

Эффективность и безопасность пролонгированного инъекционного рисперидона у пациентов со стабильными психотическими симптомами, ранее получавших лечение пероральным рисперидоном

Max Schmauss^{1,*}, Emilio Sacchetti², Jean-Pierre Kahn³ and Rossella Medori⁴ (Макс Шмаусс, Эмилио Саччетти, Жан-Пьер Кан и Росселла Медори)

¹Отделение психиатрии, Bezirkskrankenhaus Augsburg, Аугсбург, Германия

²Департамент психического здоровья, университетский отдел психиатрии, медицинская школа университета Брешиа и Brescia Spedali Civili, Brescia Spedali Civili, Брешиа, Италия

³Отдел психиатрии и клинической психологии, CHU Nancy, больница Жанны д'Арк, Тул Седекс, Франция

⁴Янсен-Силаг, EMEA, Medical Affairs, Беерсе, Бельгия

В работе приведен анализ лечения подгрупп пациентов из исследования StoRMi для определения эффективности и переносимости пролонгированной инъекционной формы рисперидона у пациентов со стабильными симптомами, страдающих шизофренией или у пациентов с другими заболеваниями с психотическими расстройствами, переведённых с монотерапии пероральным рисперидоном. Пролонгированный инъекционный рисперидон назначался открыто в дозах 25/37,5/50 мг один раз в две недели на протяжении шести месяцев. В анализ были включены в общей сложности 568 больных (60 % мужчин, средний возраст всех больных в выборке 36–40 лет), разделённых на группы по дозам перорального рисперидона, принимавшегося до начала исследования (56 % – ≤ 4 мг; 30 % – $> 4 \leq 6$ мг; 14 % – > 6 мг). У большинства больных во всех груп-

пах (71–85 %) была диагностирована шизофрения. В конечной точке исследования дозы пролонгированного инъекционного рисперидона частично коррелировали с предшествующими дозами перорального рисперидона. Некоторые больные, ранее получавшие высокие дозы перорального рисперидона, хорошо отвечали на низкие дозы пролонгированного инъекционного рисперидона. Эффективность значительно возросла во всех группах в конце исследования, общий показатель шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS) улучшился на 20 % более чем у 39 % всех обследованных больных. Показатели шкалы общего клинического впечатления (CGI), общей функциональной оценки (GAF) и оценка психического компонента SF-36 значительно улучшились во всех группах.

Частота госпитализации уменьшилась на 74–80 %. Показатели шкалы оценки экстрапирамидных симптомов значительно улучшились в конечной точке исследования ($P \leq 0,001$). Эти результаты показывают, что и у пациентов с неблагоприятным течением заболевания можно ожидать дальнейшего улучшения при переходе с терапии пероральным рисперидоном на пролонгированную инъекционную форму.

Int Clin Psychopharmacol 22: 85–92 © 2007 Lippincott Williams & Wilkins.

International Clinical Psychopharmacology 2007, 22: 85–92

Ключевые слова: нейролептики, инъекции длительного действия, дозировка, психоз, шизофрения.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время атипичные антипсихотические средства вытеснили традиционные нейролептики из первой линии терапии психозов, что объясняется более высокой или сопоставимой эффективностью этих препаратов в сочетании с лучшей переносимостью и низким риском экстрапирамидных нарушений, и влиянием на вторичные негативные симптомы (Bradford и др., 2003 г.; Bryden и др., 2003 г.; Lambert и др., 2003 г.).

Первый препарат длительного действия из группы атипичных антипсихотиков – пролонгированный инъекционный рисперидон (RLAI), представляющий собой водную суспензию микросфер, содержащих рисперидон (Ehret и Fuller, 2004 г.); препарат вводится внутримышечно один раз в две недели. RLAI, приходя на смену стандартным схемам терапии пероральными нейролептиками, привел к дальнейшему увеличению эффективности лечения (Fleischhacker и др., 2003 г.; Kane и др., 2003 г.; Chue и др., 2005 г.). Кроме того, наблюдались улучшение связанного с состоянием здоровья качества жизни (QoL) и увеличение удовлетворенности больных (Moller и др., 2005 г.).

Средние колебания уровня RLAI в плазме значительно меньше, чем у перорального рисперидона. Перепады уровней в плазме между пиковыми и минимальными значениями для рисперидона и 9 гидроксирисперидона были меньше для RLAI (медиана 56–71 %), чем для пероральной формы (118–129 %) (Eerdeken и др., 2004 г.; Ereshefsky and Mannaert, 2005 г.).

Стабильная концентрация в плазме достигается после четырёх инъекций (Ereshefsky и Mascarenas, 2003 г.; Gefvert и др., 2005 г.), и при сопоставимых дозах пиковая концентрация в плазме активного компонента рисперидона значительно ниже для RLAI, чем для перорального рисперидона (Eerdeken и др., 2004 г.).

* Адрес для переписки: Prof. Dr Max Schmauss, MD, Department of Psychiatry, Bezirkskrankenhaus Augsburg, Dr Mack-Strabe 1, 86156 Augsburg, Germany телефон: +49 8214803101; факс: +49 8214803109; адрес электронной почты: m.schmauss@bkh-augsburg.de

Цель проведенного нами подгруппового анализа среди больных, участвовавших в международном клиническом исследовании, – определить, будет ли наблюдаться клиническое улучшение у симптоматически стабильных пациентов при переводе их с перорального рисперидона (низкие, средние или высокие дозы) на пролонгированный инъекционный рисперидон (RLAI). Пациенты, отобранные для подгруппового анализа, были разделены на группы в зависимости от получаемой ими ранее дозы перорального рисперидона: ≤ 4 мг, от 4 до 6 мг или > 6 мг перорального рисперидона ежедневно, что соответствует низкой, средней и высокой дозе.

МЕТОДЫ

Пациенты

В этом исследовании приняли участие пациенты в возрасте 18 лет и старше с установленным диагнозом шизофрении согласно критериям DSM-IV (Американская психиатрическая ассоциация, 1994 г.) или с другими заболеваниями с психотической симптоматикой, требующими длительной антипсихотической терапии. На момент включения в исследование все больные были симптоматически стабильными и принимали неизменную дозу перорального рисперидона (в виде монотерапии) в течение, по меньшей мере, одного месяца до включения в исследование. Больные расценивались как стабильные, если у них не наблюдалось заметного изменения симптомов в течение последнего месяца вне зависимости от исходной тяжести симптомов, при этом они не расценивались ни оптимально леченными, ни свободными от симптомов (Moller и др., 2005 г.).

Дизайн исследования

Данное исследование представляет собой шестимесячное открытое многоцентровое исследование одной группы пациентов без рандомизации, проведенное в Европе, с целью оценки эффективности и безопасности RLAI у пациентов с психотическими расстройствами в стабильной фазе, ранее уже леченных пероральным рисперидоном. Методические аспекты исследования описывались в другой публикации (Moller и др., 2005 г.).

