

ШИЗОФРЕНИЯ: ВЫБОР АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ*

Дж. М. Дэвис

США

Шизофрения – тяжелое хроническое заболевание, требующее длительного лечения. У некоторых пациентов наблюдается резистентность клинических симптомов даже к таким высокоэффективным препаратам, как клозапин, и эти больные нуждаются в подборе более эффективных режимов терапии.

Клозапин блокирует дофаминовые рецепторы в меньшей степени, чем другие антипсихотики, поэтому добавление более сильных блокаторов дофаминовых рецепторов (например, рисперидона) может усилить эффективность проводимого лечения. Имеются результаты трех рандомизированных контролируемых клинических исследований, целью которых было изучение эффективности комбинации клозапин–рисперидон у пациентов с резистентностью к монотерапии клозапином. Результаты исследования W.G.Honer и соавт. (7), поддержанного Институтом медицинских исследований Стенли (Stanley Medical Research Institute), не подтвердили тезис об увеличении эффективности при добавлении рисперидона и, напротив, показали, что подобная комбинация приводит к небольшому ухудшению рабочей памяти пациентов. Примечательно, что два предыдущих исследования (1, 8), которые проводились при поддержке производителя, показали значимое преимущество комбинации клозапин–рисперидон над монотерапией клозапином.

В чем причина таких расхождений? Ведь, несмотря на то, что все три исследования имеют хороший дизайн, результаты значимо отличаются. Отличие состоит в том, что W.G.Honer и соавт. использовали рисперидон в средних дозах 2,8 мг/сут, в то время как в двух других исследованиях средние дозы рисперидона составили 4,3 и 5,1 мг/сут соответственно. Возможно, W.G.Honer в своем исследовании использовал недостаточные дозы препарата. Предшествующие исследования показали, что доза рисперидона 2 мг/сут в два раза менее эффективна, чем 4 и более мг/сут (4). Кроме того, в остальные два исследования, показавшие благоприятный результат применения комбинации кло-

запина и рисперидона, включались менее тяжелые пациенты (с меньшим числом баллов по шкале PANSS), чем в исследование W.G.Honer. Возможно, пациенты в исследовании W.G.Honer были слишком тяжелыми, чтобы можно было ожидать усиления эффекта терапии. Тем не менее, негативные результаты хорошо организованного исследования W.G.Honer вызвали заметные сомнения в возможности повысить эффект терапии резистентной шизофрении. Для разрешения противоречия в результатах подобных исследований необходим анализ большего количества как независимых исследований, так и исследований, поддерживаемых производителем.

Как и в этих исследованиях по преодолению резистентности, результаты изучения первичной антипсихотической терапии шизофрении сильно различаются. Мета-анализ, включающий в большей степени поддерживаемые фирмами-производителями рандомизированные контролируемые исследования, показал, что атипичные антипсихотики (клозапин, оланзапин, рисперидон и амисульприд) являются более эффективными, чем антипсихотики первого поколения (4, 6, 9). Большое исследование CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness), проводимое Национальным институтом психического здоровья (National Institute of Mental Health) (10), продемонстрировало некоторое преимущество терапии оланзапином над такими атипичными антипсихотиками, как кветиапин, zipразидон и рисперидон, и препаратом первого поколения перфеназином в отношении времени до прекращения терапии.

Многие пациенты в исследовании CATIE получали рисперидон в дозе 3 мг/сут, zipразидон – 80 мг/сут. Эти дозы можно рассматривать как недостаточные для данной популяции (4), а пациенты с поздней дискинезией (более резистентные к проводимой терапии) не были рандомизированно распределены в группу, получающую перфеназин.

При лечении пациентов, страдающих шизофренией, особенно важно учитывать побочные эффекты и стоимость терапии (таблица). Высокоэффективный препарат второго поколения клозапин вызывает потенциально опасный агранулоцитоз примерно у 1% пациентов. Но риск смертельных

* Расширенный реферат статьи, опубликованной в N. Engl. J. Med. – 2006. – Feb. – P. 354–355, предоставлен для публикации компанией sanofi aventis.

Эффективность, побочные явления и стоимость антипсихотической терапии

Атипичные антипсихотики	Эффективность ^I	ЭПС ^{II}	Прибавка веса ^{III}	Гиперпролактинемия ^{II}	Суточная доза ^{IV} , mg	Стоимость месяца терапии, \$
Клозапин ^V	4	0	4	0	500	613
Оланзапин	3	1	4	0	20	684
Амисульприд	3	2	1	3	400	—
Рisperидон	3	2	3	3	4	420
Арипипразол	2	1	1	0	10	371
Кветиапин	2	0	2	0	400	492
Зипразидон	2	1	1	0	120	438
Традиционные антипсихотики (галоперидол)	2	4	1	2	10	35

Примечания:

I. Эффективность оценивается по шкале от 1 до 4 (1 – минимальная эффективность, 4 – максимальная).

II. Побочные явления оценивались по шкале от 0 до 4 (0 – редко, 4 – наибольшая выраженность).

III. Антипсихотики первого поколения могут вызвать прибавку веса (около 10%) после начала терапии; сравнение с прибавкой веса на фоне терапии антипсихотиками второго поколения при лечении первого эпизода заболевания. Прибавка веса варьирует в значительной степени во всех группах пациентов.

IV. Суточные дозы оценивались на уровне минимально эффективных. Средняя доза примерно в 1,2 раза выше минимальной терапевтической дозы, так как в некоторых случаях требовались более высокие дозы.

