

Зипрасидон — новый эффективный и безопасный атипичный антипсихотик

С.Г. Капилетти

Московский НИИ психиатрии Росздрава

Разработка нового поколения, так называемых атипичных антипсихотиков в последнее десятилетие предоставила врачам возможность существенно улучшить результат лечения больных шизофренией. И атипичные, и обычные нейролептики эффективно купируют позитивные симптомы шизофрении, при этом атипичные нейролептики имеют преимущество, так как редуцируют негативные и аффективные симптомы, когнитивные нарушения, но практически не вызывают развития экстрапирамидных симптомов и поздней дискинезии.

Депрессия, нарушение когнитивных функций и негативные симптомы имеют большое значение, так как они определяют качество жизни и социальную активность больных шизофренией. Кроме того, больные шизофренией имеют повышенный риск развития ожирения, нарушения гомеостаза глюкозы и гиперлипидемии по сравнению с населением в целом. Именно поэтому, поиск и внедрение в практику новых атипичных препаратов, по-прежнему, является актуальной задачей современной психофармакологии.

В последние годы ряд атипичных антипсихотиков пополнился препаратом зипрасидон (Зелдокс). В 2004 г. зипрасидон был зарегистрирован в России для лечения и профилактики шизофрении и шизоаффективных расстройств. Препарат выпускается в виде капсул (40 мг, 60 мг и 80 мг) и ампул для внутримышечных инъекций (20 мг/мл).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЗИПРАСИДОНА

Одной из отличительных черт препарата является его особый характер связывания с нейрорецепторами. Некоторые исследователи полагают, что за «атипичность» клинического действия нового поколения антипсихотиков ответственен D2-антагонизм в сочетании с 5HT_{2A}-антагонизмом. По данным A.W. Schmidt и соавт. (1998, 2001) и J. Ichikawa и соавт. (2001), зипрасидон имеет одно из самых оптимальных соотношений блокады серотониновых 5HT_{2A}-рецепторов и дофаминовых D₂-рецепторов. Зипрасидон отличает мощное блокирующее действие на 5HT_{1A}-рецепторы, активация которых ассоциируется с развитием тревоги, что, по мнению ряда авторов, может быть потенциальным основанием для расширения показаний к применению (C.F. Caley, C.K. Cooper 2002). Благодаря блокаде 5HT_{2A}-рецепторов стриатума, зипрасидон демонстрирует низкую частоту развития экстрапирамидных симптомов. Зипрасидон оказывает очень слабое действие на M₁-холинергические рецепторы и практически не вызывает сухость во рту, запоры, задержку мочеиспускания или спутанность сознания, кроме того, препарат обладает низким сродством к H₁-гистаминовым и α₁-адренергическим рецепторам, что снижает риск при-

бавки массы тела и ортостатической гипотензии (R. Tandon и соавт., 1997; A.W. Smidt и соавт., 2001).

Период полувыведения зипрасидона при внутримышечном введении составляет 2,5 часа, а биодоступность достигает 100 %, максимальная концентрация в сыворотке крови создаётся через 30 минут после инъекции (J.J. Miceli и соавт., 2005).

Период полувыведения зипрасидона при приёме внутрь составляет 6,6 часов, биодоступность – около 60 %, связь с белками плазмы – более 99 % (C.F. Caley, C.K. Cooper, 2002). Зипрасидон метаболизируется в печени под действием альдегидоксидазы, не относящейся к изоферментам цитохрома P450. Примерно треть дозы подвергается метаболизму под действием изофермента 3A4. Этот фермент индуцируется карбамазепином и ингибируется кетоконазолом, циметидином и ингибиторами обратного захвата серотонина, тем не менее в клинических исследованиях у здоровых добровольцев кетоконазол вызывал лишь небольшое повышение концентрации зипрасидона в плазме (J.J. Miceli и соавт., 2000), а карбамазепин незначительно снижал уровни препарата в плазме (J.J. Miceli, R.J. Anziano и соавт., 2000). Кроме того, в проводимых клинических исследованиях не обнаружено признаков значимого взаимодействия между зипрасидоном и бензотропином, пропранолоном или лоразепамом. В целом, можно предполагать, что зипрасидон имеет крайне низкий потенциал лекарственного взаимодействия. Для достижения клинического эффекта атипичных антипсихотиков необходима блокада 60–80 % D₂-рецепторов. В исследованиях было обнаружено, что для блокады 60 % D₂-рецепторов необходима концентрация зипрасидона в плазме крови 50 нг/мл, что соответствует дозе 120 мг/сут. В клинических испытаниях было показано, что оптимальной дозой зипрасидона являлась 120–160 мг/сут.

Рекомендуемая начальная доза зипрасидона при лечении шизофрении 40 мг/сут (двукратный приём), с последующим постепенным наращиванием дозы (с интервалом в 2 дня) до максимальной дозы 160 мг/сут (по 80 мг 2 раза в день) (Geodon/package, 2003). При купировании острой ажитации или мании рекомендуется быстрое титрование дозы с начальной – 80 мг/сут (двукратный приём) до 120–160 мг/сут на второй день терапии. Поскольку абсорбция препарата происходит при приёме пищи, зипрасидон рекомендуется принимать в течение или после приёма пищи.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗИПРАСИДОНА

Краткосрочные исследования (купирующая терапия) у больных шизофренией

P. Keck с соавт. (1998) изучали зипрасидон в сравнении с плацебо в условиях 4-недельного мультицентрового исследования двойным слепым методом. 139 больных с обострением шизофрении или шизоаффективного расстройства получали 40 и 120 мг зипрасидона в течение 28 дней. Основными показателями эффективности являлись общее количество баллов по Краткой психиатрической шкале - BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), количество баллов по подшкале депрессии - BPRSd и по шкале CGI-S (Clinical Global Impression-Severity Scale). Результаты исследования показали, что зипрасидон в дозе 120 мг/сут демонстрировал статистически значимое улучшение показателей кластеров депрессии и энергии по сравнению с группой плацебо. Случаи экстрапирамидных побочных эффектов (акатизия) и гипотонии были редки и по частоте не отличались от группы плацебо.