RLAI вводился в виде внутримышечных инъекций в ягодичную область один раз в две недели. Начальная рекомендованная доза составила 25 мг, однако исследователи могли начинать лечение с более высокой дозы при наличии клинических показаний. Доза могла быть увеличена до 37,5 или 50 мг в зависимости от клинического ответа пациента и выраженности симптомов.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и принципами качественной клинической практики (GCP). В каждом исследовательском центре было предварительно получено разрешение Этического комитета, а также добровольное информированное письменное согласие больных на участие в этом исследовании.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Эффективность

Выраженность симптомов оценивалась по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) (Kay и др., 1987 г.; Marder и др., 1997 г.) перед началом исследования, а также на 4-й, 12-й и 26-й неделе (или в момент выхода из исследования для тех больных, которые вышли из исследования ранее намеченного шестимесячного срока).

Для оценки состояния больных перед началом исследования, а также на 4-й, 12-й и 26-й неделе

(или на момент выхода из исследования) была использована шкала общего клинического впечатления CGI (Guy, 1976 г.).

Изменения функционирования по сравнению с началом исследования оценивались при помощи шкалы общей функциональной оценки (GAF) (Американская психиатрическая ассоциация, 1994 г.) в начале исследования и на 26-й неделе (конечная точка). Качество жизни оценивалось по общепринятым критериям состояния здоровья по вопроснику SF-36 (Ware и Sherbourne, 1992 г.; McHorney и др., 1993 г.) в начале исследования, а также на 12-й и 26-й неделе.

Больные оценивали степень своей удовлетворенности лечением перед началом исследования и в конечной точке по пятибалльной шкале (очень хорошо, хорошо, приемлемо, умеренно или плохо).

Безопасность и переносимость

Все нежелательные явления, развившиеся в период от получения первой дозы RLAI до конечной точки исследования, фиксировались и расценивались по их связи с лечением, включая любые серьёзные нежелательные явления в промежутке от первой инъекции до 30 дней после последней инъекции.

Оценка побочных эффектов проводилась по шкале экстрапирамидных симптомов (ESRS) (Chouinard и др., 1980 г.) в начале исследования, а также на 4-й, 12-й и 26-й неделе (или на момент выхода из исследования). Результаты оценок представлены в виде изменений по сравнению с началом исследования. В дополнение к этому на протяжении всего исследования учитывалось использование сопутствующих антихолинергических препаратов.

Изменение веса больных и индекса массы тела (ИМТ) фиксировалось от начала до конца исследования.

Статистический анализ

В целях статистического анализа больные были разделены на группы в соответствии с ежедневной дозой перорального рисперидона, которую они получали на момент включения в исследование: ≤ 4 мг, от 4 до 6 мг и > 6 мг.

Все больные, получившие хотя бы одну инъекцию RLAI, были включены в набор данных в соответствии с принципом «цель–лечение» (ЦЛ), который составил основу для анализа безопасности. Больные в выборке ЦЛ, прошедшие хотя бы одну оценку эффективности после начала исследования, были включены в статистический анализ эффективности, который проводился с использованием последнего наблюдения (last observation carried forward, LOCF).

Для оценки статистической значимости изменений по всем измеряемым показателям был использован критерий знаковых рангов Уилкоксона (уровень значимости 5 %, двухсторонний), однако исключения составили изменения общего показателя PANSS (тест Шуирманна) и изменения в приёме сопутствующих антипаркинсонических препаратов, для анализа которых был использован тест знаков.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

В этот подгрупповой анализ были включены в общей сложности 572 больных (60 % мужчин), получавшие до начала исследования монотерапию пероральным рисперидоном. Дозировка перорального рисперидона была известна для 568 больных, из них у 556 пациентов было возможным провес-

Таблица 1. Демографические характеристики и психиатрический анамнез больных в начале исследования с учётом предшествующей дозы перорального рисперидона

Демографические характеристики и психиатрический анамнез	Число (%) пациентов			
	Доза перорального рисперидона перед началом исследования			Всего* (n = 572)
	≤ 4 мг (n = 317)	> 4 ≤ 6 мг (n = 172)	> 6 мг (n = 79)	
Демографические характеристики				
Средний возраст, годы (SD)	39,7 (13,0)	35,5 (11,3)	38,8 (11,6)	38,3 (12,4)
Средняя масса тела, кг (SD)	78,4 (15,6)	79,5 (17,1)	80,3 (16,4)	79,0 (16,1)
Средний рост, см (SD)	171,3 (9,5)	171,9 (9,2)	171,9 (10,5)	171,6 (9,5)
Средний ИМТ, кг/м2 (SD)	26,8 (5,1)	26,9 (5,5)	27,2 (4,7)	26,9 (5,1)
Пациенты, которые когда-либо ранее были госпитализированы по психиатрическим показаниям – общее число и (%)	292 (92,1 %)	170 (98,8 %)	76 (96,2 %)	542 (94,8 %)
Среднее число предшествующих психиатрических госпитализаций (SD)	4,5 (4,9)	4,8 (5,7)	8,1 (9,1)	5,1 (6,0)
Среднее психиатрические госпитализации за последние 6 месяцев (SD)	0,5 (0,7)	0,6 (0,7)	0,6 (0,7)	0,6 (0,7)
Пациенты, находящиеся в психиатрической больнице при включении в исследование – общее число и (%)	110 (34,7%)	92 (53,5%)	42 (53,2%)	247 (45,6%)
Продолжительность текущей госпитализации, дни – медиана (диапазон)	35 (0-5414)	45 (0-2341)	61 (0 12205)	41 (0 12205)
Средний возраст, годы (SD) к моменту				
первого проявления психиатрических симптомов	28,0 (10,4)	25 (7,4)	24,5 (8,7)	26,6 (9,4)
начала первого курса антипсихотического лечения	30,0 (11,2)	26,2 (7,9)	26,2 (8,3)	28,3 (10,0)
установления диагноза шизофрении или другого психоза по критериям DSM-IV	30,1 (10,9)	27,0 (7,9)	26,6 (8,7)	28,7 (9,9)
первой психиатрической госпитализации	30,4 (11,3)	26,5 (8,3)	25,5 (7,4)	28,4 (10,1)
Примечание. DSM-IV – Диагностическое и статистическое руководство по психическим заболеваниям - IV (Американская психиатрическая ассоциация, 1994).				
* Общее число пациентов, включая число пациентов с неизвестной предшествующей дозой перорального олепидона.				

Примечание. DSM-IV – Диагностическое и статистическое руководство по психическим заболеваниям - IV (Американская психиатрическая ассоциация, 1994).

* Общее число пациентов, включая число пациентов с неизвестной предшествующей дозой перорального рисперидона.

