

Антипсихотическая полипрагмазия: за и против

Н.Н. Петрова, М.В. Дорофейкова

Кафедра психиатрии и наркологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

РЕЗЮМЕ: В статье рассмотрена проблема применения сочетаний антипсихотиков. На сегодняшний день разрыв между результатами доказательной медицины и реальной повседневной практикой врача комбинированной терапии антипсихотиками достаточно велик. На основании данных литературы представлен обзор причин и негативных последствий антипсихотической полипрагмазии, а также описаны клинические ситуации, в которых она оправдана. Результаты исследований позволяют рекомендовать комбинированную антипсихотическую терапию пациентам, которым не помогли минимум три курса монотерапии антипсихотиками, включая клозапин; по-возможности аугментировать антипсихотическую терапию препаратами других классов; при неизбежности антипсихотической полипрагмазии учитывать дозы препаратов (рисперидоновые и хлорпромазиновые эквиваленты). Стоит подчеркнуть, что большинство пациентов, проходящих курс комбинированной антипсихотической терапии, способны благополучно перейти к монотерапии антипсихотиком, тем самым снизив затраты на лечение и повысив комплаентность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, антипсихотическая терапия, полипрагмазия.

КОНТАКТ: petrova_nn@mail.ru

Комбинированная терапия психотических расстройств на различных этапах лечения может быть как минимум трех видов: комбинация антипсихотических средств и психотерапевтических реабилитационных методик; метод потенцирования — комбинация антипсихотиков и других видов психотропных средств — антидепрессантов, стабилизаторов настроения и транквилизаторов; комбинация двух и более антипсихотических препаратов. Особенностью современного этапа психофармакотерапии является массовая полипрагмазия, т. е. широкое применение различных комбинаций психотропных средств. До 80–90 % больных как в стационаре, так и амбулаторно одновременно получают два или более психотропных препарата [1, 2].

Клинические рекомендации по оптимальному использованию психотропных препаратов широкодоступны, однако назначение их в реальных условиях повседневной практики обычно отличается от предлагаемых алгоритмов. Полипрагмазия, применение высоких доз антипсихотических препаратов, а также поддерживающее лечение бензодиазепинами или антихолинэргическими веществами не имеют надежной доказательной базы и могут вызывать серьезные неблагоприятные эффекты [3, 4].

Под антипсихотической полипрагмазией понимаются комбинированное назначение двух и более антипсихотических препаратов [5]. Мнения о временном критерии для констатации полипрагмазии расходятся: одни авторы считали полипрагмазией сочетанную терапию на протяжении 14 дней [6], другие – 60 [7] или 90 суток [8]. E. Leckman-Westin и соавторы (2014) высказали мнение, что наиболее уместной, целесообразной мерой является срок более 90 суток с возможным перерывом длительностью 32 дня, так как именно этот период характеризуется чувствительностью 79,4 % и специфичностью 99,1 % [9]. Краткие эпизоды приема комбинации антипсихотиков могут присутствовать при смене терапии, переходе от одного препарата к другому, что соответствует современным стратегиям лечения [10–12].

Антипсихотическая полипрагмазия продолжает оставаться распространенным явлением как в

отечественной, так и в зарубежной клинической практике [4, 6, 9, 13–16]. Распространенность полипрагмазии антипсихотиков, по данным разных исследований, колеблется от 7 до 50 % [6, 17–20], а в большинстве источников составляет от 10 до 30 % [21, 22]. Анализ значительного числа исследований с почти 1,5 млн участников (82,9 % – больные шизофренией) показал, что средняя частота антипсихотической полипрагмазии в мире составляет 19,6 %. Наиболее часто используемым вариантом комбинированной терапии является сочетание антипсихотиков первого и второго поколения (42,4 %), второе место занимает комбинация двух антипсихотиков первого поколения (19,6 %), после нее – второй генерации (1,8 %). На протяжении периода с 1970-х по 2000-е годы средняя частота использования антипсихотической полипрагмазии значимо не менялась (1970–1979: 28,8 %; 1980–1989: 17,6 %; 1990–1999: 22,0 %; 2000–2009: 19,2 %, $p = 0,78$). Однако присутствуют заметные различия в регионах: в Азии и Европе полипрагмазию можно встретить чаще, чем в Северной Америке, в Азии – чаще, чем в Океании [5]. Различия показателей распространенности полипрагмазии могут объясняться разными демографическими и клиническими характеристиками выборок, а также различной длительностью исследований. Наибольшая распространенность антипсихотической полипрагмазии отмечается у пациентов психиатрических стационаров (более чем у половины больных) [23]. Ее назначение коррелирует с применением антипсихотиков первой генерации и корректоров, наличием диагноза «шизофрения», более редким использованием антидепрессантов и более частым – пролонгированных форм антипсихотиков [5].

