

Хлорпромазиновые эквиваленты атипичных антипсихотиков

Woods, Scott W.*
(расширенный реферат)

РЕЗЮМЕ

Некоторые клинические и исследовательские задачи требуют определения эквивалентных терапевтических дозировок для антипсихотических препаратов. С появлением современных атипичных антипсихотиков возникла необходимость в определении новых эквивалентных дозировок. В ходе всех доступных плацебо-контролируемых исследований с фиксированной дозировкой были определены минимальные эффективные дозы для каждого атипичного антипсихотического препарата и галоперидола. Затем эти минимальные эффективные эквивалентные дозировки по галоперидолу были переведены в хлорпромазиновые эквиваленты в соответствии с имеющимся условным соглашением, что «2 мг галоперидола соответствуют 100 мг хлорпромазина». Для выявления исследований с фиксированной дозировкой были изучены следующие источники до июня 2002 года: MEDLINE, библиографии отчетов, публикации мета-анализов и обзоров; обзоры Cochrane; полученные от Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (FDA) материалы Закона о свободном доступе к информации и выдержки из некоторых научных конференций за период с 1997 г. по 2002 г. Эквивалентная 100 мг/сут хлорпромазина дозировка для рисперидона составила 2 мг/сут, для оланзапина – 5 мг/сут, для кветиапина – 75 мг/сут, для zipрасидона – 60 мг/сут и 7,5 мг/сут – для арипипразола. Приведенные эквиваленты могут найти применение в решении клинических и исследовательских задач. Источники литературы по определению эквивалентных дозировок имеют доказательную базу и однородные данные в отношении тех или иных препаратов.

Некоторые клинические и исследовательские задачи требуют определения эквивалентных терапевтических дозировок для антипсихотических препаратов. Клиницисты часто используют показатели терапевтической эквивалентности при замене одного антипсихотика другим. Определение эквивалентности также требуется при планировании многих исследований. В исследованиях по сравнению действия различных лекарственных препаратов, например при оценке побочных эффектов, соблюдении указаний врача или стоимости лечения, определении эквивалентных дозировок, необходимо отграничить эффекты различных лекарственных препаратов от эффекта различных дозировок. Также определение эквивалентных доз необходимо в ходе натуралистических исследований при сравнении режимов дозирования в группах пациентов, получающих различные лекарственные препараты. Примером такого наиболее современного дизайна являются исследования определения влияния расы пациента или диагноза на режим дозирования на практике.

Таблицы по эквивалентным дозировкам для стандартных антипсихотических препаратов часто встречаются в статьях и обзорах по психофар-

макологии. Первоисточником большинства подобных таблиц может, вероятно, быть классическая публикация J.M. Davis [1].

С появлением современных атипичных антипсихотиков возникла необходимость в определении новых эквивалентных дозировок. Предлагалось несколько вариантов их приблизительной оценки, которые, однако, колеблются в широких пределах. Для рисперидона были предложены следующие точные или приблизительные дозировки, эквивалентные 100 мг/сут хлорпромазина: 1 мг/сут [2], 1,5 мг/сут [3], 1–2 мг/сут [4], 2 мг/сут [5] и 2,5 мг/сут [6]. Эквивалентные дозы для оланзапина варьировались от «2 до 3?» мг/сут [4] и 5 мг/сут [3] до 10 мг/сут [6]. Для кветиапина указывались эквивалентные дозы в диапазоне от «50 до 100?» мг/сут [4] до 100 мг/сут [3]. Ни для одного из этих расчетов не было определено базы или обоснования. Определения эквивалентности для zipрасидона или арипипразола не публиковались.

Идеальные исследования по определению терапевтических эквивалентных дозировок должны рандомизировать большую репрезентативную выборку пациентов с острым эпизодом шизофрении для увеличения числа фиксированных дозировок и числа различных препаратов. Вряд ли в ближайшем будущем у нас появятся подобные данные. В случае отсутствия таких идеальных данных может быть использован замещающий метод: коэффициенты эквивалентности рассчитываются по данным фиксированных дозировок, поступающим из отдельных программ по разработке лекарственных средств. Настоящий отчет устанавливает коэффициенты эквивалентности для рисперидона, оланзапина, кветиапина, zipрасидона и арипипразола, используя такой замещающий метод.

