

Эквивалентные дозировки антипсихотических препаратов

О.В. Филилеева¹, С.Н. Мосолов²

¹ ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №4 имени П.Б. Ганнушкина» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ.

В клинической практике, а также при проведении исследований и мета-анализов уже давно возникла необходимость в достоверных оценках эквивалентных дозировок антипсихотических препаратов. В соответствии с концепцией хлорпромазиновых эквивалентов, все антипсихотики являются взаимозаменяемыми в соответствии с их эквивалентными дозировками. В последних обзорах были заново посчитаны минимальные эффективные дозировки большинства существующих антипсихотических препаратов второго поколения (АВП), приведены оланзапиновые эквиваленты, а также еще раз пересчитаны хлорпромазиновые эквиваленты всех доступных лекарственных форм. На основании анализа литературы получены следующие минимальные эффективные дозировки АВП и их оланзапиновые эквиваленты: арипипразол – 10 мг/1,33; азенапин – 10 мг/1,33; клозапин – 300 мг/40; галоперидол – 4 мг/0,53; илоперидон – 8 мг/1,07; лurasидон – 40 мг/5,33; оланзапин – 7,5 мг/1; палиперидон – 3 мг/0,4; кветиапин – 150 мг/20; рисперидон – 2 мг/0,27; сертиндол – 12 мг/1,6; zipрасидон – 40 мг/5,33. В результате трех статистических анализов (метода средневзвешенных соотношений, прямых и непрямых соотношений) определены следующие эквивалентные дозировки 1 мг/сут оланзапина: амисульприд 38,3 мг/сут, арипипразол 1,4 мг/сут, азенапин 0,9 мг/сут, хлорпромазин 38,9 мг/сут, клозапин 30,6 мг/сут, галоперидол 0,7 мг/сут, кветиапин 32,3 мг/сут, рисперидон 0,4 мг/сут, сертиндол 1,1 мг/сут, zipрасидон 7,9 мг/сут. Расчитаны оланзапиновые эквиваленты (1 мг/сут) для антипсихотиков первого поколения: хлорпромазин 38,9 мг/сут, хлорпро- тиксен 17,1 мг/сут, флуфеназин 0,5 мг/сут, галоперидол 0,6 мг/сут, перфеназин 3,5 мг/сут, тиоридазин 37,1 мг/сут, трифлуоперазин 1,1 мг/сут. В настоящее время концепция эквивалентных дозировок включает ряд методик со своими преимуществами и недостатками и не учитывает различия в эффективности и переносимости антипсихотиков, а также направленности их действия. Необходимы дальнейшие исследования, в которых метод сравнения антипсихотических препаратов будет усовершенствован и экстраполирован на парентеральные формы введения. Кроме того, в оценку необходимо включить не только пациентов с острым приступом, но и другие группы больных шизофренией (с преобладанием негативной симптоматики, резистентные к терапии, в медикаментозной ремиссии, с первым эпизодом, подростки и пожилые).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антипсихотики, эквивалентные дозировки, хлорпромазиновые эквиваленты, оланзапиновые эквиваленты

КОНТАКТ: profmosolov@mail.ru

Список сокращений:

АВП – антипсихотики второго поколения
АПП – антипсихотики первого поколения
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

ОСД – определенная суточная дозировка
BNF – Британский национальный формуляр
PANSS – Шкала позитивных или негативных синдромов

BPRS – Краткая психиатрическая оценочная шкала
CATIE – Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness study (Клиническое исследование эффективности применения антипсихотических препаратов)

ICSAD – Международное консенсусное исследование по дозировкам антипсихотических препаратов

В клинической практике, а также при проведении исследований и мета-анализов уже давно назрела необходимость в корректном сравнении различных антипсихотических препаратов. Такая информация нужна врачам, работающим в стационарах и полустационарах, в ситуациях замены или комбинирования антипсихотических препаратов, полученные оценки необходимы ученым для разработки дизайна исследований, в которых проводится сравнение антипсихотических средств, а также во всех случаях, когда требуется корректное сравнение антипсихотических препаратов для вычисления затрат на лечение, при составлении клинических рекомендаций и алгоритмов [1–7].

Впервые данный вопрос был поднят в работе Davis с соавт. в 1974 г. [8]. Автор проанализировал

все РКИ с фиксированной дозировкой и вычислил средние дозировки антипсихотиков, эквивалентные хлорпромазину (впоследствии такие эквиваленты получили название хлорпромазиновых). Эта методика долгие годы служила основанием для пересчета и подбора эквивалентных дозировок антипсихотических средств, она вошла в основные руководства и формуляры по психофармакотерапии, в том числе в нашей стране [9–14].

В соответствии с концепцией хлорпромазиновых эквивалентов, которые в целом соответствуют силе связывания препарата с D₂-рецепторами, все антипсихотики являются взаимозаменяемыми в соответствии с их эквивалентными дозировками [8–12] и делятся на низкопотентные, требующие применения высоких доз и имеющие маленький хлорпромазиновый эквивалент (к ним относятся преимущественно седативные нейролептики), и высокопотентные, при применении которых аналогичный антипсихотический эффект достигается с использованием более низких дозировок. В эту группу попадают преимущественно мощные, инцизивные антипсихотики, имеющие соответственно высокий хлорпромазиновый эквивалент и способные предотвращать прогрессирование шизофренического процесса [11, 15–17]. В продолжение традиции Davis был предложен еще ряд методов сравнения дозировок антипсихотических препаратов – метод дозозависимых кривых для определения дозировки, близкой к максимальной [18]; методы, основанные на максимальных лицензированных дозировках различных препаратов [19, 20]; концепция определенных суточных доз ВОЗ [21];

разнообразные экспертные методы консенсусной оценки [22–24]. При оценке эквивалентности дозировок в качестве важного параметра предлагается учитывать также переносимость эффективных дозировок.

Оценку эффективности или терапевтической эквивалентности осложняет отсутствие установленных универсальных пороговых критериев редукции симптомов при проведении лекарственной терапии. Несмотря на то, что 20%-ная редукция симптомов по общему баллу шкалы PANSS [25] широко применяется для регистрации клинического эффекта в научных исследованиях, данный показатель эквивалентен только «минимальному улучшению» по шкале общего клинического впечатления (CGI) [26]. Для больных с обострением психотической симптоматики в РКИ часто в качестве адекватного порога клинического ответа на препарат используют 50%-ную редукцию балла по шкале PANSS [27, 28]. Применяют и другие различные способы оценки терапевтической эффективности [29, 30], что определяет широкую вариабельность значений соотношения доза – ответ [31]. Более адекватной оценкой для установления эквивалентных дозировок, по-видимому, могло бы служить достижение клинической ремиссии, критерии которой в отношении шизофрении разработаны недостаточно [32, 33], или комплексное понятие эффективности (результативности) терапии, включающее оценку функционирования больных и качества их жизни с учетом переносимости терапии [33].

