

Стратегии перевода больных на длительную амбулаторную терапию антипсихотическими препаратами пролонгированного действия (на примере инъекционного рисперидона в микросферах)

Мосолов С.Н., Потапов А.В., Рывкин П.В.

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии Минздрава РФ»

РЕЗЮМЕ. На основании данных литературы анализируются преимущества и недостатки применения пролонгированных форм антипсихотических препаратов. На примере рисперидона пролонгированного действия (РПД) обсуждаются перспективы внедрения пролонгированных форм атипичных антипсихотиков, предлагаются определенные показания и стратегии перевода больных хроническими формами шизофрении на РПД с возможностью дополнительной редукции симптоматики и достижения ремиссии. Особое внимание уделяется подбору адекватной дозы препарата. В оригинальном когортном фармакотерапевтическом исследовании сравнивались стабильные больные двух одинаковых участков ПНД, в одном из которых продолжалась натуралистическая терапия (35 больных) преимущественно традиционными антипсихотиками, в том числе пролонгированными (13 больных), а в другом исследовании 42 пациента были переведены на РПД. В обеих группах преобладали больные с параноидной формой шизофрении, средняя длительность заболевания – $16,8 \pm 11,7$ и $15,7 \pm 12,3$ лет соответственно. Через 12 месяцев терапии в группе РПД число больных, достигших международных критериев ремиссии, было существенно выше (19 %), чем в контрольной группе (5,7 %) ($p < 0,001$), а редукция суммы баллов по PANSS составила 13,8 % против 6,8 % соответственно ($p < 0,01$). В группе РПД улучшение социального и повседневного функционирования по шкале PSP составило 15,6 %, а в контрольной группе – 4,5 % ($p < 0,01$). Была выявлена статистически значимая редукция некомплаентности по шкале ROMI в группе РПД, которая составила 10,5 % против 2,4 % в контрольной группе ($p < 0,001$).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, длительная терапия, антипсихотики пролонгированного действия, ремиссия, инъекционный рисперидон длительного действия.

КОНТАКТ: автор для переписки: profmosolov@mtu-net.ru

Основные задачи лечения больных шизофренией – купирование актуальной психопатологической симптоматики с достижением ремиссии, предотвращение рецидивов и восстановление оптимального уровня функционирования, что является главной предпосылкой для создания условий социального выздоровления больного [1]. Шизофрения требует длительного медикаментозного лечения, и пропуск доз препаратов больными шизофренией – явление распространенное. В годовом исследовании частоты возобновления рецептов только 50–55 % амбулаторных пациентов с диагнозом «шизофрения» или другим психотическим заболеванием вовремя обращались к врачу за новым рецептом [2]. Более 35 % пациентов начинают нарушать режим терапии в течение первых 4–6 недель лечения, а в течение 2 лет только 75 % больных частично соблюдают рекомендованный режим [3]. В исследовании М. Byerly с соавторами [4] с помощью микроэлектронной мониторинговой системы (MEMS), вмонтированной в крышечку лекарственной упаковки, показано, что только 38 % аккуратно соблюдали режим терапии, тогда как по оценкам врачей 95 % пациентов были комплаентными. Низкая приверженность больных шизофренией к медикаментозной терапии приводит к более частым госпитализациям вследствие преждевременных рецидивов и увеличивает общую стоимость лечения [5–7].

Наиболее эффективным способом контроля приема терапии и снижения частоты рецидивов является назначение больным инъекционных лекарственных форм пролонгированного действия [1, 8, 9].

В терапии шизофрении первые подобные препараты появились уже в 60–70-х годах прошлого века, что существенно облегчило проведение длительной амбулаторной терапии. Препараты пролонгированного действия назначают в форме инъекций с интервалом в 2–4 недели, что устраняет необходимость в ежедневном приеме. При прямом сравнении традиционных депонированных и таблетированных форм нейролептиков у пациентов с хроническим течением шизофрении обнаружено, что пролонгированные формы не только не уступают в эффективности пероральным, но имеют ряд преимуществ [10–13]. В частности, имеются убедительные доказательства того, что дюранные антипсихотики способствуют более строгому соблюдению режима и схемы лечения и снижают частоту рецидивов и госпитализаций [9, 12, 14, 15]. Последние систематические анализы ретроспективных и проспективных исследований с когортным или так называемым зеркальным дизайном, когда у одного и того же больного оцениваются сопоставимые по времени периоды до и после назначения исследуемого препарата, показывают, что пролонгированные формы антипсихотических средств по сравнению с пероральными существенно снижают частоту рецидивирования [9, 16–19]. По сравнению с обычными лекарственными формами препараты пролонгированного действия позволяют обеспечить максимальную непрерывность действия, уменьшение суточных колебаний плазменной концентрации препарата, что, в свою очередь, способствует повышению эффективности и безопасности [11, 20, 21], обеспечивает надежный контроль

за приемом антипсихотика и более низкую общую стоимость лечения [22]. Основные преимущества пролонгированных лекарственных форм нейролептиков по сравнению с пероральными [23] приведены ниже:

- максимальная непрерывность терапевтического воздействия и более высокая эффективность при длительном применении;
- надежный контроль за приемом нейролептика, регулярное посещение врача;
- более стабильная и низкая концентрация нейролептика в крови, с чем, вероятно, связана меньшая выраженность побочных явлений;
- отсутствие эффекта «первого прохождения через печень и кишечник», более предсказуемый метаболизм и редкие лекарственные взаимодействия;
- более низкая суммарная доза препарата, необходимого для терапевтического воздействия, что снижает риск развития поздних дискинезий, требует значительно меньших доз корректоров и уменьшает общую стоимость лечения;
- более удобный для работающих больных лекарственный режим, что имеет важное психотерапевтическое значение, поскольку сглаживает ощущение привязанности к лекарственным средствам;
- более низкая курсовая стоимость лечения (фармакоэкономическая эффективность при длительном приеме с учетом снижения числа рецидивов и госпитализаций).

Тем не менее дюранные формы традиционных нейролептиков обладают всеми недостатками этого класса, включающими низкую эффективность в отношении негативных симптомов и когнитивных нарушений, а также плохую неврологическую переносимость, ограничивающую их применение.

Антипсихотики второго поколения (АВП) обладают несколько лучшим действием на негативную симптоматику и когнитивные нарушения и практически не вызывают экстрапирамидных побочных эффектов [16, 23]. Вместе с тем ожидания улучшения комплаенса и снижения уровня рецидивов при длительной терапии АВП нельзя считать оправданными.