Таблица 2. Диагнозы по DSM-IV AXIS 1 с распределением пациентов по предшествующей дозе перорального рисперидона на момент включения в исследование

Диагноз по критериям DSM-IV Axis 1	Число (%) пациентов			Всего* (n = 572)
	Доза перорального рисперидона перед началом исследования ≤ 4 мг (n = 317)	от 4 до 6 мг (n = 172)	> 6 мг (n = 79)	
Шизофрения	225 (71,0 %)	146 (84,9 %)	65 (82,3 %)	439 (76,7 %)
Паранойд**	166 (73,8 %)	115 (78,8 %)	49 (75,4 %)	333 (75,9 %)
Шизофреноподобное расстройство	11 (3,5 %)	3 (1,7 %)	2 (2,5 %)	16 (2,8 %)
Шизоаффективное расстройство	57 (18,0 %)	19(11 %)	8 (10,1 %)	85 (14,9 %)
Прочее	24 (7,6 %)	4 (2,3 %)	4 (5,1 %)	32 (5,6 %)

Примечание. DSM-IV – Диагностическое и статистическое руководство по психическим заболеваниям-IV (Американская психиатрическая ассоциация, 1994 г.).

* Общее число пациентов, включая число пациентов с неизвестной предшествующей дозой перорального рисперидона.

** Г Подраздел шизофрении.

ти анализ эффективности. При включении в исследование большинство пациентов принимали пероральный рисперидон в дозе ≤ 4 мг: - 317 (56 %) пациентов (средняя суточная доза ± стандартное отклонение, SD: 3,2 ± 0,93 мг); 172 (30 %) - в дозе от 4 до 6 мг (средняя суточная доза ± SD: 5,8 ± 0,42 мг) и 79 (14 %) пациентов – в дозе > 6 мг (средняя суточная доза ± SD: 9,2 ± 2,19 мг). Почти все пациенты (93 %) были представителями европеоидной расы. Средний возраст пациентов в каждой дозовой группе варьировал от 36 до 40 лет, а средняя масса тела составляла приблизительно 80 кг (табл. 1).

Средний возраст, в котором у пациентов впервые появились психиатрические симптомы, приходился на промежуток от середины до конца третьего десятилетия жизни, причём пациенты, получавшие на момент включения в исследование более высокие дозы перорального рисперидона, имели тенденцию к более раннему началу заболевания (см. табл. 1). Аналогично, пациенты, получавшие более высокие дозы перорального рисперидона, имели в анамнезе более частые госпитализации в психиатрические клиники, причём первая госпитализация приходилась на более молодой возраст. Кроме того, такие больные чаще находились в стационаре на момент включения в исследование, а продолжительность их текущей госпитализации была большей (см. табл. 1). У большинства больных была диагностирована шизофрения (преимущественно параноидного типа) или шизоаффективное расстройство (табл. 2).

Полностью завершили 6-месячное исследование в общей сложности 429 (75 %) пациентов

(табл. 3). Главными причинами преждевременного выхода из исследования были следующие: 49 (9 %) пациентов отзывали информированное согласие, 28 (5 %) вышли из исследования из-за побочных явлений действия лекарства, 22 (4 %) не соблюдали режим назначенной терапии, в 19 случаях (3 %) лечение было неэффективным, 9 (2 %) пациентов перестали посещать врача.

Самой частой причиной перехода с перорального рисперидона на RLAI было несоблюдение режима терапии, сопровождавшееся недостаточной эффективностью. В небольшой части случаев изменение терапии было связано с побочными эффектами при лечении пероральным рисперидоном (1,3–4,7 %, табл. 3).

RLAI в дозе 25 мг был назначен 90, 80 и 65 % пациентов в группах с предшествующими дозами перорального рисперидона ≤ 4 мг, от 4 до 6 мг и > 6 мг соответственно (табл. 4). Распределение доз RLAI в конечной точке исследования в определённой степени отражало предшествующие дозы перорального рисперидона. В конечной точке исследования на минимальной дозе RLAI оставались более половины пациентов из группы ≤ 4 мг (60 %) и примерно по 20 % больных в обеих группах с более высокой дозой перорального рисперидона. Минимальную дозу RLAI в конечной точке исследования получало меньше больных (42 %) из группы с предшествующей дозой перорального рисперидона от 4 до 6 мг, в то время как в дозовой группе перорального рисперидона ≥ 6 мг примерно 48 % пациентов завершили исследование на максимальной дозе RLAI (50 мг) по сравнению с лишь 18 % пациентов в группе ≤ 4 мг (см. табл. 4).

Таблица 3. Причины перехода с перорального рисперидона на RLAI и причины преждевременного выхода из исследования с распределением больных по дозе перорального рисперидона перед началом исследования

	Число (%) пациентов			
	Доза перорального рисперидона перед началом исследования			Всего* (n = 572)
	≤ 4 мг (n = 317)	от 4 до 6 мг (n = 172)	> 6 мг (n = 79)	
Причины изменения терапии				
Несоблюдение режима терапии	209 (65,9 %)	114 (66,3 %)	55 (69,6 %)	379 (66,3 %)
Недостаточная эффективность	33 (10,4 %)	16 (9,3 %)	16 (20,3 %)	66 (11,5 %)
Побочные эффекты	15 (4,7 %)	6 (3,5 %)	1 (1,3 %)	22 (3,8 %)
Прочее	85 (26,8 %)	42 (24,4 %)	13 (16,5 %)	142 (24,8 %)
Завершение исследования и выбывание				
Пациенты, полностью завершившие 6-месячное исследование	250 (78,9 %)	124 (72,1 %)	53 (67,1 %)	429 (75,0 %)
Основные причины преждевременного выхода из исследования				
Отзыв информированного согласия	22 (6,9 %)	17 (9,9 %)	9 (11,4 %)	49 (8,6 %)
Неблагоприятные явления	18 (5,7 %)	7 (4,1 %)	3 (3,8 %)	28 (4,9 %)
Несоблюдение режима терапии	10 (3,2 %)	8 (4,7 %)	4 (5,1 %)	22 (3,8 %)
Недостаточный ответ на лечение	6 (1,9 %)	6 (3,5 %)	6 (7,6 %)	19 (3,3 %)
Потеря для наблюдения	3 (0,9 %)	4 (2,3 %)	2 (2,5 %)	9 (1,6 %)
Смерть	4 (1,3 %)	2 (1,2 %)	0 (0,0 %)	6 (1,0 %)
Прочее	14 (4,4 %)	12 (7,0 %)	8 (10,1 %)	9 (1,6 %)

Примечание. Для одного пациента возможны несколько причин изменения терапии.

* Общее число пациентов, включая пациентов с неизвестной предшествующей дозой перорального рисперидона.

Таблица 4. Распределение начальной и конечной дозы RLAI с учетом предшествующей дозы перорального рисперидона

	Процентная доля больных, получающих различные дозы RLAI											
	Доза перорального рисперидона перед началом исследования									Всего		
	≤ 4 мг			от 4 до 6 мг			> 6 мг					
Доза RLAI (мг)	25	37,5	50	25	37,5	50	25	37,5	50	25	37,5	50
В начале исследования (%)	91,2	7,6	1,3	81,4	15,1	3,5	65,8	21,5	12,7	84,8	11,7	3,5
В конце исследования (%)	59,7	22,1	18,2	42,4	27,6	30,0	22,1	29,9	48,1	48,9	24,9	26,2

Примечание. RLAI — пролонгированный инъекционный рисперидон.

