

Эффективность и переносимость луразидона при шизофрении (обзор литературы)

Е.В. Оленева, П.В. Рывкин

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

РЕЗЮМЕ.

Рассмотрены наиболее важные с точки зрения современного подхода к терапии шизофрении свойства нового атипичного антипсихотика луразидона, такие как его противорецидивная и антидепрессивная активность, благоприятный профиль побочных эффектов, а также положительное нейрокognитивное действие. Освещены основные результаты рандомизированных клинических исследований, как плацебо-контролируемых, так и проводимых с группами активного контроля, демонстрирующие в отношении симптоматики шизофрении убедительное превосходство эффективности луразидона по сравнению с плацебо и его сопоставимость по эффективности с другими атипичными антипсихотиками. Дан ряд практических рекомендаций по применению луразидона.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, клинические исследования, луразидон, эффективность, побочные эффекты

КОНТАКТ: k_oleneva@mail.ru

Шизофрения – серьезное психическое расстройство с типичным началом в позднем подростковом или в раннем взрослом возрасте, характеризующееся выраженным полиморфизмом возможных проявлений и относительно неблагоприятным прогнозом полного восстановления – средняя доля людей с шизофренией, которые соответствовали бы критериям клинического и социального восстановления, составляет всего 13,5 % [1]. По данным, полученным в результате глобального исследования бремени болезней в 2016 г. (global burden of disease – GBD) и изложенным в соответствующем обзоре [1], в мировом масштабе распространенность случаев шизофрении возросла с 13,1 млн в 1990 г. до 20,9 млн случаев в 2016 г. и составила 0,28 % общей популяции. Несмотря на относительно невысокий уровень распространенности, шизофрения вносит значительный вклад в глобальное бремя болезней [2]. Уровень смертности среди больных шизофренией стабильно и существенно превышает средний уровень по популяции в целом. Продолжительность жизни у этой категории больных на 8–13 лет меньше, а риск смерти до 40 лет – в 6–13 раз больше [3–5]. В РФ смертность больных шизофренией трудоспособного возраста составляет 0,7 %, что в 2 раза выше, чем в популяции [6].

Базовым фармакологическим классом для лечения острых симптомов шизофрении и длительной противорецидивной терапии являются антипсихотические препараты (нейролептики), применение которых в соответствии с современными стандартами в большинстве случаев предпочтительно и рекомендовано в виде монотерапии. Однако необходимо помнить, что многообразие клинических проявлений шизофрении и многочисленные сопутствующие заболевания нередко требуют применения комбинаций различных препаратов, что, в свою очередь, существенно увеличивает риск развития лекарственных взаимодействий, побочных эффектов и общую преждевременную смертность больных [7]. Кроме того, в последнее время все больше внимания уделяется таким составляющим патологического шизофре-

нического процесса, как проявления когнитивного дефицита и депрессивные симптомы, на которые большинство антипсихотических препаратов не оказывает заметного положительного влияния; устранение этих симптомов все чаще рассматривается в качестве фактора более благоприятного долгосрочного функционального исхода болезни [8–10].

В соответствии с рекомендациями международных экспертных групп, таких как Всемирная федерация обществ биологической психиатрии [11, 12], Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (NICE) [13] и Британская ассоциация психофармакологии [14], современная терапия шизофрении включает в себя решение целого ряда задач, напрямую связанных с восстановлением и поддержанием не только психического, но и физического здоровья пациента, обеспечением приемлемого уровня его социального функционирования и уровня жизни, а также выработкой эффективного альянса с самим больным и его семьей [15].

В проведении собственно медикаментозной терапии шизофрении выделяют три этапа [7, 11, 12, 16]: купирующей терапии, терапии стабилизации и долгосрочной противорецидивной терапии. Основными задачами этапа купирующей терапии являются редукция тяжести психоза, коррекция нарушений поведения и сопутствующих симптомов (возбуждения, агрессии, суицидальных тенденций, кататонических и аффективных симптомов) [7]. На этапе стабилизации предполагается продолжение эффективной антипсихотической терапии вплоть до достижения ремиссии с полной или значительной редукцией продуктивной симптоматики, воздействие на негативную симптоматику и когнитивные нарушения, восстановление, по возможности, прежнего уровня социальной адаптации больного. Долгосрочная противорецидивная терапия направлена на удержание стабильной ремиссии, предотвращение развития новых психотических эпизодов (приступов) и замедление темпа прогрессивности заболевания [7]. Все это существенно расширяет границы требований, предъявляемых к современному антипсихотику:

по-настоящему эффективный современный препарат должен не только успешно купировать психопродуктивную симптоматику у больных шизофренией, но и обладать рядом других немаловажных свойств, способных в итоге обеспечить отсутствие негативного влияния на качество жизни пациента и его физическое состояние.

Последние мета-анализы рандомизированных клинических исследований (РКИ) по оценке эффективности и переносимости атипичных антипсихотиков при терапии острых приступов шизофрении показывают, что, за исключением клозапина, их эффективность в целом можно считать сходной, в то время как спектр побочных эффектов различается существенно [17, 18]. Кроме того, по данным независимых исследований CATIE и CutLASS, аналогичное сходство выявляется при сравнении антипсихотиков первого и второго поколений [19, 20].

Атипичные антипсихотики фармакологически отличаются от нейролептиков первого поколения прежде всего большей аффинностью к 5-HT_{2A}-серотониновым и другим нейрорецепторам [21, 22]. Это приводит к тому, что атипичные антипсихотики с меньшей вероятностью вызывают экстрапирамидные расстройства, однако в остальном профиль их побочного действия отличается значительно большей вариабельностью, включая кардиометаболические и нейроэндокринные нежелательные явления [17, 23–25]. В частности, H₁-гистаминоблокирующее и 5-HT_{2C}-блокирующее действие оланзапина и кветиапина обуславливают повышение аппетита, прибавку массы тела и метаболические нарушения [26, 27], в то время как наличие у многих антипсихотиков второго поколения выраженных H₁-гистаминоблокирующих, M-холиноблокирующих и/или α1-адреноблокирующих свойств является причиной таких нежелательных явлений, как ортостатическая гипотензия и тахикардия, вегетативные нарушения, сонливость и седация, ухудшение когнитивных функций, памяти и концентрации внимания [28–30].

Таким образом, разработка новых антипсихотиков с более сбалансированным рецепторным профилем связывания, в частности, с сильной не только 5-HT_{2A}-, но и 5-HT₇-блокирующей активностью, а также с отсутствием нежелательного рецепторного связывания, к которому можно отнести H₁-гистаминоблокирующие, M-холиноблокирующие и α1-адреноблокирующие свойства [8, 31], и, как следствие, с более благоприятным профилем возможных побочных эффектов, по-прежнему является актуальной задачей психофармакологии.

Одним из наиболее ярких представителей новой формации антипсихотических средств, которую можно отнести к антипсихотикам третьего поколения [32], является луразидон – атипичный антипсихотик, являющийся производным бензизотиазола и обладающий выраженным аффинитетом к дофаминовым D₂, 5-HT_{2A}- и 5-HT₇-серотониновым рецепторам, умеренным аффинитетом к α_{2A}- и α_{2C}-адренергическим и 5-HT_{1A} серотонинергическим рецепторам (причем к последним луразидон является частичным агонистом) [33], а также обладает незначительным сродством к α₁-адренергическим, H₁-гистаминовым

и M₁-мускариновым ацетилхолиновым рецепторам [34].

Луразидон зарегистрирован в РФ для лечения шизофрении и депрессивных эпизодов биполярного аффективного расстройства I типа в качестве как монотерапии, так и дополнительной терапии с препаратами лития или вальпроевой кислоты. Луразидон исследован в обширной программе клинических испытаний. Основанием для регистрации луразидона в качестве препарата для купирующей терапии шизофрении стали результаты пяти двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, показавших высокую степень его эффективности и безопасности в лечении обострений шизофрении. Каждое из этих исследований продолжалось 6 недель, луразидон применялся в дозировках от 40 до 160 мг/сут [35–39].