Результаты анкетирования отечественных психиатров позволили опровергнуть предположение о том, что причиной применения высоких доз и комбинаций антипсихотиков, равно как и причиной развития неудачных исходов лечения, в большинстве случаев являются лишь неблагоприятное течение заболевания и/или относительная резистентность некоторой части больных к антипсихотической монотерапии в умеренных дозах [24]. По имеющимся дан-

ным, при купировании обострений 40 % психиатров предпочитают использовать комбинации «классических» антипсихотиков. 10 % врачей предпочитают добавлять второй антипсихотик в схему лечения при недостаточной эффективности первого, причем подавляющее большинство специалистов наращивают дозу. 7,5 % опрошенных врачей высказались за предпочтительность использования для профилактики рецидивов болезни комбинаций антипсихотиков. Выяснилось, что психиатры, работающие в мужских отделениях, для купирования обострений шизофрении предпочитают использовать комбинации двух и более антипсихотиков (в основном – традиционных), но практически не применяют для этих целей монотерапию антипсихотиками второй генерации. Вероятно, такого рода предпочтения обусловлены желанием быстрее редуцировать дезорганизацию поведения, импульсивность и агрессивность, которые, как известно, более выражены у пациентов-мужчин. Определенную роль, по всей видимости, играет дистресс, возникающий у психиатров при работе с наиболее тяжелым контингентом больных. Большинство работающих в женских отделениях больницы врачей предпочитают использовать монотерапию антипсихотиком первой генерации, хотя и среди них имеются сторонники полипрагмазии. На монотерапии остановили свой выбор лишь психиатры, работающие в реабилитационном отделении. Среди психиатров со стажем работы свыше 10 лет удельный вес «полипрагматиков» достигает максимума, по-видимому, вследствие устаревших стереотипов лечения.

Не вызывает сомнения недостаточная обоснованность антипсихотической полипрагмазии [21, 25, 26]. Комбинированная терапия нередко назначается без достаточных оснований и возможность лекарственных взаимодействий недоучитывается. Так, примерно пятая часть амбулаторных больных шизофренией наряду с пролонгированными нейролептиками дополнительно получает традиционные нейролептики или в последнее время атипичные антипсихотики внутрь, что может полностью нивелировать положительные особенности их клинического действия [4, 27].

Доказательства эффективности полипрагмазии встречаются лишь в небольших рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, описаниях клинических случаев и зачастую базируются на личном опыте врача [22, 26, 28–31]. Практически отсутствуют доклинические исследования комбинаций антипсихотиков, хотя изучаются варианты аугментации антипсихотической терапии препаратами других классов. Достаточно много внимания уделяется выявлению антипсихотического потенциала соединений, на животных изучают побочные эффекты [32], однако это не распространяется на комбинированную антипсихотическую терапию [33].

Единого мнения о последствиях антипсихотической полипрагмазии в настоящее время не выработано. Большинство исследований свидетельствует о том, что антипсихотическая полипрагмазия сопряжена с целым рядом негативных последствий, включая повышение риска побочных эффектов по сравнению с монотерапией [17, 29, 34, 35] и увеличение расходов на здравоохранение [36].

На примере анализа 575 историй болезни Е.В. Снедковым и К. Бадри было продемонстрировано, что применение комбинаций антипсихотических препаратов связано с более низким качеством ремиссий, что может быть обусловлено рядом факторов, в том числе большей тяжестью психического состояния, наличием терапевтической резистентности и низкой комплаентностью больных [15]. Вероятность развития побочных эффектов возрастает пропорционально количеству назначенных препаратов [4].

Наиболее убедительно нежелательные последствия антипсихотической полипрагмазии показаны для экстрапирамидных побочных эффектов, сопровождающихся применением антихолинергических препаратов, для повышения уровня пролактина. Оба эти побочных эффекта могут быть объяснены большей суммарной дозой и блокадой дофаминовых рецепторов [37]. Хотя уменьшение доз каждого препарата при их комбинации может способствовать снижению побочных эффектов, вероятность эффективности их воздействия может снижаться с большей вероятностью [21]. Расхождение данных о частоте акатии при антипсихотической полипрагмазии свидетельствует в пользу гипотезы о том, что она связана в первую очередь не с дофаминергической системой. Это согласуется с частым отсутствием эффекта от применения антихолинергических препаратов, в отличие от бета-блокаторов и бензодиазепинов [38]. Кроме того, антипсихотическая полипрагмазия связана с увеличением риска метаболического синдрома [17, 33, 35, 39]. В пользу необходимости избегать антипсихотическую полипрагмазию свидетельствуют данные о повышенном риске таких побочных эффектов, как паркинсонизм, гиперпролактинемия, гиперсаливация, седация и сонливость, когнитивные нарушения, сахарный диабет и, возможно, дислипидемия [5].

Отмечено, что при одновременном назначении двух или более антипсихотиков большинство врачей не учитывают хлорпромазиновые эквиваленты, что становится наиболее частой причиной нерациональной терапии, а в итоге – нейротоксического влияния высоких и сверхвысоких суммарных доз на интегративные (лобные) функции, замедления процессов восстановления, ухудшения качества ремиссий, развития психических и соматоневрологических побочных эффектов [4].

В то же время нельзя исключить эффект когорты: нравственно-психологическая ориентация индивида на стандарт поведения, характерный для той общественной группы, к которой он относится (подразумевается стиль жизни, несоблюдение диеты и курение, более низкий уровень образования пациентов) [17]. Неоднозначными считаются данные в отношении прибавки в весе, удлинения интервала QT и увеличения риска смертности. Отсутствуют убедительные данные касательно потенциальных аддитивных свойств и таких возможных негативных последствий, как поздняя дискинезия, злокачественный нейролептический синдром, агранулоцитоз, внезапная сердечная смерть, судороги и повышение уровней печеночных ферментов [5].