Рисперидон пролонгированного действия (РПД) является антипсихотиком с уникальной технологией длительного высвобождения препарата с поверхности постепенно биодеградирующих полимерных микросфер. Он первым объединил в себе преимущества дюральной формы с эффективностью и безопасностью атипичных антипсихотиков. В нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых и открытых исследованиях подтверждено, что препарат уменьшает выраженность позитивных и негативных симптомов шизофрении [23–32]. Кроме того, лечение РПД хорошо переносится, уровень отказа от терапии по причине нежелательных явлений или неудобства от инъекций относительно невелик и составляет 1–16 % [15, 33].

Важно также, что гарантированный способ доставки препарата позволяет достичь пациентам ремиссии [34, 35], которая ассоциируется со сниженным риском рецидива, более высоким уровнем социального и повседневного функционирования, а также лучшим осознанием собственного заболевания [34–39]. Так, в исследовании R. Lasser et al. [40] показано, что при переводе на РПД у 20,8 % стабильных пациентов вне ремиссии в течение одного года терапии возможно достижение симптоматического

критерия ремиссии, что также способствует улучшению качества жизни [40]. Поддерживающая антипсихотическая терапия и удержание ремиссии считается ключевым элементом в предупреждении рецидивов [1, 7]. В исследовании R. Lasser с соавторами [40] 84,8 % пациентов, находящихся в ремиссии на момент включения, удержали ее в течение 12 месяцев терапии.

В нашем собственном когортном фармакотерапевтическом исследовании [41–43] группе стабильных больных шизофренией, выявленных в процессе популяционного исследования, на одном участке ПНД № 21 г. Москвы назначался РПД, а на втором участке, который служил контрольным, терапия оставалась неизменной. Были обследованы все пациенты с диагностированной шизофренией (F20.0, F20.1, F20.2, F20.3, F20.5, F20.6) и шизоаффективным расстройством (F25) по МКБ-10. Оценка состояния и уровня социального функционирования проводилась с помощью международных критериев ремиссии [44], валидизированной русскоязычной версии шкалы PANSS [45, 46] и Шкалы личностного и социального функционирования PSP [47]. Комплаентности оценивали с помощью шкалы ROMI [48]. Для оценки выраженности экстрапирамидных явлений использовалась шкала SAS [49]. Оценка динамики состояния в группах проводилась на момент включения в исследование и на 3, 6 и 12-м месяцах терапии. Стабильность определялась как отсутствие изменения суммарного балла по PANSS более 20 % и/или более 1 балла по пунктам позитивной подшкалы PANSS – P1, P2, P3 и P6 вне зависимости от исходной тяжести симптомов. На первом участке было выявлено 42 стабильных пациента, которым был назначен РПД. 35 пациентов со второго участка по-прежнему продолжали получать назначенную в ПНД натуралистическую (рутинную) терапию, в которой в основном преобладала монотерапия традиционными нейролептиками – 24 (68,6 %) больных (4 – флуфеназин деканоат, 5 – галоперидол деканоат, 7 – галоперидол, 3 – триофлуперазин, 2 – зуклопентиксол деканоат, 2 – флупентиксол деканоат, 1 – хлорпромазин); 6 (17,1 %) больных получали комбинированную терапию (1 – флуфеназин деканоат и клозапин, 1 – галоперидол деканоат и хлорпромазин, 2 – галоперидол и хлорпромазин, 1 – зуклопентиксол деканоат и триофлуперазин и 1 – рисперидон и триофлуперазин); 5 (14,3 %) – монотерапию АВП (2 – рисперидон, 2 – клозапин и 1 – кветиапин). Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям. Средний возраст был равен $43,7 \pm 13,4$ лет в первой группе и $45,4 \pm 14,2$ года во второй, средняя длительность заболевания – $16,8 \pm 11,7$ и $15,7 \pm 12,3$ лет соответственно. В обеих группах преобладали больные с параноидной формой шизофрении, 71,4 % в группе РПД и 68,5 % в контрольной группе. Средний суммарный балл по шкале PANSS в группе РПД составлял $65,7 \pm 11,3$, в группе получавших терапию, назначенную врачом в ПНД, – $68,3 \pm 10,5$. Средний балл по шкале PSP был равен $52,3 \pm 13,4$ в первой группе и $54,4 \pm 12,9$ во второй. В обеих группах наблюдались нежелательные экстрапирамидные явления – $4,4 \pm 5,7$ и $4,9 \pm 5,2$ баллов по шкале SAS соответственно.

При использовании международных критериев ремиссии как показателя эффективности терапии

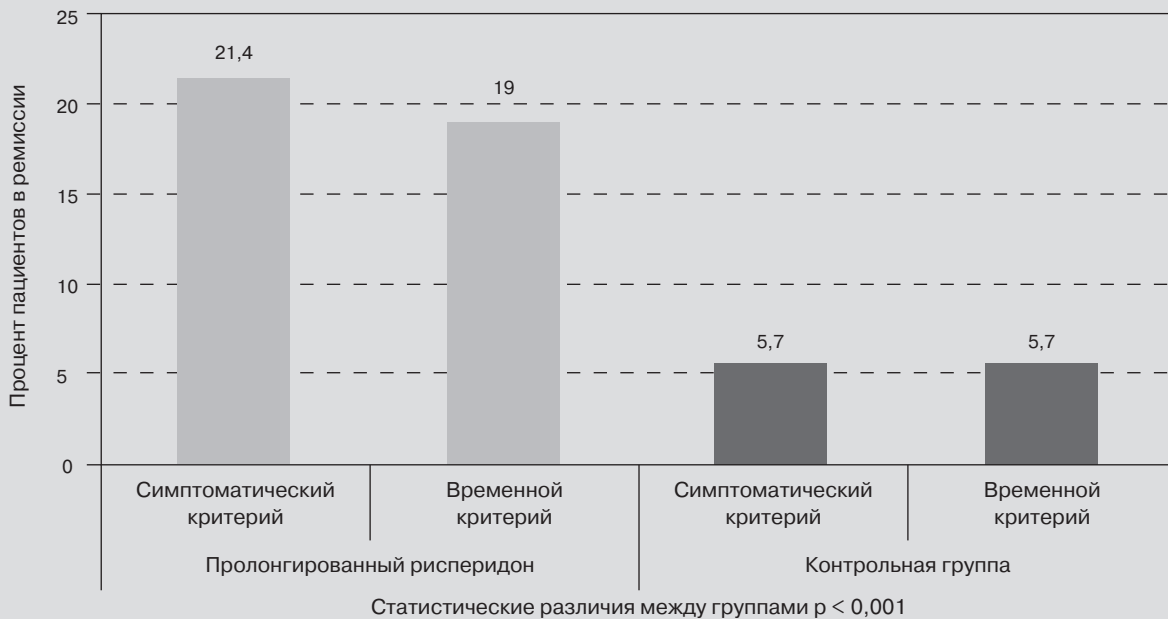


Рисунок 1. Уровень достижения международных критериев ремиссии в группе рисперидона пролонгированного действия и контрольной группе на 12-м месяце терапии [42]

были получены следующие результаты. В группе РПД симптоматическому критерию на 12-м месяце соответствовали 21,4 % ($p < 0,0001$) пациентов, а симптоматическому и временному (не менее 6 месяцев) критериям ремиссии – 19,0 % ($p < 0,05$). В контрольной группе к концу исследования только 5,7 % больных достигли ремиссии. Между группами были статистически значимые различия на 12-м месяце – $p < 0,001$ (рис. 1).

