым рецепторам и более высокий коэффициент сродства к D₄, чем к D₂-рецепторам по сравнению с типичными нейролептиками. Однако роль D₄-дофаминовых рецепторов в развитии клинического эффекта, если таковая имеется, остается неясной [41]. Невысокий аффинитет клозапина к D₂-дофаминовым рецепторам и высокий к 5-HT_{2A}-серотониновым рецепторам во многом объясняют отсутствие у препарата экстрапирамидных симптомов. Клозапин также взаимодействует с D₁- и D₃-дофаминовыми рецепторами, 5-HT₆- и 5-HT₇-серотониновыми рецепторами, альфа₁-адренорецепторами, гистаминовыми H₁-рецепторами и мускариновыми холинергическими рецепторами [40]. Механизм его уникальной эффективности неясен. Для уменьшения выраженности побочных эффектов терапию клозапином начинают с дозы 12,5–25 мг 1 раз/сут, увеличивая затем до 25 мг дважды в день, после чего дозу наращивают в течение 2–3 недель до 300–400 мг. Не рекомендуется увеличивать дозировку более чем на 25 мг/сут. Дальнейшее увеличение дозы проводят не более 100 мг в неделю. На первом месяце терапии важно проводить тщательный контроль для предупреждения развития выраженной тахикардии и ортостатической гипотензии. Если подобные побочные симптомы появляются, то дозу можно временно снизить, а затем снова пытаться повышать более медленно. У большинства больных эффект наступает при использовании дозировок 300–600 мг/сут, разделенных на несколько приемов. У некоторых пациентов улучшение наступает при приеме 900 мг/сут в несколько приемов, однако на фоне дозировок 600 мг/сут значительно возрастает риск развития судорожных припадков (с 1–2% до 3–5%). Оптимальная продолжительность лечения для выявления респондеров к клозапину остается неизвестной [9]. В целом терапия клозапином должна продолжаться не менее 12 недель, хотя некоторые клиницисты рекомендуют значительно более длительный срок (около 6 месяцев) для дости-

жения клинического эффекта. Помимо агранулоцитоза, судорожных припадков и ортостатической гипотензии, прием клозапина может сопровождаться развитием и других побочных эффектов, таких как седация, слюнотечение, тахикардия (иногда стойкая), запоры, преходящая гипертермия и увеличение веса, которое может быть значительным (20–30 % от исходной массы тела). Иногда отмечается эозинофилия без серьезных клинических последствий. У некоторых больных при переходе с клозапина на другой антипсихотический препарат, например рисперидон, может отмечаться выраженное психомоторное возбуждение и даже усиление психотических симптомов. Механизм этого явления неизвестен, но наиболее вероятным объяснением служит развитие синдрома отмены [39]. Поэтому при переходе на другой нейролептик рекомендуется постепенное снижение дозы клозапина. Концентрация клозапина в плазме крови может возрастать при одновременном приеме препаратов, ингибирующих систему цитохрома P 450, таких как циметидин и селективный ингибитор обратного захвата серотонина. Таким образом, основными преимуществами при назначении клозапина являются: превосходство по сравнению с типичными нейролептиками, направленное на редукцию позитивной и негативной симптоматики; не вызывает экстрапирамидных симптомов и гиперпролактинемии; доказана высокая эффективность при фармакорезистентности, суицидоопасности и поздней дискинезии. Основными недостатками при лечении клозапином являются: он вызывает нейтропению; является худшим по переносимости среди атипичных антипсихотиков; приводит к увеличению веса, слюнотечению, седации, гиперлипидемии, увеличению интервала QT на ЭКГ; противопоказан при диабете, припадках; отмечается синдром отмены.