Высказано предположение, что полипрагмазия связана с повышенным риском смертности пси-

хически больных [40]. По данным литературы, она достигает вдвое большей частоты по сравнению с общей популяцией и не может объясняться повышенным риском суицида. Больные шизофренией чаще болеют сердечно-сосудистыми заболеваниями и диабетом. Это связано как со стилем жизни, характером питания, курением, более низким уровнем образования, так и с антипсихотической терапией, вызывающей, например, удлинение интервала QT и желудочковую тахикардию типа «пируэт» [41]. Показано, что риск смерти от сердечно-сосудистой патологии возрастает с увеличением дозы антипсихотика вне зависимости от его поколения. Впрочем, у больных шизофренией, не получающих антипсихотики, смертность в 10 раз больше, чем у проходящих фармакотерапию. Долговременные эффекты полипрагмазии с этой точки зрения недостаточно изучены. Существуют данные о повышении риска смерти с увеличением количества применяемых антипсихотиков [42].

Исследование когнитивного дефицита показало, что он зависит от доз препаратов (рисперидоновых и хлорпромазиновых эквивалентов), а не непосредственно от количества назначаемых препаратов (дозировки более 5–6 мг рисперидоновых эквивалентов были ассоциированы с более низкими результатами BACS) [43]. Важно отметить, что при комбинации антипсихотических препаратов назначаемые дозы зачастую превышают рекомендуемые [4].

Данных о неблагоприятных последствиях антипсихотической полипрагмазии немного и они противоречивы. Большинство исследований были либо проведены на основе анализа историй болезни, либо являются описательными исследованиями, зачастую с небольшим размером выборки и отсутствием контрольной группы [44]. Некоторые исследователи показали отсутствие влияния или даже улучшение состояния пациентов в отношении побочных эффектов при терапии определенными комбинациями антипсихотиков и/или после добавления второго антипсихотика либо при снижении дозы первого антипсихотика. Например, комбинация двух антипсихотиков с уменьшением дозы изначально применявшегося препарата может помочь нормализовать уровень глюкозы при лечении клозапином или уровень пролактина и выраженность экстрапирамидных расстройств, связанных с терапией рисперидоном, при сохранении достаточного уровня блокады дофаминовой передачи, а значит, и терапевтической эффективности [21, 45, 46]. Во многих исследованиях сообщалось, что аугментация антипсихотической терапии антипсихотиком второй генерации арипипразолом приводит к уменьшению таких побочных эффектов, как седация и сонливость [47, 48], гиперсаливация [47], увеличение массы тела [49, 50], дислипидемия [51–53], гиперпролактинемия [54–60] и сексуальная дисфункция [57, 61], вероятно, благодаря его свойствам частично агониста дофаминовых рецепторов 2-го типа [21]. Остается неясным, каким образом применение арипипразола может способствовать снижению веса и уменьшению метаболических нарушений, ассоциированных с приемом клозапина и оланзапина [62]. В некоторых исследованиях было показано по-

ложительное влияние на уровень глюкозы добавления в схему лечения кветиапина при снижении дозы клозапина [46], на уровень пролактина и экстрапирамидных расстройств – комбинирования зипрасидона [63] или малых доз галоперидола с низкими дозами рисперидона [64]. Исследование, в котором рисперидон или зипрасидон были назначены в комбинации с клозапином, показало, что пациенты продолжали набирать вес и значимых различий в побочных эффектах не наблюдалось. Неизвестно, будет ли эффект уменьшения нежелательных явлений наблюдаться при назначении антипсихотиков с низким риском побочных эффектов при аугментации терапии клозапином или оланзапином без снижения их дозы [62]. Результаты мета-анализа свидетельствуют о положительном эффекте антипсихотической полипрагмазии в случае применения клозапина [21].

Популярность полипрагмазии объясняют тем, что, к сожалению, у трети пациентов не удается достичь полного ответа на антипсихотическую терапию [65, 66]. В руководстве по психофармакотерапии Группы по изучению исходов у пациентов с шизофренией в рекомендациях по стратегиям аугментации указано, что у многих больных отмечается неполный ответ на монотерапию. В этих случаях полипрагмазия является составляющей стратегий с применением клозапина [67, 68]. В клинической практике в 60 % случаев клозапин назначается не в виде монотерапии, а в сочетании с другими антипсихотиками [6, 7, 69–74]. Хотя фундаментальные научные исследования говорят о том, что аугментация клозапина другими антипсихотиками способствует большему связыванию дофаминовых рецепторов, в клинических исследованиях ее эффективность не была продемонстрирована в достаточной мере [33]. Большая часть исследований посвящена комбинации клозапина и рисперидона [68]. Сочетание рисперидона с клозапином изучалось в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [61, 75–78]. Лишь в одном из них сочетанная терапия значимо отличалась по оказываемому на выраженность психопатологических расстройств эффекту [78]. В целом в исследованиях данного сочетания препаратов не был продемонстрирован должный уровень эффективности и безопасности для включения его в рекомендации по лечению пациентов с терапевтически резистентной шизофренией [68]. Отсутствие отличий от плацебо при аугментации терапии клозапином было также показано для амисульприда и арипипразола. Последние мета-анализы аугментации клозапина и эффективности полипрагмазии свидетельствуют о том, что выгода от нее может отсутствовать или быть незначительной [79, 80]. Больше оснований существует для аугментации антипсихотика психотропными препаратами других классов, например нормотимиками [33, 81].