МЕТОД

Для расчета коэффициентов в программах по разработке лекарственных препаратов были определены минимальные эффективные дозы для каждого препарата. Минимальные эффективные дозы, установленные в ходе программ по разработке лекарственных препаратов, определялись на основании низших доз, превосходивших плацебо по основной оценке эффективности (общий балл Краткой Психиатрической Оценочной Шкалы [BPRS] либо Шкалы Позитивных или Негативных Синдромов [PANSS]), во всех доступных плацебо-контролируемых исследованиях с фиксированной дозировкой, в ходе intent-to-treat анализа (анализ в соответствии с исходно назначенным лечением).

Данные по минимальным эффективным дозам были получены в ходе обзора всех доступных плацебо-контролируемых с фиксированной дозировкой и фиксированным диапазоном дозировок исследований по рисперидону, оланзапину, кветиапину и zipрасидону. Для определения этих исследований были изучены следующие источники до июня 2002 года: MEDLINE, библиографии отчетов, публикации мета-анализов и обзоров [7–13]; обзоры Cochrane [14–21]; полученные от Управления по контролю за продуктами питания и лекар-

*Chlorpromazine Equivalent Doses for the Newer Atypical Antipsychotics. J Clin Psychiatry 2003; 64: 663–667.

ственными средствами (FDA), материалы Закона о свободном доступе к информации, выдержки из Ежегодных конференций Американской Ассоциации Психиатров 1997–2002 гг., Международного Конгресса по Исследованию Шизофрении 1999 и 2001 гг., а также проходящей раз в два года зимней конференции по шизофрении 2000 и 2002 гг. Для исследований с фиксированным диапазоном дозировок средняя доза, определённая в пределах диапазона, использовалась в качестве релевантной. В марте 2003 г. FDA обнародовало на своём веб-сайте FOI результаты исследований по недавно зарегистрированному новому атипичному антипсихотику арипипразолу. Эти данные были также изучены для определения минимальной эффективной дозы по арипипразолу.

Установленные минимальные эффективные дозы были приведены к хлорпромазиновому эквиваленту. Сначала были определены эквивалентные дозировки по галоперидолу. Данный метод был выбран в связи с тем, что определение минимальной эффективной дозы галоперидола было возможно по источникам, одновременно содержащим данные по атипичным антипсихотикам, многофакторного исследования по галоперидолу с фиксированным диапазоном дозировок и атипичного антипсихотика, никогда не поступавшего на рынок [22]. После этого эквиваленты по галоперидолу были переведены в эквивалентные дозировки по хлорпромазину с применением общего правила «2 мг/сут галоперидола соответствуют 100 мг/сут хлорпромазина».

РЕЗУЛЬТАТЫ

По рисперидону были проведены 3 плацебо-контролируемых исследования, но только в двух применялись фиксированные дозировки: исследование по рисперидону 0204 [23, 24] и исследование по рисперидону 72 [25]. В исследовании 0204 применялись фиксированные дозировки по 2, 6, 10 и 16 мг/сут, а в исследовании 72 применялись дозировки по 4 и 8 мг/сут. В исследовании 72 по результатам анализов пациентов, прошедших рандомизацию, при сравнении 4 мг рисперидона и плацебо по общему баллу шкалы PANSS величина p составила 0,051. Минимальная эффективная доза для рисперидона была определена как 4 мг/сут.

По оланзапину было проведено 2 исследования с фиксированной дозировкой: исследование по оланзапину HGAP [26] и исследование по оланзапину HGAD [27]. В исследовании HGAP применялись фиксированные дозировки 1 и 10 мг/сут. В исследовании HGAD применялся фиксированный диапазон дозировок, и средние дозы составляли 6,6, 11,6 и 16,3 мг/сут. Минимальная эффективная доза была определена как 10 мг/сут.

По кветиапину было проведено 4 плацебо-контролируемых исследования, но только в двух применялись фиксированные дозировки: исследование по кветиапину 0004 [28] и исследование по кветиапину 0013 [29]. В исследовании 0004 пациенты были рандомизированы в группу плацебо и группу, получающую 250 мг/сут кветиапина. В исследовании 0013 пациенты были рандомизированы по фиксированным дозировкам в 75, 150, 300, 600 и 750 мг/сут. Подтверждённая минимальная эффективная доза была определена как 150 мг/сут.