D.G. Daniel и соавт. (1999) проводили 6-недельное исследование с участием 302 госпитализированных больных с обострением шизофрении или шизоаффективного психоза. Анализировались показатели эффективности по шкале позитивных и негативных расстройств - PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), BPRSd и CGI-S, также дополнительно оценивалось количество баллов по шкалам CGI-I (CGI-Improvement Scale) и оценочной шкале депрессии Монтгомери-Асберг - MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale). Дизайн исследования предполагал 3-7-дневный «отмывочный» период, после чего пациенты рандомизированно получали зипрасидон в дозе 80 мг/сут (1-2-й день, и последующие дни терапии) (106 пациентов), 104 пациента получали зипрасидон в дозе 80 мг/сут в 1-2-й день, а затем 120-160 мг/сут, третья группа – плацебо (92 пациента). В результате исследования зипрасидон достоверно ($p < 0,001$) снижал выраженность продуктивной симптоматики уже к концу первой недели терапии, в дальнейшем сохраняя эту тенденцию до конца исследования. Зипрасидон в дозе 160 мг/сут вызывал более существенное улучшение по шкалам PANSS и BPRS, чем в дозе 80 мг/сут. Обе изученные дозы зипрасидона были значительно эффективнее, чем плацебо, улучшали общее психическое состояние и снижали как продуктивную, так и негативную симптоматику шизофрении.

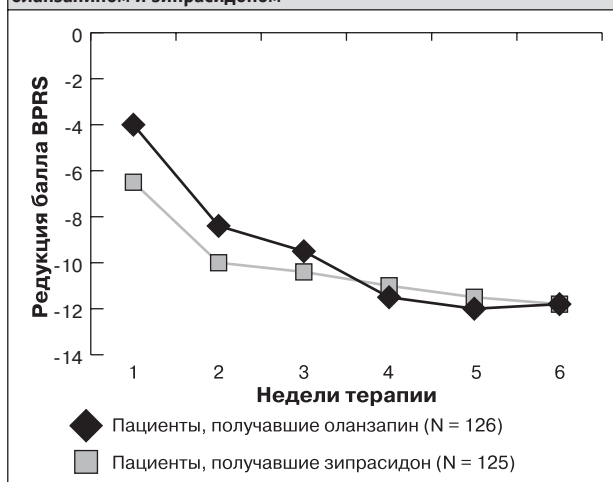
Исследования парентеральных форм зипрасидона

Зипрасидон был первым атипичным антипсихотиком, выпущенным в форме, пригодной для внутримышечного введения. Данные нескольких исследований показали, что внутримышечное введение зипрасидона в дозе 20 мг/сут оказывалось эффективным у больных с различными психотическими расстройствами, сопровождающимися ажитацией (S. Brook, 2000; S. Brook, J.V. Lucey и соавт., 2000; M.T. Isaac, M.B. Isaac, 2000; D.G. Danniell и соавт., 2001; D.L. Zimbroff и соавт., 2002; A.J. Mendelowitz, 2004; P. Mohr и соавт., 2005 и другие). Так, в двух двойных слепых рандомизированных исследованиях, включавших 79 и 117 человек (D.G. Daniel, 2001; M.D. Lesem, 2001), эффективность зипрасидона оценивалась по шкалам BARS, CGI-S, CGI-I, PANSS. В течение 24 часов больные получали до 4 инъекций (каждые 2 часа), состояние оценивалось через 4 часа после первой инъекции. Действие зипрасидона проявлялось уже через 15 минут после введения дозы в 20 мг, максимальное улучшение по шкале BPRS наблюдалось через 2 часа после инъекции. Значимые изменения по подшкалам ажитации CGI-S, CGI-I, PANSS отмечались через 4 часа после введения препарата. Анализ эффективности разных доз зипрасидона (10 и 20 мг) показал сходные результаты.

Сравнительные исследования зипрасидона с другими нейролептиками

В нескольких исследованиях проводилась сравнительная оценка эффективности зипрасидона и других атипичных антипсихотиков. Так, G. Simpson и соавт. (2004) провел прямое сравнение зипрасидона и оланзапина. В условиях многоцентрового двойного слепого исследования были изучены 269 пациентов. Больные были рандомизированы в группы, получавшие зипрасидон (80 мг/сут в 1, 2 день, а затем 160 мг/сут) или оланзапин (5 мг/сут в 1, 2 день, а затем 10 мг/сут). Начиная со 2-6-й недели, дозу подбирали индивидуально. 136 больных получали зипрасидон в средней дозе 129,9 мг/сут, а 133 пациента – оланзапин в средней дозе 11,3 мг/сут. В целом, обладая сходной глобальной антипсихотической активностью (53 % зипра-

Рисунок 1. Редукция балла BPRS у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством в течение 6 недель терапии оланзапином и зипрасидоном



сидон и 56 % оланзапин), зипрасидон показал опережающее действие (рис. 1). Разница между группами приобретала достоверный характер уже на первой неделе терапии и сохранялась до конца исследования. С 1-й недели терапии зипрасидон более эффективно, чем оланзапин, редуцировал продуктивную симптоматику ($p < 0,001$). По окончании этого исследования 133 пациента с эффектом от лечения продолжали получать зипрасидон и оланзапин. Оба препарата обеспечивали непрерывную редукцию позитивной симптоматики в течение 6 месяцев наблюдения, при этом зипрасидон по шкале BPRSd оказывался несколько эффективнее.