В качестве примеров применения полипрагмазии в клинической практике можно привести несколько схем, обсуждавшихся в печати по результатам ретроспективных клинических наблюдений. Так, дополнительное к рисперидону или оланзапину назначение тиоридазина в начальный период терапии позволило купировать тревогу и агитацию [82, 83]. В других

сообщениях приводился положительный опыт кратковременного добавления антипсихотика для купирования атипичной маниакальной симптоматики, возникшей после назначения рисперидона или оланзапина [84, 85]. В этом случае невозможно судить о том, является ли этот эффект следствием фармакологического действия или это спонтанные явления в рамках динамики шизоаффективной патологии. При этом не обсуждается возможность перехода на другой атипичный антипсихотический препарат, добавления стабилизатора настроения или оптимизации дозировки первоначально выбранного средства.

Комбинация двух и более типичных нейролептиков в большинстве случаев не имеет показаний. Существует мало данных, которые подтверждают целесообразность использования комбинаций антипсихотиков, если монотерапия была эффективной. Хотя такие стратегии комбинации препаратов широко используются в клинической практике, они находятся вне фокуса внимания руководств по диагностике и лечению шизофрении.

Переход от антипсихотической полипрагмазии к монотерапии антипсихотиком рассматривался в весьма ограниченном количестве исследований. В некоторых из них 50–67 % пациентов благополучно перенесли такую коррекцию психофармакотерапии [86–88]. Значимых различий по количеству госпитализаций и тяжести симптоматики между группами пациентов, продолжавших получать два препарата и перешедших к монотерапии, не было. Большинство больных из числа тех, у кого проводилась коррекция лечения в дальнейшем, после перехода к монотерапии, вернулось к терапии изначальным сочетанием препаратов [86]. При этом имеется свидетельство, что в случаях смены лечащего врача у пациентов, получающих более одного антипсихотика, переводить их на монотерапию психиатры не склонны [89].

Следует отметить, что в отечественных стандартах терапии шизофрении отсутствуют рекомендации по количеству назначаемых препаратов, лишь приведены рекомендованные дозы антипсихотиков [90]. Имеются указания о применении при терапевтически резистентной шизофрении комбинированной терапии клозапином с другим антипсихотиком второй генерации (предпочтительно амисульпридом [уровень доказательности C], рисперидоном [C], арипипразолом [D]), что может иметь преимущества по сравнению с монотерапией [90, 91].

По мнению отечественных специалистов, в национальных стандартах антипсихотической терапии следует установить определенные ограничения, касающиеся дозирования препаратов и использования полипрагмазии; рекомендуемые диапазоны доз классических антипсихотиков должны быть пересмотрены в сторону их уменьшения, а потенцирования седативного эффекта в необходимых случаях предпочтительно достигать комбинациями антипсихотических препаратов с психотропными средствами иных классов (например, со стабилизаторами настроения и/или анксиолитиками) [13].

В целом результаты систематического анализа побочных эффектов, связанных с антипсихотической полипрагмазией, указывают, что эта область остается недостаточно изученной. Кроме того, не все комбинации антипсихотических препаратов равнозначны. Антипсихотики применяют для уменьшения психопатологической симптоматики и страданий пациента и, в идеале, улучшения его качества жизни и повышения уровня социального функционирования. Поскольку нет доказательств того, что эффективность антипсихотической полипрагмазии превышает наблюдаемую при монотерапии [21, 80], ее использование не может быть рекомендовано.

Несмотря на то что многие организации и учреждения начали реализацию политики недопущения использования антипсихотической полипрагмазии [92], существует мало доказательств в пользу их запрета в отдельных случаях. В настоящее время нет достаточных данных, чтобы оценить потенциальный риск, преимущества и опосредующие факторы исходов, связанные с антипсихотической полипрагмазией.

Представляется целесообразным рекомендовать комбинированную антипсихотическую терапию пациентам, которым не помогли минимум три курса монотерапии антипсихотиками, включая клозапин [44]. В остальных случаях продолжительность полипрагмазии должна быть основана на клинической необходимости: при смене терапии или при преодолении терапевтической резистентности. При этом важно учитывать, что большинство пациентов, проходящих курс комбинированной антипсихотической терапии, способны перейти к монотерапии антипсихотиком [86].

Методические рекомендации по устранению практики субоптимального назначения лекарственных препаратов, разработанные на основе методических рекомендаций Maudsley (2001) по назначению лекарственных препаратов, указывают, что полипрагмазии, т. е. применения двух веществ одного и того же класса, следует избегать, за исключением случаев, когда есть либо база данных, поддерживающая такую практику (например, комбинация стабилизаторов настроения), либо доказательства конкретной пользы для пациента [93].

Таким образом, можно констатировать разрыв между результатами доказательной медицины и реальной повседневной практикой врача в отношении комбинированной терапии антипсихотиками. Большинство психиатров используют полипрагмазию, однако при этом следует учитывать, что последовательное переключение с одного антипсихотического препарата на другой по результативности может превосходить комбинированную терапию, а комбинированное лечение антипсихотиками может быть одним из способов преодоления терапевтически резистентных состояний. Предпочтительным можно считать дополнительное назначение малых доз антипсихотиков к антипсихотику второй генерации на непродолжительный период.