В первом исследовании [35] приняли участие 180 пациентов с обострением шизофрении, которые были рандомизированно распределены в группу луразидона (90 пациентов) и плацебо (90 пациентов). Средний балл по BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) [40] составлял 55,1 в первой группе и 56,1 во второй. Луразидон применялся в дозе 80 мг/сут.

На момент окончания исследования редукция среднего балла BPRS составила $-8,9 \pm 1,3$ в группе луразидона и $-4,2 \pm 1,4$ в группе плацебо ($p = 0,012$). Убедительное преимущество активной терапии также наблюдалось по всем вторичным показателям эффективности [35], при этом значительное улучшение состояния пациентов было отмечено уже с третьего дня терапии луразидоном. В целом лечение исследуемым препаратом переносилось хорошо, не сопровождалось изменениями метаболических или электрокардиографических показателей. В отношении экстрапирамидных симптомов никаких клинически значимых различий между луразидоном и плацебо выявлено не было. Полученные данные позволили исследователям сделать предварительное заключение об эффективности и безопасности применения луразидона в терапии обострений шизофрении.

Данный вывод в целом нашел свое подтверждение в другом исследовании [37], в котором проводилось сравнение плацебо и луразидона в двух дозировках, 40 и 120 мг/сут. Группы активной терапии статистически значимо превосходили группу плацебо по степени редукции симптоматики, среднее уменьшение балла BPRS было значительно больше у пациентов, получавших луразидон 40 и 120 мг/сут, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо ($-9,4$ и $-11,0$ против $-3,8$; $p = 0,018$ и $0,004$ соответственно). Однако необходимо отметить довольно высокий уровень выбывания испытуемых из данного протокола. Из 149 рандомизированных в исследование пациентов завершили его только 51:15 пациентов (30 %) в группе плацебо, 16 (32 %) в группе 40 мг луразидона и 20 (41 %) в группе 120 мг луразидона. При этом наибольший процент выбывания по причине недостаточной эффективности наблюдался в группе плацебо (32 % против 22 % в группе 40 мг луразидона и 12 % в группе 120 мг луразидона). Наиболее частыми нежелательными явлениями для пациентов, получавших луразидон, были тошнота (16,2 % против

4,0 % для плацебо) и седация (16,2 % против 10,0 % для плацебо). При этом изменения в весе, уровне холестерина, триглицеридов и глюкозы были минимальными.

Данные, полученные в еще одном 6-недельном двойном слепом рандомизированном исследовании, посвященном сравнению эффективности и безопасности применения при обострении шизофрении трех дозировок лurasидона (40, 80 и 120 мг/сут) и плацебо [38], были несколько противоречивыми – на момент окончания исследования статистически значимая редукция общего балла по PANSS, оцениваемая с помощью модели смешанных эффектов для повторных измерений (mixed-model repeated-measures – MMRM), по сравнению с первоначальными базисными значениями была достигнута во всех группах активной терапии, однако достоверное различие с группой плацебо было выявлено только в группе лurasидона 80 мг/сут (–23,4 против –17,0; $p < 0,05$). При этом обращает на себя внимание неоправданно высокий уровень эффективности в группе плацебо, что ставит под сомнение достоверность зафиксированных результатов.

В части изменения лабораторных и электрокардиографических показателей различия между всеми группами лurasидона и плацебо были минимальными.

Увеличение веса не менее чем на 7 % произошло у 8,1 % пациентов, получавших лurasидон, и у 3,2 % получавших плацебо. Также по сравнению с группой плацебо в группах лurasидона было отмечено незначительное повышение уровня пролактина (в среднем 0,6 нг/мл). При этом наиболее часто регистрируемым по сравнению с группой плацебо побочным эффектом в группах лurasидона стала акатизия (17,6 %, против 3,1 % с плацебо) [38].

Еще одно двойное слепое рандомизированное клиническое исследование [36] было посвящено оценке эффективности и безопасности двух дозировок лurasидона (40 и 120 мг/сут), в качестве контроля использовались группы плацебо и оланзапина в дозе 15 мг/сут. В исследовании приняли участие 478 пациентов, госпитализированных с обострением шизофрении, основная оценка эффективности проводилась по шкале PANSS, дополнительная – по шкале CGI. К окончанию 6-й недели исследования степень редукции общего балла по PANSS достигла статистически достоверного различия с группой плацебо как в группе оланзапина, так и в обеих группах лurasидона (рис. 1). При оценке тяжести состояния по шкале CGI отмечалась аналогичная закономерность – улучшение в группах лurasидона

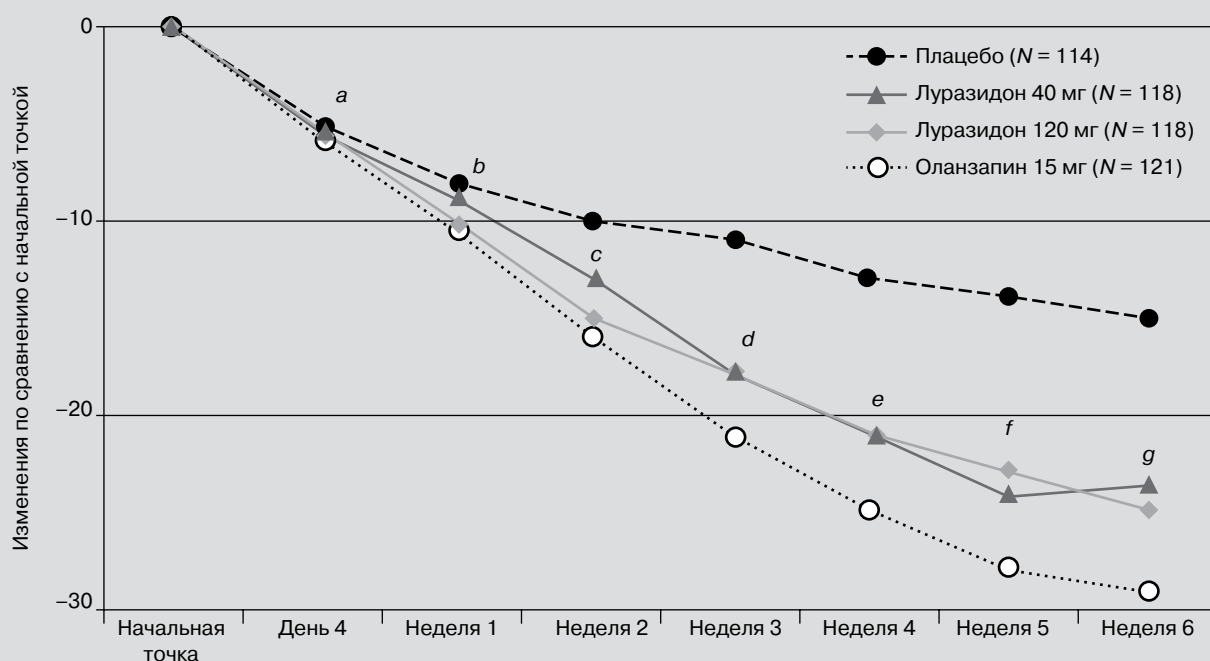


Рисунок 1. Двойное слепое рандомизированное, плацебо- и оланзапин-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности применения лurasидона при обострении шизофрении: динамика общего балла по PANSS* [36]

- a. День 4. Отсутствие значимых различий.
- b. Неделя 1. Различия с группой плацебо: лurasидон 40 мг/сут $p = 0,022$; оланзапин $p = 0,008$.
- c. Неделя 2. Различия с группой плацебо: лurasидон 40 мг/сут $p = 0,008$; оланзапин $p = 0,002$.
- d. Неделя 3. Различия с группой плацебо: лurasидон 40 мг/сут $p = 0,002$; лurasидон 120 мг/сут $p = 0,004$; оланзапин $p < 0,001$.
- e. Неделя 4. Различия с группой плацебо: лurasидон 40 мг/сут $p < 0,001$; лurasидон 120 мг/сут $p < 0,001$; оланзапин $p < 0,001$.
- f. Неделя 5. Различия с группой плацебо: лurasидон 40 мг/сут $p = 0,001$; лurasидон 120 мг/сут $p < 0,001$; оланзапин $p < 0,001$.
- g. Неделя 6. Различия с группой плацебо: лurasидон 40 мг/сут $p < 0,001$; лurasидон 120 мг/сут $p = 0,011$; оланзапин $p < 0,001$.