Авторами был сделан также вывод о том, что оба препарата одинаково ослабляют симптомы депрессии, оцениваемые по шкале депрессии при шизофрении Калгари (Calgary Depression Scale for Schizophrenia) (CDSS). У больных, получавших зипрасидон, количество баллов по этой шкале уменьшилось на 2,39. Кроме того, зипрасидон значительно превосходил оланзапин по переносимости, практически не влияя на основные метаболические параметры (липидный профиль, уровень глюкозы, инсулина и вес тела).

Эффективность зипрасидона была продемонстрирована и при сравнении с рисперидоном (D.E. Addington и соавт., 2004). В мультицентровом двойном-слепом исследовании принимали участие 296 больных шизофренией и шизоаффективным расстройством. Больные были рандомизированы в группы, получавшие зипрасидон в разных дозах (80 мг/сут, 120 мг/сут или 160 мг/сут, в зависимости от клинического эффекта) или рисперидон (6, 8 или 10 мг/сут). В течение 8 недель терапии зипрасидон обеспечивал быстрое снижение продуктивной симптоматики, не уступая рисперидону по скорости наступления эффекта, при этом средняя доза рисперидона составила 7,4 мг/сут, а зипрасидона – 114,2 мг/сут. Продолжением данного исследования являлось 52-недельное сравнительное исследование, где было убедительно показана эффективность зипрасидона в качестве средства поддерживающей терапии (D.E. Addington и соавт., 2003). Зипрасидон продемонстрировал результаты, сходные с рисперидоном, при этом длительное и стойкое снижение продуктивной симптоматики сохранялось, по меньшей мере, в течение 1 года наблюдения.

Когнитивная и аффективная симптоматика у больных шизофренией

Влияние зипрасидона на когнитивные функции больных шизофренией изучалось в нескольких

сравнительных исследованиях. Так, в одном из них, двойном слепом рандомизированном исследовании P.D. Harvey и соавт. (2004) обнаружили, что зипрасидон (40–80 мг) и оланзапин (5–15 мг) статистически значимо улучшали показатели внимания, памяти и плавности речи. В другом 6-недельном рандомизированном открытом исследовании P.D. Harvey, H. Meltzer и соавт. (2004) были изучены 270 больных, переведённых на зипрасидон по одинаковой схеме с гибким подбором доз (от 20 до 80 мг) после терапии типичными нейролептиками, оланзапином или рисперидоном. Использовался стандартный набор шкал и опросников, включая шкалу PANSS и шкалу депрессии, пациенты тестировались до и после 6-недельной терапии типичными нейролептиками, оланзапином или рисперидоном спустя 6 недель и 6 месяцев после перевода на зипрасидон. В результате применения зипрасидона отмечалось улучшение глобальных показателей когнитивных функций: внимание (Trail-Marking test, part A), память (Rey Auditory Verbal Learning Test), исполнительские функции (Trail-Making Test, part B; Wisconsin Card Sorting Test), скорость и плавность речи (Trail-Making Test, Letter Fluency Test; Category Fluency) во всех трёх терапевтических группах. Кроме того, эффективность зипрасидона отразилась в улучшении социального функционирования больных, оцениваемого по так называемой «социальной» подшкале PANSS (активное и пассивное уклонение от социальных отношений, эмоциональное отчуждение и др.) (A. Loebel и соавт., 2004). Данные положительные изменения были отмечены и спустя 6 месяцев терапии зипрасидоном.

Большое количество работ посвящено исследованию аффективных нарушений у больных шизофренией. Исследования L. Labbate & F. Ayd (2001) показали, что зипрасидон блокирует обратный захват серотонина и норадреналина в той же степени, что и имипрамин, что, по всей видимости, может определять антидепрессивное действие препарата.

По данным исследования D. Daniel и соавт. (1999), в подгруппе больных шизофренией с выраженными депрессивными расстройствами (MADRS > 14, в среднем 23,5) при терапии зипрасидоном этот показатель редуцировался на 8 баллов, а в группе плацебо – на 2 балла. Об этом же свидетельствует анализ данных сравнительных исследований A. Loebel и соавт. (2004), где на фоне терапии зипрасидоном улучшались показатели подшкал тревога – депрессия (PANSS) и шкалы социальной активности (PANSS Prosocial factor). Кроме того, зипрасидон, как и некоторые другие атипичные антипсихотики, рассматривается в качестве перспективного средства в комплексной терапии резистентных депрессий.

Эффективность зипрасидона у больных шизофренией с терапевтической резистентностью и непереносимостью

По данным R.R. Conley, R.W. Buchanan (1997), около 20–30 % больных шизофренией остаются резистентными к проводимой адекватной психофармакотерапии. Длительное время препаратом выбора для терапии резистентной шизофрении являлся клозапин. Сравнительное 18-недельное двойное слепое исследование зипрасидона и клозапина обнаружило эквивалентную эффективность препаратов при терапии резистентных больных шизофренией. В исследование отбирались больные, оказавшиеся резистентными после 3 и более курсов адекватной психофармакотерапии в течение 5 лет. При терапевтических дозах зипрасидона 80–160 мг/сут и клозапина 250–600 мг/сут препараты показали примерно равную и высоко достоверную редукцию общего балла PANSS на 11-й день терапии (зипрасидон – $P < 0,001$,

клозапин – $P = 0,003$). Кроме того, зипрасидон вызывал меньше побочных эффектов и обладал значимо лучшим метаболическим профилем: отсутствием влияния на вес ($P < 0,001$), значимым снижением уровня холестерина ($P < 0,05$), триглицеридов, глюкозы, отсутствием удлинения интервала QTc.