По zipрасидону были проведены 4 плацебо-контролируемых исследования с фиксированной дозировкой у пациентов с острой экзacerbацией симптоматики: исследование по zipрасидону 106 [30], исследование по zipрасидону 114 [31] и два неопубликованных исследования по zipрасидону 115 и 104 [32]. В исследовании 106 применялись

фиксированные дозировки по 40 и 120 мг/сут; в исследовании 114 – фиксированные дозировки по 80 и 160 мг/сут; в исследовании 115 – фиксированные дозировки по 40, 120 и 200 мг/сут; в исследовании 104 – фиксированные дозировки по 10, 40 и 80 мг/сут. Дозировка 40 мг/сут не продемонстрировала статистически значимого превосходства над плацебо в двух (исследования 106 и 104) из трёх исследований, а дозировка 80 мг/сут не продемонстрировала статистически значимого превосходства над плацебо в одном (исследование 104) из двух исследований. Дозировка 120 мг/сут статистически значимо превосходила плацебо в двух из двух исследований (исследования 106 и 115) и была определена в качестве подтверждённой минимальной эффективной дозы.

По арипипразолу были проведены 4 плацебо-контролируемых исследования с фиксированной дозировкой у пациентов с острой экзacerbацией симптоматики: исследование по арипипразолу 97 201 [33] и 3 неопубликованных исследования – 94 202, 97 202 и 138 001 [34]. Кроме того, здесь также не будет учитываться маленькое исследование с наращиванием дозы (исследование по арипипразолу 93 202), в виду отсутствия в нём фиксированной дозировки. В исследовании 97 201 применялись фиксированные дозировки по 15 и 30 мг/сут; в исследовании 94 202 – фиксированные дозировки по 2, 10 и 30 мг/сут; в исследовании 97 202 – фиксированные дозировки по 20 и 30 мг/сут; в исследовании 138 001 – фиксированные дозировки по 10, 15 и 20 мг/сут. Дозировка 15 мг/сут статистически значимо превосходила плацебо в двух из двух исследований (исследования 97 201 и 138 001) и была определена в качестве минимальной эффективной дозы. Дозировки, которые были ниже минимальной эффективной дозы, статистически не превосходили плацебо. Дозировка 2 мг/сут не превосходила плацебо в исследовании 94 202, а дозировка 10 мг/сут не превосходила плацебо в одном (исследование 94 202) из двух исследований. Дозировки, которые были выше минимальной эффективной дозы, всегда статистически значимо превосходили плацебо с одним частичным исключением. Дозировка 20 мг/сут превосходила плацебо в обоих из двух исследований (исследования 97 202 и 138 001), а дозировка 30 мг/сут превосходила плацебо в двух исследованиях (исследования 97 201 и 97 202) и в одной из двух первичных оценок в третьем исследовании (исследование 94 202).

По галоперидолу было проведено 1 плацебо-контролируемое исследование с фиксированной дозировкой [22]. В этом исследовании применялись дозировки галоперидола по 4, 8 и 16 мг/сут. Минимальной эффективной дозой в этом исследовании было 4 мг/сут. Более низкие дозировки ещё не изучались.

Подтверждённые минимальные эффективные дозы и эквивалентные дозировки по хлорпромазину представлены в таблице 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Главным выводом настоящего исследования является то, что минимальные эффективные дозировки могут быть определены на основании результатов современных исследований с фиксированными дозами по рисперидону, оланзапину, кветиапину, zipрасидону, арипипразолу и галоперидолу, и что эти минимальные эффективные дозы могут быть использованы для подсчёта эквивалентных дозировок для атипичных антипсихотических препаратов. Источники определения эквивалентных дозировок являются доказательными и сопоставимыми для разных препаратов.

Таблица 1. Подтвержденные минимальные эффективные фиксированные дозы и эквивалентные дозировки по хлорпромазину для галоперидола и современных атипичных антипсихотиков

Антипсихотический препарат	Подтвержденные минимальные эффективные фиксированные дозы, мг/сут	Дозировки, эквивалентные 100 мг/сут хлорпромазина, мг/сут
Галоперидол	4	2
Рisperидон	4	2
Оланзапин	10	5
Кветиапин	150	75
Зипрасидон	120	60
Арипипразол	15	7,5

Исследований по клозапину с фиксированной дозировкой не проводилось, а значит, данный метод не может быть применён в отношении клозапина. Эквивалентной 100 мг/сут хлорпромазина может быть предложена доза клозапина 50 мг/сут.