Таблица 5. Средний общий показатель PANSS и показатели подшкал в начале и в конце исследования

Подшкала/ группа	Позитивные синдромы		Негативные синдромы		Общесихопатологические синдромы		Всего	
	В начале (SD)	В конце (SD)	В начале (SD)	В конце (SD)	В начале (SD)	В конце (SD)	В начале (SD)	В конце (SD)
≤4 мг	14,3 (6,0)	11,7 ³ (5,1)	20,3 (7,8)	16,6 ³ (6,9)	35,6 (11,9)	30,1 ³ (10,8)	70,3 (22,6)	58,4 ³ (20,5)
от 4 до 6 мг	15,0 (6,0)	13,9 ² (6,7)	19,8 (6,9)	17,1 ³ (7,2)	36,0 (10,4)	32,2 ³ (11,7)	70,8 (19,8)	63,1 ³ (23,0)
>6 мг	18,1 (7,0)	16,1 ² (7,6)	21,4 (8,3)	18,8 ³ (8,2)	40,6 (13,7)	36,5 ³ (13,5)	80,1 (25,4)	71,4 ³ (26,8)
Всего	15,1 (6,2)	13,0 ³ (6,2)	20,3 (7,6)	17,1 ³ (7,2)	36,5 (11,8)	31,6 ³ (11,7)	71,9 (22,4)	61,7 ³ (22,6)

Примечание. PANSS — шкала позитивных и негативных синдромов. ¹P < 0,05; ²P < 0,01; ³P ≤ 0,001 (при оценке изменений по сравнению с начальным уровнем).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Первичный анализ эффективности (изменения общего показателя PANSS, а также показателей подшкал в сравнении с начальным уровнем)

Перед началом исследования средние общие показатели PANSS в дозовых группах предшествующего перорального рисперидона ≤ 4 мг, от 4 до 6 мг и > 6 мг составили 70,3, 70,8 и 80,1 соответственно. Общий показатель PANSS и показатели подшкал значительно улучшились по сравнению с начальным уровнем во всех точках оценки и в конечной точке для всех групп (табл. 5). Средние изменения от начала исследования и до конечной точки составили – 11,9 (SD 17,3), –7,7 (SD 19,4) и –8,7 (SD 20,8) в группах предшествующего перорального рисперидона ≤ 4 мг, от 4 до 6 мг и > 6 мг соответственно (P ≤ 0,001 во всех случаях). Показатели подшкал PANSS (позитивные синдромы, негативные синдромы, общесихопатологические синдромы) также значительно улучшились по сравнению с начальными во всех временных точках оценки и в конце исследования во всех группах.

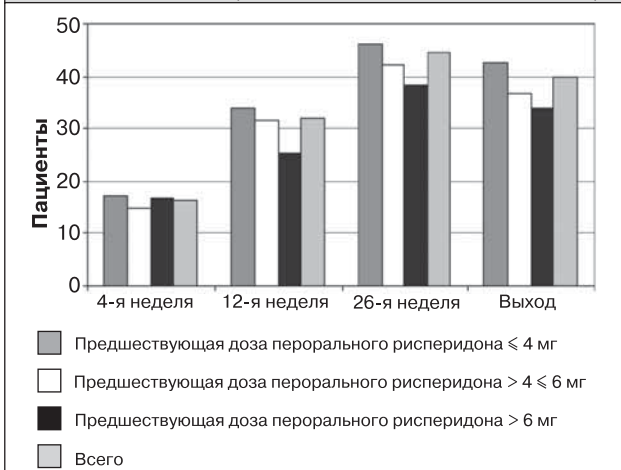
Вторичный анализ эффективности

Доля пациентов (во всей группе) с улучшением ≥ 20 % по общему показателю PANSS. Процентная доля респондеров (пациентов с улучшением показателя PANSS не менее 20 %) постепенно увеличивалась во всех группах, начиная с 16 % – на 4-й неделе (n = 553), до 45 % – на 26-й неделе (n = 454) и

40 % – в конечной точке (n = 556). Процентные доли респондеров на терапию в разных дозовых группах предшествующего перорального рисперидона представлены на рис. 1.

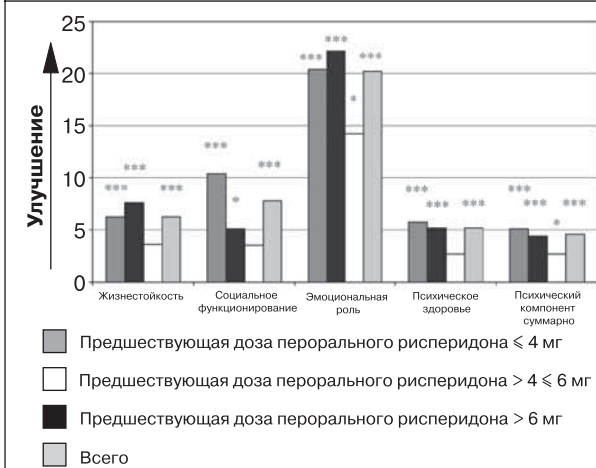
Показатели шкалы CGI. Показатели шкалы CGI прогрессивно улучшались (т. е. снижались) с 4-й до 26-й недели исследования. Во всех точках оценки, включая конечную точку, улучшение по этому

Рис. 1. Процентная доля больных с улучшением общего показателя PANSS не менее 20 % (по сравнению с началом исследования)



Примечание. Данные сгруппированы согласно дозе перорального рисперидона до начала исследования.

Рис. 2. Среднее изменение оценок вопросника SF-36 от начала до конца исследования в доменах, включённых в суммарную оценку психического компонента (данные сгруппированы с учётом предшествующей дозы перорального рисперидона)



Примечание. * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P \leq 0,001$ (для изменений по сравнению с начальным уровнем).

показателю было статистически значимым для всех дозовых групп перорального рисперидона (перед началом исследования).

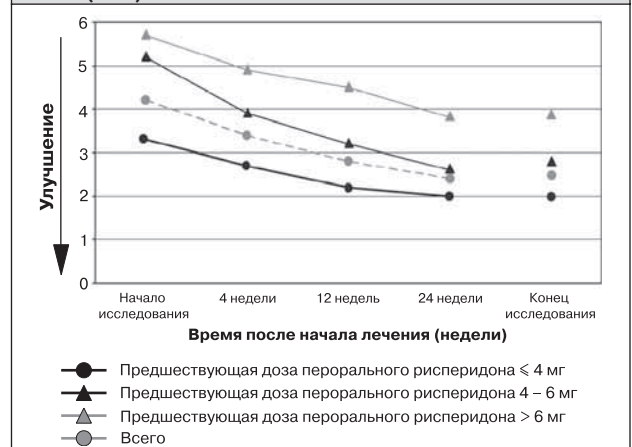
Качество жизни (вопросник SF-36). В конечной точке исследования было выявлено статистически значимое улучшение по всем доменам вопросника SF-36 в дозовых группах предшествующего орального рисперидона ≤ 4 мг и от 4 до 6 мг.

