

Применение Ридонекса — нового рисперидона — в психиатрической практике (В ракурсе обзора литературы)

Ю.В. Ушаков, В.И. Максимов

ПНД № 21, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье приведены химические, биохимические особенности действия рисперидона, спектр его фармакологических возможностей и особенности его клинического действия.

В сообщении выделены преимущества новой торговой марки рисперидона — Ридонекса (особенно в соотношении цены и качества), выпускаемой одной из старейших фармацевтических компаний — венгерской компанией Gedeon Richter Plc., имеющей одну из наиболее длительных историй роста и развития на мировом фармацевтическом рынке.

Рисперидон является производным бензизоксазола — синтетического ароматического гетероциклического соединения, которое получают из салицилового и нитробензальдегида и используют для производства цианиновых красителей и лекарственных препаратов, например транквилизаторов бензодиазепинового ряда [1].

В 1994 г. концерн Janssen-Cilag рекомендовал для применения в лечебной практике первый препарат рисперидона — Рисполепт [2].

В отношении биохимии рисперидона надо отметить, что C_{max} наступает через один-два часа, экстенсивный метаболизм в печени путем гидроксирования приводит к образованию активного производного в виде 9-гидроксирисперидона, и то, что второй путь нейтрализации — дезалкивирование — ограничен и может в расчет не приниматься. Чем выше активность метаболизма, тем больше производится метаболита, и $T_{1/2}$ основного препарата в период три часа значительно отстает от $T_{1/2}$ гидроксирисперидона — до 20 часов. Время периода полувыведения меняется при низком метаболизме и соответственно составляет 20 и 30 часов. Нельзя не отметить, что период действия активного метаболита длительнее, чем основного препарата, а меньший процент связывания с белками плазмы (77 против 88) дает основание предполагать о большей активности гидроксирисперидона [3, 4].

Рисперидон утилизируется с участием изофермента CYP2D6 цитохрома P450. Соответственно, лекарственные средства, в метаболизме которых задействован P450, изменяют скорость выведения рисперидона и гидроксирисперидона. Только карбамазепин и бромкриптин уменьшают концентрацию препарата и его метаболита в крови. Целый ряд медикаментов, таких как амитриптилин, галоперидол, диазепам, дроперидол, золпидем, имипрамин, кветиапин, клозапин, лоразепам, мидазолам, оксазепам, оланзепин, перфеназин, темазепам, тиоридазин, фенобарбитал, флуоксетин, флуразепам, флуфеназин, хлорпромазин, хлорпротиксен, замедляют выведение и повышают концентрацию рисперидона и гидроксирисперидона. Причем во многих случаях имеется обратная связь — рисперидон потенцирует эффект сопутствующего препарата [3, 4].

Эти факты влекут за собой вопросы: не возникают ли явления кумуляции при средних и высоких дозах

препарата, назначаемых обычно два или даже три раза в день? Почему низкие дозировки рисперидона в форме пролонгов при постоянном поступлении препарата в кровь обуславливают тяжелые побочные эффекты и осложнения, превосходящие таковые при дискретном пероральном применении более высоких доз? К сожалению, в доступной нам литературе ответы на такие вопросы мы не обнаружили. Длительные катamnестические исследования применения разных дозировок рисперидона (с 1994 г. по настоящее время) нам также найти не удалось.

Спектр фармакологического действия рисперидона обусловлен блокадой широкого круга рецепторов: серотонинергических, дофаминергических, адренергических, гистаминергических и галоперидол-чувствительных участков. Формула рецепторной афинности рисперидона выглядит как $R = + (5\text{-HT}_{2A} > D_2 > \alpha_1 > \alpha_2 > H_1 > 5\text{-HT}_{1A} > 5\text{-HT}_{1C} > 5\text{-HT}_{1D} > D_1 > 5\text{-HT}_{1B} > 5\text{-HT}_3) - (M_1 = \beta_1 = \beta_2)$, где (+) означает воздействие, а (-) — отсутствие такового [3, 4].