Сильной стороной исследования является детальная стратегия поиска, используемая в проведении соответствующих исследований. Несмотря на то, что большинство соответствующих исследований опубликованы, одно ключевое исследование по рisperидону 72 [25] было обнаружено только в форме тезисов, а полная версия данных по исследованию содержалась в материалах Закона о свободном доступе к информации FDA. Подобным образом, исследование по рisperидону 0204 по решению FDA было объединено в одно, несмотря на то, что результаты из клинических центров Канады [23] и США [24] поступали независимо друг от друга.

Важное ограничение предложенного метода заключается в его зависимости от плацебо-контролируемых исследований с фиксированной дозировкой для установления подтвержденной минимальной эффективной дозы, которая являлась базой для установления эквивалентов. Иногда низкие дозировки, являющиеся промежуточными между неэффективными и минимально эффективными по данным исследования, в клинической практике могут быть высокоэффективными. Однако с учётом того, что такие дозировки не исследовались с применением методов, требующихся при изучении лекарственных средств, они не могут быть использованы в установлении эквивалентных дозировок по доказательной системе.

Подчёркивая данное ограничение, предложенные здесь эквиваленты основываются на одиночном плацебо-контролируемом исследовании с фиксированной дозировкой по галоперидолу [22] с пересчётом эквивалентов галоперидола в эквиваленты по хлорпромазину. Согласно настоящим данным, минимальная эффективная доза галоперидола равна приблизительно 4 мг/сут, а минимальная эффективная доза хлорпромазина равна приблизительно 200 мг/сут. Большинство прежних плацебо-контролируемых исследований по галоперидолу [20] и хлорпромазину [21], представленных в обзорах Cochrane, в достаточной мере согласуются с данными определениями. Перекрёстное сравнительное исследование галоперидола в дозировке 4,5 мг/сут и плацебо у 29 пациентов показало значительное преимущество галоперидола по сравнению с плацебо [35]. Исследование по галоперидолу в дозировке от 3 до 4,5 мг/сут у группы в 25 пациентов продемонстрировало значительное общее улучшение у пациентов, принимающих галоперидол, по сравнению с пациентами, получающими плацебо, однако не было выявлено статистически значимого улучшения [36]. Крупнейшее плацебо-контролируемое исследование по хлор-

промазину, в ходе которого проводилось сравнение 208 пациентов, страдавших шизофренией и получавших фиксированную дозу 300 мг/сут, с 212 пациентами, получавшими плацебо, показало статистическое превосходство 300 мг/сут над плацебо по оценке общего улучшения. Два других небольших исследования показали, что у пациентов с шизофренией, получавших 150 мг/сут, наблюдалось статистически значимое улучшение по BPRS по сравнению с пациентами, получающими плацебо [38, 39]. Однако недавно проведенное исследование с участием 53 пациентов, страдавших шизофренией и получавших хлорпромазин в фиксированных дозах 300 либо 600 мг/сут, показало, что улучшение по шкале BPRS в двух группах, получавших хлорпромазин, статистически не превосходило улучшения, наблюдаемого в сопоставимых по численности группах плацебо.

Аналогично этому, данные по рisperидону, оланзапину, кветиапину, зипрасидону и арипипразолу также были получены в ходе только небольшого числа исследований. Минимальные эффективные дозы были определены только в 1 из 2 исследований для каждого препарата. Достоверность в показателях подтвержденной минимальной эффективной дозы подкрепляется в некоторой степени данными, демонстрирующими, что дозировки, которые меньше чем подтвержденные минимальные эффективные дозы (рisperидон – 2 мг/сут, оланзапин – 1 мг/сут и приблизительно 6,6 мг/сут, кветиапин – 75 мг/сут, зипрасидон – 40 и 80 мг/сут и арипипразол – 2 и 10 мг/сут), не отличаются от плацебо в 9 из 11 сравнительных исследований. Однако средние дозировки, такие как 3 мг/сут рisperидона или 8 мг/сут оланзапина, не изучались.

Другим ограничением предложенного метода является тот факт, что соответствие показателей эквивалентности по одному из пунктов в диапазоне дозировок необязательно определяет аналогичную эквивалентность для больших дозировок. Расчёт эквивалентности основывается на кривых дозозависимых ответов с использованием всех данных по всем исследованным дозировкам, однако к этому подходу следует применить допущение, что порядок соотношения дозы и эффекта (линейной, квадратичной) будет идентичным у разных лекарственных препаратов.