В настоящее время существует ряд методов определения эквивалентных дозировок:

- 1) методы расчета эквивалентов:
 - а) применяющие хлорпромазиновые эквиваленты [8, 24, 34];
 - б) использующие максимальные дозировки [18, 19, 35];
 - в) использующие ОСД [21];
 - г) использующие минимальные эффективные дозировки [1];
 - д) применяющие средневзвешенные дозировки [2];
- 2) метод экспертных соглашений (консенсусных оценок) [22, 23, 36, 37].

Сравнительная характеристика методов определения эквивалентов приведена в табл. 1.

В 2003 г. классический метод Davis [8] впервые был экстраполирован на АВП [34] – (методика, наиболее часто применяющаяся в настоящее время за рубежом). Авторы проанализировали данные РКИ с фиксированной дозировкой по пяти АВП, доступным на тот момент, и идентифицировали их минимальные эффективные дозировки. Минимальная эффективная доза устанавливалась как низшая доза, превосходившая плацебо по основной оценке эффективности (общий балл BPRS либо PANSS). По результатам исследования минимальные эффективные дозировки составили: для рисперидона – 4 мг/сут, для оланзапина – 10 мг/сут, для кветиапина – 150 мг/сут, для zipрасидона – 120 мг/сут, для арипипразола – 15 мг/сут и для галоперидола – 4 мг/сут. Установленные минимальные эффективные дозы были приведены к хлорпромазиновому эквиваленту следующим образом: сначала были опре-

делены эквивалентные дозировки по галоперидолу, а затем эквиваленты по галоперидолу были переведены в эквивалентные дозировки по хлорпромазину с применением общего правила: 2 мг/сут галоперидола соответствуют 100 мг/сут хлорпромазина. Выявленные дозировки, эквивалентные 100 мг/сут хлорпромазина, составили: галоперидол – 2 мг, рисперидон – 2 мг, оланзапин – 5 мг, кветиапин – 75 мг, zipрасидон – 60 мг и арипипразол – 7,5 мг.

Важное ограничение предложенного метода заключалось в его зависимости от РКИ с фиксированной дозировкой для установления подтвержденной минимальной эффективной дозы, которая являлась базой для установления эквивалентов. Иногда в РКИ низкие дозировки, являющиеся промежуточными между неэффективными и минимально эффективными, в клинической практике могут быть достаточно эффективными. Однако с учетом того, что такие дозировки не были исследованы с применением методов доказательной медицины, их нельзя использовать в установлении эквивалентных дозировок.

Предложенные в обзоре Woods [34] эквиваленты основывались на небольшом объеме исследований, например, на плацебо-контролируемом исследовании с фиксированной дозировкой по галоперидолу [38] с пересчетом эквивалентов галоперидола в эквиваленты по хлорпромазину. Аналогично этой стратегии, данные по рисперидону, оланзапину, кветиапину, zipрасидону и арипипразолу также были получены на основе небольшого числа исследований. Минимальные эффективные дозы были определены только в одном из двух исследований для каждого препарата. Достоверность в показателях подтвержденной минимальной эффективной дозы подкреплялась, по мнению авторов, данными о том, что воздействие дозировок, меньших, чем подтвержденные минимальные эффективные дозы (рисперидон – 2 мг/сут, оланзапин – 1 мг/сут и приблизительно 6,6 мг/сут, кветиапин – 75 мг/сут, zipрасидон – 40 и 80 мг/сут, арипипразол – 2 и 10 мг/сут), не отличаются от воздействия плацебо в 9 из 11 сравнительных исследований. Однако воздействие средних дозировок, таких как 3 мг/сут рисперидона или 8 мг/сут оланзапина, не было исследовано. Другим ограничением предложенного метода является тот факт, что соответствие показателей эквивалентности по одному из пунктов в диапазоне дозировок необязательно определяет аналогичную эквивалентность для больших дозировок. Расчет эквивалентности основывается на кривых дозозависимых ответов с использованием данных по всем исследованным дозировкам, однако к этому подходу следует применить допущение, что порядок соотношения дозы и эффекта для разных лекарственных препаратов будет идентичным. Авторы считали, что в качестве альтернативы предложенному методу с фиксированными дозировками можно выбирать повторение метода с гибкими дозировками, применявшегося в ранее упоминаемых классических работах Davis [8]. При этом метод гибких дозировок может дать необъективную оценку терапевтической эквивалентности.

В 2014 г. Leucht с соавт. [1] опубликовали обзор по всем существующим методам сравнения дозировок

Таблица 1. Сравнительная характеристика методов расчета эквивалентов [1–3]