* Статистическая значимость была рассчитана на основе модели линейной регрессии повторных измерений изменения от исходного значения с фиксированными эффектами для объединенного сайта, оценки визита в качестве категориальной переменной, исходного значения, лечения и взаимодействия лечения и визита, предполагающими неструктурированную ковариационную матрицу; значения p не скорректированы: отмечались только значимые значения p .

и оланзапина статистически значимо отличалось от степени улучшения в группе плацебо.

Также было установлено, что частота акатизии была выше при приеме 120 мг луразидона (22,9 %), чем при приеме 40 мг луразидона (11,8 %), оланзапина (7,4 %) или плацебо (0,9 %). Доля пациентов, у которых вес тела увеличился более чем на 7 %, составила 5,9% в группах луразидона, 34,4 % в группе оланзапина и 7,0 % в группе плацебо [35].

В клиническом исследовании [39] по оценке безопасности и эффективности двух дозировок луразидона (80 и 160 мг/сут) под контролем применения кветиапина XR в дозировке 600 мг/сут и плацебо луразидон вновь продемонстрировал значимо большую эффективность по сравнению с плацебо. Так, доля респондеров (редукция симптоматики по PANSS ≥ 20 %) в группе луразидона 80 мг/сут составила 65 %, в группе луразидона 160 мг/сут – 79 % против 41 % в группе плацебо ($p < 0,001$ в обоих случаях). Аналогичная закономерность наблюдалась при оценке динамики показателей общего балла по PANSS (рис. 2).

Увеличение веса более чем на 7 % наблюдалось у 4 % пациентов в каждой группе луразидона у 15 % в группе кветиапина и у 3 % в группе плацебо. Обращает на себя внимание тот факт, что по сравнению с результатами более ранних исследований случаи акатизии в рамках данного протокола наблюдались реже: в группе луразидона 80 мг/сут акатизия была зафиксирована у 8 % пациентов, в группе луразидона 160 мг/сут – у 7,4 %, в группе кветиапина – у 1,7 % и в группе плацебо – 0,8 %. Подобный эффект, по всей видимости, был связан с переносом утреннего

времени приема исследуемого препарата на вечернее и в дальнейшем определил одну из рекомендуемых практических тактик в случае появления признаков акатизии у пациента, принимающего луразидон. Изменение уровня холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности было сопоставимым между группами луразидона и плацебо, тогда как в группе кветиапина наблюдалось достоверное по сравнению с группой плацебо увеличение данных показателей [39].

Еще одно рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное у взрослых с обострением шизофрении, показало, что у тех пациентов, у которых после двух недель лечения луразидоном в дозировке 80 мг/сут не наблюдалось должного терапевтического ответа (определяемого как менее чем 20%-ное улучшение от исходного уровня в общем балле PANSS), увеличение дозы до 160 мг/сут приводило к статистически значимой положительной динамике в состоянии по сравнению с состоянием при продолжении лечения луразидоном 80 мг/сут [41].

Важную информацию для сравнительной оценки действия нового поколения антипсихотической терапии при обострениях шизофрении представляет анализ влияния препарата на современную пятифакторную дименсиональную модель [42–45]. Дополнительный совокупный анализ данных по отдельным больным, участвовавшим в пяти рандомизированных плацебо-контролируемых 6-недельных исследованиях острой фазы шизофрении, обнаружил, что луразидон ($n = 1029$) уже через неделю терапии с высокой степенью статистической достоверности

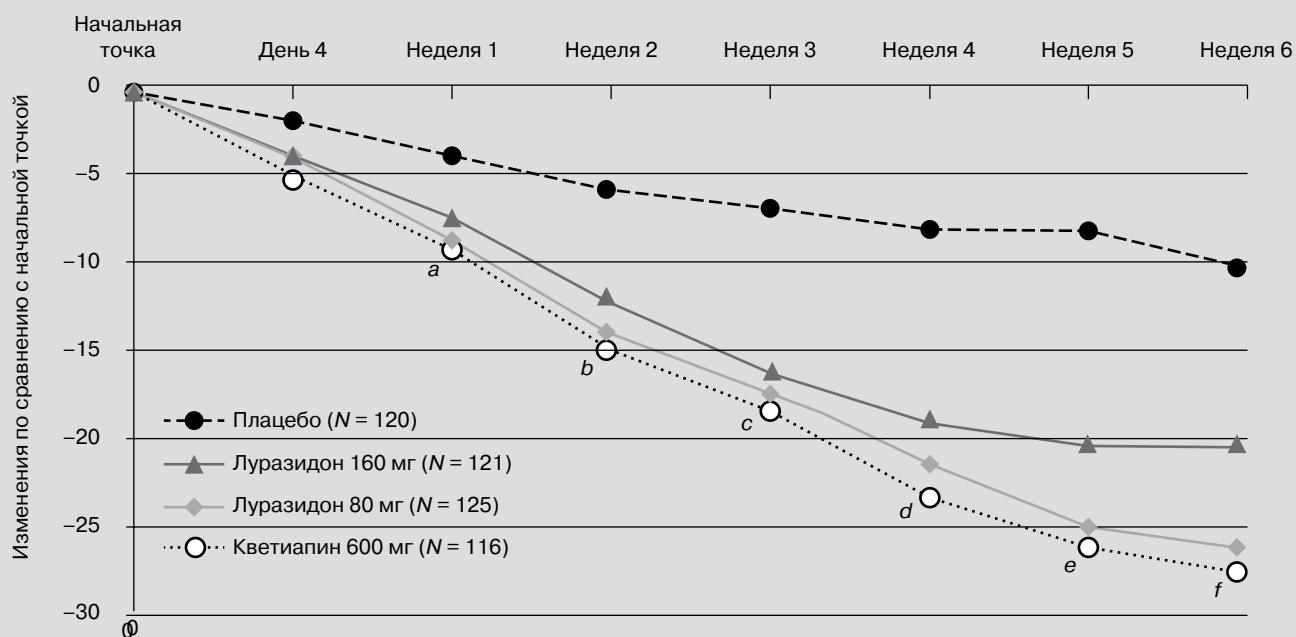


Рисунок 2. Рандомизированное двойное слепое плацебо- и кветиапин-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности применения луразидона при острой шизофрении: динамика общего балла по PANSS (MMRM) [38]

Достоверность различий с группой плацебо:

День 4: $p = 0,014$ для луразидона 80 мг/сут; $p < 0,001$ для луразидона 160 мг/сут; $p = 0,028$ для кветиапина 600 мг/сут

a–f. Неделя 1–6: $p < 0,001$ для луразидона 80 мг/сут, луразидона 160 мг/сут, кветиапина 600 мг/сут

превосходил плацебо ($n = 496$) по факторам позитивных симптомов (величина эффекта – 0,43), дезорганизации мышления (величина эффекта – 0,42) и враждебности/возбуждения (величина эффекта – 0,31), а через 2 недели терапии по факторам негативных симптомов (величина эффекта – 0,33) и депрессии/тревоги (величина эффекта – 0,31) [46].