Рисперидон сочетает в себе высокий аффинитет к D₂-дофаминовым рецепторам с высоким аффинитетом к 5-HT_{2A}-рецепторам. Высокий аффинитет к D₂-рецепторам делает рисперидон похожим на галоперидол, в то время как высокий аффинитет к 5-HT_{2A}-рецепторам — на клозапин [39, 41]. Рисперидон также обладает высоким сродством к альфа₁- и альфа₂-адренергическим рецепторам и низким сродством к мускариновым холинергическим рецепторам, что позволяет избежать антихолинергических побочных эффектов [41]. Согласно проведенным исследованиям, а также раннему клиническому опыту применения, рисперидон столь же эффективен, как и галоперидол, а в некоторых случаях может быть и более эффективным. Рисперидон лучше переносится при использовании в малых дозах. При назначении в высоких терапевтических дозах он способен вызывать экстрапирамидные симптомы. По-видимому, как и для клозапина, эффективность рисперидона не слишком сильно возрастает с увеличением дозы [42, 46]. В целом, учитывая эффективность и переносимость рисперидон обоснованно используется как препарат первого выбора. Со

времен введения рисперидона в клиническую практику средние дозы снизились, а увеличение дозы стало проводиться медленнее. Лечение можно начинать с 1 мг 1–2 раз/сут (пожилым и больным с нарушениями функции печени назначается 0,5 мг 2 раз/сут). При хорошей переносимости дозировку на второй день можно увеличивать до 2 мг 2 раз/сут, а на третий день — до 3 мг 2 раз/сут. Однако в последнее время применяется более медленное увеличение дозы до 4–6 мг/сут. Средняя дозировка, назначаемая в США при лечении шизофрении, составляет немногим более 4 мг/сут. У пожилых, а также у больных, у которых при начале терапии отмечалась ортостатическая гипотензия, дозу повышают медленнее. У пожилых больных шизофренией клинический эффект развивается в диапазоне доз 0,5–2 мг/сут. Оптимальное антипсихотическое действие отмечается при приеме 6 мг или меньше в сутки (в несколько приемов). Если клинический эффект недостаточен, можно увеличить дозу. Однако дозы выше 8 мг в сутки не повышают эффективность, в то время как экстрапирамидные симптомы становятся выраженнее. Риск развития экстрапирамидных симптомов является дозозависимым. При дозе 10 мг/сут и выше вероятность развития экстрапирамидных симптомов сходна с риском развития экстрапирамидных симптомов при приеме галоперидола. Кроме ортостатической гипотензии (и рефлекторной тахикардии), прием рисперидона может сопровождаться седацией, бессонницей и нарушением концентрации внимания. Также сообщается о случаях развития головокружения, галактореи, сексуальных дисфункций и увеличения веса [51, 54]. Подобно другим антагонистам D₂-рецепторов, рисперидон может вызывать позднюю дискинезию [54]. При приеме рисперидона отмечались случаи злокачественного нейролептического синдрома, хотя риск развития подобных состояний несомненно меньше, чем при использовании классических нейролептиков. Повышение уровня пролактина, приводящее к галакторее и нарушениям менструального цикла у женщин, объясняется, вероятно, комбинацией антагонизма к D₂-рецепторам и высокого сродства к 5-HT_{2A}-рецепторам [41]. Отдаленные результаты повышенного уровня пролактина, если таковые имеются, особенно при отсутствии побочных явлений или нарушений менструального цикла, неясны. Таким образом, преимуществами при назначении рисперидона являются: превосходит обычные нейролептики по влиянию на позитивные и негативные симптомы; в терапевтических дозах не вызывает экстрапирамидных нарушений; улучшает когнитивные функции при длительном применении. Основными недостатками при назначении рисперидона являются следующие: гиперпролактинемия; при длительном применении сексуальная дисфункция и увеличение веса.