В дозовой группе предшествующего перорального рисперидона > 6 мг улучшение также наблюдалось по всем доменам вопросника SF-36, значимое улучшение в доменах Role Physical (физическая роль) и Role Emotional (эмоциональная роль). Во всех дозовых группах предшествующего перорального рисперидона отмечено значительное улучшение суммарной оценки в домене психического компонента (рис. 2).

Шкала общей функциональной оценки (GAF) и удовлетворенности лечением. Во всех дозовых группах предшествующего перорального рисперидона среднее улучшение показателей GAF от начала до конца исследования оказалось высоко значимым (в группах ≤ 4 мг и от 4 до 6 мг: $P < 0,0001$; в дозовой группе > 6 мг: $P = 0,0044$). Степень удовлетворенности больных лечением значительно увеличилась в промежутке времени от начала до конца лечения в дозовых группах предшествующего перорального рисперидона ≤ 4 мг и от 4 до 6 мг ($P < 0,0001$ и $P = 0,0053$ соответственно).

Статус госпитализации. Во всех дозовых группах предшествующего перорального рисперидона к моменту окончания исследования госпитализировано было меньше пациентов, чем в начале исследования (табл. 6). Из тех пациентов, которые при включении в исследование были госпитализированы, 80, 78 и 74 % в дозовых группах предше-

Рис. 3. Средние общие показатели шкалы экстрапирамидных симптомов (ESRS) на каждом визите и в конце исследования



Примечание. $P < 0,001$ для всех изменений по сравнению с началом исследования.

ствующего перорального рисперидона группах ≤ 4 мг, от 4 до 6 мг и > 6 мг соответственно были выписаны к концу исследования.

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Побочные явления и серьезные побочные явления

За время проведения исследования умерли шесть пациентов (четверо – в группе ≤ 4 мг и двое – в группе от 4 до 6 мг). В дозовой группе предшествующего перорального рисперидона ≤ 4 мг причинами четырех смертей были: гипертоническое состояние, перикардиальный выпот, самоубийство и в одном случае больной утонул (во всех упомянутых случаях врачи-исследователи расценили связь смертей с проводимым лечением как отсутствующую или сомнительную). В дозовой группе предшествующего перорального рисперидона от 4 до 6 мг причинами двух смертей были самоубийство (связь с лечением возможна) и удушье (связь с лечением отсутствует).

Связанные с лечением побочные явления в течение 6 месяцев исследования были зарегистрированы у 314 (55 %) пациентов, а связанные с лечением серьезные побочные явления у 95 (17 %) пациентов.

Процентная доля пациентов с побочными явлениями на фоне лечения составила: 53 % в дозовой группе ≤ 4 мг, 56 % в дозовой группе от 4 до 6 мг и 62 % в дозовой группе > 6 мг предшествующего перорального рисперидона соответственно. Связанные с лечением нежелательные явления, развившиеся у 5 % и более пациентов, представлены в таблице 7.

Показатели шкалы экстрапирамидных симптомов

Средние общие показатели шкалы ESRS в начале исследования составили 3,3, 5,7 и 5,2 в дозовых группах предшествующего перорального рисперидона ≤ 4 мг, от 4 до 6 мг и > 6 мг соответственно. В течение 6 месяцев исследования средние показа-

Таблица 6. Статус госпитализации пациентов в начале и в конце исследования с учётом дозы предшествующего перорального рисперидона

Статус госпитализации	Число (%) пациентов			
	Доза перорального рисперидона перед началом исследования			Всего* (n = 572)
	≤ 4 мг (n = 317)	от 4 до 6 мг (n = 172)	> 6 мг (n = 79)	
В начале исследования				
Амбулаторный	207 (65 %)	80 (47 %)	37 (47%)	325 (56,8 %)
Стационарный	110 (35 %)	92 (53 %)	42 (53%)	247 (43,2 %)
В конце исследования				
Амбулаторный	284 (90 %)	144 (84 %)	63 (80 %)	494 (86,4 %)
Стационарный	33 (10 %)	28 (16 %)	16 (20 %)	78 (13,6 %)
Примечание. * Общее число участвующих в исследовании больных, включая число больных с неизвестной подействующей дозой перорального рисперидона.				

Примечание. * Общее число участвующих в исследовании больных, включая число больных с неизвестной предшествующей дозой перорального рисперидона.

Таблица 7. Связанные с лечением нежелательные явления, развившиеся у ≥ 5 % пациентов, по меньшей мере, в одной группе в течение 6-месячного периода исследования

Нежелательные явления	Число (%) пациентов			
	Доза перорального рисперидона перед началом исследования			Всего* (n = 572)
	≤ 4 мг (n = 317)	от 4 до 6 мг (n = 172)	>6 мг (n = 79)	
Беспокойство	16 (5 %)	10 (6 %)	6 (8 %)	32 (5,6 %)
Депрессия	16 (5 %)	4 (2 %)	5 (6 %)	25 (4,4 %)
Обострение заболевания	21 (7 %)	9 (5 %)	5 (6 %)	36 (6,3 %)
Экстрапирамидные нарушения	9 (3 %)	2 (1 %)	5 (6 %)	16 (2,8 %)
Головная боль	10 (3 %)	10 (6 %)	4 (5 %)	25 (4,4 %)
Бессонница	19 (6 %)	11 (6 %)	7 (9 %)	37 (6,5 %)
Рецидив	6 (2 %)	9 (5 %)	6 (8 %)	21 (3,7 %)
Прибавка массы тела	16 (5 %)	6 (4 %)	5 (6 %)	27 (4,7 %)

Примечание. * Общее число участвующих в исследовании пациентов, включая пациентов с неизвестной предшествующей дозой перорального рисперидона.

тели шкалы ESRS улучшились (т. е., снизились) во всех дозовых группах предшествующего перорального рисперидона. Во всех дозовых группах улучшение было статистически значимым в любой временной точке оценки (рис. 3).

Во время исследования несколько пациентов начали принимать антихолинэргические препараты: 12 (3,8 %) пациентов в дозовой группе предшествующего перорального рисперидона ≤ 4 мг, 10 (5,8 %) пациентов в дозовой группе от 4 до 6 мг и 5 (6,3 %) пациентов в дозовой группе > 6 мг.