Среди информации, полученной в результате изучения вопроса эффективности и безопасности луразидона в купировании острой шизофрении, особый интерес представляет анализ динамики депрессивной симптоматики у больных шизофренией [47], проведенный на основе объединенных данных четырех 6-недельных клинических исследований [34, 35, 37, 39], в которых проводилась оценка данной симптоматики по шкале MADRS. Была проведена оценка показателей 1330 пациентов, из которых 898 получали луразидон в дозировках от 40 до 160 мг/сут, 432 – плацебо. В начальной точке оценки, соответствующей дню рандомизации, средний показатель по MADRS составлял у испытуемых 11,4 балла в объединенной группе луразидона и 11,9 в группе плацебо, на момент окончания исследований (6-я неделя, LOCF) – соответственно 8,4 и 10,2. Таким образом, степень редукции депрессивной симптоматики (–2,8 в группе луразидона против –1,4 в группе плацебо) достигала уровня статистической достоверности ($p < 0,001$), аналогичная закономерность наблюдалась при анализе динамики показателей пункта G6 шкалы PANSS «депрессия» – в группе луразидона редукция составила 0,6 балла против 0,4 в группе плацебо ($p < 0,01$). Эти результаты позволили авторам сделать вывод о наличии у луразидона антидепрессивного потенциала, который может быть использован у больных шизофренией с депрессивной симптоматикой.

По мере накопления информации относительно антипсихотической эффективности луразидона в отношении острых фаз шизофрении все актуальнее становился вопрос его потенциальной противорецидивной активности и, соответственно, возможности его использования при длительной терапии шизофрении, что представляется особенно важным в свете современных рекомендаций относительно предпочтительности применения одного эффективного препарата на всех стадиях терапевтического процесса [11].

Как известно, одной из главных задач долгосрочной терапии при шизофрении является обеспечение устойчивой ремиссии и минимизация риска возникновения рецидивов как ведущего фактора утяжеления прогноза заболевания [48–52]. При этом непереносимые побочные эффекты являются важным фактором, связанным с низкой приверженностью лечению [53], соответственно, именно возможные побочные эффекты в ряде случаев в большей степени определяют выбор препарата для длительной терапии по сравнению с лечением в острую фазу [12]. Кроме того, все большее внимание уделяется способности антипсихотика, применяемого для долгосрочной поддерживающей терапии, воздействовать на такие аспекты состояния пациента, как уменьшение выраженности симптомов, являющихся кос-

венной причиной нетрудоспособности (в первую очередь – негативных и депрессивных расстройств, а также когнитивных нарушений), возобновление работы, восстановление личностных взаимоотношений [54, 55].

С целью оценки эффективности и безопасности применения луразидона в качестве препарата длительной терапии было проведено клиническое исследование [56], в первую (открытую) фазу которого было включено 676 пациентов с обострением шизофрении. В течение 12–24 недель они получали гибко дозированную терапию луразидоном в диапазоне от 40 до 80 мг/сут, на момент окончания фазы средний общий балл по PANSS снизился с 90,1 до 54,4, критериям стабильности соответствовали 285 пациентов (42,2 %). Эти пациенты, состояние которых после купирования острой симптоматики в рамках открытой фазы оставалось стабильным в течение 12 недель и более, переходили в двойную слепую фазу и рандомизированно распределялись в группу луразидона (144 пациента) и группу плацебо (141 пациент). Вторая фаза продолжалась еще 28 недель, конечная эффективность оценивалась на основании времени до рецидива (по данным анализа выживаемости Каплана – Мейера).

В результате вероятность рецидива в конечной точке слепой фазы составила 42,2 % в группе луразидона и 51,2 % в группе плацебо, таким образом, риск рецидива в группе активной терапии был на 33,7 % меньше, чем в группе плацебо ($p = 0,041$) [56] (рис. 3).

Необходимо вновь отметить достаточно благоприятный профиль безопасности исследуемого препарата – его влияние на вес, уровень пролактина, липидный и гликемический профиль было оценено как минимальное, выраженность экстрапирамидной симптоматики при оценке по шкалам SAS, BAS и AIMS либо не превышала уровня слабой, либо данная симптоматика отсутствовала вовсе [56].

Сходные результаты были получены в еще одном долгосрочном клиническом исследовании [57], посвященном оценке противорецидивной активности, а также профиля безопасности луразидона при длительной поддерживающей терапии шизофрении в сравнении с кветиапином. В исследовании принимали участие пациенты, завершившие 6-недельное плацебо- и кветиапин-контролируемое исследование по оценке эффективности луразидона в лечении острой фазы шизофрении. Луразидон применялся в гибких дозировках от 40 до 160 мг/сут, кветиапин – от 200 до 800 мг/сут. Вероятность госпитализации в течение 12 месяцев в группе луразидона составила 9,8 % против 23,1 % в группе кветиапина ($p = 0,049$), т. е. в группе луразидона риск госпитализации был на 56,7 % ниже, при этом общая вероятность рецидива в группе луразидона составила 23,7 %, в группе кветиапина – 33,6 % (рис. 4).

На момент финальной оценки в группе луразидона процент достижения клинической ремиссии по международным критериям [58] составил 61,9 % против 46,3 % в группе кветиапина ($p = 0,043$). Процент выбывания из исследования по причине побочных явлений был сопоставимо невысоким в обеих

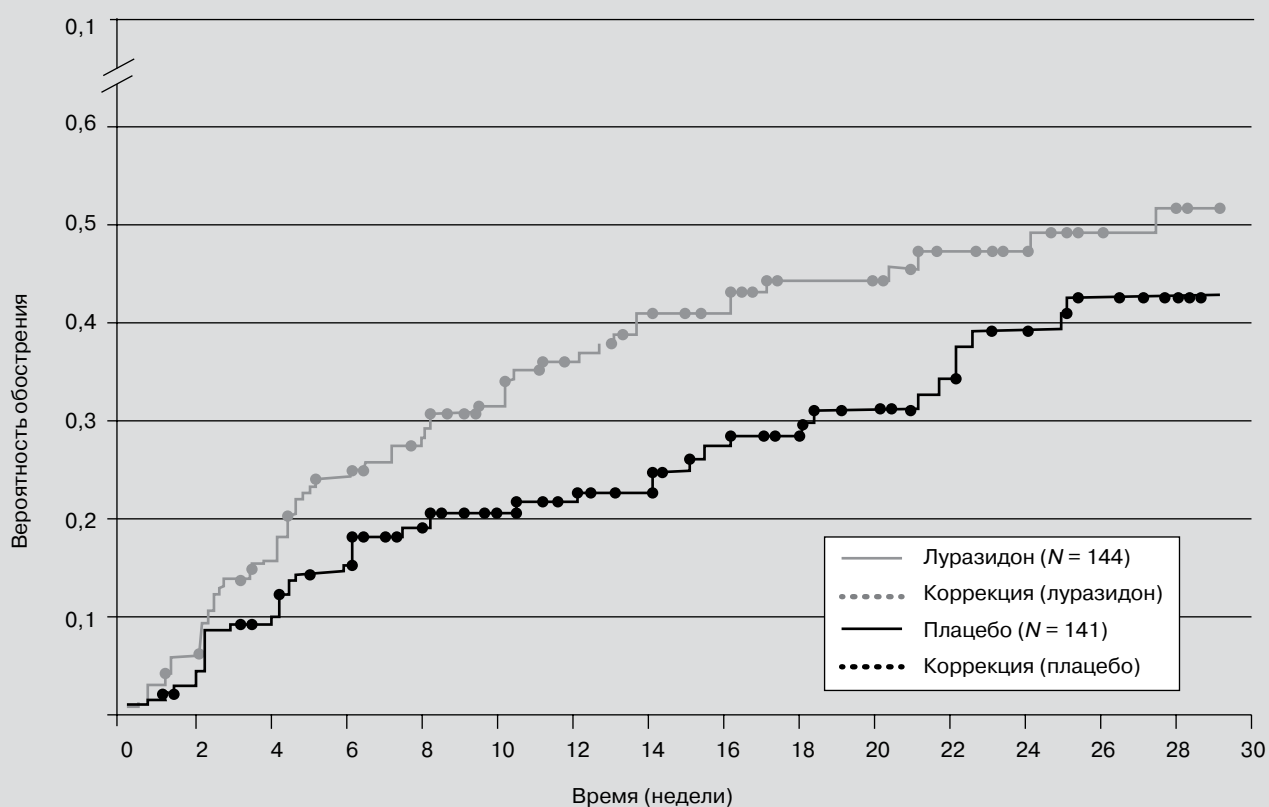


Рисунок 3. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности долгосрочной поддерживающей терапии луразидоном при шизофрении: анализ выживаемости Каплана – Мейера времени до рецидива. Время до рецидива было скорректировано для случаев раннего выбывания и выбывания без проведения процедур завершающего визита [56]