Оланзапин представляет собой тиенобензодиазепиновое соединение, родственное клозапину. Подобно клозапину, он взаимодействует с раз-

личными подтипами рецепторов, в том числе с D₁- и D₂-рецепторами, серотониновыми рецепторами (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆); H₁-гистаминовыми и мускариновыми холинергическими рецепторами [9]. В клинических исследованиях оланзапин был, как минимум, столь же эффективен, как галоперидол, и показал лучшую переносимость [41]. Некоторые данные указывают на то, что он может быть эффективнее галоперидола при лечении негативных симптомов шизофрении, но для получения достоверных доказательств этого требуют дополнительные исследования [42]. В литературе уже имеется достаточное число рандомизированных исследований, показывающих преимущество оланзапина перед галоперидолом в редукции негативной симптоматики [47]. При лечении шизофрении оланзапин обычно назначается однократно в дозе 10 мг, хотя у некоторых пациентов, особенно чувствительных к седативному эффекту, лучше начинать с 5 мг. Рекомендуемая минимальная доза составляет 20 мг/сут, но и более высокие дозировки переносятся хорошо. Средний диапазон терапевтических доз составляет 10–20 мг/сут. Препарат достигает пика концентрации в плазме крови через 5–8 часов. Период полувыведения составляет около 35 часов. Другие препараты не влияют на уровень оланзапина в плазме крови. Оланзапин не влияет на длительность интервала QT, так что не необходимости в предварительном снятии ЭКГ нет. Наиболее частые побочные эффекты — умеренная седация и увеличение веса тела. В клинических исследованиях увеличение веса отмечалось примерно у 40 % пациентов [47]. В отдельных случаях отмечалось значительное увеличение веса в сочетании с впервые выявленным диабетом. Экстрапирамидные симптомы при приеме оланзапина в дозе 20 мг/сут по частоте не превышают таковые при применении плацебо. Таким образом, оланзапин превосходит обычные нейролептики по влиянию на негативные и позитивные симптомы, не вызывает экстрапирамидных симптомов и гиперпролактинемии. К его недостаткам можно отнести увеличение веса, интолерантность к глюкозе, гипергликемию, гиперлипидемию, диабет, аменорею, дороговизну лечения.

Кветиапин представляет собой дибензотиазепиновое соединение с относительно низким аффинитетом к 5-HT_{1A}- и 5-HT_{2A}-рецепторам, умеренным или высоким аффинитетом к альфа₁-, альфа₂- и H₁-рецепторам и более низкой активностью в отношении D₁-, D₂-, D₃-, D₄- и D₅-дофаминовых рецепторов [41]. Хотя препарат превосходит плацебо по эффективности в диапазоне доз от 150 до 800 мг, начальной дозировкой при шизофрении является 300 мг/сут [49]. Терапевтические дозы варьируют от 300 до 600 мг. Кветиапин обладает благоприятным спектром побочных явлений, особенно в отношении экстрапирамидных симптомов (не отличается от плацебо во всем диапазоне доз). Начальная седация является основной причиной того, что терапия начинается с низких доз с пос-

ледующим повышением. Могут развиваться повышение веса и ортостатическая гипотензия, а также такие побочные эффекты, как бессонница, головная боль и сухость во рту [49]. Кветиапин не вызывает повышение уровня пролактина. Вследствие короткого периода полураспада кветиапин рекомендуется принимать 2 или 3 раз/сут. Например, лечение начинается с дозы 25 мг утром и на ночь, а затем доза увеличивается по мере исчезновения седации. На практике более высокие дозы, как правило, принимаются на ночь. Увеличение веса не представляет собой большой проблемы. В токсикологических исследованиях на собаках обнаружено появление катаракты, но значение данного наблюдения для применения кветиапина у людей неясно [49]. Хотя в США в инструкцию по применению препарата рекомендуется проводить исходное и последующие обследования с помощью щелевой лампы, данных о связи клозапина с развитием катаракты у людей не существует [49]. Таким образом, кветиапин превосходит обычные нейролептики по безопасности применения, не вызывает экстрапирамидных симптомов и увеличения веса. Недостатками при назначении кветиапина являются следующие: по эффективности он уступает рисполепту и оланзапину; слабо влияет на негативные симптомы; необходимо применять максимальные дозы кветиапина у пациентов-хроников.