Список литературы

1. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике // под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 11–61.
2. Мосолов С.Н. Современный этап развития психофармакотерапии // РМЖ. – 2002. – № 12. – С. 560.
3. Мосолов С.Н., Цуккарзи Э.Э., Капиелетти С.Г. 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. 11–61.
4. Lelliott P., Paton C., Harrington M. et al. The influence of patient variables on polypharmacy and combined high dose of antipsychotic drugs prescribed for in-patients // *Psychiatric Bulletin*. – 2002. – Vol. 26. – P. 411–414.
5. Gallego J.A., Bonetti J., Zhang J., Kane J.M., Correll C.U. Prevalence and Correlates of Antipsychotic Polypharmacy: A Systematic Review and Meta-regression of Global and Regional Trends from the 1970s to 2009 // *Schizophrenia Research*. – 2012. – Vol. 138 (1). – P. 18–28. – doi:10.1016/j.schres.2012.03.018.
6. Ganguly R., Kotzan J.A., Miller L.S., et al. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998–2003 // *J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65 (10). – P. 1377–1388.
7. Morrao E.H., Dodd S., Odeh G. et al. Prevalence, utilization patterns, and predictors of antipsychotic polypharmacy: experience in a multistate Medicaid population, 1998–2003 // *Clin Ther*. – 2007. – Vol. 29 (1). – P. 183–195. – doi: 10.1016/j.clinthera.2007.01.002.
8. Kreyenbuhl J.A., Valenstein M., McCarthy J.F. et al. Long-term antipsychotic polypharmacy in the VA health system: patient characteristics and treatment patterns // *Psychiatr Serv*. – 2007. – Vol. 58 (4). – P. 489–495. – doi: 10.1176/appi.ps.58.4.489.
9. Leckman-Westin E., Kealey E., Gupta N. et al. Validation of a claims-based antipsychotic polypharmacy measure // *Pharmacoepidemiology and drug safety*. – 2014. – Vol. 23 (6). – P. 628–635. – doi: 10.1002/pds.3609.
10. Masand P.S., Berry S.L. Switching antipsychotic therapies // *Ann Pharmacother*. – 2000. – Vol. 34. – P. 200–207.
11. Lambert T.J. Switching antipsychotic therapy: what to expect and clinical strategies for improving therapeutic outcomes // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68 (Suppl. 6). – P. 10–13.
12. Buckley P.F., Correll C.U. Strategies for dosing and switching antipsychotics for optimal clinical management // *J Clin Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69 (Suppl. 1). – P. 4–17.
13. Снедков Е.В., Бадри К. Факторы, сопряженные с результатами применения антипсихотиков при лечении больных шизофренией // *Российский психиатрический журнал*. – 2007. – № 5. – С. 83–89.
14. Constantine R.J., Andel R., Tandon R. Trends in adult antipsychotic polypharmacy: progress and challenges in Florida's Medicaid program // *Community Ment Health J*. – 2010. – № 46 (6). – P. 523–530. – doi: 10.1007/s10597-009-9288-2.
15. Constantine R.J., Boaz T., Tandon R. Antipsychotic polypharmacy in the treatment of children and adolescents in the fee-for-service component of a large state Medicaid program // *Clin Ther*. – 2010. – Vol. 32 (5). – P. 949–959. – doi: 10.1016/j.clinthera.2010.04.021.
16. Gilmer T.P., Dolder C.R., Folsom D.P. et al. Antipsychotic polypharmacy trends among Medicaid beneficiaries with schizophrenia in San Diego County, 1999–2004 // *Psychiatr Serv*. – 2007. – Vol. 58 (7). – P. 1007–1010. – doi: 10.1176/appi.ps.58.7.1007.
17. Correll C.U., Frederickson A.M., Kane J.M. et al. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? // *Schizophr Res*. – 2007. – Vol. 89 (1–3). – P. 91–100. – doi: 10.1016/j.schres.2006.08.017.
18. Faries D., Ascher-Svanum H., Zhu B., et al. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics // *BMC Psychiatry*. – 2005. – Vol. 5. – P. 26. – doi: 10.1186/1471-244X-5-26.
19. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N Engl J Med*. – 2005. – Vol. 353 (12). – P. 1209–1223. – doi: 10.1056/NEJMoa051688.
20. Kreyenbuhl J.A., Valenstein M., McCarthy J.F. et al. Long-term antipsychotic polypharmacy in the VA health system: patient characteristics and treatment patterns // *Psychiatr Serv*. – 2007. – Vol. 58 (4). – P. 489–495. – doi: 10.1176/appi.ps.58.4.489.
21. Correll C.U., Rummel-Kluge C., Corves C. et al. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Schizophr Bull*. – 2009. – Vol. 35 (2). – P. 443–457. – doi: 10.1093/schbul/sbn018.
22. Correll C.U., Gallego J.A. Antipsychotic polypharmacy: a comprehensive evaluation of relevant correlates of a long-standing clinical practice // *Psychiatr Clin North Am*. – 2012. – Vol. 35 (3). – P. 661–681. – doi: 10.1016/j.psc.2012.06.007.
23. Uttaro T., Finnerty M., White T. et al. Reduction of concurrent antipsychotic prescribing practices through the use of PSYCKES // *Adm Policy Ment Health*. – 2007. – Vol. 34 (1). – P. 57–61. DOI: 10.1007/s10488-006-0075-x.
24. Точилев В.А., Снедков Е.В., Бадри К. Влияние ятрогенных факторов на эффективность и безопасность лечения антипсихотиками // *Мат. конф. «Психиатрия и наркология в XXI веке»*. – 2008. – С. 205–213.
25. Goff D.C., Freudenreich O. Focus on polypharmacy in schizophrenia: does anyone truly benefit? // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2004. – Vol. 7 (2). – P. 109–111. – doi: 10.1017/S1461145704004183.
26. Megna J.L., Kunwar A.R., Mahotra K. et al. A study of polypharmacy with second generation antipsychotics in patients with severe and persistent mental illness // *J Psychiatr Pract*. – 2007. – Vol. 13 (2). – P. 129–137. – doi: 10.1097/O1.pra.0000265773.03756.3e.