Параметр сравнения	Хлорпромазиновые эквиваленты			Максимальные дозировки	
Метод эквивалентной дозировки	Оригинальный метод	Метод, адаптированный для АВП	Линейные сравнения	Близко к эффективным	Лицензированные
Класс антипсихотических препаратов	АПП	АВП	АВП	АПП и АВП	АПП и АВП
Работа	[8]	[34]	[23]	[18]	[19, 35]
Методология	Идентифицированы сходно эффективные препараты. Соотношения оценивались для хлорпромазина 100 мг	Минимальные эффективные дозировки (минимальная доза, превосходящая плацебо) сходно эффективных препаратов. Галоперидоловые эквиваленты конвертированы в хлорпромазиновые эквиваленты	Коэффициенты регрессии для эквивалентов галоперидола 2 мг и хлорпромазина 100 мг	Конструирование дозозависимых кривых. Близкая к эффективной максимальная дозировка, вызывающая клинический эффект с минимальными побочными эффектами	Назначенная дозировка делилась на максимальную лицензированную дозировку и конвертировалась в проценты
Источник данных	РКИ с гибкими дозировками, в которых сравнивается хлорпромазин с АВП	Исследования с фиксированными дозировками	Консенсусные оценки	РКИ	Максимальные суточные дозировки, основанные на данных лицензий
Число антипсихотических препаратов	15	6	14	19	18
Число проанализированных исследований	238	633	57	127	3
Ключевые ограничения	Нет стандартизированного измерения эффективности в источниках	Несоответствие минимальных эффективных дозировок галоперидола и хлорпромазина	Изначально допущена линейность эквивалентности дозировок	Неадекватные данные для конструирования дозозависимых кривых	Максимальная дозировка основана преимущественно на переносимости, а не на эффективности
	ОСД		Метод минимальных эффективных дозирования	Классический метод средневзвешенных дозировок	
Метод эквивалентной дозировки	–		Минимальные эффективные дозировки	Средневзвешенные дозировки	
Класс антипсихотических препаратов	АПП и АВП		АВП	АВП и АПП	
Работа	[21]		[1]	[2]	
Методология	Допущенная средняя суточная профилактическая дозировка конкретного препарата	ОСД, представленные ВОЗ, сравнивались с методом минимальной эффективной дозировки и классическим методом средней дозировки, консенсусным методом	Минимальная эффективная дозировка препарата, превосходящая плацебо в двух исследованиях	Соотношения средних дозировок (средневзвешенные соотношения), полученные в исследованиях	
Источник данных	Выбор средней дозировки для конкретного препарата	Дозировки, представленные ВОЗ (2012), результаты исследований Leucht et al. (2014, 2015)	РКИ с фиксированными диапазонами дозировок, «неэффективными» дозировками	РКИ с гибкими дозировками	
Число антипсихотических препаратов	56		14	14	
Ключевые ограничения	Нет данных о терапевтической эффективности, метод только технически измеряет прием препарата	Изначально не разрабатывались для оценки эквивалентных дозировок, могут применяться как эквивалентные, если нет данных других исследований	Может применяться только у пациентов с острым приступом/обострением шизофрении	Не исследовались данные с фиксированными дозировками из-за малой доступности соответствующих исследований	

антипсихотиков и предложили собственную концепцию, в которой была усовершенствована методика Woods [34] и были дополнительно рассмотрены восемь АВП. Представлен оригинальный метод оценки минимальных эффективных дозировок, который имеет свои преимущества и ограничения [1]. В отличие от метода Woods [34] были рассчитаны оланзапиновые эквиваленты, потому что минимальная эффективная дозировка галоперидола, по мнению авторов, точно неизвестна. Для удобства ссылок они представили галоперидоловые и рисперидоновые эквиваленты. Продолжая традицию Woods, авторы не стали исследовать минимальную эффективную дозировку хлорпромазина, поскольку литература по хлорпромазину практически полностью состоит из устаревших исследований с недостаточными выборками больных [39], которые отличаются по методологической точности от большинства исследований АВП. В отличие от Woods, авторы включили РКИ, где применялись дозировки лекарств, которые, как предполагалось, были неэффективными (например, оланзапин 1 мг/сут), а также исследования, в которых применялись фиксированные дозировки или «диапазон фиксированных дозировок». Для последних авторы изначально сделали допущение, что эффективным был высший лимит в интервале дозировок. В мета-анализе оценивали галоперидол и АВП (амисульприд, арипипразол, азенапин, клозапин, илоперидон, луразидон, оланзапин, палиперидон, кветиапин, рисперидон, сертиндол, зипрасидон и зотепин) у взрослых больных с обострениями шизофрении или шизоаффективного психоза. Из анализа исключили исследования у подростков, пожилых больных, пациентов с первым эпизодом, больных с медикаментозной ремиссией (преимущественно длительные исследования профилактики рецидивов), пациентов с преобладанием негативной симптоматики и пациентов с терапевтической резистентностью

(исключая клозапин, который лицензирован для лечения резистентности), поскольку в этих популяциях могли потребоваться другие дозировки. Поэтому результаты этого исследования не могут быть экстраполированы для вышеуказанных категорий больных. В общей сложности было изучено 73 исследования и получены минимальные эффективные дозировки АВП, а также их оланзапиновые эквиваленты (дозировки, эквивалентные оланзапину 1 мг/сут), которые представлены в табл. 2.

В 2015 г. Leucht с соавт. [2] представили классический метод средневзвешенных дозировок, прямых и не прямых соотношений, в соответствии с которым пересчитали оланзапиновые эквиваленты как для АВП, так и для АПП, учитывавшихся в оригинальной работе Davis [8]. Авторы выявили все РКИ с гибкими дозировками по АВП, хлорпромазину и галоперидолу у пациентов с острым приступом шизофрении. В обзор было включено 75 исследований с 16 555 участниками. В анализ включались только те исследования, в которых допускалось использование как самой маленькой, так и самой большой дозировок, что было определено целевым диапазоном дозировки для конкретного препарата. Целевые диапазоны суточных дозировок были получены из работы ICSAD [23] и составили: амисульприд – 400–800 мг, арипипразол – 15–30 мг, хлорпромазин – 300–600 мг, клозапин – 200–500 мг, галоперидол – 5–10 мг, оланзапин – 10–20 мг, палиперидон – 6–9 мг, рисперидон – 4–6 мг, сертиндол – 12–20 мг, зипрасидон – 120–160 мг, зотепин – 100–300 мг, кветиапин – 400–750 мг, азенапин – 10–20 мг, луразидон – 40–120 мг, илоперидон – 12–24 мг. В изученных исследованиях врачи устанавливали индивидуальную дозировку конкретным больным по их клинической реакции, не зная, какое лекарство было на самом деле назначено. Полученные в результате исследования средние дозировки считались

Таблица 2. Минимальные эффективные и эквивалентные дозировки АВП [1]

Препарат	Минимальная эффективная дозировка	Дозировки, эквивалентные оланзапину 1 мг	Дозировки, эквивалентные рисперидону 1 мг	Дозировки, эквивалентные галоперидолу 1 мг	Дозировки, эквивалентные хлорпромазину 100 мг
Арипипразол	10	1,33 (1)	5 (2,5)	2,5 (2,2)	4 (3,6)
Азенапин	10	1,33 (1)	5 (2,5)	2,5 (2,2)	4 (3,6)
Клозапин	300?	40 (30)	150 (75)	75 (67)	120 (107)
Галоперидол	4 (4,5)	0,53 (0,45)	2 (1,13)	1	1,6
Луразидон	40	5,33 (4)	20 (10)	10 (8,9)	16 (14,2)
Оланзапин	7,5 (10)	1	3,75 (2,5)	1,88 (2,2)	3 (3,6)
Палиперидон	3 (6)	0,4 (0,6)	1,5 (1,5)	0,75 (1,3)	1,2 (2,1)
Кветиапин	150 (250)	20 (25)	75 (62,5)	37,5 (55,6)	60 (88,9)
Рисперидон	2 (4)	0,27 (0,4)	1	0,5 (0,9)	0,8 (1,4)
Сертиндол	12 (16)	1,60 (1,6)	6 (4)	3 (3,6)	4,8 (5,7)
Зипрасидон	40 (80)	5,33 (8)	20 (20)	10 (17,8)	16 (28,4)

Примечание. В скобках указаны эквиваленты с учетом анализа чувствительности.