Зипразидон является 3-бензисотиазолил-пиперазиновым производным с высоким аффинитетом в отношении 5-HT_{2A}- и умеренным — в отношении D₂-рецепторов. Кроме того, препарат блокирует 5-HT_{1D}-, 5-HT_{2C}-, 5-HT_{1A}- и 5-HT_{1C}-рецепторы [41, 50]. Подобно другим атипичным антипсихотикам, зипразидон является умеренным блокатором альфа₁- и H₁-гистаминовых рецепторов. Регистрация данного препарата вначале была задержана FDA на основании данных относительно его способности вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ [41]. В некоторых случаях препарат способен вызывать небольшое или умеренное удлинение интервала QT на ЭКГ. Поэтому его следует назначать с осторожностью пациентам с брадикардией и электролитным дисбалансом, а также сочетать с препаратами, приводящими к удлинению интервала QT. Если интервал QT на ЭКГ превышает 500 мсек, применение зипразидона следует отменить [50]. Хотя опыт клинического применения невелик, имеющиеся данные клинических исследований указывают на то, что зипразидон является эффективным препаратом, но не превосходящим, однако, другие атипичные антипсихотики [50]. Вследствие того, что зипразидон, по-видимому, редко вызывает увеличение веса и повышение уровня пролактина в плазме крови, ожидается, что он окажется полезным дополнением в арсенале антипсихотических средств [50]. Наиболее частым побочным эффектом является седация, однако она развивается менее чем у 20% пациентов [50]. Известно, что зипразидон имеет короткий период полувыведения (4–5 часов) и что уровень препарата в плазме крови возрастает при его приеме с пищей. Поэтому препарат целесообразно назначать

дважды в день во время приема пищи [50]. Хотя точные рекомендации по дозировке еще не разработаны, эффективные дозы колеблются, по-видимому, в диапазоне от 40 до 80 мг. Действие более высоких доз изучается. Однако есть сообщения, что интервал эффективных терапевтических доз может составлять 80–160 мг/сут с распределением на 2 приема в день [9]. Экстрапирамидные симптомы редко возникают при дозе 40 мг/сут, однако при дозировке 80 мг/сут они отмечаются у 9% пациентов, а в 15% случаев отмечается акатизия [9]. Ожидается появление короткодействующих инъекционных форм зипразидона для ургентного применения [50]. Таким образом, зипразидон превосходит обычные нейролептики по безопасности применения, не вызывает экстрапирамидных симптомов и увеличения веса. Недостатками терапии зипразидоном являются следующие: по клинической эффективности он уступает рисполепту и оланзапину; он слабо влияет на негативные симптомы; удлиняет интервал QT на ЭКГ; вызывает гастроинтестинальные побочные явления; медленно происходит развитие терапевтического эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При лечении любого психотического расстройства возникают определенные ситуации, каждая из которых требует дифференцированного подхода к назначению антипсихотиков.

Данные ситуации включают в себя: острые психозы, при которых состояние требует оказания неотложной помощи; длительную терапию, направленную на минимизацию резидуальной симптоматики или на профилактику рецидива; использование нейролептиков по мере необходимости.

На наш взгляд, алгоритм выбора антипсихотической терапии может заключаться в следующем:

1. Выбор антипсихотика целесообразно осуществлять по клинической картине заболевания, по предыдущему ответу на препарат, по оценке побочных эффектов в прошлом.

2. Следует осуществить подбор адекватной терапевтической дозы.

3. Оценку эффективности терапии следует проводить не ранее чем через 4 недели от начала лечения;

4. Использование одной схемы лечения в пределах не менее 6–8 недель, а в среднем от 8 до 12 недель.