Эффективность зипрасидона при терапии резистентной шизофрении изучалась и в недавнем двойном слепом, 12-недельном сравнительном исследовании с хлорпромазином (J. Kane и соавт., 2006). В исследование были включены 306 пациентов, резистентных к проводимой 6-недельной терапии галоперидолом. Средняя доза зипрасидона составила 154 ± 17 мг/сут, хлорпромазина 744 ± 259 мг/сут. По сравнению с хлорпромазином зипрасидон в 1,3 раза увеличивал вероятность 50 % редукции симптоматики по шкале BPRS.

Длительное применение зипрасидона у больных шизофренией

Эффективность долгосрочной (поддерживающей) терапии зипрасидоном изучалась в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании ZEUS (Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia) M. Arato с соавт., 2002. В исследовании участвовало 278 больных хронической шизофренией. Пациенты рандомизированно получали зипрасидон в фиксированных дозах и плацебо. Эффективность оценивалась по шкалам PANSS, CGI, GAF (Global Assessment of Functioning Scale). Зипрасидон при всех дозировках достоверно приводил к снижению частоты рецидивирования в течение 1 года (40, 80 и 160 мг/сут зипрасидона: 43, 35 и 36 % соответственно) в сравнении с плацебо (77 %, $p = 0,002$, $0,001$ и $0,001$). Рецидивы были зарегистрированы только у 9 % больных, продолжавших терапию зипрасидоном не менее 6 месяцев, и у 42 % больных группы плацебо ($p = 0,001$). Уже на 16-й неделе терапии все три дозы зипрасидона демонстрировали преимущества по сравнению с плацебо по влиянию на первичную негативную симптоматику ($p < 0,05$).

Аналогичные данные получили S. Murray и соавт. (2003), которые изучали оптимальное дозирование зипрасидона при терапии шизофрении. Был не только отмечен длительный стабильный эффект (около года) зипрасидона, но и снижение позитивной и негативной симптоматики (уменьшение явлений аутизма, эмоциональной отгороженности). Полученные данные убедительно показали, что длительная терапия зипрасидоном обеспечивала стойкую редукцию позитивных симптомов, уменьшала выраженность негативных расстройств и снижала риск развития рецидива.

Эффективность зипрасидона при биполярном расстройстве

В исследовании P.E. Keck с соавт. (2003) эффективность зипрасидона в дозе 160 мг/сут оценивалась у 197 больных с манией и смешанными состояниями. 3-недельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало достоверное улучшение состояния по шкале YMRS (Young Mania Rating Scale) уже на 2-й день терапии ($p < 0,0001$). Преимущество зипрасидона перед плацебо отмечалось и по другим шкалам SADS (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia), GAF (Global Assessment of Functioning Scale), CGI-S. Динамика изученных индексов подтвердила стабильность улучшения до конца исследования. Переносимость зипрасидона была хорошей. Разницы динамики общего балла по шкале Симпсона-Ангуса и шкале акатизии Барнса между группами не выявлены.

Аналогичное по дизайну исследование (S. Potkin, 2005) подтвердило наличие быстрого клинического

Таблица 1. Нежелательные явления, наблюдаемые в плацебо-контролируемом исследовании зипрасидона

	Плацебо (n = 71)	Зипрасидон, 40 мг/сут (n = 72)	Зипрасидон, 80 мг/сут (n = 68)	Зипрасидон, 160 мг/сут (n = 67)
Средняя продолжительность терапии, дни	72	200	149	271
Нежелательные явления, %				
Выбывшие из-за побочной симптоматики	15	10	10	7
Бессонница	31	28	28	45
Тошнота	4	4	6	6
Диарея	4	7	7	6
Акатизия	6	10	9	12
Головокружение	6	4	7	10
Экстрапирамидная симптоматика	6	3	3	6
Тремор	3	1	4	6
Снижение веса	4	4	9	6
Кожные аллергические реакции	1	6	6	7

эффекта у пациентов с биполярным расстройством I типа. Тимоаналептическая активность зипрасидона была убедительно показана у больных с шизоаффективными расстройствами биполярного и депрессивного подтипов, участвовавших в двух многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (P.E. Keck и соавт., 2001). А в недавних исследованиях G.L. Bowden, (2005) была показана эффективность зипрасидона в качестве средства длительной поддерживающей терапии у больных с тяжёлой манией.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЗИПРАСИДОНА

В клинических исследованиях зипрасидон получали более 4500 больных (R. Tandon и соавт., 1997; L.A. Labbate, F.J. Ayd и соавт., 2001), при этом около 900 человек – более 6 месяцев. Частота прекращения терапии из-за развития побочных явлений составила 4 % и была сопоставима с группой плацебо (2,2 %). Наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями были сонливость (14 % в группе зипрасидона и 7 % в группе плацебо), тошнота (10 % и 7 % соответственно), запоры (9 % и 8 %) и акатизия (8 % и 7 %). Отсутствовали изменения в биохимических показателях, в т. ч. отсутствовало повышение концентрации пролактина. Более того, при переводе с рисперидона на зипрасидон повышенный уровень пролактина значительно и достоверно ($p < 0,01$) снижался (P. Weiden, G. Simpson и соавт., 2003; P. Weiden, D.G. Daniel и соавт., 2003).