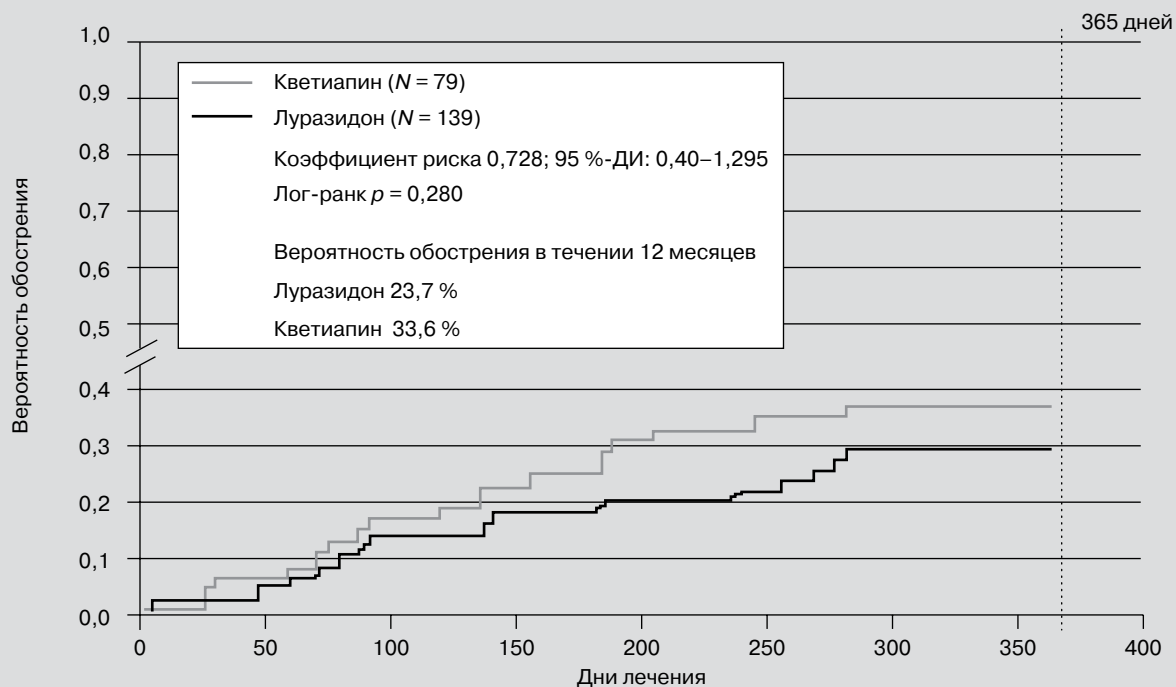


Рисунок 4. 12-месячное двойное слепое исследование эффективности и безопасности применения луразидона в долгосрочной терапии шизофрении по сравнению с кветиапином: анализ выживаемости Каплана – Мейера по времени до обострения и до госпитализации

группах (7 % в группе луразидона и 5 % в группе кветиапина), при этом в группе луразидона чаще наблюдались такие явления, как акатизия, головная боль, бессонница и агитация, в группе кветиапина – сонливость, повышение аппетита, прибавка веса [57].

Отдельно хотелось бы отметить более существенную редукцию депрессивной симптоматики по шкале MADRS в группе луразидона (–6,0 против –3,8, $p < 0,05$), а также сопоставимо значимую редукцию негативной симптоматики по шкале NSA-16 в обеих группах (–3,7 в группе луразидона и –4,3 в группе кветиапина) [57].

Еще одно долгосрочное двойное слепое сравнительное клиническое исследование было целиком посвящено изучению переносимости и безопасности применения луразидона в долгосрочной терапии шизофрении, сравнительная оценка его противорецидивной активности являлась второстепенной задачей [59]. Согласно протоколу данного исследования, 629 клинически стабильных пациентов были рандомизированно распределены в соотношении 2 : 1 в две группы двойного слепого лечения с однократной ежедневной гибкой дозировкой луразидона (40–120 мг) или рисперидона (2–6 мг). В итоге в группу луразидона было включено 427 пациентов, в группу рисперидона – 202. Исследование продолжалось 12 месяцев. В первую очередь оценивались такие показатели безопасности и переносимости, как наличие и частота побочных явлений, жизненные показатели, данные ЭКГ и лабораторных тестов. В результате было выявлено, что тремя наиболее частыми побочными явлениями в группе луразидона (по сравнению с группой рисперидона) стали тошнота (16,7 против 10,9 %), бессонница (15,8 против 13,4 %) и седация (14,6 против 13,9 %); тремя наиболее частыми побочными явлениями в группе рисперидона (по сравнению с группой луразидона) были повышенный вес (19,8 против 9,3 %), сонливость (17,8 против 13,6 %) и головная боль (14,9 против 10,0 %). Кроме того, более высокая доля пациентов, получавших рисперидон, имела по крайней мере 7%-ное увеличение веса (14 % в группе рисперидона против 7 % в группе луразидона). Среднее увеличение уровня пролактина было также достоверно выше для рисперидона ($p < 0,001$). Противорецидивная активность обоих препаратов, а также степень достигнутой ремиссии были признаны сопоставимыми.

Кроме того, нельзя не упомянуть о положительном влиянии луразидона на когнитивное функционирование больных шизофренией. Улучшение когнитивных функций, в частности, с использованием батареи тестов MATRICS [60] и UPSA-B [61], отмечалось как в краткосрочных, так и в длительных двойных слепых РКИ [62–64].

Таким образом, в клинических исследованиях луразидон проявил себя эффективным препаратом как в лечении острой фазы, так и при длительной противорецидивной терапии шизофрении. Представляется очевидным, что для окончательного определения места данного препарата в повседневной клинической практике требуется больше данных, полученных

уже в результате открытых популяционных исследований [15], что позволило бы исключить влияние таких неизбежных факторов, сопутствующих РКИ и влияющих на практическую достоверность результатов, как отбор в качестве испытуемых относительно однородных групп пациентов, заведомое выдерживание четкого графика дозирования/титрования исследуемого препарата. Вместе с тем некоторые моменты, напрямую затрагивающие вопросы практического применения луразидона, можно обозначить уже сейчас.

Поскольку по данным клинических испытаний эффективность луразидона в отношении психопродуктивной симптоматики, равно как и его противорецидивную активность, можно считать сопоставимой с эффективностью других известных атипичных антипсихотиков, исключая клозапин, главными преимуществами луразидона помимо доказанного антидепрессивного и положительного нейрокогнитивного воздействия, по всей видимости, являются его высокая переносимость и низкий уровень побочных эффектов, сопоставимый с плацебо. В частности, в соответствии с основополагающим принципом проведения биологической терапии шизофрении, касающимся приоритета сохранения физического здоровья [12], благоприятный по сравнению с другими антипсихотиками метаболический профиль луразидона является ключевой причиной, позволяющей рекомендовать данный препарат для долгосрочной поддерживающей терапии шизофрении. Кроме того, выбор препарата с благоприятным метаболическим профилем может привести к улучшению физического здоровья и самочувствия, самооценки, качества жизни и удовлетворенности лечением, что закономерно повышает вероятность приверженности терапии и тем самым снижает риск рецидива и повторной госпитализации [15]. Отсутствие значимого влияния на уровень пролактина [17], в свою очередь, способно минимизировать вероятность возникновения целого ряда провоцируемых гиперпролактинемией побочных явлений, включающих сексуальную дисфункцию [65], что также может положительно сказаться на уровне комплаентности больных.