В группе РПД редукция суммы баллов по PANSS на 12-м месяце терапии составила 13,8 % ($p < 0,0001$). В контрольной группе уменьшение суммарного балла PANSS на 12-м месяце было равно 6,8 % (межгрупповые различия $p < 0,01$). В группе РПД редукция балла PANSS по подшкалам позитивной, негативной и общей симптоматики достигла статистической значимости в конце исследования, в то время как в контрольной группе статистически значимое уменьшение балла было зафиксировано только по подшкалам позитивной и общей симптоматики. Различия между группами по всем подшкалам PANSS на 12-м месяце исследования достигли статистической значимости.

В группе РПД улучшение социального и повседневного функционирования по шкале PSP на 12-м месяце терапии составило 15,6 % ($p < 0,0001$). В контрольной группе максимальное улучшение наблюдалось также в конце исследования – 4,5 % ($p < 0,01$). Статистические различия на 12-м месяце исследования были наибольшими ($p < 0,0001$). Средний балл по PSP у пациентов, достигших ремиссии, составил $73,8 \pm 12,4$, а у пациентов, не соответствующих критериям ремиссии, – $56,6 \pm 12,0$ ($p < 0,01$).

В группе, получающей РПД, выраженность экстрапирамидных симптомов по шкале SAS на 12-м месяце исследования уменьшилась на 71,4 % ($p < 0,001$). В контрольной группе редукция по данной шкале составила только 13,7 %. В группе РПД в ходе исследования повышение массы тела более чем на 7 % по сравнению с фоном наблюдалось у 23,8 % больных,

в контрольной группе – только у 8,6 % ($p = 0,08$). Была выявлена статистически значимая редукция некомплаентности по шкале ROMI в группе РПД на 12-м месяце терапии, которая составила 10,5 % ($p < 0,001$). В контрольной группе уменьшение некомплаентности не достигло статистической значимости и было равно 2,4 % (статистические различия между группами – $p < 0,001$).

Высокая приверженность лечению отмечается также в сравнительных исследованиях РПД с пероральным оланзапином, вследствие чего пациенты, получающие пролонг, более длительно удерживались на терапии [50, 51]. Кроме того, в 12-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показано, что пациенты, получавшие РПД, достигли достоверно значимого улучшения качества жизни по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, по пяти шкалам опросника SF-36 (интенсивность боли, общее состояние здоровья, социальное функционирование, ролевое функционирование и психическое здоровье) [52]. С фармакоэкономической точки зрения число пациентов, нуждающихся в госпитализации, уменьшилось с 38 до 12 % после назначения РПД, что привело к значительному сокращению расходов системы здравоохранения [53].

Согласно существующим клиническим рекомендациям, терапию РПД следует начинать с 25 мг каждые 14 дней [54]. Считается, что данная доза может обеспечить оптимальный баланс между безопасностью и эффективностью, так как уровень нежелательных явлений при ее применении в 12-недельном исследовании был сопоставимым с эффектом плацебо [26]. Несмотря на начальную инъекцию РПД, пациенты, получающие пероральный антипсихотик, и те, кто до этого не получал антипсихотической терапии, должны принимать таблетированную форму антипсихотика в течение трех недель. Именно эти три недели необходимы для того, чтобы первая доза

РПД поступила в кровь [54]. Более подробные клинические рекомендации [54] приведены ниже.

1. Рекомендуемые стартовые дозы для взрослых пациентов, страдающих шизофренией, – 25 мг каждые 14 дней.

2. Назначение пробного лечения для выявления индивидуальной чувствительности (1–2 мг перорального рисперидона в течение двух дней подряд).

3. У пациентов, ранее получавших депонированный традиционный нейролептик, инъекцию РПД выполняют вместо предстоящей согласно расписанию инъекции.

4. Установление стабильной концентрации РПД происходит после четырех последовательных инъекций, т. е. после восьми недель с момента первой инъекции.

5. Регулирование пропущенных доз РПД:

- до достижения стабильной концентрации препарата в плазме крови:

- если более двух недель пропущено с момента последней инъекции РПД, необходимо провести инъекцию как можно быстрее и обеспечить получение перорального антипсихотика в течение трех недель;

- после достижения стабильной концентрации препарата в плазме крови:

- если 3–6 недель пропущено с момента последней инъекции РПД, необходимо сделать инъекцию как можно быстрее;

- если 6 недель и более было пропущено с момента последней инъекции РПД, необходимо сделать инъекцию как можно быстрее и обеспечить получение перорального антипсихотика в течение трех недель.

6. Отмена сопутствующей антихолинергической терапии:

- если пациент ранее получал пероральный антипсихотик, необходимо продолжить антихолинергическую терапию до тех пор, пока экстрапирамидные побочные эффекты ассоциируются с ранее получаемым антипсихотиком. Затем в течение трех недель после отмены таблетированного антипсихотика необходимо, постепенно уменьшая дозы препарата, отменить корректор нейролептической терапии;

- если пациент ранее получал депонированный традиционный нейролептик, необходимо в течение одного месяца после последней инъекции пролонга традиционного антипсихотика, постепенно уменьшая дозы препарата, отменить корректоры нейролептической терапии (некоторые пациенты требуют более длительного периода отмены).

7. Возможная сопутствующая симптоматическая терапия включает транквилизаторы, антидепрессанты, а также дополнительную антипсихотическую терапию при эксацербации симптомов основного заболевания.

Необходимо принимать во внимание предыдущую историю дозирования антипсихотиков. Так, пациентам с первым эпизодом заболевания рекомендуется начинать терапию с дозы 25 мг каждые 14 дней, но следует тщательно наблюдать за возможностью возникновения нежелательных явлений, в частности экстрапирамидных расстройств. Редки случаи, когда для пациентов с резистентной шизофренией при применении высоких доз традиционных нейролептиков в анамнезе стартовая доза должна составлять 37,5 или 50 мг каждые 14 дней, но даже тогда предпочтительно отдаваться дозе 37,5 мг [54].

Однако результаты более поздних исследований заставляют подвергнуть сомнению рекомендацию о необходимости начала терапии преимущественно с дозы 25 мг. Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании оценивали эффективность фиксированных доз РПД 25 или 50 мг каждые 14 дней у стабильных амбулаторных пациентов [55]. Несмотря на отсутствие статистически значимой разницы между группами по шкалам клинической и функциональной оценки, результаты исследования показали, что в течение 52 недель терапии в группе получавших 25 мг РПД рецидивы развивались в 21,6 % случаев, а в группе получавших 50 мг – 14,9 % ($p = 0,059$).