Таблица 3. Методы расчета оланзапиновых эквивалентов [2]

Дозировки, эквивалентные оланзапину 1 мг/сут							
Препарат	n	Средневзвешенные (SD)	Прямые соотношения (SD)	Непрямые соотношения (SD)	Метод минимальных эффективных дозировок	Консенсусный метод, предложенный Andreasen et al. [26]	Метод соглашения, предложенный Gardner et al. [27]
Амисульприд	390	38,33 (8,76)	38,17 (1,61)	31,41 (7,01)	n.a.	n.a.	34,48
Арипипразол	1013	1,41 (0,3)	1,33 (0,2)	1,26 (0,25)	1,33	1,34	1,49
Азенапин	913	0,89 (n.a.)	0,99 (n.a.)	0,99 (n.a.)	1,33	n.a.	n.a.
Клозапин	88	30,62 (18,64)	n.a.	39,96 (n.a.)	40	22,8	20
Хлорпромазин	451	38,88 (16,9)	n.a.	28,77 (8,38)	n.a.	21,31	30,3
Галоперидол	1953	0,74 (0,22)	0,89 (0,02)	0,76 (0,25)	0,53	0,39	0,5
Луразидон	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	5,33	n.a.	n.a.
Оланзапин	4341	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Палиперидон	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0,4	n.a.	0,45
Кветиапин	1261	32,27 (7,4)	27,64 (2,04)	31,84 (6,97)	20	29,97	37,04
Рisperидон	1623	0,38 (0,12)	0,27 (0,1)	0,27 (0,1)	0,27	0,28	0,3
Сертиндол	314	1,08 (0,2)	1,06 (n.a.)	0,94 (0,29)	1,6	n.a.	1,0
Зипрасидон	1071	7,92 (1,56)	6,48 (0,97)	6,67 (1,12)	5,33	10,48	8,0

Примечание: n – число участников в анализе средневзвешенных дозировок; n.a. – не применимо.

оптимальными для соответствующих больных и могли использоваться для подсчета эквивалентных дозировок у различных препаратов. Авторы заново рассчитали оланзапиновые эквиваленты, поскольку именно для оланзапина было доступно большинство исследований с гибкими дозировками и широкими диапазонами. В проведенном анализе учитывались только исследования, в которых препарат прямо сравнивался с оланзапином (метод «прямых соотношений»). Если требовалось конвертировать амисульприд в оланзапиновый эквивалент, могли

использоваться не только исследования, в которых напрямую сравнивались амисульприд с оланзапином, но также и исследования, в которых сравнивались амисульприд с другим антипсихотиком, переведенным в оланзапиновый эквивалент (метод «непрямых соотношений») [2]. Результаты исследования приведены в табл. 3.

Авторы определили оланзапиновый эквивалент хлорпромазина, полученный методом средневзвешенных дозировок, и хлорпромазиновые эквивалентные дозировки для АПП, которые приведены в табл. 4.

Число исследований и пациентов, доступных для анализа по каждому антипсихотическому препарату, сильно различается. Например, для оланзапина были доступны данные нескольких тысяч больных, в то время как по клозапину – только 60 больных. Основной анализ «средневзвешенная дозировка» имел ряд достоинств, поскольку он включал данные из всех исследований с гибкими дозировками, а в анализе «прямых соотношений» изначально определялись соотношения дозировок для каждого конкретного исследования и использовались только сравнения с оланзапином.

В 2016 г. Leucht с соавт. провели оценку эквивалентных дозировок для всех доступных лекарственных форм (таблетированных, парентеральных короткого и пролонгированного действия) – 57 АПП и АВП [3]. Было показано, что дозировки, посчитанные разными методами, в целом сравнимы (хотя и с исключениями). В табл. 5 представлены данные по суточным дозировкам ВОЗ, исследованиям Leucht в 2014–2015 гг., а также данные метода консенсусной экспертной оценки (Gardner et al., 2010) [1–3, 23].

Таблица 4. Оланзапиновые эквиваленты для АПП

Препарат	Дозировка, эквивалентная хлорпромазину 100 мг*	Дозировка, эквивалентная оланзапину 1 мг
Хлорпромазин	100	38,9
Хлорпроксен	43,9	17,1
Флуфеназин	1,2	0,5
Галоперидол	1,6	0,6
Перфеназин	8,9	3,5
Тиоридазин	95,3	37,1
Трифлуоперазин	2,8	1,1

* Представлены дозировки, эквивалентные 100 мг/сут хлорпромазина в соответствии с публикацией Davis [8].

** Представлены оланзапиновые эквиваленты, полученные путем оценки соотношения эквивалентности между оланзапином и хлорпромазином: 1 мг оланзапина = 38,9 мг хлорпромазина или 100 мг хлорпромазина = 2,572 мг оланзапина

Таблица 5. Сравнительная оценка оланзапиновых эквивалентов по данным различных методик [3]