Масса тела

В дозовых группах предшествующего перорального рисперидона ≤ 4 мг и от 4 до 6 мг было обнаружено небольшое, но статистически значимое увеличение массы тела пациентов. В конечной точке исследования оно составило 1,5 кг (2,1 %; $P < 0,0001$) и 1,2 кг (1,5 %; $P = 0,0294$) соответственно. Средняя масса тела у больных в дозовой группе предшествующего перорального рисперидона > 6 мг немного снижалась во всех точках оценки (на 0,2–0,4 кг), но различия с началом исследования не достигли уровня статистической значимости. Наблюдаемые изменения индекса массы тела были примерно такими же. В конечной точке исследования ИМТ увеличился на 0,5 кг/м² в дозовой группе предшествующего перорального рисперидона ≤ 4 мг ($P < 0,0001$) и на 0,4 кг/м² в дозовой группе от 4 до 6 мг ($P = 0,0265$). В дозовой группе предшествующего перорального рисперидона > 6 мг увеличение ИМТ было статистически незначимым во всех временных точках оценки. В конечной точке исследования процентная доля пациентов с увеличением массы тела ≥ 7 % составила 17, 15 и 7 % в дозовых группах предшествующего перорального рисперидона ≤ 4 мг, от 4 до 6 мг и > 6 мг соответственно.

Основные показатели жизнедеятельности

Статистически значимых изменений частоты пульса не наблюдалось. В дозовой группе предшествующего перорального рисперидона было обнаружено небольшое, но статистически значимое увеличение диастолического АД на 26-й неделе (1,7 мм рт. ст.) и в конце исследования (1,6 мм рт. ст.) ($P = 0,0487$ и $0,0382$ соответственно). Небольшое снижение систолического АД на 12-й неделе в дозовой группе предшествующего перорального рисперидона ≤ 4 мг (-1,4 мм рт. ст.) было статистически значимым ($P = 0,0484$). Эти изменения не были расценены как клинически значимые. Других статистически или клинически значимых изменений показателей жизнедеятельности в группах пациентов на всём протяжении исследования выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный анализ подгрупп включил больных шизофренией и другими заболеваниями с психотиче-

скими расстройствами, участвующих в исследовании StoRMi, которые были симптоматически стабильными на фоне предшествующей терапии пероральным рисперидоном в течение, по крайней мере, одного месяца до включения в исследование.

Хотя открытый несравнительный дизайн исследования StoRMi в некоторой степени ограничивает оценку эффективности, полученные нами данные согласуются с общими результатами исследования (Moller и др., 2005 г.), а также с результатами других кратковременных и долгосрочных клинических испытаний RLAI, которые были проведены с участием больных со стабильной шизофренией (Fleischhacker и др., 2003 г.; Kane и др., 2003 г.; Lindenmayer и др., 2004 г.; Nasrallah и др., 2004 г.; Lasser и др., 2005 г.). Кроме того, наши результаты согласуются с результатами предыдущих исследований традиционных препаратов, в которых было показано, что инъекционные формы сопоставимы или даже превосходят по эффективности пероральные формы с теми же активными компонентами (Marriott и Hier, 1976 г.; Hogarty и др., 1979 г.; Davis и др., 1994 г.; DeQuardo и Tandon, 1998 г.; Moore и др., 1998 г.; Kane и др., 1998 г.; Adams и др., 2001 г.; Swartz и др., 2001 г.; Altamura и др., 2003 г.).

Интересно, что в этом исследовании большинство больных начинали лечение RLAI с дозы 25 мг, однако распределение доз RLAI в конце исследования в некоторой степени отражало предыдущие дозы перорального рисперидона. Может существовать корреляция между дозой перорального рисперидона и оптимальной дозой RLAI, поскольку пациенты, которые ранее получали более высокие дозы перорального рисперидона, в конце исследования с большей вероятностью получали также более высокие дозы RLAI. Однако некоторые пациенты, получавшие ранее высокие дозы перорального рисперидона (имевшие в начале исследования более выраженные расстройства по сравнению с пациентами, получавшими низкие дозы), хорошо отвечали на низкие дозы RLAI. Переход с перорального рисперидона на RLAI приводил к устойчивому, статистически значимому клиническому улучшению (по шкалам PANSS и CGI), а также к улучшению функционирования (GAF). Значительное улучшение показателей PANSS и CGI наблюдалось уже после 4-х недель лечения RLAI, причём при оценках на 12-й и 26-й неделе было зафиксировано дальнейшее улучшение. Заслуживает также внимания то обстоятельство, что клиническое улучшение было выражено примерно в одинаковой степени независимо от предшествующей дозы перорального рисперидона (включая дозовую группу > 6 мг). Пациенты в этой группе имели самый плохой анамнез заболевания и самые высокие показатели PANSS в начале исследования, то есть, можно было ожидать, что они будут хуже отвечать на лечение.

Аналогичным образом происходило улучшение, связанного с состоянием здоровья качества жизни

(по вопроснику SF-36) и наблюдалось во всех группах, значительные изменения чаще обнаруживались у пациентов, которые ранее получали лечение невысокими дозами перорального рисперидона. Особенно перспективно отметить, что качество жизни и удовлетворённость пациентов лечением значительно улучшились после перехода на RLAI, несмотря на то, что новое лечение требовало более частых посещений врача в связи с регулярными инъекциями.

Хотя все пациенты расценивались как симптоматически стабильные на фоне лечения пероральным рисперидоном, все они, по мнению врачей, нуждались в изменении терапии. Основная причина перехода с перорального препарата в подавляющем большинстве случаев (более 65 %) была связана с недостаточным соблюдением пациентами режима приёма перорального препарата, что имеет высокое значение, поскольку известно, что несоблюдение режима терапии является мощным предиктором рецидива и повторной госпитализации (Green, 1988 г.; Haywood и др., 1995 г.; Sullivan и др., 1995 г.; Gilmer и др., 2004 г.; Weiden и др., 2004 г.).

У пациентов, получающих инъекции пролонгированных традиционных нейролептиков, реже развиваются рецидивы и появляется необходимость повторных госпитализаций по сравнению с пациентами, получающими пероральные препараты (Babiker, 1987 г.; Davis и др., 1994 г.; Kane и др., 1998 г.). В отличие от высокого уровня несоблюдения режима при лечении пероральным рисперидоном перед включением в исследование, только у 3–5 % пациентов на RLAI во время исследования несоблюдение режима послужило ведущей причиной для прекращения лечения. По-видимому, это обстоятельство внесло вклад в повышение эффективности терапии (PANSS, CGI и GAF) и качества жизни, что наблюдалось через 26 недель исследования, включая пациентов, которые перед включением в исследование принимали ежедневную дозу перорального рисперидона > 6 мг.