Анализ краткосрочных исследований выявил, что только показатель сонливости встречался чаще у больных, получавших зипрасидон, чем у больных группы плацебо. Среди более редких нежелательных эффектов в группе зипрасидона была выше частота дистонии (4 % против 2 % в группе плацебо) и ортостатической гипотонии (1,3 % против 0,4 %). Нарушения сексуальной сферы встречались крайне редко, хотя эффекты препарата на сексуальную функцию специально не изучались. Масса тела больных также не изменялась.

Безопасность использования инъекционных лекарственных форм препарата изучалась в 5 исследованиях, включавших 921 пациента с острыми психозами, получавшими зипрасидон (10 или 20 мг/сут) в течение 3 дней (D.L. Zimbhoff, и соавт., 2002). Наиболее часто встречались головная боль, тошнота, головокружение, сонливость, тревога, болезненность в местах инъекций.

Длительное плацебо-контролируемое исследование зипрасидона M. Arato (2002) продемонстрировало хорошую переносимость терапии при крайне низкой частоте экстрапирамидных нарушений и прибавки веса, что отражалось на улучшении комплаенса и отдалённых результатах терапии. Частота побочных эффектов в группе зип-

расидона не превышала таковую в группе плацебо (менее 5 %) и не имела дозозависимого характера (табл. 1). Частота прекращения терапии из-за развития побочных явлений была достаточно низкой (в среднем, 9 %) и вполне сопоставима с плацебо (15 %). Основными нежелательными реакциями были гипотензия и тахикардия (≤ 3 %), сонливость (≤ 4 %), тошнота и диспепсия (≤ 4 %), аллергия отмечалась у 6,3 % пациентов в группе зипрасидона, в группе плацебо – 1,4 %. Также показательно отсутствие сообщений о возникновении сексуальных дисфункций, аменореи и галактореи.

S.R. Hirsch (2002) в 28-недельном сравнительном исследовании с галоперидолом показал лучшую переносимость зипрасидона. При этом побочные эффекты, потребовавшие прекращения терапии, в группе галоперидола возникали в 2 раза чаще, чем в группе зипрасидона.

Экстрапирамидные побочные эффекты

С момента начала использования в практике атипичных антипсихотиков число наблюдений экстрапирамидных побочных эффектов в значительной мере сократилось. Данные плацебо-контролируемых исследований зипрасидона в дозах от 40 до 160 мг/сут показали отсутствие значимых различий между группами. Так, в длительных исследованиях переносимости и безопасности зипрасидона были зафиксированы незначительные изменения во всех группах по шкале SARS (Simpson-Angus Rating Scale), шкале акатизии Барнса -BARS (Barnes akathisia rating scale) и AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale), сопоставимые с плацебо. Сопутствующая антихолинергическая терапия назначалась в 9 из 71, 12 из 72, 9 из 68 и 13 из 67 (13, 17, 13 и 19 % соответственно) случаев применения плацебо и зипрасидона в дозах 40, 80 и 160 мг/сут соответственно (D.G. Daniel, 2003).

В исследовании P.J. Weiden с соавт. (2003) было обнаружено достоверное снижение частоты экстрапирамидных симптомов ($p < 0,01$) после перевода с рисперидона на зипрасидон. Применение сопутствующей антипаркинсонической терапии уменьшалось у пациентов после перевода с типичных антипсихотиков (с 58 % в начале терапии до 14,8 % после 6 недель терапии) и после перевода с рисперидона на зипрасидон (с 26 % до 8,6 %).

Влияние зипрасидона на массу тела и метаболические показатели

Зипрасидон вызывал минимальные изменения веса как в краткосрочных, так и длительных исследованиях, где пациенты переводились с терапии другими атипичными антипсихотиками. Эти данные подтверждаются результатами систематического обзора 80 исследований, проведённых в период с 1980 по 1999 годы (D.M. Taylor и соавт., 2000).

Таблица 2. Общие данные метаболических показателей исследования CATIE (фаза 1)

Препарат	Повышение веса более 7 % от начального, %	Изменение среднего уровня триглицеридов, мг/дл	Изменение среднего уровня общего холестерина, мг/дл	Изменение среднего уровня гликолизированного гемоглобина, %
Оланзапин	30	+42,9	+8,5	+0,41
Перфеназин	12	+8,3	+0,5	+0,1
Кветиапин	16	+19,2	+3,5	+0,05
Рisperидон	14	-2,6	-3,0	+0,08
Зипрасидон	7	-18,1	-1,0	-0,1

Различные по методологии исследования пришли к общему выводу об отсутствии прибавки массы тела при приёме зипрасидона в отличие от всех других атипичных антипсихотиков, где этот эффект был наиболее выраженным у клозапина и оланзапина и менее выраженным у кветиапина и рисперидона.

В нескольких исследованиях продолжительностью от 4 до 6 недель, включавших 702 пациента, зипрасидон вызывал прибавку веса только у 0,4 % больных (I.D. Glick и соавт., 2001; J.M. Russell, J.A. Mackell, 2001; G.M. Simpson и соавт., 2002; D.E. Addington и соавт., 2003). У такого же количества пациентов при лечении зипрасидоном отмечалось уменьшение массы тела. Анализ трёх 6-недельных открытых исследований показал, что после перевода на зипрасидон с оланзапина и рисперидона у пациентов наблюдалось значительное снижение избыточной массы тела ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно) (P. Weiden и соавт., 2003). При переводе с терапии оланзапином наблюдалось снижение массы тела в среднем на 1,6 кг.