Важно помнить, что люди, страдающие шизофренией, изначально имеют повышенный риск метаболических проблем, включая ожирение и диабет, которые часто усугубляются неблагоприятными метаболическими побочными эффектами антипсихотической терапии [66, 67]. При этом увеличение веса, вызванное антипсихотиками, нередко беспокоит пациентов особенно сильно, снижая самооценку и приверженность лечению, а также увеличивая вероятность развития депрессии.

Что касается кардиологической безопасности применения луразидона, он, по-видимому, не вызывает удлинения интервала QTc [17, 68] – ни одна из исследовательских групп до настоящего времени не наблюдала клинически значимого удлинения QTc на фоне терапии луразидоном. Однако, как и в случаях других антипсихотиков, QTc следует контролировать до и после начала лечения луразидоном.

Луразидон выпускается в виде таблеток с пленочным покрытием в дозах 20, 40 и 80 мг. В соответствии

с рекомендациями [69], для большинства пациентов терапию луразидоном следует начинать без титрования в начальной дозе 40 мг/сут и увеличивать в зависимости от реакции и переносимости в пределах диапазона доз 40–160 мг/сут, однако допустимо начало терапии и с более высоких дозировок. Дозирование во время поддерживающей терапии следует продолжать в диапазоне доз 40–160 мг/сут, в зависимости от реакции и переносимости. Это относится как первичным пациентам, ранее не получавшим нейролептическую терапию, так и к тем, кто переводится на терапию луразидоном с другой нейролептической терапии. Если имеются проблемы с переносимостью, такие как экстрапирамидные расстройства в анамнезе, то может быть целесообразно начинать терапию с более низкой дозы, с дальнейшим повышением в течение короткого периода времени. Начальная доза 20 мг/сут может быть рекомендована пациентам с почечной или печеночной недостаточностью, максимальная суточная доза в этом случае не должна превышать 80 мг/сут.

В большинстве случаев при переходе на луразидон с другого антипсихотического средства следует использовать метод перекрестного титрования в течение примерно 1–2 недель [15]. При этом необходимо помнить, что, поскольку период полувыведения луразидона составляет 20–40 ч (и, соответственно, в этом случае для достижения равновесной концентрации препарату требуется от 100 до 200 ч), его полный клинический эффект чаще всего наблюдается не раньше чем через одну неделю лечения адекватной дозой. У пациентов, переходящих на луразидон из-за проблем с переносимостью, может использоваться более быстрое перекрестное титрование или отмена предшествующего препарата и назначение адекватной дозы луразидона. И наоборот, при переходе от антипсихотика, который обладает выраженным седативным действием (например, оланзапин или кветиапин), более длительное перекрестное титрование может быть предпочтительным, позволяющим свести к минимуму вероятность побочных эффектов. У пациентов, переключающихся с арипипразола на луразидон, может быть использован не только метод перекрестного титрования, но и метод одномоментного перехода, поскольку арипипразол имеет длительный период полувыведения и процесс его элиминации может занять до 16–19 дней. По этой причине пациенты, переходящие с арипипразола из-за побочных эффектов, должны быть проинформированы о том, что они могут испытывать эти побочные эффекты еще в течение некоторого времени после прекращения лечения арипипразолом [15]. У пациентов с недостаточным ответом на лечение луразидоном в течение двух недель дозировка должна повышаться до максимальной (160 мг/сут) [41]. Луразидон следует принимать один раз в день во время или сразу после еды, так как пища улучшает его всасывание [70]. Время приема терапии не имеет принципиального

значения, но если при приеме луразидона возникает сонливость, его вечерний прием предпочтителен. Кроме того, как было упомянуто выше, есть данные, что вечерний прием ассоциирован с более низким риском развития акатизии [15].

Несмотря на в целом относительно благоприятный профиль безопасности, у 12–13 % пациентов при приеме луразидона отмечаются акатизия и сонливость [17, 71], что обуславливает необходимость мониторинга подобных расстройств. В случае их возникновения стратегия купирования подобных нарушений является стандартной и должна начинаться с коррекции текущей дозировки в сторону ее уменьшения [72–74]. Другими побочными эффектами, отмеченными пациентами в клинических исследованиях луразидона с частотой не менее 5 % и по меньшей мере вдвое большей, чем у пациентов, получавших плацебо, были тошнота и рвота. Чаще всего подобные эффекты были дозозависимы и легко корректировались изменением дозировки [15].

Что касается мониторинга физического здоровья пациентов в целом, в этом вопросе следует придерживаться общеизвестных принципов, таких как рекомендации, сформулированные Британской ассоциацией психофармакологов [74] и группой Модсли [75, 76]. К ним относятся измерение индекса массы тела, гликированного гемоглобина, липидов, интервала QTc и артериального давления до начала антипсихотического лечения и через регулярные промежутки времени после начала лечения [74, 75].