В Европейском исследовании StoRMi [56] из 1876 пациентов, клинически стабильных на предыдущей терапии в течение как минимум одного месяца перед включением, 83 % были переведены на РПД в дозе 25 мг каждые 14 дней. Однако к концу 6-го месяца исследования только 44 % пациентов получали РПД в дозе 25 мг, тогда как 37,5 и 50 мг получали 26 и 30 % больных соответственно. Также отметим, что в данное исследование включали как амбулаторных, так и госпитализированных (35 %) пациентов, страдающих шизофренией и шизоаффективным расстройством, и к концу исследования только 16 % больных находились на стационарном лечении. Эффективность РПД у стабильных пациентов с хроническим течением шизофрении подтверждает и заключение Кохрэнского обзора [57].

В другом открытом исследовании [58] изучена эффективность и переносимость терапии РПД у 336 пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством, переведенных с предшествующей терапии пероральным рисперидоном. Пациенты были переведены на РПД в начальных дозах 25, 50 и 75 мг каждые 14 дней, в дальнейшем имелась возможность гибкого подбора дозы в зависимости от клинического ответа. Стартовую дозу РПД подбирали в зависимости от дозы принимаемого перорального рисперидона: для получающих 1–2 мг в сутки стартовая доза составляла 25 мг, 3–4 мг в сутки – 50 мг, более 4 мг в сутки – 75 мг. Авторы исследования отмечают, что схема перевода с перорального рисперидона на РПД была создана на основании приблизительной оценки фармакокинетического эквивалента полной суточной дозы перорального рисперидона. Результаты исследования показали, что пациенты, начавшие терапию РПД в дозе 25 мг, имели исходно более низкий балл по шкалам PANSS ($61,9 \pm 16,7$), в то время как в группах пациентов, получавших 50 и 75 мг, исходные значения PANSS были более высокими ($63,4 \pm 15,8$ и $67,6 \pm 19,6$ соответственно). При таком неслучайном подборе у пациентов с более выраженными симптомами или хуже отвечающих на терапию дозы должны быть, несомненно, выше.

Нами был выполнен частичный анализ применяемых дозировок РПД на популяции стабильных амбулаторных больных шизофренией, не соответствующих международным критериям ремиссии [39]. Применялся более гибкий алгоритм в выборе начальной дозы по сравнению с существующими клиническими рекомендациями [54]. Мы учитывали тяжесть психопатологической симптоматики, форму заболевания, а также равноценность ранее проводимой терапии по сравнению с назначаемой в пересчете на хлорпромазиновый эквивалент. В анализ

был включен 31 пациент, все больные находились на терапии РПД от 3 до 6 месяцев. Первоначально 10 (32,3 %) больным был назначен РПД в дозе 25 мг, 9 (29,0 %) – 37,5 мг и 12 (38,7 %) – 50 мг. Средний суммарный балл по шкалам PANSS составил 58,6 для пациентов, получающих 25 мг, 64,3 – 37,5 мг и 72,5 – 50 мг. В группе больных, которым был назначен РПД в дозе 50 мг, практически у всех было диагностировано непрерывное течение шизофрении, преимущественно параноидной формы. В группах же с начальной дозировкой 25 и 37,5 мг преобладали пациенты с эпизодическим течением заболевания. За данный отрезок времени только 4 (12,9 %) человека остались на дозе 25 мг, 3 больных из данной группы вышли из исследования (2 по причине неэффективности и 1 по причине нежелательных явлений) и 3 была повышена доза препарата до 37,5 мг. Из пациентов, которым на момент включения была назначена доза 37,5 мг, только 1 пациент выбыл из исследования по причине неэффективности терапии, 2 пациентам доза была повышена до 50 мг. Из 12 пациентов, которым первоначально была назначена доза 50 мг, 3 прекратили терапию по причине неэффективности, 1 больному доза была снижена до 37,5 мг.

Все эти данные позволяют предположить, что многим пациентам следует начинать терапию с более высоких доз, чем 25 мг каждые 14 дней. Однако для того, чтобы понять возможные причины частичной неэффективности данной дозы, необходимо более подробно рассмотреть фармакокинетические свойства препарата. Рисперидон метаболизируется в печени с помощью системы цитохромов P-450, в основном изоферментов 2D6 и 3A4 [59, 60]. Плазменные концентрации рисперидона и его активного метаболита 9-гидрокси (ОН) рисперидона могут сильно изменяться в зависимости от особенностей индивидуального метаболизма [61]. В среднем при приеме перорального рисперидона концентрация 9-гидроксирисперидона в плазме крови в 22 раза выше, чем самого рисперидона [61]. В случае РПД соотношение 9-гидроксирисперидон / рисперидон в плазме выражено не столь значительно. Считается, что фармакологическая активность рисперидона и 9-гидроксирисперидона идентична [62], однако этому нет прямых доказательств. Более того, в исследованиях на животных была показана разница в распределении рисперидона и 9-гидроксирисперидона в мозге крыс [63]. При применении РПД плазменная концентрация рисперидона плюс 9-гидроксирисперидона составляла: 38 нмоль/л после инъекции 25 мг каждые 14 дней, 67 нмоль/л после инъекции 37,5 мг каждые 14 дней, 99 нмоль/л после инъекции 50 мг каждые 14 дней и 148 нмоль/л после инъекции 75 мг каждые 14 дней [64]. При прямом сравнении пациентов, получающих пероральный рисперидон и РПД, не наблюдалось статистически значимых различий между средними значениями плазменной концентрации рисперидона и его активного метаболита в стандартных рекомендованных дозах (25–50 мг каждые 14 дней для РПД и 2–6 мг в сутки для таблетированного рисперидона). Однако около 25 % пациентов, получающих РПД, показали общую концентрацию препарата ниже установленной области значений (30–120 нмоль/л) даже после стабильной плазменной концентрации, в то время как в группе перорального рисперидона было только 6 %

таких пациентов [65]. Таким образом, концентрация депонированного препарата в плазме крови может сильно колебаться. В исследовании R. Nesvař et al. [66] сравнивали плазменные концентрации рисперидона и 9-гидроксирисперидона при применении перорального рисперидона в дозах 2, 4 и 6 мг и РПД в дозах 25, 37,5 и 50 мг соответственно. Так, при сопоставлении 2 мг рисперидона и 25 мг РПД средние плазменные концентрации рисперидона плюс 9-гидроксирисперидона были равны $40,9 \pm 16,1$ и $32,9 \pm 16,7$ соответственно. Соотношение 9-гидроксирисперидон/рисперидон для перорального рисперидона в сравнении с РПД было равно 9,9 ($p < 0,001$), т. е. содержание 9-гидроксирисперидона в плазме крови было больше при применении пероральной формы. Данное исследование демонстрирует, что при дозе 25 мг РПД концентрации рисперидона и его главного метаболита 9-гидроксирисперидона у части пациентов достигают, по-видимому, только субтерапевтических значений. Также отметим, что в более высоких дозах РПД (37,5 и 50 мг) концентрация 9-гидроксирисперидона и рисперидона плюс 9-гидроксирисперидона, хотя и была более низкой по сравнению с таблетированной формой ($p < 0,001$ и $p < 0,009$), тем не менее достигла установленного уровня значений у всех пациентов.