M. Arato (2002) в годовом плацебо-контролируемом исследовании зипрасидона выявил незначительное уменьшение массы тела (на 2,7 кг при дозе 40 мг/сут, на 3,2 кг при дозе 80 мг/сут и на 2,9 кг при дозе 160 мг/сут).

Зипрасидон либо не влиял, либо оказывал благоприятное действие на обмен липидов и глюкозы. Так, G. Simpson и соавт. (2004) в 6-недельном двойном слепом рандомизированном исследовании зипрасидона в сравнении с оланзапином показали, что зипрасидон в отличие от оланзапина достоверно снижает уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов и не оказывает влияния на липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), а также снижает уровень инсулина и глюкозы. По мнению авторов, зипрасидон не вызывает инсулинорезистентность и сводит к минимуму риск развития диабета II типа у больных шизофренией.

P.J. Weiden и соавт. (2003) продемонстрировали, что повышенный уровень общего холестерина достоверно снижается после перевода на зипрасидон с оланзапина (на 17 мг/дл) и рисперидона (на 12 мг/дл) ($p < 0,0001$ и $p < 0,005$ соответственно). В целом, уровень общего холестерина снижался у 76 % пациентов, переведённых с оланзапина, и у 72 % больных, переведённых с рисперидона.

Опубликованные недавно результаты I фазы проведённого Национальным институтом психического здоровья США клинического исследования эффективности применения антипсихотиков

(CATIE) показали убедительное преимущество зипрасидона перед остальными антипсихотиками в отношении риска развития метаболического синдрома (H.A. Nasrallah, 2006) (табл. 2).

Влияние на интервал QT

Особое место в исследованиях безопасности атипичных антипсихотиков уделяется влиянию на проводимость сердца. Известно, что вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений возрастает у больных с интервалом QT более 500 мс. Несмотря на то, что в исследованиях зипрасидона не были зарегистрированы нежелательные реакции со стороны сердца, а степень увеличения длительности скорректированного интервала QT на ЭКГ (QTc) была очень небольшой (на 7–10 мс у больных, получавших зипрасидон в дозе более 120 мг/сут), тем не менее администрация США по контролю пищевых продуктов и лекарств (FDA) потребовала специально изучить вопрос о возможном удлинении интервала QTc при сочетанном применении зипрасидона с ингибиторами цитохрома P450.

S. Burton и соавт., 2000, сравнили эффекты различных антипсихотических препаратов в обычных и высоких дозах в сочетании с ингибиторами цитохрома P450 на величину интервала QTc (табл. 3). Все препараты вызвали увеличение длительности интервала QTc, хотя их эффекты были небольшими даже в присутствии кетоконазола (ингибитор 3A4), пароксетина (ингибитор 2D6) или флувоксамина (ингибитор 1A2). Самое большое удлинение интервала QTc наблюдалось при применении тиоридазина (на 30,1 мс). Другими словами, при отсутствии нарушений сердечной проводимости риск удлинения интервала QTc или развития аритмий при терапии зипрасидоном и другими изученными препаратами был достаточно низким. Более того, в одном случае значительной передозировки зипрасидоном (3240 мг) не было зарегистрировано клинически значимого удлинения интервала QTc. Данные о безопасности и отсутствии кардиотоксического эффекта зипрасидона были получены и во многих других клинических исследованиях (P.E. Keck и соавт., 1998; D.G. Daniel и соавт., 1999; S.J. Romano, 2001; M. Arato и соавт., 2002). Тем не менее, при применении любых антипсихотиков нужно иметь в виду, что удлинение интервала QT более 500 мс требует немедленной отмены препарата и может быть потенциально опасно для жизни пациентов. Зипрасидон противопоказан больным с удлинением интервала QT в анамнезе, свежим инфарктом миокарда или некомпенсированной сердечной недостаточ-

Таблица 3. Сравнительные изменения интервала QTc при терапии некоторыми антипсихотиками в комбинации с ингибиторами цитохрома P450

Препарат	Исходный QTc, мс	Пролонгация QTc, мс (от исходного)	Пролонгация QTc, мс (от исходного)	Ингибитор цитохрома P450
		монотерапия	с ингибитором	
Галоперидол	383,3	7,1	12,3	кетоконазол и пароксетин
Зипрасидон	384,9	15,9	16,3	кетоконазол
Кветиапин	386,6	5,7	6,8	кетоконазол
Рisperидон	387,6	3,7	1,4	флувоксамин
Оланзапин	387,7	1,7	2,4	пароксетин
Тиоридазин	388,2	30,1	28,8	пароксетин

ностью, а также не должен применяться вместе со средствами, удлиняющими интервал QT.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Зипрасидон является эффективным и безопасным атипичным антипсихотическим средством с достаточно уникальным спектром психотропного действия и профилем переносимости. Короткие и длительные исследования продемонстрировали высокую эффективность зипрасидона у больных с шизофренией, шизоаффективным и биполярным расстройством. Благодаря наличию парентеральной лекарственной формы, зипрасидон может быть использован для купирования острых психотических состояний и обеспечивает быструю редукцию продуктивной симптоматики уже на 1-й неделе терапии. Препарат обнаружил способность значительно улучшать когнитивные функции и уменьшать выраженность негативной симптоматики со значительным улучшением социальной активности больных. Кроме того, зипрасидон проявил отчётливые анксиолитические и тимоаналептические свойства и хорошо редуцировал депрессивную симптоматику у больных шизофренией. Максимальный терапевтический эффект достигается при дозировке зипрасидона 120–160 мг в день. Препарат обладает лучшим профилем безопасности по сравнению со всеми другими имеющимися в настоящий момент на отечественном рынке атипичными антипсихотиками, риск развития побочных эффектов у препарата сопоставим с плацебо. Применение зипрасидона не оказывает влияния на массу тела и существенно уменьшает вероятность развития метаболического синдрома, снижает уровень пролактина в крови. В условиях примерно равной глобальной эффективности всех атипичных антипсихотиков на первый план выступают вопросы переносимости и правильной оценки всех рисков у конкретного больного. Уникальный профиль переносимости зипрасидона позволяет успешно лечить больных с интолерантностью к другим атипичным антипсихотикам.