27. Мосолов С.Н., Кузавкова М.В., Калинин В.В., Еремин А.В., Сулимов Г.Ю. Анализ влияния атипичных антипсихотиков на 5-факторную модель шизофрении // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2003. – Т. 13, № 3. – С. 45–52.
28. Stahl S.M., Grady M.M. A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation // *Curr Med Chem*. – 2004. – Vol. 11 (3). – P. 313–327.
29. Tranulis C., Skalli L., Lalonde P. et al. Benefits and risks of antipsychotic polypharmacy: an evidence-based review of the literature // *Drug Saf*. – 2008. – Vol. 31 (1). – P. 7–20.
30. Zink M., Englisch S., Meyer-Lindenberg A. Polypharmacy in schizophrenia // *Curr Opin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 23 (2). – P. 103–111. – doi: 10.1097/YCO.0b013e3283366427.
31. Centorrino F., Ventriglio A., Vincenti A., et al. Changes in medication practices for hospitalized psychiatric patients: 2009 versus 2004 // *Hum Psychopharmacol*. – 2010. – 25(2). – P. 179–186. doi: 10.1002/hup.1095.
32. Geyer M.A., Ellenbroek B. Animal behavior models of the mechanisms underlying antipsychotic atypicality // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2003. – 27. – P. 1071–1079.
33. Honer W.G., Procyshyn R.M., Chen E.Y.H., MacEwan G.W., Barr A.M. A translational research approach to poor treatment response in patients with schizophrenia: clozapine-antipsychotic polypharmacy // *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. – 2009. – Vol. 34 (6). – P. 433–442.
34. Misawa F., Shimizu K., Fujii Y., et al. Is antipsychotic polypharmacy associated with metabolic syndrome even after adjustment for lifestyle effects? a cross-sectional study // *BMC Psychiatry*. – 2011. – Vol. 11. – P. 118. – doi: 10.1186/1471-244X-11-118.
35. Centorrino F., Masters G.A., Talamo A. et al. Metabolic syndrome in psychiatrically hospitalized patients treated with antipsychotics and other psychotropics // *Hum Psychopharmacol*. – 2012. – Vol. 27 (5). – P. 521–526. – doi: 10.1002/hup.2257.
36. Joukamaa M., Heliovaara M., Knekt P., et al. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality // *Br J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 188. – P. 122–127.
37. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении: руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон, 2004.
38. Miller C.H., Fleischacker W.W. Managing antipsychotic-induced acute and chronic akathisia // *Drug Saf*. – 2000. – Vol. 22. – P. 73–81.
39. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2003. – Т. 13, № 2. – С. 162–172.
40. Windfuhr K., Turnbull P., While D., et al. The incidence and associated risk factors for sudden unexplained death in psychiatric in-patients in England and Wales // *J Psychopharmacol*. – 2011. – Vol. 25 (11). – P. 1533–1542. – doi: 10.1177/0269881110379288.
41. Мосолов С.Н., Рыжков П.В., Сердитов О.В., Ладыженский М.Я., Потапов А.В. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2008. – Т. 18, № 3. – С. 75–90.
42. Langan J., Shajahan P. Antipsychotic polypharmacy: review of mechanisms, mortality and management // *The Psychiatrist*. – 2010. – Vol. 34 (2). – P. 58–62. – doi: 10.1192/pb.bp.108.024257.
43. Elie D., Poirier M., Chianetta J., Durand M., Gregoire C., Grignon S. Cognitive effects of antipsychotic dosage and polypharmacy: a study with the BACS in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // *J Psychopharmacol*. – 2010. – Vol. 24. – P. 1037–1044. – doi: 10.1177/0269881108100777.
44. Gallego J.A., Nielsen J., De Hert M., Kane J.M., Correll C.U. Safety and Tolerability of Antipsychotic Polypharmacy // *Expert Opinion on Drug Safety*. – 2012. – Vol. 11 (4). – P. 527–542.
45. Lin C.H., Kuo C.C., Chou L.S., et al. A randomized, double-blind comparison of risperidone versus low-dose risperidone plus low-dose haloperidol in treating schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol*. – 2010. – Vol. 30. – P. 518–525.
46. Reinstein M.J., Sirotovskaya L.A., Jones L.E. et al. Effect of clozapine-quetiapine combination therapy on weight and glycaemic control: preliminary findings // *Clinical drug investigation*. – 1999. – Vol. 18. – P. 99–104.
47. Ziegenbein M., Kropp S., Kuenzel H.E. Combination of clozapine and ziprasidone in treatment-resistant schizophrenia: an open clinical study // *Clin Neuropharmacol*. – 2005. – Vol. 28. – P. 220–224.
48. Rocha F.L., Hara C. Benefits of combining aripiprazole to clozapine: three case reports // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2006. – Vol. 30. – P. 1167–1169.
49. Fleischacker W.W., Heikkinen M.E., Olie J.P. et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2010. – Vol. 13. – P. 1115–1125.
50. Henderson D.C., Fan X., Copeland P.M. et al. Aripiprazole added to overweight and obese olanzapine-treated schizophrenia patients // *J Clin Psychopharmacol*. – 2009. – Vol. 29. – P. 165–169.
51. Karunakaran K., Tungaraza T.E., Harborne G.C. Is clozapine-aripiprazole combination a useful regime in the management of treatment-resistant schizophrenia? // *J Psychopharmacol*. – 2007. – Vol. 21. – P. 453–456.
52. Henderson D.C., Kunkel N., Nguyen D.D. et al. An exploratory open-label trial of aripiprazole as an adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenia // *Acta Psychiatr Scand*. – 2006. – Vol. 113. – P. 142–147.
53. Chang J.S., Ahn Y.M., Park H.J. et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69. – P. 720–731.