Прежде всего обращает на себя внимание интенсивное воздействие на рецепторы 5-HT_{2A} , которые ответственны за агрессию, низкую коммуникабельность, импульсивные поступки, враждебность к окружающим. Тем самым обеспечено социально направленное действие, которое трактуется как «антинегативное» и приводит к эффекту «социализации» пациентов [5–10].

Особенная роль рисперидона как препарата с воздействием на негативную симптоматику отводится для лечения детского аутизма [11–14]. Однако первоначальные суждения о действии рисперидона в отношении апатического и абулического синдромов сменялись мнением в отношении эффективности рисперидона к «вторичным» негативным симптомам, связанным с уменьшением дезорганизующего эффекта позитивной симптоматики, отсутствия неврологических нарушений, нейролептической заторможенности и депрессии [15–18].

Кроме того, в круг 5-HT_{2A} влияния попали такие мнимые синдромы, как депрессивный и тревожный [19–22].

На втором месте после 5-HT_{2A} выступает блокада рецепторов D_2 и D_1 , которой подавляющим большинством исследователей отводится первостепенное значение, так как она обуславливает собственно антипсихотический эффект. Однако, по мнению некоторых авторов [25, 26], соотношение потентности $5\text{-HT}_{2A}/D_2$ равно 20. Одни авторы считают, что рисперидон наиболее активен в отношении кататонической и умеренно активен при галлюцинаторной и бредовой симптоматике. Другие полагают, что рисперидону свойственен мощный антигаллюцинаторный и антибредовой эффект с менее выраженным влиянием на кататонические и маниакальные расстройства. Третьи считают, что преимущества рисперидона состоят в редукции паранойального синдрома и недостаточной эффективности при галлюцинаторно-параноидном синдроме [23–28]. Однозначным лишь остается мнение о целесообразности ис-

пользования рисперидона в случаях резистентности к типичным нейролептикам и при поддерживающей и противорецидивной терапии психотических и психозаффективных заболеваний [29–37].

Что касается седативного эффекта, основанного на блокировании H_1 , то он весьма умерен. В свете понятия хлорпромазинового эквивалента, т. е. седации, вызванной применением 100 мг хлорпромазина, то эквивалент рисперидона выражен цифрой 35,0, т. е. до достижения успокаивающего действия хлорпромазина в дозе 100 мг требуется 350 мг рисперидона. Для информации: хлорпромазиновый эквивалент нередко сравнивают с галоперидоловым эквивалентом, так как они равны и обозначены коэффициентом 1,0 [38, 39]. Остальные рецепторы α_1 , α_2 , 5- H_{T1} и 5- H_{T3} отвечают за побочные явления со стороны сердечно-сосудистой системы и органов ЖКТ.

По официальным данным, оформленным как пособие для врачей, рисперидон позиционируется как мощный нейролептик с выраженным общим антипсихотическим, антибредовым и антигаллюцинаторным действием. Общее антипсихотическое, или «инцизивное», действие проявляется в способности недифференцированно и равномерно редуцировать различные проявления психоза. В первую очередь это проявляется в воздействии на острую психотическую симптоматику, представленную чувственным бредом, напряженностью, аффектом страха, тревогой, растерянностью. Этот эффект рисперидона проявляется в течение первой недели терапии. Селективное антипсихотическое действие рисперидона проявляется в его воздействии на галлюцинаторную, псевдогаллюцинаторную и бредовую симптоматику. Данные свойства препарата проявляются после общего антипсихотического действия. Необходимо отметить, что из имеющегося на сегодняшний день арсенала нейролептиков антигаллюцинаторное действие наиболее выражено у рисперидона. Антикатадоническое и антиманиакальное действия рисперидона выражены умеренно. Седативный эффект практически отсутствует. Экстрапирамидные неврологические побочные эффекты препарата имеют слабую выраженность, носят дозозависимый характер, возникают, как правило, в начале терапии. Препарат обладает активирующим действием, в связи с чем в начале терапии может отмечаться возбужденность, нарушение сна. Современный опыт применения рисперидона свидетельствует о наличии у него отчетливого антинегативного действия, которое проявляется как в отношении первичной, собственно дефицитарной, негативной симптоматики, так и в отношении вторичной негативной симптоматики, которая обусловлена психотическими расстройствами, явлениями нейролепсии, связанными с предшествующим приемом классических нейролептиков, а также проявлениями постпсихотической депрессии и психологической реакцией пациента на болезнь [40].