Литература

1. Addington D.E., Pantelis C., Dineen M. Ziprasidone vs. risperidone in schizophrenia: 52 weeks' comparative data (poster). Presented at the 156th annual meeting of the American Psychiatric Association. San Francisco, May 17–22, 2003.
2. Addington D.E., Pantelis C., Dineen M. et al. Efficacy and tolerability of ziprasidone in patients with acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder: an 8-week, double-blind, multicenter trial // *J Clin Psychiatry*. 2004; 65: 12: 1624–1633.
3. Arato M., O'Connor R., Meltzer H.Y. et al. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study // *Int Clin Psychopharmacol*. 2002; 17: 207–215.
4. Brook S. A pilot study of intramuscular ziprasidone in the short-term treatment of patients with acute exacerbation of schizophrenia // *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2000; 15: 521–524.
5. Brook S., Lucey J.V., Gunn K.P. For the Ziprasidone IM Study Group. Intramuscular ziprasidone compared with intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychosis. *J Clin Psychiatry* 2000; 12: 933–941.
6. Bowden C.L. Atypical antipsychotic augmentation of mood stabilizer therapy in bipolar disorder // *J Clin Psychiatry*. 2005; 66: Suppl 3: 12–19.
7. Burton S., Heslop K., Harrison K. et al. Ziprasidone overdose // *Am J Psychiatry* 2000; 157: 835.
8. Caley C.F., Cooper C.K. Ziprasidone: the fifth atypical antipsychotic // *Ann Pharmacother*. 2002; 36: 5: 839–851.
9. Conley R.R., Buchanan R.W. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia // *Schizophr Bull*. 1997; 23: 663–674.
10. Daniel D.G., Zimbroff D.L., Potkin S.G. et al. Ziprasidone 80mg/day and 160mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder: A 6-week placebo-controlled trial // *Neuropsychopharmacology*. 1999; 20: 491–505.
11. Daniel D.G., Potkin S.G., Reeves K.R. et al. Intramuscular (IM) ziprasidone 20 mg is effective in reducing acute agitation associated with psychosis: a double-blind, randomized trial // *Psychopharmacology (Berl)*. 2001; 155: 128–134.
12. Daniel D.G. Tolerability of ziprasidone: an expanding perspective // *J Clin Psychiatry*. 2003; 64: Suppl 19: 40–49.
13. Glick I.D., Romano S.J., Simpson G. et al. Insulin resistance in olanzapine and ziprasidone-treated patients: results of a double-blind, controlled 6-week trial (poster). Presented at the 154th annual meeting of the American Psychiatric Association. New Orleans, 2001.
14. Harvey P.D., Meltzer H.I., Simpson G.M. et al. Improvement in cognitive function following a switch to ziprasidone from conventional antipsychotics, olanzapine, or risperidone in outpatients with schizophrenia // *Schizophr Res* 2004; 66: 101–113.
15. Harvey P.D., Siu C.O., Romano S. Randomized, controlled, double-blind, multicenter comparison of the cognitive effects of ziprasidone versus olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder // *Psychopharmacol*. 2004; 172: 324–332.
16. Hirsch S.R., Kissling W., Bauml J. et al. A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia // *J Clin Psychiatry*. 2002; 63: 516–523.
17. Ichikawa J., Ishii H., Bonaccorso S. et al. 5-HT_{2A} and D₂ receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT_{1A} receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release // *J Neurochem* 2001; 76: 1521–1531.
18. Isaac M.T., Isaac M.B. Effectiveness of IM and oral ziprasidone in a psychiatric intensive care unit. Scientific Abstract, 39th annual meeting of the ACNP, San Juan, Puerto Rico, December 10–14, 2000.
19. Kane J., Khanna S., Giller E. et al. Efficacy and tolerability of ziprasidone in treatment-resistant schizophrenia // *Int Clin Psychopharmacol*. In press. 2006.
20. Keck P., Buffenstein A., Ferguson J. et al. Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: A 4-week placebo-controlled trial // *Psychopharmacology*. 1998; 140: 172–184.
21. Keck P.E., Versiani M., Potkin S.G. et al. Ziprasidone in Mania Study Group. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial // *Am J Psychiatry*. 2003; 160: 4: 741–748.
22. Keck P.E. Jr., Reeves K.R., Harrigan E.P. Ziprasidone in the short-term treatment of patients with schizoaffective disorder: results from two double-blind, placebo-controlled, multicenter studies // *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 27–35.
23. Labbate L.A., Ayd F.J. Ziprasidone: The latest FDA-Approved Atypical Antipsychotic // *International Drug Therapy Newsletter*. 2001; 36: 4: 25–32.
24. Lessem M.D., Zajecka J.M., Swift R.H. et al. Intramuscular ziprasidone, 2 mg versus 10 mg, in the short-term management of agitated psychotic patients // *J Clin Psychiatry*. 2001; 62: 12–18.
25. Loebel A., Cohen G., Romano S.R. Improvement in prosocial functioning after a switch to ziprasidone treatment // *CNS Spectr*. 2004; 9: 357–364.
26. Meltzer H.Y., O'Connor R. Long-term of ziprasidone in schizophrenia: Results of three controlled trials. Scientific Abstract, 39th annual meeting.
27. Miceli J.J., Smith M., Robarge L. et al. The effects of ketoconazole on ziprasidone pharmacokinetics – a placebo-controlled crossover study in healthy volunteers // *Br J Clin Pharmacol*. 2000; 49: Suppl 1: 71–76.
28. Miceli J.J., Anziano R.J., Robarge L. et al. The effects of carbamazepine on the steady-state pharmacokinetics of ziprasidone in healthy volunteers // *Br J. Clin Pharmacol*. 2000; 49: Suppl 1: 65–70.
29. Miceli J.J., Wilner K.D., Swan S.K. et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of intramuscular ziprasidone in healthy volunteers // *J Clin Pharmacol*. 2005; 45: 6: 620–630.
30. Mendelowitz A.J. The utility of intramuscular ziprasidone in the management of acute psychotic agitation // *Ann Clin Psychiatry* 2004; 16: 3: 145–154.
31. Mohr P., Pecenak J., Svestka J. et al. Treatment of acute agitation in psychotic disorders // *Neuro Endocrinol Lett*. 2005; 26: 4.
32. Murray S., Siu C., Romano S.J. et al. Optimal dosing of oral ziprasidone: analysis of clinical trial data (abstract). Presented at the 156th annual meeting of the American Psychiatric Association; May 17–23, 2003; San Francisco.
33. Nasrallah H.A. Metabolic findings from the CATIE trial and their relation to tolerability // *CNS Spectr*. 2006; 11: Suppl 7: 32–38.
34. Potkin S.G., Keck P.E. Jr., Segal S. et al. Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial // *J Clin Psychopharmacol*. 2005; 25: 4: 301–310.
35. Russell J.M., Mackell J.A. Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics // *CNS Drugs*. 2001; 15: 537–551.
36. Romano S.J. Cardiovascular safety profile of ziprasidone: review of clinical development data (poster). Presented at annual meeting new research program and abstracts. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2001, № 251.
37. Simpson G.M., Weiden P.J., Pigott T. et al. Ziprasidone versus olanzapine in schizophrenia: 6-month blinded continuation study (poster). Presented at the 155th annual meeting of the American Psychiatric Association. Philadelphia, 2002.
38. Simpson G.M., Glick I.D. et al. Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in