Сильная корреляция плазменной концентрации и клинического эффекта была обнаружена для перорального галоперидола [67], в то время как для депонированных традиционных нейролептиков [68] и перорального рисперидона [69] такой зависимости не найдено. Однако была обнаружена зависимость между плазменной концентрацией и возникновением экстрапирамидных побочных эффектов [69].

Известно, что для развития антипсихотического эффекта необходима блокада около 65 % D2-рецепторов в мезолимбической системе [70]. Пероральный рисперидон в дозах 3–6 мг/сут блокирует 53–85 % D2-рецепторов [71]. При достижении стабильной плазменной концентрации РПД в дозах 25, 50 и 75 мг блокада D2-рецепторов составляет 25–48 %, 59–83 % и 62–72 % соответственно, в то время как плазменные концентрации – 4,4–8,8, 15,0–31,1 и 22,5–26,3 нг/мл соответственно [72]. В дальнейших исследованиях с помощью позитронно-эмиссионной томографии обнаружено, что степень блокады D2-рецепторов положительно коррелирует с дозой введенного препарата, а также колеблется относительно времени инъекции. Так, проведена оценка рецепторной D2-блокады при применении 25, 50 и 75 мг РПД в течение пяти дней перед инъекцией и трех дней после инъекции. Средние показатели пре- и постинъекционной D2-блокады были равны соответственно: 71 и 54 % для 25 мг; 74,4 и 65,4 % для 37,5 мг; 81,5 и 75 % для 50 мг. Ожидаемая плазменная концентрация, ассоциирующаяся с 50 %-ной блокадой D2-рецепторов, составила 11,06 нг/мл [70].

Исходя из изложенного можно предположить, что при применении дозы РПД 25 мг каждые 14 дней в связи с индивидуальными особенностями метаболизма не у всех пациентов наблюдается концентрация препарата на уровне установленной области значений (30–120 нмоль/л); кроме того, уровень блокады D2-рецепторов не всегда соответствует установленному для развития антипсихотического эффекта (60–

65 %). При отсутствии соответствующей коррекции дозировок РПД это повышает вероятность развития рецидива заболевания. Кроме того, благодаря особенностям фармакокинетики биоэквивалентность различных форм препарата не всегда сопоставима, в связи с чем стратегия перевода пациентов с пероральных антипсихотиков, в том числе с перорального рисперидона на РПД, также представляет некоторые сложности.

В большинстве премаркетинговых клинических исследований РПД применяли в дозе 25, 50 и 75 мг. При этом, основываясь на исследованиях о биоэквивалентности [73], пациентов, получавших пероральный рисперидон в дозе 2 мг в сутки, переводили на 25 мг каждые 14 дней, при дозе 4 мг – на 50 мг, 6 мг – 75 мг. В дальнейшем дозу 75 мг каждые 14 дней исключили из исследований, так как было обнаружено, что она не обладает более высокой эффективностью по сравнению с меньшими дозами. Возникает закономерный вопрос: как определить эквивалентную дозу для переключения с перорального рисперидона на РПД?

В 48-недельном рандомизированном сравнительном слепом исследовании Y. Bai с соавторами [74] изучена эффективность и безопасность различных доз перорального рисперидона и РПД, а также адекватность предложенного авторами алгоритма перевода пациентов на РПД. Оценивали динамику симптоматики по психометрическим шкалам, а также фармакокинетические показатели, в частности, плазменные концентрации рисперидона и его активных метаболитов. Ориентировочная стратегия перевода на РПД была разработана авторами исходя из сообщений о том, что средние дозы перорального рисперидона для большинства пациентов составляют около 4 мг в сутки [75] и экспертного консенсуса об адекватности дозы 25 мг каждые 14 дней для начала терапии [54]. Таким образом, пациенты, получавшие 4 мг и менее в сутки рисперидона, были переведены на 25 мг каждые 14 дней, от 4 до 6 мг в сутки – на 37,5 мг каждые 14 дней, более 6 мг в сутки – на 50 мг каждые 14 дней.

Пероральный рисперидон в первоначальной дозе пациенты продолжали получать в течение трех недель для достижения РПД терапевтической концентрации в плазме крови. Дополнительный прием перорального рисперидона был разрешен при развитии у пациента обострения, также разрешалось увеличивать дозу РПД на 12,5 мг до максимальной дозы 50 мг. В исследование включали симптоматически стабильных госпитализированных пациентов с диагнозом шизофрении по DSM-IV, суммарным баллом по PANSS менее 80 и оценкой каждому из следующих симптомов менее 4: дезорганизация мышления, галлюцинаторное поведение, подозрительность и необычное содержание мыслей.

Пациенты должны были получать терапию пероральным рисперидоном по крайней мере в течение трех месяцев. Пациенты были рандомизировано распределены в группы перорального рисперидона и РПД. Динамику состояния оценивали по шкалам PANSS, CGI-S (шкала глобальной оценки состояния), GAF (шкала глобальной оценки функционирования), безопасность – с помощью шкал AIMS (шкала патологических непроизвольных движений), SAS (шкала Симпсона – Ангуса), BAS (шкала акатизии Барнса),

UKU (шкала оценки побочного действия). Для мониторинга переносимости терапии проводили общий и биохимический анализы крови, а также определяли уровень пролактина. Качество жизни оценивали с помощью опросника сокращенной версии SF-36. В исследовании не обнаружено статистической разницы между группами по средним значениям шкал PANSS, CGI, GAF и опросника SF-36, т. е. не было выявлено преимуществ в клинической эффективности пролонга в сравнении с таблетированной формой. Однако в группе РПД наблюдали достоверно меньше экстрапирамидных побочных явлений по шкалам UKU ($p = 0,048$), SAS ($p = 0,028$), а также менее значимое влияние на уровень пролактина ($p = 0,046$), что еще раз подтвердило лучшую переносимость пролонга. Также группы не различались по влиянию на метаболический профиль, в обеих наблюдали его умеренное снижение.