В качестве альтернативы предложенному методу с фиксированными дозировками возможно повторение метода с гибкими дозировками, применявшегося в ранее упоминаемых классических работах J.M. Davis [1]. В ходе этого анализа происходит сбор исследований с активным контролем и гибкими дозировками классических антипсихотиков и извлечение коэффициентов эквивалентности из полученных средних дозировок. Предлагаемое J.M. Davis обоснование заключалось в титровании дозировок в ходе исследований с гибкими дозировками для достижения оптимального эффекта. Преимущество в попытках использования метода с гибкими дозировками для определения эквивалентов для современных атипичных антипсихотиков заключается в том, что данные по некоторым лекарственным средствам могут быть не слишком ограниченными. Более того, большинство сравнительных анализов с гибкими дозировками по атипичным антипсихотикам, по-видимому, со временем будут включены в литературные источники. Возможность обогатить лежащую в основе эквивалентности доказательную базу подтверждает преимущество данного метода.

Однако метод гибких дозировок может дать не объективную оценку терапевтической эквивалентности. Как отмечает J.M. Davis, относительные до-

зирования, установленные в ходе испытаний с гибкими дозами, находятся под влиянием не только эффективности, но также сравнительной эффективности дозирования в мг. Существует вероятность того, что относительная мощность дозы, подобранной для слепого исследования препарата, может даже перевешивать оценку эффективности в определении достигнутых дозирования. Это потенциальное смещение в некоторой степени может иметь решающее влияние тогда, когда ограничения максимальной или минимальной дозирования заданы протоколом. Другая сложность, связанная со сравнительным методом гибких дозирования, заключается в необходимости согласования любых различий эффективности между лекарственными препаратами. Дополнительная проблема заключается в том, что во многих исследованиях с активным контролем и гибкими дозировками отсутствует группа плацебо, и только активный контроль определяет доказательность эффективности. Будущие исследования должны адаптировать метод гибких дозирования для исследований современных атипичных антипсихотиков и сравнить полученные эквивалентные дозы с представленными здесь дозами, установленными на основании исследований с фиксированными дозировками.