Значительное улучшение психического состояния пациентов при переводе с перорального рисперидона на RLAI сопровождалось хорошей переносимостью нового препарата. Во всех трёх дозовых подгруппах наблюдалось статистически значимое улучшение показателей ESRS. Снижение показателей ESRS может быть следствием более стабильного и более низкого уровня рисперидона в плазме при лечении RLAI по сравнению с пероральным препаратом. Частота нежелательных явлений была выше в дозовой группе предшествующего перорального рисперидона > 6 мг, при этом в этой же группе наибольшее число пациентов получали RLAI в высокой дозе (> 25 мг).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты этого анализа показывают, что у симптоматически стабильных пациентов с подобранной по клиническим показаниям соответствующей дозой перорального рисперидона могут отмечаться значительное улучшение при переходе на RLAI. Кроме того, следует отметить, что во многих случаях дальнейшее клиническое улучшение наблюдалось у пациентов, получавших RLAI в таких дозах, которые обеспечивали более короткую экспозицию по сравнению с пероральным препаратом.

Несмотря на некоторую корреляцию между дозой предшествующего перорального рисперидона и дозой RLAI, некоторые пациенты, ранее получавшие высокие дозы перорального препарата, хорошо отвечали на низкие дозы RLAI. В этом аспекте следует отметить, что более чем для половины пациентов, ранее получавших пероральный рисперидон в дозах > 6 мг, не требовались максимальные

дозы RLAI. Это может отражать и лучшее соблюдение назначений при лечении пролонгированной инъекционной формой препарата, и меньшие колебания уровня рисперидона в плазме. Улучшение симптомов сочеталось с лучшей переносимостью и снижением показателей ESRS во всех дозовых группах с приёмом перорального рисперидона.

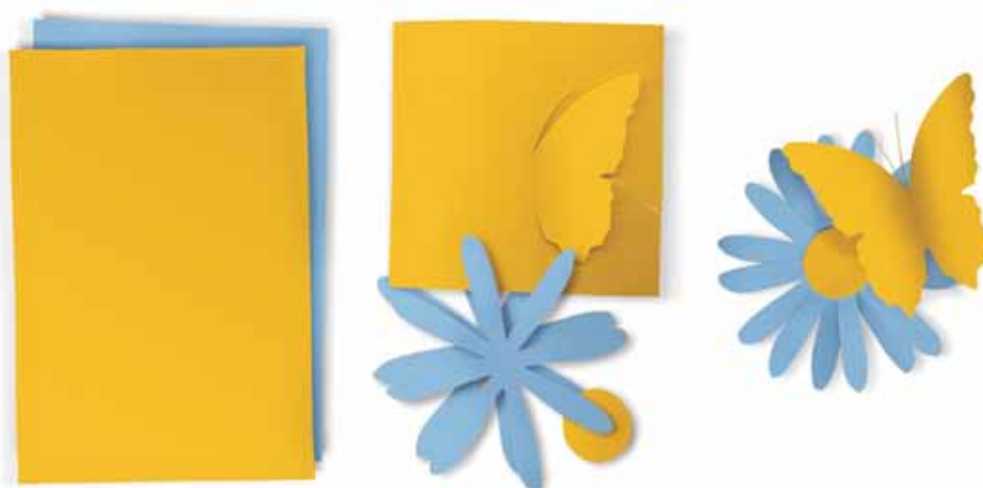
Сочетая в себе терапевтические преимущества атипичных нейролептиков и лучшую переносимость с гарантированным уровнем активного лекарственного вещества в крови, RLAI открывает новые перспективы в лечении больных с психозами.

Литература

1. Adams C.E., Fenton M.K., Quraishi S., David A.S. (2001). Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia // *Br J Psychiatry*. 2001; 179: 290–299.
2. Altamura A.C., Sassella F., Santini A., Montresor C., Fumagalli S., Mundo E. Intramuscular preparations of antipsychotics: uses and relevance in clinical practice // *Drugs*. 2003; 63: 493–512.
3. American Psychiatric Association. DSM IV, diagnostic & statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington, District of Columbia: American Psychiatric Association. 1994.
4. Babiker I.E. Comparative efficacy of long-acting depot and oral neuroleptic medications in preventing schizophrenic recidivism // *J Clin Psychiatry*. 1987; 48: 94–97.
5. Bradford D.W., Perkins D.O., Lieberman J.A. (2003). Pharmacological management of first-episode schizophrenia and related nonaffective psychoses // *Drugs*. 2003; 63: 2265–2283.
6. Bryden K.E., Gardner D.M., Kopala L.C. First episode psychosis: early intervention strategies with second-generation antipsychotic medications // *Int J Clin Pract*. 2003; 57: 513–518.
7. Chouinard G., Ross-Chouinard A., Annable L. (1980). The extrapyramidal symptom rating scale. *Can J Neurol Sci* 7:233.
8. Chue P., Eerdekens M., Augustyns I., Lachaux B., Molcan P., Eriksson L. и др. (2005). Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets // *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005; 15: 111–117.
9. Davis J.M., Matalon L., Watanabe M.D., Blake L., Metalon L. Depot antipsychotic drugs. Place in therapy // *Drugs*. 1994; 47: 741–773.
10. DeQuardo J.R., Tandon R. (1998). Do atypical antipsychotic medications favorably alter the long-term course of schizophrenia? // *J Psychiatr Res*. 1998; 32: 229–242.
11. Eerdekens M., Van Hove I., Remmerie B., Mannaert E. (2004). Pharmacokinetics and tolerability of long-acting risperidone in schizophrenia // *Schizophrenia Res*. 2004; 70: 91–100.
12. Ehret M.J., Fuller M.A. Long-acting injectable risperidone // *Ann Pharmacother*. 2004; 38: 2122–2127.
13. Ereshefsky L., Mannaert E. (2005). Pharmacokinetic profile and clinical efficacy of long-acting risperidone: potential benefits of combining an atypical antipsychotic and a new delivery system // *Drugs*. 2005; 6: 129–137.
14. Ereshefsky L., Mascarenas C.A. (2003). Comparison of the effects of different routes of antipsychotic administration on pharmacokinetics and pharmacodynamics // *J Clin Psychiatry* 2003; 64: Suppl 16:18–23.
15. Fleischacker W.W., Eerdekens M., Karcher K., Remington G., Llorca P., Chrzanoski W. и др. (2003). Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic // *J Clin Psychiatry*. 2003; 64: 1250–1257.
16. Gefvert O., Eriksson B., Persson P., Helledin L., Björner A., Mannaert E. и др. Pharmacokinetics and D2 receptor occupancy of long-acting injectable risperidone (Risperdal Consta) in patients with schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005; 8: 27–36.
17. Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP, Folsom DP, Lindamer L, Garcia P, и др. (2004). Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia // *Am J Psychiatry* 161:692–699.
18. Green J.H. Frequent rehospitalization and noncompliance with treatment // *Hosp Community Psychiatry*. 1988; 39: 963–966.
19. Guy W. (1976). Clinical global impressions. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. 1976; 76 (Rev.). Rockville, Maryland: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs. 218–220.
20. Haywood TW, Kravitz H.M., Grossman L.S., Cavanaugh J.L. Jr., Davis J.M., Lewis D.A. Predicting the 'revolving door' phenomenon among patients with schizophrenic, schizoaffective, and affective disorders // *Am J Psychiatry*. 1995; 152: 856–861.
21. Hogarty G.E., Schooler N.R., Ulrich R., Mussare F., Ferro P., Herron E. Fluphenazine and social therapy in the aftercare of schizophrenic patients.