Длительная антипсихотическая терапия может быть проведена в несколько этапов:

Этап 1. При возникновении первого психотического эпизода, особенно у больных ранее не леченных атипичными антипсихотиками целесообразно назначать селективные блокаторы D2/5-HT2A-рецепторов. Лучше использовать рисперидон и/или зипразидон. Если получена неудовлетворительная реакция, то:

Этап 2. Целесообразно использовать мультирепцепторные блокаторы. Лучше использовать оланзапин и (или) кветиапин. Если получена неудовлетворительная реакция, то:

Этап 3. Применяются классические нейролептики разной химической структуры. Целесообразно их последовательное применение. Если получена неудовлетворительная реакция, то:

Этап 4. Используется клозапин. Если получена неудовлетворительная реакция, то:

Этап 5. Рекомендуются последовательные комбинации препаратов:

- клозапин + атипичный антипсихотик;
- клозапин + классический нейролептик;
- клозапин + электросудорожная терапия.

Если получена неудовлетворительная реакция или плохая переносимость клозапина, то:

Этап 6. Применяется комбинированная терапия:

- атипичный антипсихотик + атипичный антипсихотик;
- атипичный антипсихотик + классический нейролептик;
- атипичный антипсихотик + электросудорожная терапия;
- атипичный антипсихотик + нормотимики;
- классический нейролептик + нормотимики;
- атипичный антипсихотик + антидепрессанты;
- классический нейролептик + антидепрессанты.

Врачи-психиатры должны избегать ошибок при назначении антипсихотических препаратов. Частая смена схем психофармакологической терапии или длительная, монотонная терапия одним или комплексом препаратов приводят к вторичной фармако-резистентности (лекарственному патоморфозу); не способствуют сдерживанию прогрессивности, усиливают дезадаптацию за счет фармакологической депривации. Амбулаторная терапия или поддерживающая терапия не должна назначаться постоянно. Она должна быть короткой по продолжительности, эффективной и направленной на психосоциальную реабилитацию больных психиатрического профиля.

Для успешной терапии больных психиатрического профиля потребуются дальнейшая разработка и внедрение в клиническую практику «идеальных» психофармакологических препаратов, желательно без дополнительного применения психокорректоров и не вызывающих побочных действий и осложнений. В большей степени таким стандартам отвечают современные атипичные антипсихотические препараты — клозапин, оланзапин, рисполепт, кветиапин и зипразидон.

Литература

1. Авруцкий Г.Я. Неотложная помощь в психиатрии. — М.: Медицина, 1979. — 191 с.
2. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически

- больных: Руководство для врачей. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1988. — 528 с.
3. Александровский Ю.А. Клиническая фармакология транквилизаторов. — М.: Медицина, 1973. — 335 с.
4. Бажин А.А. Применение психотропных препаратов в психиатрии и наркологии. 2-е изд., испр. и доп. — СПб.: Знание, ИВЭСЭП, 2004. — 64 с.
5. Биологическая терапия психических заболеваний / Под ред. Авруцкого Г.Я., Вовина Р.Я., Личко А.Е., Смулевича А.Б. — М.: Медицина, 1976. — 312 с.
6. Бройтигам В., Кристиан П., Рад М. Психосоматическая медицина: Кратк. учебн. /Пер. с нем. Г.А. Обухова, А.В. Бруенка; Предисл. В.Г. Остроглазова. — М.: Гэотар-медицина, 1999. — 376 с.
7. Бурназян Г.А. Психотерапия. — Ереван: Айтастан, 1985. — 344 с.
8. Военная психиатрия / Под ред. С.В. Литвинцева, В.К. Шамрея. — СПб.: ВМЕДА, ЭЛБИ СПб., 2001. — 396 с.
9. Арана Дж., Розенбаум Дж. Фармакотерапия психических расстройств. /Пер. с англ. — М.: Изд-во БИНОМ, 2004. — 416 с., ил.
10. Зеневич Г.В. Ремиссии при шизофрении. — Л.: Медицина, 1964. — 216 с.
11. Каплан Г.И., Сэдок Б. Дж. Клиническая психиатрия. В 2 т. Т. 1. /Пер. с англ. — М.: Медицина, 1994. — 672 с.
12. Карвасарский Б.Д. Неврозы: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1980. — 448 с.
13. Карвасарский Б.Д., Ташлыков В.А., Федоров А.П. Соотношение психотерапии и фармакотерапии при лечении неврозов // Профилактическая и противорецидивная терапия психических заболеваний: Сб. науч. тр. Изд-во Лен. психоневрол. НИИ им. В.М. Бехтерева. — Л., 1986. — С. 117–122.
14. Кекелидзе З.И., Чехонин В.П. Критические состояния в психиатрии: Клинические и иммунохимические аспекты. М.: Медицина, 1997. — 362 с.
15. Клиническая психиатрия / Под ред. Г. Груле, Р. Юнга, В. Майер-Гросса, М. Мюллера. — М.: Медицина, 1967. — 832 с.
16. Коркина М.В., Лакошина Н.Д., Личко А.Е. Психиатрия: Учебник. — М.: Медицина, 1995. — 608 с.
17. Личко А.Е. Шизофрения у подростков. — Л.: Медицина, 1989. — 216 с.
18. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. — М.: Восток, 1996. — 288 с.
19. Недува А.А. Терапия больных шизофренией комбинациями психотропных средств. — М., 1973. — 76 с.
20. Нечипоренко В.В., Литвинцев С.В., Давыдов А.Т. Современные подходы в терапии больных шизофренией // Новости фармакотерапии. — 1997. — № 3–4. — С. 127–132.
21. Нитруца М.И., Нагнибеда А.Н. Скорая психиатрическая помощь на госпитальном этапе: Руководство. — 2-е изд., перераб. и доп. — СПб.: Спец. лит., 2000. — 208 с.
22. Оксфордское руководство по психиатрии / Под ред. М. Гельдер, Д. Гэт, Р. Мейо. — Нью-Йорк: 1998. — Т. 1. — 300 с.; Т. 2. — 436 с.
23. Попов М.Ю. Современные подходы к терапии острых бредовых состояний: Пособие для врачей. — СПб.: Изд-во СПб. науч.-исслед. психоневрол. ин-та им. В.М. Бехтерева, 2000. — 36 с.
24. Попов Ю.В. Современные подходы к фармакотерапии острых психозов // Обзор психиатрии и мед. психол. им. В.М. Бехтерева. — 2000, № 1 — С. 54–58.
25. Ранняя диагностика психических заболеваний / Под общей ред. В.М. Блейхера. — Киев: Здоровье, 1989. — 288 с.
26. Руководство по психиатрии / Под ред. А.В. Снежневского. — М.: Медицина, 1983. — Т. 1. — 480 с., Т. 2. — 544 с.
27. Руководство по психиатрии / Под ред. Г.В. Морозова. — М.: Медицина, 1988. — Т. 2. — 640 с.
28. Сметанников П.Г. Психиатрия: Руководство для врачей. — 5-е изд., перераб. и доп. — М.: Мед. in vitro in vitro книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2002. — 708 с.
29. Сливак Л.И., Райский В.А., Виленский Б.С. Осложнения психофармакологической терапии. — Л.: Медицина, 1988. — 168 с.
30. Справочник по психиатрии / Под ред. А.В. Снежневского. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1985. — 416 с.
31. Стандарты оказания скорой и неотложной медицинской помощи на догоспитальном этапе / Под ред. А.Г. Мирошниченко и В.А. Михайловича. — СПб.: СПбМАПО, 1998. — 200 с.
32. Тиганов А.С. Фебрильная шизофрения. — М.: Медицина, 1982. — 128 с.
33. Ушаков Г.К. Пограничные нервно-психические расстройства. — М.: Медицина, 1978. — 400 с.
34. Фуллер Тори Э. Шизофрения: книга в помощь врачам, пациентам и членам их семей. — СПб.: Питер-Пресс, 1996. — 448 с.
35. Хвиливицкий Т.Я., Малахов Б.Б. Трудовая терапия и фармакологическое лечение больных шизофренией в амбулаторных условиях. — Л.: Медицина, 1975. — 136 с.
36. Шамрей В.К., Рустанович А.В. Атлас военной психиатрии. — СПб.: ВМЕДА, 2003. — 350 с.
37. Шизофрения. Клиника и патогенез / Под ред. А.В. Снежневского. — М.: Медицина, 1969. — 464 с.
38. Alvir J.M.J., Lieberman J.A., Safferman A.Z. et al. Clozapine-induced agranulocytosis: incidence and risk factors in the United States // New Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 162.
39. Brier A.F., Malhotra A.K., Su T.-P. et al. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response // Amer. J. Psychiatry. — 1999. — Vol. 156. — P. 294.
40. Kane J., Honigfeld G., Singer J. et al. The Clozaril Collaborative Study Group: clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison vs. chlorpromazine/benzotropine // Arch. Gen. Psychiatry. — 1988. — Vol. 45. — P. 769.
41. Hyman S.E., Nestler E.J. Molecular foundation of psychiatry. — Washington, DC: American Psychiatric Press, 1993.
42. Kapur S., Zipursky R.B., Remington G. Clinical and theoretical implications of 5HT₂ and D₂-receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia // Amer. J. Psychiatry. — 1999. — Vol. 156. — P. 286.
43. Kinon B., Kane J., Johns C. et al. Treatment of neuroleptic-resistant schizophrenic relapse // Psychopharmacol. Bull. — 1993. — Vol. 29. — P. 309–315.
44. McEvoy J.P., Weiden P.J., Smith T.E. et al. The expert consensus guideline series: treatment of schizophrenia. // J. Clin. Psychiatry. — 1996. — Vol. 57, Suppl. 12B.
45. Meltzer H.Y. Pre-clinical pharmacology of atypical antipsychotic drugs: a selective review // Brit. J. Psychiatry. — 1996. — Vol. 168, Suppl. 29. — P. 23–31.
46. Nyberg S., Eriksson B., Oxenstierna G. et al. Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D₂ and 5 HT_{2A} receptor occupancy