54. Chen C.K., Huang Y.S., Ree S.C. et al. Differential add-on effects of aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone in comparison to benzamide antipsychotics // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2010. – Vol. 34. – P. 1495–1499.
55. Kuwilsky A., Krumm B., Englisch S. et al. Long-term efficacy and tolerability of clozapine combined with ziprasidone or risperidone // *Pharmacopsychiatry*. – 2010. – Vol. 43. – P. 216–220.
56. Mir A., Shivakumar K., Williamson R.J. et al. Change in sexual dysfunction with aripiprazole: a switching or add-on study // *J Psychopharmacol*. – 2008. – Vol. 22. – P. 244–253.
57. Shim J.C., Shin J.G., Kelly D.L. et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial // *Am J Psychiatry*. – 2007. – Vol. 164. – P. 1404–1410.
58. Shores L.E. Normalization of risperidone-induced hyperprolactinemia with the addition of aripiprazole // *Psychiatry (Edgmont)*. – 2005. – Vol. 2. – P. 42–45.
59. Yasui-Furukori N., Furukori H., Sugawara N. et al. Dose-dependent effects of adjunctive treatment with aripiprazole on hyperprolactinemia induced by risperidone in female patients with schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol*. – 2010. – Vol. 30. – P. 596–599.
60. Zink M., Kuwilsky A., Krumm B. et al. Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone as augmentation in patients partially responsive to clozapine: a randomized controlled clinical trial // *J Psychopharmacol*. – 2009. – Vol. 23. – P. 305–314.
61. Shiloh R., Zemishlany Z., Aizenberg D. et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study // *Br J Psychiatry*. – 1997. – Vol. 171. – P. 569–573.
62. Kuwilsky A., Krumm B., Englisch S. et al. Long-term efficacy and tolerability of clozapine combined with ziprasidone or risperidone // *Pharmacopsychiatry*. – 2010. – Vol. 43. – P. 216–220.
63. Ziegenbein M., Kropp S., Kuenzel H.E. Combination of clozapine and ziprasidone in treatment-resistant schizophrenia: an open clinical study // *Clin Neuropharmacol*. – 2005. – Vol. 28. – P. 220–224.
64. Lin C.H., Kuo C.C., Chou L.S., et al. A randomized, double-blind comparison of risperidone versus low-dose risperidone plus low-dose haloperidol in treating schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol*. – 2010. – Vol. 30. – P. 518–525.
65. Freedman R. Drug therapy: schizophrenia // *N Engl J Med*. – 2003. – Vol. 349. – P. 1738–49.
66. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2010. – Т. 110, № 6. – С. 4–11.
67. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Оленева Е.В., Алфимов П.В. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении // *Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике* / под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 102–117.
68. Buchanan R.W., Kreyenbuhl J., Kelly D.L. et al. The 2009 Schizophrenia PORT Psychopharmacological Treatment Recommendations and Summary Statements // *Schizophrenia Bulletin*. – 2010. – Vol. 36 (1). – P. 71–93. doi:10.1093/schbul/sbp116.
69. Naber D., Holzbach R., Perro C. et al. Clinical management of clozapine patients in relation to efficacy and side-effects // *Br J Psychiatry*. – 1992. – Vol. 17 (Suppl.). – P. 54–59.
70. Paton C., Lelliott P., Harrington M. et al. Patterns of antipsychotic and anticholinergic prescribing for hospital inpatients // *J Psychopharmacol*. – 2003. – Vol. 17. – P. 223–229.
71. Peacock L., Gerlach J. Clozapine treatment in Denmark: concomitant psychotropic medication and hematologic monitoring in a system with liberal usage policies // *J Clin Psychiatry*. – 1994. – Vol. 55. – P. 44–49.
72. Procyshyn R.M., Honer W.G., Wu T.K.Y. et al. Persistent antipsychotic polypharmacy and excessive dosing in the community psychiatric treatment setting // *J Clin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 71 (5). – P. 566–573. – doi: 10.4088/JCP.08m04912gre.
73. Procyshyn R.M., Kennedy N.B., Tse G. et al. Antipsychotic polypharmacy: a survey of discharge prescriptions from a tertiary care psychiatric institution // *Can J Psychiatry*. – 2001. – Vol. 46. – P. 334–9.
74. Procyshyn R.M., Thompson B. Patterns of antipsychotic utilization in a tertiary care psychiatric institution // *Pharmacopsychiatry*. – 2004. – Vol. 37. – P. 12–7.
75. Anil Yagcioglu A.E., Kivircik Akdede B.B., Turgut T.I. et al. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety // *J Clin Psychiatry*. – 2005. – Vol. 66. – P. 63–72.
76. Freudenreich O., Henderson D.C., Walsh J.P. et al. Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine: a double-blind, placebo-controlled trial // *Schizophr Res*. – 2007. – Vol. 92. – P. 90–4.