Отдельного рассмотрения заслуживают результаты исследований фармакокинетики. Так, в группе РПД обнаруживались более низкие плазменные концентрации 9-гидроксирисперидона ($p = 0,003$) и для всех метаболитов рисперидона эта тенденция не достигла статистической значимости ($p = 0,081$). Также результаты показывают, что у пациентов, получавших дозу 37,5 мг каждые 14 дней, имеются наиболее низкие концентрации 9-гидроксирисперидона ($p = 0,023$) и всех метаболитов рисперидона ($p = 0,028$), а также увеличение балла по PANSS ($p = 0,058$) по сравнению с другими группами, получавшими другие дозы РПД. Представляется интересным выявленное в данном исследовании снижение эффективности при применении доз менее 50 мг каждые 14 дней, так как пациенты, получавшие 25 и 37,5 мг, демонстрировали повышенную тенденцию к рецидивам вследствие снижения концентрации активных метаболитов в плазме крови. Для оценки эквивалентных доз для перевода пациентов с перорального рисперидона на РПД было проведено сравнение динамики балла по PANSS и плазменных концентраций метаболитов рисперидона, что несколько не согласуется с данными об отсутствии положительной связи между терапевтическим ответом и плазменными концентрациями активных веществ препарата. По мнению авторов, эквивалентные пороговые дозы для переключения на РПД должны составлять: для тех пациентов, которые получали 3 мг и менее в сутки перорального рисперидона – 25 мг каждые 14 дней, более 3 и менее 5 мг в сутки – 37,5 мг каждые 14 дней, более 5 мг в сутки – 50 мг каждые 14 дней.

Таким образом, многим пациентам, по-видимому, следует начинать терапию РПД с более высоких доз, чем 25 мг каждые 14 дней, так как не у всех достигается достаточная терапевтическая концентрация активных веществ в плазме крови и D2-рецепторная блокада, что, возможно, определяет недостаточную противорецидивную эффективность. В выборе дозы необходимо ориентироваться не только на номер эпизода и анамнестические указания на эффективность высоких доз антипсихотиков, но и на тяжесть психопатологической симптоматики, переносимость нейрорептической терапии, а также, в более отдаленных перспективах, на особенности индивидуального метаболизма. Кроме того, РПД преимущественно должен использоваться на этапе поддерживающей (противорецидивной) терапии у стабильных паци-

ентов с хронической шизофренией. Также следует отметить недостаток доказательной базы в отношении дозы 37,5 мг и биоэквивалентности различных форм препарата, поскольку большинство полученных данных касались дозировок 25, 50 и 75 мг. Ясно, что в связи с первичным метаболизмом пероральной формы в печени соотношение исходного вещества и его метаболитов в плазме крови будет кардинально изменяться, в то время как пролонгированные формы менее подвержены эффекту первого прохождения через печень. Следовательно, возникает вопрос о биоэквивалентности различных форм, так как даже незначительное изменение в структуре вещества мо-

жет менять его психофармакологические свойства. В связи с этим трудно переоценить важность проведения дальнейших исследований, направленных на разработку алгоритмов выбора начальных дозировок и стратегии перевода пациентов на РПД, поскольку это было первичной целью не всех исследований либо имели место методологические погрешности, такие как недостаточная или неоднородная выборка. Данные клинические разработки были бы, бесспорно, полезны практикующим врачам и способствовали формированию более устойчивой приверженности терапии больных шизофренией при длительном амбулаторном лечении.