Препарат	ОСД		Оланзапиновые эквиваленты (соответствующие оланзапину 1 мг/сут)				
	Таблетированная форма	Парентеральная форма короткая/пролонгированная	Метод ОСД таблетированная форма	Метод ОСД Парентеральная форма короткая/пролонгированная	Метод минимальных эффективных дозировок	Классический метод средневзвешенных дозировок	Консенсусный метод Gardner et al. [23]
Амисульприд	400	-/-	40	-/-	-	38,33	34,48
Арипипразол	15	15/-	1,5	1,5/-	1,33	1,41	1,49
Азенапин	20	-/-	2	-/-	1,33	0,89	
Хлорпромазин	300	100/-	30	10/-	-	38,88	30,3
Хлорпротиксен	300	50/-	30	5/-	-	-	25
Клозапин	300	300/-	30	30/-	40	30,62	20
Флупентиксол	6	-/4	0,6	-/0,4	-	-	0,5
Флуфеназин	10	-/1	1	-/0,1	-	-	0,6
Галоперидол	8	8/3,3	0,8	0,8/0,33	0,53	0,74	0,5
Левомепромазин	300	100/-	30	10/-	-	-	20
Луразидон	60	-/-	6	-/-	5,33	-	-
Оланзапин	10	10/10	1	1/1	1	1	1,00
Палиперидон	6	-/2,5	0,6	-/0,25	0,4	-	0,45
Перициазин	50	20/-	5	2/-	-	-	2,50
Перфеназин	30	10/7,0	3	1/0,7	-	-	1,49
Промазин	300	100/-	30	10	-	-	-
Кветиапин	400	-/-	40	-/-	20	32,27	37,04
Рisperидон	5	-/2,7	0,5	/0,27	0,27	0,38	0,3
Сертиндол	16	-/-	1,6	-/-	1,6	1,08	1,00
Супиприд	800	800	80	80	-	-	40,0
Тиоридазин	300	-/-	30	-/-	-	-	25,0
Тиаприд	400	400	40	40	-	-	

Обсуждение

Методика хлорпромазиновых эквивалентов, начиная с 70-х годов XX в., долгие годы служила основанием для пересчета и подбора эквивалентных дозировок антипсихотических средств и, несмотря на изначально существующие ограничения, вошла в основные руководства и формуляры по психофармакотерапии, в том числе в нашей стране [8–13]. В процессе дальнейшей разработки данной методики проводились многочисленные исследования и мета-анализы, в результате которых появились и другие методы расчета эквивалентов. В настоящее время концепция эквивалентных дозировок является комплексной, учитывающей ряд методик, которые, в свою очередь, имеют как преимущества, так и недостатки. Основным недостатком всей концепции является изначальное допущение, что антипсихотики взаимозаменяемы в соответствии с их эквивалентными дозировками, хотя совершенно очевидно, что нейрорхимический профиль, включая основной механизм антипсихотического действия (антагонизм к D₂-рецепторам) препаратов, достаточно разнообразен и, следовательно, клинический антипсихотический эффект не может полностью исчерпываться только

параметрами применяемой дозы [9, 10, 40–42]. Важным ограничением всех существующих в настоящий момент методик является отсутствие исследований на специфических популяциях пациентов – (больных шизофренией с преобладанием негативной симптоматики, резистентных к терапии, в медикаментозной ремиссии, с первым эпизодом, подростков и пожилых). Немаловажным является допущение и о линейности взаимоотношения между дозировками. Например, считается, что увеличение вдвое дозы рisperидона – то же самое, что увеличение вдвое дозировки кветиапина. Однако дозозависимые кривые ответа каждого конкретного препарата обычно сигмоидальны [18, 41], т.е. после определенного порога более высокие дозировки приводят к увеличению числа побочных эффектов, но не к увеличению эффективности [18, 42]. Таким образом, утверждение, что удвоение дозировки рisperидона – то же самое, что удвоение дозировки кветиапина, справедливо только для линейной части дозозависимых кривых, до тех пор пока они не достигнут плато [18, 41].

В классической методике Davis [8] средние дозировки, полученные в клинических исследованиях, зависели от предопределенного диапазона дозировок, внутри которого была возможна титрация

дозы. Примером является исследование CATIE [43], где использовались следующие препараты в четырех конкретных дозировках: оланзапин 7, 5; 15; 22,5 или 30 мг/сут; кветиапин 200; 400; 600; 800 мг/сут; рисперидон 1,5; 3; 4,5; 6 мг/сут; зипрасидон 40; 80; 120; 160 мг/сут; перфеназин 8; 16; 24; 32 мг/сут. При этом средние дозировки каждого препарата получились ниже третьей ступени дозировки (оланзапин 20,1 мг/сут, кветиапин 543,4 мг/сут, рисперидон 3,9 мг/сут, зипрасидон 112,8 мг/сут, перфеназин 20,8 мг/сут). Выбор всех диапазонов дозировок был основан на рекомендациях производителей лекарственных препаратов, но в процессе исследования стало очевидным, что средняя дозировка рисперидона была занижена, а оланзапина – несколько завышена. В том же исследовании нижний диапазон дозировки галоперидола (кроме небольшого числа исключений) начинался только с 4–5 мг/сут, хотя, не исключено, что для многих больных достаточны и более низкие дозы.

В одном из последних мета-анализов Leucht et al. (2013) приведены данные о существовании различий между эффективностью АВП, а также о выраженности их побочных эффектов (в частности, увеличение пролактина, изменение веса и влияния на интервал QT) [44]. Попытка учесть эти факторы была предпринята в работе Davis и Chen [18] при анализе исследований, направленных на поиск средних эффективных доз (ЭД50) или эффективных дозировок, близких к максимальным (ЭД95). Однако авторам не хватило качественных и сопоставимых исследований по поиску дозировки одного и того же препарата.

Экспертные методы консенсусных оценок [22–24] не отвечают современным требованиям доказательной медицины. Возможно, они более уместны для получения целевого/оптимального диапазона дозировок, чем для подсчета эквивалентных дозировок.

Это также справедливо и для нескольких обзоров Cochrane, в которых предпринята попытка выявить оптимальные дозировки антипсихотических препаратов путем мета-анализа их эффективности и побочных эффектов. Поскольку в приведенных исследованиях нет соответствующего дизайна для того, чтобы найти эквивалентные дозировки [45], в них скорее сравнивается эффективность и переносимость для определения оптимальной дозировки каждого препарата.

Концепция определенных суточных дозировок ВОЗ была разработана преимущественно для технического измерения периода полувыведения препарата, а не для определения эквивалентных дозировок [21, 46]. Определенные суточные дозировки – это «общепринятые средние профилактические дозировки» у взрослых пациентов [21, 46].

«Максимум лицензированные методики» [19, 20] выражают дозировку как процент максимума лицензированной дозы данного лекарства. Например, согласно BNF [47], максимальная дозировка хлорпромазина – 1000 мг/сут – соответствует 100%. Очевидно, что возможность использования данного метода для определения эквивалентных дозировок зависит от исходного допущения, что максимальные лицензированные дозировки соответствуют максимальным эффективным дозировкам. Так, в резюме производственных характеристик рисперидона указано, что эффективные диапазоны дозировок варьируются от 4 до 16 мг, но последующие клинические исследования показали, что дозы свыше 6–8 мг/сут связаны исключительно с увеличением побочных эффектов и не повышают эффективность препарата [48–50].