Таким образом, основываясь на современных научных данных и клиническом опыте, можно с определенной долей уверенности говорить о том, что луразидон является эффективным атипичным антипсихотиком для лечения взрослых больных шизофренией с благоприятным профилем побочных эффектов, характеризующимся низкой склонностью к метаболическим нарушениям и гиперпролактинемии, а также положительным влиянием на когнитивное функционирование. Большинство побочных явлений, наиболее часто наблюдаемых при приеме луразидона, такие как сонливость, акатизия или тошнота, являются преходящими и легко корригируются, тогда как редкое возникновение ряда относительно серьезных и при этом субъективно крайне значимых для пациента побочных эффектов, например, связанных с прибавкой веса или развитием когнитивных нарушений, может крайне положительно сказаться на приверженности терапии. При этом следует помнить о том, что пациенты должны участвовать в принятии решения относительно собственного лечения всегда, когда это возможно, поскольку объективная информированность пациента и его близких об эффективности рекомендуемого препарата и профиле его побочного действия может существенно повлиять на степень его комплаентности в дальнейшем, а значит, и на эффективности проводимой терапии в целом.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Charlson F. et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016 // *Schizophrenia Bulletin*. – 2018. – Vol. 44, Issue 6. – P. 1195–1203.
2. Качаева М.А., Шпорт С.В., Трущелёв С.А. Стратегические направления деятельности ВОЗ по охране психического здоровья населения // *Российский психиатрический журнал*. – 2017. – № 6. – С. 10–23.
3. Brown S., Inskip H., Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia // *Br J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 177. – P. 212–217.
4. Bushe C.J., Taylor M., Haukka J. Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint // *J. Psychopharmacol.* – 2010. – Vol. 24, No 11, Suppl. 4. – P. 17–25.
5. Стандарты оказания помощи больным шизофренией / под ред. В.Н. Краснова, И.Я. Гуровича, С.Н. Мосолова, А.Б. Шмуклера. – М.: Издат. центр «Академия», 2006. – 58 с.
6. 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, 2012. – 624 с.
7. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Психотерапия и шизофрении // *Психиатрия: национальное руководство* / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 299–328.
8. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Эффективность и безопасность антипсихотика III поколения лurasидона (Латуда) при шизофрении и биполярных депрессиях (обзор литературы с комментариями) // *Психиатрия и психотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. – 2019. – № 4. – С. 20–33.
9. Sadock B., Sadock V., Ruiz P. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. – 10th ed. – Philadelphia: Wolters Kluwer – 2017. – Vol. 2. – 4997 p.
10. Gershon S., Soares J. Bipolar disorders: basic mechanisms and therapeutic implications. – CRC Press, 2000. – 580 p.
11. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects // *World J Biol Psychiatry*. – 2013. – Vol. 14 (1). – P. 2–44.
12. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. // *World J Biol Psychiatry*. – 2012. – Vol. 13 (5). – P. 318.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Clinical Guideline 178. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. – 2014. – Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/resources/psychosis-and-schizophrenia-in-adults-prevention-and-management-pdf-35109758952133> (Accessed 24 Apr 2019).
14. Barnes T., Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology // *J Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 25. – P. 567–620.
15. Javed A. et al. Practical Guidance on the Use of Lurasidone for the Treatment of Adults with Schizophrenia. // *Neurol Ther.* – 2019. – P. 1–16.
16. Мосолов С.Н. Основы психотерапии. – М.: Восток, 1996. – 242 с.
17. Leucht S., Leucht C., Huhn M. et al. Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: a systematic review, Bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors // *Am J Psychiatry*. – 2017. – Vol. 174, No. 10. – P. 927–942.
18. Huhn M. et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet*. – 2019. – Vol. 394, No. 10202. – P. 939–951. – Published Online July 11, 2019. – DOI:10.1016/S0140-6736(19)31135-3.
19. Lieberman J., Stroup T., McEvoy J. et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N Engl J Med*. – 2005. – Vol. 353. – P. 1209–1223.
20. Jones P., Barnes T., Davies L. et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second –vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1) // *Arch Gen Psychiatry*. – 2006. – Vol. 63. – P. 1079–1087.
21. Miyamoto S., Miyake N., Jarskog L. et al. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents // *Mol Psychiatry*. – 2012. – Vol. 17. – P. 1206–1227.
22. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Капилетти 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.
23. Краснов В.Н., Гурович И.Я., Мосолов С.Н., Шмуклер А.Б., Цукарзи Э.Э. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению шизофрении. Электронный ресурс / Москва, 2013. – URL: <http://psychiatr.ru/download/1269>
24. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В., Ладженский М.Я., Потапов А.В. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2008. – Т. 18, № 3. – С. 75–90.
25. 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.
26. Haddad P. Weight change with atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *J Psychopharmacol.* – 2005. – Vol. 19, Suppl. 6. – P. 16–27.
27. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии. // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2003. – Т. 13, № 2. – С. 162–172.
1. Charlson F. et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016 // *Schizophrenia Bulletin*. – 2018. – Vol. 44, Issue 6. – P. 1195–1203.
2. Качаева М.А., Шпорт С.В., Трущелёв С.А. Стратегические направления деятельности ВОЗ по охране психического здоровья населения // *Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal*. – 2017. – № 6. – С. 10–23.
3. Brown S., Inskip H., Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia // *Br J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 177. – P. 212–217.
4. Bushe C.J., Taylor M., Haukka J. Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint // *J. Psychopharmacol.* – 2010. – Vol. 24, No 11, Suppl. 4. – P. 17–25.
5. Standarty okazaniya pomoshchi bol'nym shizofreniei / pod red. V.N. Krasnova, I.Ya. Gurovicha, S.N. Mosolova, A.B. Shmuklera. – M.: Izdatel'skii tsentr «Akademiya», 2006. – 58 s.
6. Psikiatriya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie / pod red. T.B. Dmitrievoy, V.N. Krasnova, N.G. Neznanova, V.Ya. Semke, A.S. Tiganova. – M.: GEOTAR-Media, 2012. – 624 s.
7. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E. Psikhofarmakoterapiya i shizofrenii // *Psikiatriya: natsional'noe rukovodstvo* / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovskogo. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – S. 299–328.
8. Bekker R.A., Bykov Yu.V.. Effektivnost' i bezopasnost' antipsikhotika III pokoleniya lurazidona (Latuda) pri shizofrenii i bipolyarnykh depressiyakh (obzor literatury s kommentariyami) // *Psikiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. – 2019. – № 4. – S. 20–33.
9. Sadock B., Sadock V., Ruiz P. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. – 10th ed. – Philadelphia: Wolters Kluwer – 2017. – Vol. 2. – 4997 p.
10. Gershon S., Soares J. Bipolar disorders: basic mechanisms and therapeutic implications. – CRC Press, 2000. – 580 p.
11. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects // *World J Biol Psychiatry*. – 2013. – Vol. 14 (1). – P. 2–44.
12. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. // *World J Biol Psychiatry*. – 2012. – Vol. 13 (5). – P. 318.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Clinical Guideline 178. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. – 2014. – Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/resources/psychosis-and-schizophrenia-in-adults-prevention-and-management-pdf-35109758952133> (Accessed 24 Apr 2019).
14. Barnes T., Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology // *J Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 25. – P. 567–620.
15. Javed A. et al. Practical Guidance on the Use of Lurasidone for the Treatment of Adults with Schizophrenia. // *Neurol Ther.* – 2019. – P. 1–16.
16. Mosolov S.N. Osnovy psikhofarmakoterapii. – M.: Vostok, 1996. – 242 s.
17. Leucht S., Leucht C., Huhn M. et al. Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: systematic review, Bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors // *Am J Psychiatry*. – 2017. – Vol. 174, No. 10. – P. 927–942.
18. Huhn M. et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet*. – 2019. – Vol. 394, No. 10202. – P. 939–951. – Published Online July 11, 2019. – DOI:10.1016/S0140-6736(19)31135-3.
19. Lieberman J., Stroup T., McEvoy J. et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N Engl J Med*. – 2005. – Vol. 353. – P. 1209–1223.
20. Jones P., Barnes T., Davies L. et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second –vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1) // *Arch Gen Psychiatry*. – 2006. – Vol. 63. – P. 1079–1087.
21. Miyamoto S., Miyake N., Jarskog L. et al. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents // *Mol Psychiatry*. – 2012. – Vol. 17. – P. 1206–1227.
22. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Kapiletti S.G. Antipsikhoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchnykh dannykh k klinicheskim rekomendatsiyam // *Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroystv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike* / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – S. 11–61.
23. Krasnov V.N., Gurovich I.Ya., Mosolov S.N., Shmukler A.B., Tsukarzi E.E. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu shizofrenii. Elektronnyi resurs / Moskva, 2013. – URL: <http://psychiatr.ru/download/1269>
24. Mosolov S.N., Rykin P.V., Serditov O.V., Ladyzhenskii M.Ya., Potapov A.V. Metabolicheskie pobochnye efekty sovremennoi antipsikhoticheskoi farmakoterapii // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. – 2008. – T. 18, № 3. – S. 75–90.
25. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina, Yu.B. Belousova, V.V. Yasnetsova. – 8-e izd., pererab. i dop. – M.: Ekho, 2007 (M.: Shcherbinskaya tipografiya). – 1003 s.
26. Haddad P. Weight change with atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *J Psychopharmacol.* – 2005. – Vol. 19, Suppl. 6. – P. 16–27.
27. Mosolov S.N., Kabanov S.O. Metabolicheskie narusheniya pri antipsikhoticheskoi terapii. // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. – 2003. – T. 13, № 2. – S. 162–172.