Список литературы

1. Мосолов С.Н., Капилетти С.Г., Цукарзи Э.Э. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / Под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 11–60.
2. Dolder C.R., Lacro J.P., Dunn L.B. et al. Antipsychotic medication adherence: is there a difference between typical and atypical agents? // *Am J Psychiat.* – 2002. – No 159. – P. 103–108.
3. Bloch Y., Mendlovic S., Strupinsky S. et al. Injections of depot antipsychotic medications in patients suffering from schizophrenia: do they hurt? // *J Clin Psychiat.* – 2001. – No 62. – P. 855–859.
4. Byerly M., Fisher R., Rush A.J. et al. Comparison of clinician vs electronic monitoring of antipsychotic adherence in schizophrenia (poster) // Presented at the 41st annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. – Dec. 10, 2002. – San Juan, Puerto Rico.
5. Weiden P.J., Olsson M. Cost of relapse in schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1995. – No 21 (3). – P. 419–429.
6. Lacro J.P., Dunn L.B., Dolder C.R., et al. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of the recent literature // *J Clin Psychiatry.* – 2002. – No 63 (10). – P. 892–909.
7. Marder S.R. Overview of partial compliance // *J Clin Psychiat.* – 2003. – No 64 (Suppl. 16). – P. 3–9.
8. Мосолов С.Н. Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М., 2002. – 622 с.
9. Leucht C., Heres S., Kane J.M. et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia: a critical systematic review and meta-analysis of randomized long-term trials // *Schizophr Res.* – 2011. – No 127 (1–3). – P. 83–92.
10. Hogarty G.E., Schooler N.R., Ulrich R. et al. Fluphenazine and social therapy in the aftercare of schizophrenia patients: Relapse analyses of a two-year controlled study of fluphenazine decanoate and fluphenazine hydrochloride // *Arch General Psychiat.* – 1979. – No 36. – P. 1283–1294.
11. Kane J.M., Aguglia E., Altamura A.C. et al. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia: European Neuropsychopharmacology // Consensus Conference in Siena, Italy. *Eur Neuropsychopharmacol.* – 1998. – No 8. – P. 55–66.
12. Adams C.E., Fenton M.K., Quraishi S., David A.S. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia // *Brit J Psychiat.* – 2001. – No 179. – P. 290–299.
13. Altamura A.C., Sassella F., Santini A. et al. Intramuscular preparations of antipsychotics: Uses and relevance in clinical practice // *Drugs.* – 2003. – No 63. – P. 493–512.
14. Nasrallah H.A. The case for long-acting antipsychotic agents in the post-CATIE era // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2007. – Vol. 115. – P. 260–267.
15. Fleischhacker W.W. Second-generation antipsychotic long-acting injections: systematic review // *Br J Psychiatry Suppl.* – 2009. – No 52. – P. S29–S36.
16. Leucht S., Tardy M., Komossa K. et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* – 2012. – 379 (9831). – P. 2063–2071.
17. Kishimoto T., Nitta M., Borenstein M. et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image and cohort studies // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2012. – No 22 (Suppl. 2). – P. 5335–5336.
18. Tiihonen J., Haukka J., Taylor M. et al. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 2011. – No 168 (6). – P. 603–609.
19. Kirson N.Y., Weiden P.J., Yermakov S. et al. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs [published online ahead of print April 19, 2013] // *J Clin Psychiatry.* doi:10.4088/jcp.12r08167
20. Ereshefsky L., Mascarenas C.A. Comparison of the effects of different routes of antipsychotic administration on pharmacokinetics and pharmacodynamics // *J Clin Psychiat.* 2003. – No 64 (Suppl. 16). – P. 18–23.
21. Eerdekens M., Van Hove I., Remmerie B., Mannaert E. Pharmacokinetics and tolerability of long-acting risperidone in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2004. – No 70 (1). – P. 91–100.
22. Edwards N.C., Locklear J.C., Rupnow M.F., Diamond R.J. Cost effectiveness of long-acting risperidone injection versus alternative antipsychotic agents in patients with schizophrenia in the USA // *Pharmacoeconomics.* – 2005. – No 23 (Suppl. 1). – P. 75–89.
23. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении (мета-анализ оригинальных исследований оланзапина, рисперидона, кветиапина, клозапина и галоперидола). // Новые достижения в терапии психических заболеваний / Под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2002. С. 82–94.
24. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В., Кабанов С.О., Четвертных И.И. Сравнительное рандомизированное исследование эффективности и толерантности рисперидона и галоперидола при купировании острых состояний у больных шизофренией и шизоаффективным психозом // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 6.
25. Csernansky J.G., Mahmoud R., Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia // *N Engl J Med.* – 2002. – No 346. – P. 16–22.
26. Kane J.M., Eerdekens M., Lindenmayer J.P. et al. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic // *Am J Psychiat.* – 2003. – No 60. – P. 1125–1132.
27. Fleischhacker W.W., Eerdekens M., Karcher K. et al. Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic // *J Clin Psychiat.* – 2003. – No 64 (10). – P. 1250–1257.
28. Taylor D.M., Young C.L., Mace S., Patel M.X. Early clinical experience with risperidone long-acting injection: a prospective, 6-month follow-up of 100 patients // *J Clin Psychiat.* 2004. – No 65 (8). – P. 1076–1083.
29. Lindenmayer J.P., Eerdekens E., Berry S.A., Eerdekens M. 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 Psychiat.* – 2004. – No 65 (8). – P. 1084–1089.
30. Lasser R., Bossie C.A., Gharabawi G. et al. Efficacy and safety of long-acting risperidone in stable patients with schizoaffective disorder // *J Affect Disord.* – 2004. – No 83 (2–3). – P. 263–275.
31. Lauriello J., McEvoy J.P., Rodriguez S. et al. Long-acting risperidone vs. placebo in the treatment of hospital inpatients with schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2005. – No 72 (2–3). – P. 249–258.
32. Parellada E., Andrezina R., Milanova V. et al. Patients in the early phases of schizophrenia and schizoaffective disorders effectively treated with risperidone long-acting injectable // *J Psychopharmacol.* – 2005. – No 19 (5 Suppl.). – P. 5–14.
33. Müller H.J. Long-acting risperidone: focus on safety // *Clin Ther.* – 2006. – No 28 (5). – P. 633–51.
34. Kissling W., Heres S., Lloyd K. et al. Direct transition to long-acting risperidone-analysis of long-term efficacy // *J Psychopharmacol.* – 2005. – No 19 (5 Suppl.). – P. 15–21.
35. Canuso C.M., Zhu Y., Bossie C.A., Grossman F. Remission with risperidone in combination with mood stabilizers in acute bipolar mania // *Risperidol: Poster Book. Janssen-Cilag Organon*, 2005. – P. 9.
36. Sárosi A. Maintenance pharmacotherapy of schizophrenia: remission and the effectiveness of long-acting risperidone therapy // *Neuropsychopharmacol Hung.* – 2006. – No 8 (4). – P. 179–187.
37. Потапов А.В., Дедюрина Ю.М., Ушаков Ю.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Ремиссии при шизофрении: результаты популяционного и фармакотерапевтического исследований // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т. 20, № 3. – С. 5–12.
38. De Hert M., van Winkel R., Wampers M. et al. Remission criteria for schizophrenia: evaluation in a large naturalistic cohort // *Schizophr Res.* – 2007. – 92 (1–3). – P. 68–73.
39. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / Под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – 1076 с.
40. Lasser R.A., Bossie C.A., Gharabawi G.M., Kane J.M. Remission in schizophrenia: Results from a 1-year study of long-acting risperidone injection // *Schizophr Res.* – 2005. – 77 (2–3). – P. 215–227.

41. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Дедюрина Ю.М., Ушаков Ю.В., Цукарзи Э.Э. Валидизация международных критериев ремиссии при шизофрении на популяции амбулаторных больных // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 5. – С. 71–75.
42. Mosolov S.N., Potapov A.V., Ushakov U.V. Remission in schizophrenia: results of cross-sectional with 6-month follow-up period and 1-year observational therapeutic studies in an outpatient population // Annals of General Psychiatry. – 2012. – No 11. P. 1–11. doi:10.1186/1744-859X-11-1
43. Mosolov S.N., Potapov A.V., Ushakov U.V., Shafarenko A.A., Kostukova A.B. Design and validation of standardized clinical and functional remission criteria in schizophrenia // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2014. – No 10. – P. 167–181.
44. Andreasen N.C., Carpenter W.T. Jr, Kane J.M., Lasser R.A. et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus // Am J Psychiat. – 2005. – No 162. – P. 441.
45. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia // Schizophr. Bull. – 1987. – Vol. 13. – P. 261.
46. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 237 с.
47. Morosini P.L., Magliano L., Brambilla L. et al. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 2000. – Vol. 101. – P. 323–329.
48. Weiden P., Rapkin B., Mott T. et al. Rating of medication influences (ROMI) scale in schizophrenia. Schizophr. Bull. – 1994. – Vol. 20, No 2. – P. 297–310.
49. Simpson G.M., Angus J.W.S. A rating scale for extrapyramidal side effects // Acta. Psychiat. Scand. – 1970. – Vol. 212, No 1. – P. 11–19.
50. Keks N.A., Ingham M., Khan A., Karcher K. Long-acting injectable risperidone v. olanzapine tablets for schizophrenia or schizoaffective disorder. Randomised, controlled, open-label study // Br J Psychiat. – 2007. – No 191. – P. 131–139.
51. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Потапов А.В. Сравнительная эффективность, переносимость и влияние на социальное функционирование пролонга рисперидона (Конста) и оланзапина при длительном лечении шизофрении и шизоаффективного расстройства (рандомизированное контролируемое исследование) // Современная терапия психических расстройств. – 2008. – № 2. – С. 10–19.
52. Nasrallah H.A., Duchesne I., Mennert A. et al. Health-related quality of life in patients with schizophrenia during treatment with long-acting, injectable risperidone // J Clin Psychiat. – 2004. – No 65 (4). – P. 531–6.
53. Leal A., Rossillon D., Mennert A. et al. Healthcare resource utilization during 1-year treatment with long-acting, injectable risperidone. Pharmacoepidemiol Drug Saf. – 2004. – No 13. – P. 811–816.
54. Marder S.R., Conley R., Ereshefsky L. et al. Clinical guidelines: Dosing and switching strategies for long-acting risperidone // J Clin Psychiat. – 2003. – No 64 (Suppl. 16). – P. 41–46.
55. Simpson G.M., Mahmoud R.A., Lasser R.A. et al. A 1-year double-blind study of 2 doses of long-acting risperidone in stable patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. J Clin Psychiat. – 2006. – No 67 (8). – P. 1194–1203.
56. Moller H.J., Llorca P.M., Sacchetti E. et al. Efficacy and safety of direct transition to risperidone long-acting injectable in patients treated with various antipsychotic therapies. Int Clin Psychopharmacol. – 2005. – No 20. – P. 121–130.
57. Hosalli P., Davis J.M. Depot risperidone for schizophrenia // Cochrane Database Syst Rev. – 2003. – CD00461.
58. Lasser R.A., Bossie C.A., Gharabawi G.M., Baldessarini R.J. Clinical improvement in 336 stable chronically psychotic patients changed from oral to long-acting risperidone: a 12-month open trial // Internat J Neuropsychopharmacol. – 2005. – No 8. – P. 427–38.
59. Scordo M.G., Spina E., Facciola G. et al. Cytochrome P450 2D6 genotype and steady state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone // Psychopharmacology. – 1999. – No 147. – P. 300–305.
60. Bork J.A., Rogers T., Wedlund P.J., de Leon J. A pilot study on risperidone metabolism: the role of cytochromes P450 2D6 and 3A // J Clin Psychiat. – 1999. – No 60. – P. 469–476.
61. Aravagiri M., Marder S.R., Nuechterlein K.H., Gitlin M.J. Intra- and interindividual variations in steady-state plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in schizophrenic patients treated chronically with various doses of risperidone // Ther Drug Monit. – 2003. – No 25. – P. 657–664.
62. Ereshefsky L., Mannaert E. Pharmacokinetic profile and clinical efficacy of long-acting risperidone: potential benefits of combining an atypical antipsychotic and a new delivery system // Drugs R D. – 2005. – No 6 (3). – P. 129–137.
63. Van Beusterveldt L.E., Geerts R.J., Levens J.E. et al. Regional brain distribution of risperidone and its active metabolite 9-hydroxy-risperidone in the rat // Psychopharmacology. – 1994. – No 114. – P. 53–62.
64. Castberg I., Spigset O. Serum concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone after administration of the long-acting injectable form of risperidone: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service // Ther Drug Monit. – 2005. – No 27 (1). – P. 103–106.
65. Nesvåg R., Tanum L. Therapeutic drug monitoring of patients on risperidone depot // Nord J Psychiat. – 2005. – No 59 (1). – P. 51–55.
66. Nesvåg R., Hendset M., Refsum H., Tanum L. Serum concentrations of risperidone and 9-OH risperidone following intramuscular injection of long-acting risperidone compared with oral risperidone medication // Acta Psychiatr Scand. – 2006. – No 114 (1). – P. 21–26.
67. Ulrich S., Wurthmann C., Brosz M., Meyer F.P. The relationship between serum concentration and therapeutic effect of haloperidol in patients with acute schizophrenia. Clin Pharmacokinet. – 1998. – No 34 (3). – P. 227–63.
68. Jann M.W., Ereshefsky L., Saklad S.R. Clinical pharmacokinetics of the depot antipsychotics // Clin Pharmacokinet. – 1985. – No 10 (4). – P. 315–33.
69. Spina E., Avenoso A., Facciola G. et al. Relationship between plasma risperidone and 9-hydroxyrisperidone concentrations and clinical response in patients with schizophrenia // Psychopharmacology (Berl). – 2001. – No 153 (2). – P. 238–43.
70. Remington G., Mamo D., Labelle A. et al. A PET study evaluating dopamine D2 receptor occupancy for long-acting injectable risperidone // Am J Psychiat. – 2006. – 163 (3). – P. 396–401.
71. Nyberg S., Eriksson B., Oxenstierna G. et al. Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D2 and 5-HT2A receptor occupancy in schizophrenic patients // Am J Psychiat. – 1999. – No 156 (6). – P. 869–875.
72. Gefvert O., Eriksson B., Persson P. et al. Pharmacokinetics and D2 receptor occupancy of long-acting injectable risperidone (Risperdal Consta) in patients with schizophrenia // Int J Neuropsychopharmacol. – 2005. – No 8 (1). – P. 27–36.
73. Mannaert E., Vermeulen A., Remmerie B. et al. Pharmacokinetic profile of long-acting injectable risperidone at steady-state: comparison with oral administration // Encephale. – 2005. – No 31 (5 Pt 1). – P. 609–615.
74. Bai Y.M., Ting Chen T., Chen J.Y. et al. Equivalent switching dose from oral risperidone to risperidone long-acting injection: a 48-week randomized, prospective, single-blind pharmacokinetic study // J Clin Psychiat. – 2007. – No 68 (8). – P. 1218–1225.
75. Lane H.Y., Chang Y.C., Chiu C.C. et al. Fine-tuning risperidone dosage for acutely exacerbated: clinical determinants // Psychopharmacology. – 2004. – No 172. – P. 393–399.

The switch strategies of long-term antipsychotic treatment (on the example of risperidone long acting injectable)

Mosolov S.N., Potapov A.V., Ryvkin P.V.

Moscow Research Institute of Psychiatry Minzdrava Rossi

SUMMARY. On the example of risperidone long-acting injectable (RLAI) the advantages and the limitations of long-term treatment of chronic schizophrenia by prolonged antipsychotics were discussed. The main purpose of this treatment is achieving and maintaining remission by assurance of better compliance and adherence. Special attention should be paid to the adequate dosing. In original cohort pharmacotherapeutic study all stable patients form two care services of the one regular city outpatient clinic were assessed monthly by International remission criteria (IRC) in period of 12 months prospective observation. 35 patients of one care service received naturalistic treatment with conventional antipsychotics including 13 patients on long-acting injectable ones, and 42 patients from the other care setting were switched to RLAI. In both groups the patients with chronic paranoid schizophrenia were dominated, the mean illness duration was $16,8 \pm 11,7$ and $15,7 \pm 12,3$ years respectively. In 12 months the number of patients, who met the IRC, was greater in RLAI group (19 %) than in control group (5,7 %) ($p < 0,001$), and the reduction of total PANSS score was $16,8 \pm 11,7$ vs $15,7 \pm 12,3$ respectively ($p < 0,01$). In RLAI group there were also greater improvement in social functioning by PSP scale (15,6 % vs 4,5%, $p < 0,01$), and less level of non-compliance was revealed by ROMI (10,5 % vs 2,4 % respectively, $p < 0,001$).

KEY WORDS: schizophrenia, long-term treatment, remission, long-acting antipsychotics, risperidone long-acting injectable (RLAI).

CONTACTS: profmosolov@mtu-net.ru