В настоящее время концепция эквивалентных дозировок является комплексной, в ней учитывается несколько методик, разработанных при изначальном допущении, что все антипсихотики взаимозаменяемы в соответствии с их эквивалентными дозировками. Все данные для расчета таких эквивалентов получены при изучении исследований пациентов с обострением / острым приступом шизофрении, поэтому использование в клинической практике полученных эквивалентов ограничено. Однако при острой необходимости замены одного антипсихотика другим (например, в случае индивидуальной непереносимости или угрожающих жизни осложнений, таких как агранулоцитоз, увеличение QT(c) свыше 450 мс, ЗНС и т. п.), назначая стартовую дозировку нового препарата (при лечении взрослых пациентов с обострением / острым приступом шизофрении), можно ориентироваться на данные исследований эквивалентов и предполагать подобный эффект в ответ на целевую симптоматику. Необходимы дальнейшие исследования, в которых метод сравнения антипсихотических препаратов будет расширен и усовершенствован с учетом направленности их действия, различий в их эффективности и индивидуальной переносимости (в том числе выраженности побочных эффектов), и в оценку будут включены различные группы пациентов (например, больные шизофренией с преобладанием негативной симптоматики, резистентные к терапии, в медикаментозной ремиссии, с первым эпизодом, подростки и пожилые). Также необходимы исследования, в которых будут адекватно рассчитаны эквивалентные дозировки парентеральных соединений короткого и пролонгированного действия. В идеале данные методик с учетом всех преимуществ и недостатков следует адаптировать и использовать при разработке новых алгоритмов лечения и составлении клинических рекомендаций.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Leucht S., Samara M., Heres S. et al. Dose equivalents for second-generation antipsychotics: the minimum effective dose method // *Schizophr Bull.* – 2014. – Vol. 40. – P. 314–326.
2. Leucht S., Samara M., Heres S. et al. Dose equivalents for second-generation antipsychotic drugs: the classical mean dose method // *Schizophr Bull.* – 2015. – Vol. 41. – P. 1397–1402.
3. Leucht S., Samara M., Heres S. et al. Dose equivalents for antipsychotic drugs: the DDD method // *Schizophr Bull.* – 2016. – Vol. 42. – P. 90–94.

1. Leucht S., Samara M., Heres S. et al. Dose equivalents for second-generation antipsychotics: the minimum effective dose method // *Schizophr Bull.* – 2014. – Vol. 40. – P. 314–326.
2. Leucht S., Samara M., Heres S. et al. Dose equivalents for second-generation antipsychotic drugs: the classical mean dose method // *Schizophr Bull.* – 2015. – Vol. 41. – P. 1397–1402.
3. Leucht S., Samara M., Heres S. et al. Dose equivalents for antipsychotic drugs: the DDD method // *Schizophr Bull.* – 2016. – Vol. 42. – P. 90–94.

4. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 1. – С. 27–36.
5. Потапов А.В., Рыбкин П.В., Мосолов С.Н. Стратегии перевода больных на длительную амбулаторную терапию антипсихотическими препаратами пролонгированного действия (на примере инъекционного рisperидона в микросферах) // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 1. – С. 11–18.
6. Хасан А., Фалкай П., Воброк Т. и др. Обновленная редакция 2012 г. по длительной терапии шизофрении и тактике ведения пациентов с индуцированными антипсихотическими препаратами побочными эффектами. Ч. 2 // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № ТВ2. – С. 3–36.
7. Хасан А., Фалкай П., Воброк Т. и др. Руководство по биологической терапии шизофрении всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP). Ч. 1. Обновленная редакция 2012 г. по терапии острого приступа шизофрении и терапевтически резистентных случаев // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № ТВ1. – С. 3–40.
8. Davis J.M. Dose equivalence of the antipsychotic drugs // J Psychiatr Res. – 1974. – Vol. 11. – P. 65–69.
9. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996. – 242 с.
10. Психофармакологические и противосудорожные препараты, разрешенные к применению в России / под ред. С.Н. Мосолова. – 2-е изд., испр. и перераб. – М.: БИНОМ, 2004. – 301 с.
11. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина. – Вып. IV. – 12-е изд., перераб. и доп. – М.: Человек и лекарство, 2011. – 956 с.
12. Психиатрия: справочник практического врача / под ред. А.Г. Гофмана. – 2-е изд., перераб. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 608 с.
13. Психиатрия. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова, В.Я. Семке, А.С. Тиганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 624 с.
14. Незнанов Н.Г., Мосолов С.Н., Иванов М.В. Психофармакотерапия // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, А.Ю. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 976 с. – С. 820–893.
15. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, № 10. – С. 646–652.
16. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – 8-е изд., перераб. и доп. – М.: Эко, 2007 (М.: Щербинская типография). – 1003 с.
17. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – 18-е изд., перераб. и доп. – М.: Видокс, 2017. – 847 с.
18. Davis J.M., Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics // J Clin Psychopharmacol. – 2004. – Vol. 24. – P. 192–208.
19. Milton J., Lawton J., Buckley A. Neuroleptic prescribing practice // Psychiatr Bull. – 1995. – Vol. 19. – P. 575–576.
20. Mace S., Taylor D. A prescription survey of antipsychotic use in England and Wales following the introduction of NICE guidance // Int J Psych Clin Pract. – 2005. – Vol. 9. – P. 124–126.
21. WHO. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. – Oslo, Norway: ATC Index with DDDs, 2012.
22. Kane J.M., Leucht S., Carpenter D. et al. Optimising pharmacologic treatment of psychotic disorders // J Clin Psychiatry. – 2003. – Vol. 64. – P. 1–100.
23. Gardner D.M., Murphy A.L., O'Donnell H. et al. International consensus study of antipsychotic dosing // Am J Psychiatry. – 2010. – Vol. 167. – P. 686–693.
24. Andreasen N.C., Pressler M., Nopoulos P. et al. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs // Biol Psychiatry. – 2010. – Vol. 67. – P. 255–262.
25. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // Schizophr Bull. – 1987. – Vol. 13 (2). – P. 261–276.
26. Leucht S., Kane J.M., Kissling W. et al. Clinical implications of Brief Psychiatric Rating Scale scores // Br J Psychiatry. – 2005. – Vol. 187. – P. 366–371.
27. Leucht S., Kane J.M., Kissling W. et al. What does the PANSS mean? // Schizophr Res. – 2005. – Vol. 79 (2–3). – P. 231–238.
28. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 238 с.
29. Martin S., Loo H., Peuskens J. et al. A double blind randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine in the treatment of schizophrenia: short-term results at two months // Curr Med Res Opin. – 2002. – Vol. 18 (6). – P. 355–362.
30. Fleischacker W.W., McQuade R.D., Marcus R.N. et al. A double-blind, randomized comparative study of aripiprazole and olanzapine in patients with schizophrenia // Biol Psychiatry. – 2009. – Vol. 65 (6). – P. 510–517.
31. Citrome L., Reist C., Palmer L. et al. Impact of real-world ziprasidone dosing on treatment discontinuation rates in patients with schizophrenia or bipolar disorder // Schizophr Res. – 2009. – Vol. 115 (2–3). – P. 115–120.
32. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Шафаренко А.А. и др. Разработка и валидизация стандартизованных критериев терапевтической ремиссии при шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2011. – № 3. – С. 2–6.
33. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Цукарзи Э.Э. Стандартизованные клинико-функциональные критерии терапевтической ремиссии при шизофрении: методич. указания. – М.: ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, 2017. – 73 с.
34. Woods S.W. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics // J Clin Psychiatry. – 2003. – Vol. 64. – P. 663–667.
4. Mosolov S.N., Czukarzi E.E., Alfimov P.V. Algorithmy biologicheskoy terapii shizofrenii // Sovremennaya terapiya psichicheskix rasstrojstv. – 2014. – № 1. – S. 27–36.
5. Potapov A.V., Ry'vkin P.V., Mosolov S.N. Strategii perevoda bol'ny'x na dlitel'nyu ambulatornuu terapiyu antipsichoticheskimi preparatami prolongirovannogo dejstviya (na primere in'ekcionnogo risperidona v mikrosferax) // Sovremennaya terapiya psichicheskix rasstrojstv. – 2014. – № 1. – S. 11–18.
6. Xasan A., Falkai P., Vobrok T. i dr. Obnovlennaya redakciya 2012 g. po dlitel'noj terapii shizofrenii i taktike vedeniya pacientov s inducirovanny'mi antipsichoticheskimi preparatami pobochny'mi e'ffektami. Ch. 2 // Sovremennaya terapiya psichicheskix rasstrojstv. – 2014. – № TV2. – S. 3–36.
7. Xasan A., Falkai P., Vobrok T. i dr. Rukovodstvo po biologicheskoy terapii shizofrenii vseмирnoj federacii obshhestv biologicheskoy psixiatrii (WFSBP). Ch. 1. Obnovlennaya redakciya 2012 g. po terapii ostrogo pristupa shizofrenii i terapevтически rezistentny'x sluchaev // Sovremennaya terapiya psichicheskix rasstrojstv. – 2013. – № TV1. – S. 3–40.
8. Davis J.M. Dose equivalence of the antipsychotic drugs // J Psychiatr Res. – 1974. – Vol. 11. – P. 65–69.
9. Mosolov S.N. Osnovy psixofarmakoterapii. – M.: Vostok, 1996. – 242 s.
10. Psixofarmakologicheskie i protivoe'pilepticheskie preparaty', razreshenny'e k primeneniyu v Rossii / pod red. S.N. Mosolova. – 2-e izd., ispr. i pererab. – M.: BINOM, 2004. – 301 s.
11. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvenny'x sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina. – Vy'p. IV. – 12-e izd., pererab. i dop. – M.: Chelovek i lekarstvo, 2011. – 956 s.
12. Psixiatriya: spravochnik prakticheskogo vracha / pod red. A.G. Gofmana. – 2-e izd., pererab. – M.: MEDpress-inform, 2010. – 608 s.
13. Psixiatriya. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie / pod red. T.B. Dmitriyevoy, V.N. Krasnova, N.G. Neznanova, V.Ya. Semke, A.S. Tiganova. – M.: GE'OTAR-Media, 2017. – 624 s.
14. Neznanov N.G., Mosolov S.N., Ivanov M.V. Psixofarmakoterapiya // Psixiatriya: nacional'noe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznanova, A.Yu. Aleksandrovskogo. – M.: GE'OTAR-Media, 2018. – 976 s. – S. 820–893.
15. Mosolov S.N. Sovremennaya antipsichoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii // Russkij medicinskij zhurnal. – 2004. – T. 12, № 10. – S. 646–652.
16. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvenny'x sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina, Yu.B. Belousova, V.V. Yasnecsova. – 8-e izd., pererab. i dop. – M.: E'ko, 2007 (M.: Shherbinskaya tipografiya). – 1003 s.
17. ederal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvenny'x sredstv (formulyarnaya sistema). – 18-e izd., pererab. i dop. – M.: Vidoks, 2017. – 847 s.
18. Davis J.M., Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics // J Clin Psychopharmacol. – 2004. – Vol. 24. – P. 192–208.
19. Milton J., Lawton J., Buckley A. Neuroleptic prescribing practice // Psychiatr Bull. – 1995. – Vol. 19. – P. 575–576.
20. Mace S., Taylor D. A prescription survey of antipsychotic use in England and Wales following the introduction of NICE guidance // Int J Psych Clin Pract. – 2005. – Vol. 9. – P. 124–126.
21. WHO. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. – Oslo, Norway: ATC Index with DDDs, 2012.
22. Kane J.M., Leucht S., Carpenter D. et al. Optimising pharmacologic treatment of psychotic disorders // J Clin Psychiatry. – 2003. – Vol. 64. – P. 1–100.
23. Gardner D.M., Murphy A.L., O'Donnell H. et al. International consensus study of antipsychotic dosing // Am J Psychiatry. – 2010. – Vol. 167. – P. 686–693.
24. Andreasen N.C., Pressler M., Nopoulos P. et al. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs // Biol Psychiatry. – 2010. – Vol. 67. – P. 255–262.
25. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // Schizophr Bull. – 1987. – Vol. 13 (2). – P. 261–276.
26. Leucht S., Kane J.M., Kissling W. et al. Clinical implications of Brief Psychiatric Rating Scale scores // Br J Psychiatry. – 2005. – Vol. 187. – P. 366–371.
27. Leucht S., Kane J.M., Kissling W. et al. What does the PANSS mean? // Schizophr Res. – 2005. – Vol. 79 (2–3). – P. 231–238.
28. Mosolov S.N. Shkaly psixometricheskoy ocenki simptomatiki shizofrenii i koncepciya pozitivny'x i negativny'x rasstrojstv. – M.: Novy'j cvet, 2001. – 238 c.
29. Martin S., Loo H., Peuskens J. et al. A double blind randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine in the treatment of schizophrenia: short-term results at two months // Curr Med Res Opin. – 2002. – Vol. 18 (6). – P. 355–362.
30. Fleischacker W.W., McQuade R.D., Marcus R.N. et al. A double-blind, randomized comparative study of aripiprazole and olanzapine in patients with schizophrenia // Biol Psychiatry. – 2009. – Vol. 65 (6). – P. 510–517.
31. Citrome L., Reist C., Palmer L. et al. Impact of real-world ziprasidone dosing on treatment discontinuation rates in patients with schizophrenia or bipolar disorder // Schizophr Res. – 2009. – Vol. 115 (2–3). – P. 115–120.
32. Mosolov S.N., Potapov A.V., Shafarenko A.A. i dr. Razrabotka i validizaciya standartizirovanny'x kriteriev terapevтической remissii pri shizofrenii // Sovremennaya terapiya psichicheskix rasstrojstv. – 2011. – № 3. – S. 2–6.
33. Mosolov S.N., Potapov A.V., Czukarzi E.E. Standartizirovanny'e kliniko-funkcional'ny'e kriterii terapevтической remissii pri shizofrenii: metodich. ukazaniya. – M.: FGBU «NMCzPN im. V.P. Serbskogo» MZ RF, 2017. – 73 s.
34. Woods S.W. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics // J Clin Psychiatry. – 2003. – Vol. 64. – P. 663–667.