77. Honer W.G., Thornton A.E., Chen E.Y.H. et al. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia // *N Engl J Med*. – 2006. – Vol. 354. – P. 472–482.
78. Josiassen R.C., Joseph A., Kohegyi E. et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Am J Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162. – P. 130–136.
79. Taylor D.M., Smith L. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic – a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies // *Acta Psychiatr Scand*. – 2009. – Vol. 119. – P. 419–425.
80. Barbui C., Signoretti A., Mulè S. et al. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? // *Schizophr Bull*. – 2009. – Vol. 35. – P. 458–468.
81. Алфимов П.В., Оленева Е.В., Мосолов С.Н. Прогностические факторы терапевтической эффективности клозапина при шизофрении // *Современная терапия психических расстройств*. – 2013. – № 2. – С. 21–29.
82. Goss J.B. Concomitant use of thioridazine with risperidone // *Am J Health Syst Pharm*. – 1995. – Vol. 52 (9). – P. 1012.
83. Waring E.W., Devin P.G., Dewan V. Treatment of schizophrenia with antipsychotics in combination // *Can J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 44 (2). – P. 189–190.
84. Lane H.Y., Lin Y.C., Chang W.H. Mania induced by risperidone: dose related? // *J Clin Psychiatry*. – 1998. – Vol. 59 (2). – P. 85–86.
85. Lindenmayer J.P., Klebanov R. Olanzapine-induced manic-like syndrome // *J Clin Psychiatry*. – 1998. – Vol. 59 (6). – P. 318–319.
86. Essock S.M., Schooler N.R., Stroup T.S., McEvoy J.P., Rojas I., Jackson C., Covell N.H. Effectiveness of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy // *Am J Psychiatry*. – 2011. – Vol. 168 (7). – P. 702–708.
87. Suzuki T., Uchida H., Tanaka K.F., Nomura K., Takano H., Tanabe A., Watanabe K., Yagi G., Kashima H. Revising polypharmacy to a single antipsychotic regimen for patients with chronic schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2004. – Vol. 7 (2). – P. 133–142.
88. Suzuki T., Uchida H., Watanabe K., Yagi G., Kashima H. A clinical case series of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy with a second-generation agent on patients with chronic schizophrenia // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2004. – Vol. 28 (2). – P. 361–369.
89. Correll C.U., Shaikh L., Gallego J.A., et al. Antipsychotic Polypharmacy: A Survey Study of Prescriber Attitudes, Knowledge and Behavior // *Schizophrenia research*. – 2011. – Vol. 131. – P. 58–62. – doi: 10.1016/j.schres.2011.02.016.
90. Стандарт специализированной медицинской помощи при шизофрении, острой (подострой) фазы, с резистентностью, интолерантностью к терапии. – URL: http://psychiatr.ru/download/864?view=1&name=%D0%A1%D1%82%D0%B0%D0%B4%D0%B0%D1%80%D1%82_%D1%88%D0%B8%D0%B7%D0%BE%D1%84%D1%80%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F_%D0%BE%D0%B1%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%80_%D1%80%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D1%81%D1%82.pdf (дата обращения 11.03.2016).
91. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // *Современная терапия психических расстройств*. – 2014. – № 1. – С. 27–36.
92. Goren J.L., Parks J.J., Ghinassi F.A. et al. When is antipsychotic polypharmacy supported by research evidence? Implications for QI // *Jt Comm J Qual Patient Saf*. – 2008. – Vol. 34. – P. 571–582.
93. Taylor D., McConnell H., McConnell D., Kerwin R. The Maudsley 2001 prescribing guidelines. – 6th ed. – London: Martin Dunitz Ltd., 2001.

ANTIPSYCHOTIC POLYPHARMACY: PROS AND CONS

Nataliia Petrova, Mariia Dorofeykova

Department of psychiatry and narcology, Saint-Petersburg State University, St.-Petersburg, Russia

SUMMARY. This review addresses the problem of antipsychotic polypharmacy. Currently there is a large gap between the results of evidence-based medicine and daily practice of a doctor concerning combined antipsychotics use. Based on the literature review an overview of the causes and negative consequences of antipsychotic polypharmacy is presented, the cases in which it is justified. The results of the research allow to recommend a combined antipsychotic medication in patients who have failed at least three courses of monotherapy, including clozapine; if possible, to augment antipsychotic therapy with other classes of drugs; when polypharmacy is inevitable, take doses (risperidone and chlorpromazine equivalents) into account. It is worth emphasizing that the majority of patients undergoing a course of combined antipsychotic medication can safely transfer to antipsychotic monotherapy, thereby reducing the cost of treatment and increasing compliance.

KEY WORDS: schizophrenia, antipsychotics, polypharmacy.

CONTACT: petrova_nn@mail.ru