Особо следует подчеркнуть необходимость контроля над повышением массы тела, гипергликемией, увеличением интервала Q-T на электрокардиограмме и гиперпролактонемией, характерными для применения высоких доз рисперидона или длительной, многолетней терапии даже низкими дозами, особенно пролонгированными формами, этого препарата [41–50].

Срок патентной защиты на оригинальный рисперидон закончился 27 декабря 2007 г., что привело к созданию менее дорогих версий препарата. В России зарегистрированы более десяти рисперидонов различных производителей, в том числе Ридонекс (Gedeon Richter Plc, Венгрия) [2, 4].

Среди всех поименованных производителей Gedeon Richter Plc имеет наиболее длительную историю роста и развития. Основанная в 1901 г. выдающимся вен-

герским фармацевтом Гедеоном Рихтером небольшая фармацевтическая лаборатория в г. Будапеште при аптеке «Шаш» в настоящее время превратилась в обширное акционерное общество с 23 предприятиями на пяти континентах [51].

Уже в 1902 г. лаборатория Гедеоны Рихтера выпустила адреналин такой степени очистки, которую никому не удавалось достичь в то время. На XV съезде психиатров России (ноябрь 2010 г.) российскими и зарубежными специалистами вновь было подчеркнуто высокое качество препаратов АО Гедон Рихтер уже в области психиатрии [52].

Согласно 31 версии Государственного реестра цен на лекарственные препараты от 14.04.2010 с Дополнениями 1 и 2, цена за одну упаковку рисперидона 2 мг № 20 (обязательный формат для всех производителей) среди дженериков европейского производства была зафиксирована в порядке нарастания: Ридонекс – 542,52 руб., Сперидан – 628,72 руб., Риссет – 813,76 руб., при цене на оригинальный Рисполепт в 1413,24 руб. [53].

Таким образом, мы уверены, что Ридонекс – новый рисперидон компании Гедон Рихтер займет достойное место в практической деятельности врача-психиатра, позволяя обеспечить терапию высококачественным препаратом и сократить расходы на лечение (стоимость Ридонекса в 2,5 раза ниже, чем Рисполепта).