35. Yorstson G, Pinney A. The use of high dose antipsychotic medication // *Psychiatr Bull.* – 1997. – Vol. 21. – P. 566–569.
36. Buckley P.F. Dosing equivalency of second-generation antipsychotic medications // *J Clin Psychopharmacol.* – 2005. – Vol. 25 (5). – P. 501–502.
37. 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 Psychiatry.* – 2006. – Vol. 67 (8). – P. 1194–1203.
38. Zimbroff D.L., Kane J.M., Tamminga C.A. et al. Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 1997. – Vol. 154. – P. 782–791.
39. Adams C.E., Awad G., Rathbone J. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2007. – Vol. 2. – 26CD000284.
40. Карлсон А., Лекрубе И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении: руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон, 2004. – 167 с.
41. Клиническая фармакология: учебник / под ред. В.Г. Кукеса. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с.
42. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Каплетти 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.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 11–61.
43. 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. – P. 1209–1223.
44. Leucht S., Cipriani A., Spineli L. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet.* – 2013. – Vol. 382. – P. 951–962.
45. Li C. Xia J., Wang J. Risperidone dose for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009. – Vol. 4. – CD007474.
46. Patel M.X., Arista I.A., Taylor M. et al. How to compare doses of different antipsychotics: a systematic review of methods // *Schizophr Res.* – 2013. – Vol. 149 (1–3). – P. 141–148.
47. Committee J.F. British National Formulary. 64 ed. – London, UK: Royal Pharmaceutical Society and BMJ Publishing Group Ltd., 2012.
48. Marder S.R., Meibach R.C. Risperidone in the treatment of schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 1994. – Vol. 151. – P. 825–835.
49. Chouinard G., Jones B., Remington G. et al. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients // *J Clin Psychopharmacol.* – 1993. – Vol. 13. – P. 25–40.
50. Peuskens J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. Risperidone Study Group // *Br J Psychiatry.* – 1995. – Vol. 166. – P. 712–727.

Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs

О.В. Филилеева¹, С.Н. Мосолов²

¹ ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 имени П.Б. Ганнушкина» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

SUMMARY:

In clinical practice, as well as in conducting research and meta-analysis, there has long been a necessity for reliable estimates of equivalent dosages for antipsychotic drugs. According to the concept of chlorpromazine equivalents, all antipsychotics are interchangeable in accordance with their dose equivalents. In the latest reviews, the minimum effective dosages of most existing second-generation antipsychotics (SGAs) were calculated, olanzapine equivalents were listed, and the chlorpromazine equivalents of all available dosage forms were recalculated. Based on the review of the literature, the minimum effective dosages of SGAs and their olanzapine equivalents amount to: aripiprazole – 10 mg / 1.33; azenapine – 10 mg / 1.33; clozapine – 300 mg / 40; haloperidol – 4 mg / 0.53; iloperidone – 8 mg / 1.07; lurasidone – 40 mg / 5.33; olanzapine – 7.5 mg / 1; paliperidone – 3 mg / 0.4; quetiapine – 150 mg / 20; risperidone – 2 mg / 0.27; sertindole – 12 mg / 1.6; ziprasidone – 40 mg / 5.33. The following equivalent dosages were obtained using three types of statistical analysis (weighted average ratio method, direct and indirect ratio methods) 1 mg/day olanzapine: amisulpride – 38.3 mg/day, aripiprazole – 1.4 mg/day, azenapine – 0.9 mg/day, chlorpromazine – 38.9 mg/day, clozapine – 30.6 mg/day, haloperidol – 0.7 mg/day, quetiapine – 32.3 mg/day, risperidone – 0.4 mg/day, sertindole – 1.1 mg/day, ziprasidone – 7.9 mg/day. The olanzapine equivalents (1 mg/day) for SGA were calculated, the results amounting to: chlorpromazine – 38.9 mg/day, chlorprothixene – 17.1 mg/day, fluphenazine 0.5 mg/day, haloperidol 0.6 mg/day, perphenazine 3.5 mg/day, thioridazine 37.1 mg/day, trifluoperazine 1.1 mg/day. Currently, the concept of dose equivalents includes a number of methods with their own advantages and disadvantages and does not take into account the differences in the effectiveness of antipsychotics and tolerance for them, as well as their directionality. Further studies are needed, in which the method of comparing antipsychotic drugs will be improved, extrapolated to parenteral compounds, and the assessment will include not only patients with an acute schizophrenia, but other groups of patients with schizophrenia (with a predominance of negative symptoms, those resistant to therapy, in remission, experiencing the first episode, adolescents and the elderly).

KEY WORDS: antipsychotics, dose equivalents, chlorpromazine equivalents, olanzapine equivalents

CONTACT: profmosolov@mail.ru