Велафакс

венлафаксин



Три уверенных шага из депрессии

PLIVA  neurology
psychiatry

Риссет®

рисперидон



В полном порядке!

Relapse analyses of a two-year controlled study of fluphenazine decanoate and fluphenazine hydrochloride // Arch Gen Psychiatry. 1979; 36:1283–1294.

22. Kane J.M., Aguglia E., Altamura A.C., Ayuso Gutierrez J.L., Brunello N., Fleischhacker W.W. и др. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. European Neuropsychopharmacology Consensus Conference in Siena, Italy // Eur Neuropsychopharmacol. 1998; 8: 55–66.

23. Kane J.M., Eerdekens M., Lindenmayer J.P., Keith S.J., Lesem M., Karcher K. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic // Am J Psychiatry. 2003; 160: 1125–1132.

24. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // Schizophr Bull. 1987; 13: 261–276.

25. Lambert M., Conus P., Lambert T., McGorry P.D. (2003). Pharmacotherapy of first episode psychosis // Expert Opin Pharmacother. 2003; 4: 717–750.

26. Lasser R.A., Bossie C.A., Gharabawi G.M., Baldessarini R.J. (2005). Clinical improvement in 336 stable chronically psychotic patients changed from oral to long-acting risperidone: a 12-month open trial // Int J Neuropsychopharmacol. 2005; 8: 1–12.

27. Lindenmayer J.P., Eerdekens E., Berry S.A., Eerdekens M. (2004). Safety and efficacy of long-acting risperidone in schizophrenia: a 12-Week, multicenter, open-label study in stable patients switched from typical and atypical oral antipsychotics // J Clin Psychiatry. 2004; 65: 1084–1089.

28. Marder S.R., Davis J.M., Chouinard G. (1997). The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials // J Clin Psychiatry. 1997; 58: 538–546.

29. Marriott P., Hiep A. A mirror-image outpatient study at a depot phenothiazine clinic // Aust NZ J Psychiatry. 1976; 10: 163–167.

30. McHorney C.A., Ware J.E. Jr., Raczek A.E. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs // Med Care. 1993; 31: 247–263.

31. Moller H.J., Llorca P.M., Sacchetti E., Martin S.D., Medori R., Parellada E. (2005). Efficacy and safety of direct transition to risperidone long-acting injectable in patients treated with various antipsychotic therapies // Int Clin Psychopharmacol. 2005; 20: 121–130.

32. Moore D.B., Kelly D.L., Sherr J.D., Love R.C., Conley R.R. Rehospitalization rates for depot antipsychotics and pharmacoeconomic implications: comparison with risperidone // Am J Health Syst Pharm. 1998; 55: Suppl 4. S17–S19.

33. Nasrallah H.A., Duchesne I., Mehnert A., Janagap C., Eerdekens M. Health-related quality of life in patients with schizophrenia during treatment with longacting, injectable risperidone // J Clin Psychiatry. 2004; 65: 531–536.

34. Sullivan G., Wells K.B., Morgenstern H., Leake B. Identifying modifiable risk factors for rehospitalization: a case-control study of seriously mentally ill persons in Mississippi // Am J Psychiatry. 1995; 152: 1749–1756.

35. Swartz M., Swanson J., Wagner H., Burns B., Hiday V. (2001). Effects of involuntary outpatient commitment and depot antipsychotics on treatment adherence in persons with severe mental illness // J Nerv Ment Dis. 2001; 189: 583–592.

36. Ware J.E. Jr., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection // Med Care. 1992; 30: 473–483.

37. Weiden P.J., Kozma C., Grogg A., Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California medicaid patients with schizophrenia. Psychiatry Serv. 2004; 55: 886–891.

Клиническая эффективность и переносимость препарата венлафаксин (Велаксин) при лечении умеренной и тяжёлой депрессии

С.Н. Мосолов, Е.Г. Костюкова,
А.В. Городничев, И.В. Тимофеев,
М.Я. Ладыженский, О.В. Сердитов

Московский НИИ психиатрии Росздрава

Терапия расстройств депрессивного спектра, начиная с 60-х годов прошлого века и до настоящего времени, остается сложной и актуальной проблемой. Несмотря на многообразие имеющихся в арсенале психиатров антидепрессантов, существует большая группа пациентов, у которых известные препараты оказываются неэффективны или вызывают нежелательные явления. В связи с этим активно продолжаются исследования патогенеза депрессии и механизмов действия антидепрессантов, что позволяет синтезировать новые эффективные препараты с улучшенным профилем переносимости и более мощным механизмом действия.

Венлафаксин является первым тимоаналептиком III поколения (селективным ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина – СИОЗСН), вслед за которым появилась целая группа таких препаратов (милнаципран, дулоксетин). Нельзя не отметить, что венлафаксин – самый из-

ученный и наиболее часто назначаемый препарат из группы СИОЗСН и используется во многих исследованиях (в целях доказательства эффективности новых антидепрессантов) как эталонный.

В последнее десятилетие накопились убедительные данные о высокой эффективности трициклических антидепрессантов (ТЦА) по сравнению с СИОЗС при лечении тяжёлых, в т. ч. меланхолических депрессий. Известны результаты двух независимых исследований [1, 2], в которых сравнивали эффективность кломипрамина, циталопрама и пароксетина. Терапевтический ответ при лечении кломипразином оказался в 2 раза выше, чем у циталопрама (60 и 30 %). Сходные результаты отмечены при сравнении кломипрамина и пароксетина. Превосходство ТЦА в терапии тяжёлых депрессивных состояний также выявлено в двух мета-анализах, проведенных Anderson [3, 4]. Они подтвердили, что ТЦА с широким, неселективным механизмом действия (амитриптилин и кломипрамин) более эффективны, чем СИОЗС. В нашей стране сходные данные были получены А.Б. Смулевичем и С.Н. Мосоловым на материале открытых исследований [5, 6].

Результаты приведенных исследований, а также клиническая практика привели к идее усилить эффективность антидепрессантов путем расширения нейрорхимического приложения, что стало основой синтеза нового поколения антидепрессантов, а именно: 1) препараты «двойного» действия, по сравнению с селективными антидепрессантами, более эффективны и имеют более широкий спектр клинического действия; 2) по сравнению с ТЦА антидепрессанты «двойного» действия более безопасны; 3) антидепрессанты «двойного» действия имеют ряд особенностей и специфических эффектов. Эти положения, как показала клиническая практика, полностью реализовались в процессе применения антидепрессанта «двойного» действия венлафаксина.

Венлафаксин, обладая широким терапевтическим диапазоном доз, последовательно включает в спектр своей нейрорхимической активности серотонинергические, норадренергические и дофаминергические эффекты. Так, в дозе 75–125 мг венлафаксин проявляет серотонинергическое дей-