Литература

- Advances in heterocyclic chemistry // N.Y. 1967. Vol. 8. P. 277–379.
- Рисперидон. Википедия – свободная энциклопедия. 2011. <http://ru.wikipedia.org>.
- Регистр лекарственных средств России РЛС. М., 2010.
- Справочник Видаль. М., 2010.
- Вовин Р.Я., Мазо Г.Э., Иванов М.В., Костерин Д.Н. Применение рисполепта для купирования обострений шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия. 2000. Прил. 2. С. 6–8.
- Мосолов С.Н., Калинин В.В., Ерёмин А.В. и др. Сравнительное рандомизированное исследование эффективности и толерантности рисперидона и галоперидола при купировании острых состояний у больных шизофренией и шизоаффективным психозом // Психиатрия и психофармакотерапия. 2000. Прил. 2. С. 3–6.
- Шинаев Н.Н., Акжигинов Р.Г., Волкова Н.П. Применение атипичного нейролептика рисполепта в клинике пограничных психических расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. 2000. Прил. 2. С. 8–10.
- Вовин Р.Я., Иванов М.В., Мазо Г.Э., Костерин Д.Н. Применение рисполепта для вторичной профилактики рецидивов шизофрении (данные катанестического исследования) // Социальная и клиническая психиатрия. 2001. Vol. 11(2). С. 76–78.
- Колуцкая Е.В., Дороженко И.Ю., Ильина Н.А. Психофармакотерапия шизофрении, протекающей с преобладанием негативных расстройств (опыт использования препарата рисполепт-рисперидон) // Шизофрения и расстройства шизофренического спектра / под ред. А.Б. Смулевича. М.: НЦПЗ РАМН, 1999. С. 332–333.
- Маляров С.А., Блажевич Ю.А. Сравнительная оценка эффективности оланзапина, галоперидола и клозапина при терапии больных шизофренией и шизоаффективным расстройством // Социальная и клиническая психиатрия. 2002. Вып. 12(4). С. 29–36.
- Findling R. L., Maxwell K., Wizenner M. An open clinical trial of risperidone monotherapy in young children with autistic disorders // Psychopharmacol. Bull. 1997. Vol. 33(1). P. 155–159.
- Kapur S., Zipursky R.B., Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone and olanzapine in schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 1999. Vol. 158. P. 286–293.
- Kerwin R.W. Role of atypical antipsychotic in schizophrenia // Schizophr. Bull. 2001. Vol. 25. P. 281–282.
- Posey D.J., Walsh K.H., Wilson G.A., et al. Risperidone in the treatment of two very young children with autism // J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 1999. Vol. 9. P. 273–276.
- Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М.: Новый цвет, 2001. – 239 с.