V. При терапии клозапином возможен агранулоцитоз.

случаев может быть снижен, если еженедельно проводить анализ крови и отменять терапию при отклонениях от нормы. Многие антипсихотики первого поколения вызывают выраженные экстрапирамидные побочные эффекты, позднюю дискинезию. Галоперидол, один из основных антипсихотиков первого поколения, вызывает 10-процентную прибавку в весе с момента начала терапии, назначенные позже антипсихотики второго поколения вызывают дополнительную прибавку в весе от 5 до 10%. Обычно происходит быстрая прибавка в весе в первый месяц терапии и ее прекращение в последующем. Прибавка в весе к 3–6 неделе терапии с высокой долей вероятности является предиктором увеличения веса в целом. Избежать увеличения массы тела в дальнейшем можно, используя программы контроля веса или же перевода пациента на другую терапию.

Представляется очень важным раннее распознавание и лечение первого эпизода, что может предупредить или отсрочить утяжеление заболевания и необходимость усиления терапии. 30-летний опыт показал, что задержка начала антипсихотической терапии может увеличить потребность в стационарном лечении в последующий 5-летний период (3, 12). К сожалению, патологические изменения мозга при шизофрении (уменьшение мозговой ткани и расширение желудочков мозга) развиваются, несмотря на проведение антипсихотической терапии. Проведено небольшое количество рандомизированных контролируемых исследований, указывающих, что оланзапин (возможно, и другие атипичные антипсихотики) могут замедлять этот процесс. Ранняя диагностика и начало терапии первого эпизода шизофрении важны для предупреждения прогрес-

сирования заболевания, уменьшения риска социальной дезадаптации.

Следует отметить, что при переходе с монотерапии на комбинированную терапию (присоединение второго антипсихотика с целью повышения эффективности) добавленный препарат может быть впоследствии отменен, в то время как исходная терапия должна продолжаться. В случае прекращения терапии рецидив заболевания развивается практически у всех пациентов (10% пациентов каждый месяц). В исследованиях, оценивающих повышение эффективности лечения резистентных случаев шизофрении за счет комбинированной терапии (антипсихотики, стабилизаторы настроения, антидепрессанты), не получено убедительных данных в пользу проверяемого тезиса (14).

Автор рекомендует добиваться максимальной глубины ремиссии, учитывая то, что индивидуальный ответ на терапию может варьировать от незначительного улучшения до полной ремиссии.

В некоторых случаях приходится поочередно использовать несколько атипичных антипсихотиков, прежде чем сделать вывод о невозможности улучшения состояния.

Несмотря на то, что побочные эффекты терапии причиняют значительное беспокойство, далеко не во всех случаях клиницисты отмечают значимый уровень этих явлений, в то время как качество жизни пациентов значительно возрастает при редукции симптомов шизофрении. При терапии резистентных состояний врачу для учета индивидуальных особенностей пациента приходится искать компромисс между достижением эффективности, препятствием дальнейшего развития болезни и риском возможных побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anil Yagcioglu A.E., Kivircik Akdede B.B., Turgut T.I. et al. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety // *J. Clin. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 66. – P. 63–72.
2. Davis J.M. A meta-analytic overview of second-generation antipsychotic-induced long-term weight gain // *Am. J. Psychiatry* (in press).
3. Davis J.M., Chang S.S. Does psychotherapy alter the course of schizophrenia? // *Controversy in psychiatry* / J.P.Brady, H.K.H.Brodie (Eds.). – Philadelphia: W.B. Saunders, 1978. – P. 595–620.
4. Davis J.M., Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 192–208.
5. Davis J.M., Chen N., Glick I.D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60. – P. 553–564.
6. Heres S., Davis J.M., Maino K. et al. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine and quetiapine beats olanzapine again: an analysis of head-to-head studies on second-generation antipsychotics // *Am. J. Psychiatry* (in press).
7. Honer W.G., Thornton A.E., Chen E.Y.H. et al. Clozapine versus clozapine and risperidone in patients with refractory schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 472–482.
8. Josiassen R.C., Joseph A., Kohegyi E. et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Am. J. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162. – P. 130–136.
9. Leucht S., Pitschel-Walz G., Engel R.R., Kissling W. Amisulpride, an unusual “atypical” antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 159. – P. 180–190.
10. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 1209–1223.
11. Lieberman J.A., Tollefson G.D., Charles C. et al. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 62. – P. 361–370.
12. May P.R., Tuma A.H., Yale C. et al. Schizophrenia – a follow-up study of results of treatment // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1976. – Vol. 33. – P. 481–486.
13. Newcomer J.W. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review // *CNS Drugs*. – 2005. – Vol. 19, Suppl. 1. – P. 1–93.
14. Remington G., Saha A., Chong S.A., Shammi C. Augmentation strategies in clozapine-resistant schizophrenia // *CNS Drugs*. – 2005. – Vol. 19. – P. 843–872.
15. Zipursky R.B., Gu H., Green A.I. et al. Clinical correlates of weight gain in first episode patients treated with olanzapine and haloperidol. Presented at the annual meeting of the American Psychiatric Association, San Francisco, May 17–22, 2003 (poster).

THE CHOICE OF DRUGS FOR SCHIZOPHRENIA

J. M. Davis

Schizophrenia is a serious chronic illness that requires lifelong medication. The author analyzes different clinical trials of augmentation therapy for refractory schizophrenia showing that the second generation (atypical) antipsychotic drugs were more effective than first generation (typical) antipsychotic agents. The conclusion in favor of augmentation therapy is made: an important difference between augmentation with a second medication and treatment with the primary antipsychotic agent is that a second medication may be tried and stopped but a primary

medication is typically needed for the rest of the patient's life. The author recommends striving for as complete remission as possible, remembering that the achievable end point needs to be individualized and may vary from minimal improvement to complete remission. In caring for patients with refractory schizophrenia, clinicians must balance efficacy, the prevention of disease progression, and the side effects of medication. In some cases, several second-generation atypical agents must be tried before it is clear that no further improvement is possible.