Литература

1. Davis J.M. Dose equivalence of the antipsychotic drugs // J. Psychiatr. Res. 1974; 11: 65–69.
2. Miller Cll, Mohr F., Umbricht D. et al. The prevalence of acute extrapyramidal signs and symptoms in patients treated with clozapine, risperidone, and conventional antipsychotics // J. Clin. Psychiatry. 1998; 59: 69–75.
3. McEvoy J.P., Scheffer P.L., Frances A. eds. Expert Consensus Guideline Series: Treatment of Schizophrenia 1999 // J. Clin. Psychiatry. 1999; 60: Suppl 11: 1–80.
4. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 1997; 154: Suppl 4: 1–6.
5. Remington G., Kapur S., Zipursky R. APA practice guideline for schizophrenia: risperidone equivalents [letter with reply] // Am. J. Psychiatry. 1998; 155: 1301–1302.
6. Remington G., Shammi C.M., Sethna R. et al. Antipsychotic dosing patterns for schizophrenia in three treatment settings // Psychiatr. Scr. 2001; 52: 96–98.
7. Song F. Risperidone in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials // J. Psychopharmacol. 1997; 11: 65–71.
8. Leucht S., Pitschel-Walz G., Abraham D. et al. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: a meta-analysis of randomized controlled trials // Schizophr. Res. 1999; 35: 51–68.
9. Mattes J.A. Risperidone: how good is the evidence for efficacy? // Schizophr. Bull. 1997; 23: 155–161.
10. de Oliveira I.R., Miranda-Scippa A.M., de Sena E.P. et al. Risperidone versus haloperidol in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis comparing their efficacy and safety // J. Clin. Pharmacol. Ther. 1996; 21: 349–358.
11. Geddes J., Freemantle N., Harrison P. et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis // BMJ 2000; 321: 1371–1376.
12. Markowitz I.S., Brown C.S., Moore T.R. Atypical antipsychotics, pt 1: pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy // Ann Pharmacother. 1999; 33: 73–85.
13. Bech P., Peuskens C., Marder S.R. et al. Meta-analytic study of the benefits and risks of treating chronic schizophrenia with risperidone or conventional neuroleptics // Eur. Psychiatry. 1998; 13: 310–314.
14. Tuunainen A., Wahlbeck K., Gilbody S.M. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford, England: Update Software; 2000.
15. Gilbody S.M., Bagnall A.M., Duggan L. et al. Risperidone vs other atypical antipsychotic medication for schizophrenia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford, England: Update Software; 2000.
16. Srisurapanont M., Disayavanish C., Taimkaew K. Quetiapine for schizophrenia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2. 2000. Oxford, England: Update Software; 2000.
17. Duggan L., Fenton M., Dardennes R.M. et al. Olanzapine for schizophrenia (Cochrane Review) // In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford, England: Update Software; 2000.
18. Kennedy E., Song F., Hunter R. et al. Risperidone versus typical anti-psychotic medication for schizophrenia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford, England: Update Software; 2000.
19. Bagnall A.M., Lewis R.A., Leitner M.L. Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford, England: Update Software; 2001.
20. Joy C.B., Adams C.E., Lawrie S.M. Haloperidol versus placebo for schizophrenia (Cochrane Review) // In: The Cochrane Library, Issue 1. 2002. Oxford, England: Update Software; 2002.
21. Thornley B., Adams C.E., Awad G. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2002. Oxford, England: Update Software; 2002.
22. Zimbroff D.L., Kane J.M., Tamminga C.A. et al, and the Sertindole Study-Group. Controlled, double-blind, response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 1997; 154: 782–791.
23. Chouinard G., Jones B., Remington G. et al. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients // J. Clin. Psychopharmacol. 1993; 13: 25–40. Correction 1993; 13: 149.
24. Marder S.R., Meibach R.C. Risperidone in the treatment of schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 1994; 151: 825–835.
25. Potkin S.G. Efficacy and safety of once-daily dosing with risperidone in patients with schizophrenia. In: New Research Program and Abstracts of the 150th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 21, 1997. San Diego, Calif. Abstract NR590:227.
26. Beasley C.M. Jr., Sanger T., Satterlee W. et al. Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial // Psychopharmacology (Berl). 1996; 124: 159–167.
27. Beasley C.M. Jr., Tollefson G., Tran P. et al. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial (see comments) // Neuropsychopharmacology. 1996; 14: 111–123.
28. Fabre L.F. Jr., Arvanitis L., Pultz J. et al. ICI 204,636, a novel, atypical antipsychotic: early indication of safety and efficacy in patients with chronic and subchronic schizophrenia // Clin. Ther. 1995; 17: 366–378.
29. Arvanitis L.A., Miller B.G. Multiple fixed doses of «Seroquel» (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group // Biol. Psychiatry. 1997; 42: 233–246.
30. Keck P.Jr., Buffenstein A., Ferguson L. et al. Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial // Psychopharmacology (Berl). 1998; 140: 173–184.
31. Daniel D.G., Zimbroff D.L., Potkin S.G. et al. Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial // Neuropsychopharmacology. 1999; 20: 491–505.
32. FDA/CDER Freedom of Information. Approval Package, Geodon (ziprasidone HCl) capsules. Food and Drug Administration Web site. Available at: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/20-825_Geodon.htm
33. Kane J.M., Carson W.H., Saha A.R. et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // J. Clin. Psychiatry. 2002; 63: 763–771.
34. FDA/CDER Freedom of Information. Approval Package, Abilify (aripiprazole) tablets. Food and Drug Administration Web site. Available at: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2002/21-436_Abilify_mcd_P3.pdf
35. Vichaiya V. Clinical trial of haloperidol in schizophrenia // J. Psychiatr. Assoc. Thai. 1971; 16: 31–43.
36. Garry J.W., Leonard T.J. Haloperidol: a controlled trial in chronic schizophrenia // J. Ment. Sci. 1962; 108: 105–107.
37. Prien R., Cole J.O. High dose chlorpromazine therapy in chronic schizophrenia: report of National Institute of Mental Health-Psychopharmacology Research Branch Collaborative Study Group // Arch. Gen. Psychiatry. 1968; 18: 482–495.
38. Clark M.L., Ramsey H.R., Ragland R.E. et al. Chlorpromazine in chronic schizophrenia: behavioral dose-response relationships // Psychopharmacologia. 1970; 18: 260–270.
39. Grygier P., Waters M.A. Chlorpromazine used with an intensive occupational therapy program // AMA Arch. Neurol. Psychiatry. 1958; 79: 697–705.