- in schizophrenia patients // *Amer. J. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 156. — P. 869.
47. Sanger T.M., Lieberman J.A., Tohen M. et al. Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis // *Amer. J. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 156. — P. 79.
 48. Schooler N.R. Maintenance medication for schizophrenia: strategies for dose reduction // *Schizophr. Bull.* — 1991. — Vol. 17. — P. 311–324.
 49. Small J.G., Hirsch S.R., Arvantis L.A. et al. Quetiapine in patients with schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 1997. — Vol. 54. — P. 549.
 50. Tamminga C.A. Principles of the pharmacotherapy of schizophrenia // *Neurobiology of mental illness* / Ed. by D.S.Charney, E.J.Nestler, B.S.Bunnery. — NY: Oxford University Press, 1999. — P. 274.
 51. Tran P.V., Hamilton S.H., Kuntz A.J. et al. // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 1997. — Vol. 17. — P. 407–418.
 52. Wahlbeck K., Cheine M., Essali A. et al. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // *Amer. J. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 156. — P. 990.
 53. Weiden P.J., Aquila R., Dalheim L. et al. Switching antipsychotic medication // *J. Clin. Psychiatry.* — 1997. — Vol. 58, Suppl. 10. — P. 63–72.
 54. Wirshing D.A., Marshall B.D., Green M.F. et al. Risperidone in treatment-refractory schizophrenia // *Amer. J. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 156. — P. 1374.