acute ill patients with schizophrenia or schizoaffective disorder // Am J Psychiatry. 2004; 161; 10: 1837–1847.

39. Smidt A.W., Lebel L.A., Johnson C.G. et al. The novel antipsychotic ziprasidone has a unique human receptor binding profile compared to other agents. Soc Neuroscience Abstract 1998; 24: 2177.

40. Smidt A.W., Lebel L.A., Howard H.R.Jr. Ziprasidone: a novel antipsychotic agent with a unique human receptor binding profile // Eur J Pharmacol. 2001; 425: 197–201.

41. Tandon R., Harrigan E., Zorn S. Ziprasidone: a novel antipsychotic with unique pharmacology and therapeutic potential // J Serotonin Research. 1997; 4: 159–177.

42. Taylor D.M., Mc Askill R. Atypical antipsychotics and weight gain: A system-

atic review. Acta Psychiatry Scand 2000; 101: 416–432.

43. Weiden P., Simpson G., Potkin S. et al. Switching to ziprasidone from conventional antipsychotics, olanzapine, or risperidone in stable outpatients with schizophrenia // J Clin Psychiatry 2003; 64: 580–588.

44. Weiden P., Daniel D.G., Simpson G. et al. Improvement in indices of health status in outpatients with schizophrenia switched to ziprasidone // J Clin Psychopharmacol. 2003; 23: 595–600.

45. Zimbroff D.L., Brook S., Benattia I. Safety and tolerability of IM ziprasidone: review of clinical trial data (poster). Presented at the 155th annual meeting of the American Psychiatric Association. Philadelphia, 2002.



ЛАМОТРИДЖИН
Ламиктал[™]
При биполярном расстройстве

Ламиктал – настроение без колебаний

Краткая инструкция по применению препарата Ламиктал

Формы выпуска: таблетки 25, 50, 100 мг (блистеры).

Показания: Взрослые (старше 18 лет).

Показан для предупреждения нарушений настроения (депрессии, мании, гипомании, смешанных эпизодов) у больных с биполярным расстройством.

Противопоказания: Гиперчувствительность к ламотридину.

Побочные эффекты: Сыпь, чаще макулопапулезного типа, обычно появляется в течение первых 8 недель после начала терапии и проходит при отмене препарата. В редких случаях сообщалось о возникновении тяжелых кожных реакций. При наличии кожных высыпаний следует отменить прием Ламиктала, если нет доказательств, что кожные высыпания не связаны с приемом препарата. Другие побочные эффекты включают диплопию, нечеткость зрения, конъюнктивит, головокружение, сонливость, бессонницу, головную боль, утомляемость, со стороны системы кровообращения (очень редко: гематологические нарушения и сдвиги в формуле крови), нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и диарея), раздражительность/агрессивность, возбуждение. Соблюдение рекомендаций по режиму дозирования препарата позволяет значительно уменьшить вероятность развития побочных эффектов.

Рег. удостовер.: ПН№014213/01 от 16.06.2006, ПН№014213/02 от 24.05.2006.

Пожалуйста, перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по применению!