16. Arana G.W., Rosenbaum J.F. Фармакотерапия психических расстройств. М.: Бином, 2004. – 415 с.
17. Baldessarini R.J., Tarazi F.I. Медикаментозное лечение психозов и маний // Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. М.: Практика, 2006. С. 382–411.
18. Moller H.J. Neuroleptic treatment of negative symptoms in schizophrenic patients: efficacy problems and methodological difficulties // Eur. Neuropsychopharmacol. 1993. Vol. 3(1). P. 1–11.
19. Калинин В.В. // Социальная и клиническая психиатрия. 1999. № 1. С. 97–105.
20. Козловская Г.В., Калинина М.А., Горюнова и др. Психофармакология в микропсихиатрии // Психиатрия и психофармакотерапия. 2006. № 5. Т. 7. С. 256–259.
21. Колющая Е.В., Дороженок И.Ю., Ильина Н.А. // Социальная и клиническая психиатрия. 1998. № 4. С. 88–91.
22. Костерин Д.Н., Мазо Г.Э., Иванов М.В. // Социальная и клиническая психиатрия. 2000. № 1. С. 46–47.
23. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М.: Восток, 1996. 288 с.
24. Hesslinger B., Walden J., Normann C. Acute and long-term treatment of catatonia with risperidone // Pharmacopsychiatry. 2001. Vol. 34(1). P. 25–26.
25. Каледа В.Г. Место rispoleпта в современной психофармакотерапии. М.: НЦПЗ РАМН, 2003. С. 37.
26. Каледа В.Г. Терапия эндогенных приступообразных психозов юношеского возраста – основные принципы и подходы // Журнал неврологии и психиатрии. 2006. Вып. 106(9). С. 4–11.
27. Данилов Д.С. Эффективность атипичных нейролептиков при острых приступах приступообразно-прогредиентной шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии. 2007. Вып. 107(11). С. 25–30.
28. Данилов Д.С. Дифференцированное применение современных антипсихотических средств при лечении шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии. 2009. Вып. 109(4). С. 89.
29. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia (2nd ed) // Am. J. Psychiat. 2004. Vol. 161(2). P. 1–114.
30. Geddes J., Freemantle N., Harrison P., Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic review and meta-regression analysis // Br. Med. J. 2000. Vol. 321. P. 1371–1377.
31. Chakos M., Lieberman J., Hoffman E. et al. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials // Am. J. Psychiat. 2001. Vol. 158(4). P. 518–526.
32. Carpenter W.T., Conley R.R., Buchanan R.W. Шизофрения / Фармакотерапия в неврологии и психиатрии / под ред. С.Д. Энн, Дж.Т. Койл. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. С. 49–85.
33. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia (2nd ed) // Am. J. Psychiat. 2004. Vol. 161(2). P. 1–114.
34. Четверных И.И. Сравнительная эффективность и переносимость атипичных антипсихотиков и галоперидола при длительном применении у больных с впервые выявленной шизофренией / Дисс. канд. мед. наук. М., 2007. 172 с.
35. Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Г. Анализ эффективности и безопасности современных и классических антипсихотических препаратов // неврологии и психиатрии. 2006. Вып. 106(9). С. 64–70.
36. Смулевич А.Б., Морозова М.А. Биологическая терапия / Руководство по психиатрии / под ред. А.С. Тиганова. М.: Медицина, 1999. С. 253–280.
37. Мосолов С.Н. Полвека антипсихотической фармакотерапии: основные итоги и новые рубежи / Дофаминовая теория патогенеза шизофрении: руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. London, New York: Taylor & Francis. 2004. P. 14–49.
38. Atkins M., Burgess A., Bottomley C., Riccio M. Chlorpromazine equivalents: a consensus of opinion for both clinical and research applications // Psychiatric Bulletin. 1997. Vol. 21. P. 224–226.
39. Хлорпромазиновые и галоперидоловые эквиваленты. Википедия: <http://ru.wikipedia.org>.
40. Каледа В.Г. Место rispoleпта в современной психофармакотерапии: пособие для врачей. М.: НЦПЗ РАМН, 2003. С. 37. Электронная версия: http://www.psychiatry.ru/lib_show.php?id=109.
41. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Комиссаров П.С., Ермолаева Л.Г. Проблема гиперпролактинемии при терапии антипсихотическими препаратами // Социальная и клиническая психиатрия. 2003. Вып. 13(1). С. 164–169.
42. Dickson R.A., Glazer W.M. Neuroleptic-induced hyperprolactinemia // Schizophrenia Res. 35 Suppl. 1999. P. 75–86.
43. Halbreich U., Kinon B.J., Gilmore J.A., Kahn L.S. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects // Psychoneuroendocrinology. 2003. Vol. 28(1). P. 53–67.
44. Kleinberg D.L., Davis J.M., De Coster R. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone // Clin. Psychopharmacology. 1999. Vol. 19. P. 57–61.
45. Knegtering H., Lambers P.A., Prakken G., Ten Brink C. Serum prolactin levels and sexual dysfunctions in antipsychotic medication, such as risperidone: a review // Acta Neuropsychiatr. 2000. Vol. 12. P. 19–26.
46. Lindenmayer J.P., Nathan A.M., Smith R. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics // J. Clin. Psychiatry. 2000. Vol. 62(23). P. 30–38.
47. Meltzer H. Adverse effects of the atypical antipsychotics // J. Clin. Psychiatry. 1998. Vol. 59. P. 17–22.
48. Shiwach R.S., Carmody T.J. Prolactogenic effect of risperidone in male patients: a preliminary study // Acta. Psychiatrica. Scandinavica. 1998. Vol. 98. P. 81–83.
49. Wetterling T., Mubigbrodt H. Weight gain: side effect of atypical neuroleptics // J. Clin. Psychopharmacol. 1999. Vol. 19. P. 316–321.
50. Stullberger C., Huber J.O., Finsterer J. Antipsychotic drugs and QT prolongation // Int. Clin. Psychopharmacol. 2005. Vol. 20(5). P. 243–251.
51. Гедеон Рихтер А.О. История компании: <http://www.medarena.ru/preparats/g-richter/includes/home.asp>.
52. Высокое качество новых генерических препаратов в психиатрии – залог успеха терапии психически больных: <http://www.g-richter.ru/news/actual>.
53. Государственный реестр цен на лекарственные препараты от 14.04.2010 г. 31 версия с Дополнениями 1, 2: <http://www.drugreg.ru/bases/default.asp>.