28. Kroeze W., Hufeisen S., Popadak B. et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs // *Neuropsychopharmacology* – 2003. – Vol. 28, No 3. – P. 519–26.
29. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина. – Вып. IV. – М.: Экхо, 2003. – 956 с.
30. Незнанов Н.Г., Мосолов С.Н., Иванов М.В. Психотропная терапия // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 976 с. – С. 820–893.
31. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон, 2004.
32. Stahl S. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. – Cambridge: Cambridge University Press, 2013. – 656 p.
33. Cruz M. Lurasidone HCl (Latuda), an Oral, Once-Daily Atypical Antipsychotic Agent for the Treatment of Patients with Schizophrenia // *P.T.* – 2011. – No. 36 (8). – P. 489–492.
34. Owen R. Lurasidone: a new treatment option for schizophrenia // *Drugs Today (Barc.)* – 2011. – Vol. 47, No. 11. – P. 807–816.
35. Nakamura M., Ogasa M., Guarino J. et al. Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry*. – 2009. – Vol. 70. – P. 829–836.
36. Meltzer H., Cucchiari J., Silva R. et al. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study // *Am J Psychiatry*. – 2011. – Vol. 168. – P. 957–967.
37. Ogasa M., Kimura T., Nakamura M., Guarino J. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a 6-week, placebo-controlled study // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2013. – Vol. 225. – P. 519–530.
38. Nasrallah H., Silva R., Phillips D. et al. Lurasidone for the treatment of acutely psychotic patients with schizophrenia: a 6-week, randomized, placebo-controlled study // *J Psychiatr Res.* – 2013. – Vol. 47. – P. 670–677.
39. Loebel A., Cucchiari J., Sarma K. et al. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial // *Schizophr Res.* – 2013. – Vol. 145. – P. 101–109.
40. Overall, J., Gorham, D. The brief psychiatric rating scale // *Psychological Reports*. – 1962. – No 10. – P. 790–812.
41. Loebel A., Silva R., Goldman R. et al. Lurasidone dose escalation in early nonresponding patients with schizophrenia: a randomized, placebo-controlled study // *J Clin Psychiatry*. – 2016. – Vol. 77. – P. 1672–1680.
42. Lindenmayer J.P., Grochowski S., Hyman R.B. Five factor model of schizophrenia: replication across samples // *Schizophr Res.* – 1995. – Vol. 14. – P. 229–234.
43. Marder S.R., Davis J.M., Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials // *J Clin Psychiatry*. – 1997. – Vol. 58. – P. 538–546.
44. 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.
45. Lindenmayer J.P., Czobor P., Volavka J., Lieberman J.A., Citrome L., Sheitman B. et al. Effects of atypical antipsychotics on the syndromal profile in treatment-resistant schizophrenia // *J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65. – P. 551–556.
46. Loebel A., Cucchiari J., Silva R., Mao Y., Xu J., Pikalov A., Marder S.R. Efficacy of lurasidone across five symptom dimensions of schizophrenia: Pooled analysis of short-term, placebo-controlled studies // *European Psychiatry*. – 2015. – Vol. 30. – P. 26–31.
47. Nasrallah A., Cucchiari J., Mao Y. et al. Lurasidone for the treatment of depressive symptoms in schizophrenia: analysis of 4 pooled, 6-week, placebo-controlled studies // *CNS Spectrums*. – 2015. – No. 20. – P. 140–147.
48. Emsley R., Chiliza B., Asmal L. The evidence for illness progression after relapse in schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2013. – Vol. 148. – P. 117–121.
49. Kane J. Treatment strategies to prevent relapse and encourage remission // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68. – P. 27–30.
50. Tandon R., Nasrallah H., Keshavan M. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization // *Schizophr. Res.* – 2009. – Vol. 110. – P. 1–23.
51. Mosolov S., Potapov A.V., Ushakov U.V., Shafarenko A.A., Kostyukova A.B. Design and validation of standardized clinical and functional remission criteria in schizophrenia // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2014. – Vol. 10. – P. 167–181.
52. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Цукарзи Э.Э. Стандартизированные клинико-функциональные критерии терапевтической ремиссии при шизофрении: методич. указания. – М.: ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, 2017. – 73 с.
53. Goff D., Hill M., Freudenreich O. Strategies for improving treatment adherence in schizophrenia and schizoaffective disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 71, Suppl. 2. – P. 20–26.
54. Glick I., Correll C., Altamura A., Marder S., Csernansky J., Weiden P., et al. Mid-term and long-term efficacy and effectiveness of antipsychotic medications for schizophrenia: a data-driven, personalized clinical approach // *J Clin Psychiatry*. – 2011. – Vol. 72. – P. 1616–1627.
55. Мосолов С.Н. Противорецидивная терапия больных шизофренией. почему важно начинать ее на ранних этапах заболевания? // Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы: науч.-практ. конф.: сб. матер. / под ред. Г.П. Костюка. – М., 2018. – С. 286–306.
56. Tandon R. et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal study of lurasidone for the maintenance of efficacy in patients with schizophrenia // *Journal of Psychopharmacology*. – 2016. – Vol. 30 (1). – P. 69–77.
57. Loebel A. et al. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: A 12-month, double-blind, noninferiority study // *Schizophrenia Research*. – 2013. – Vol. 147. – P. 95–102.
28. Kroeze W., Hufeisen S., Popadak B. et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. // *Neuropsychopharmacology* – 2003. – Vol. 28, No 3. – P. 519–26.
29. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina. – Vyp. IV. – M.: Ekho, 2003. – 956 s.
30. Neznakov N.G., Mosolov S.N., Ivanov M.V. Psikhofarmakoterapiya // Psikhatriya: natsional'noe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznakov, Yu.A. Aleksandrovskogo. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – 976 s. – S. 820–893.
31. Karlson A., Lekrub'e I. Dofaminovaya teoriya patogeneza shizofrenii. Rukovodstvo dlya vrachei / pod red. Mosolov S.N. – London, 2004.
32. Stahl S. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. – Cambridge: Cambridge University Press, 2013. – 656 p.
33. Cruz M. Lurasidone HCl (Latuda), an Oral, Once-Daily Atypical Antipsychotic Agent for the Treatment of Patients with Schizophrenia // *P.T.* – 2011. – No. 36 (8). – P. 489–492.
34. Owen R. Lurasidone: a new treatment option for schizophrenia // *Drugs Today (Barc.)* – 2011. – Vol. 47, No. 11. – P. 807–816.
35. Nakamura M., Ogasa M., Guarino J. et al. Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry*. – 2009. – Vol. 70. – P. 829–836.
36. Meltzer H., Cucchiari J., Silva R. et al. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study // *Am J Psychiatry*. – 2011. – Vol. 168. – P. 957–967.
37. Ogasa M., Kimura T., Nakamura M., Guarino J. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a 6-week, placebo-controlled study // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2013. – Vol. 225. – P. 519–530.
38. Nasrallah H., Silva R., Phillips D. et al. Lurasidone for the treatment of acutely psychotic patients with schizophrenia: a 6-week, randomized, placebo-controlled study // *J Psychiatr Res.* – 2013. – Vol. 47. – P. 670–677.
39. Loebel A., Cucchiari J., Sarma K. et al. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial // *Schizophr Res.* – 2013. – Vol. 145. – P. 101–109.
40. Overall, J., Gorham, D. The brief psychiatric rating scale // *Psychological Reports*. – 1962. – No 10. – P. 790–812.
41. Loebel A., Silva R., Goldman R. et al. Lurasidone dose escalation in early nonresponding patients with schizophrenia: a randomized, placebo-controlled study // *J Clin Psychiatry*. – 2016. – Vol. 77. – P. 1672–1680.
42. Lindenmayer J.P., Grochowski S., Hyman R.B. Five factor model of schizophrenia: replication across samples // *Schizophr Res.* – 1995. – Vol. 14. – P. 229–234.
43. Marder S.R., Davis J.M., Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials // *J Clin Psychiatry*. – 1997. – Vol. 58. – P. 538–546.
44. Mosolov S.N., Kuzavkova M.V., Kalinin V.V., Eremin A.V., Sulimov G.Yu. Analiz vliyaniya atipichnykh antipsikhotikov na 5-faktornuyu model' shizofrenii // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya*. – 2003. – T. 13, № 3. – S. 45–52.
45. Lindenmayer J.P., Czobor P., Volavka J., Lieberman J.A., Citrome L., Sheitman B. et al. Effects of atypical antipsychotics on the syndromal profile in treatment-resistant schizophrenia // *J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65. – P. 551–556.
46. Loebel A., Cucchiari J., Silva R., Mao Y., Xu J., Pikalov A., Marder S.R. Efficacy of lurasidone across five symptom dimensions of schizophrenia: Pooled analysis of short-term, placebo-controlled studies // *European Psychiatry*. – 2015. – Vol. 30. – P. 26–31.
47. Nasrallah A., Cucchiari J., Mao Y. et al. Lurasidone for the treatment of depressive symptoms in schizophrenia: analysis of 4 pooled, 6-week, placebo-controlled studies // *CNS Spectrums*. – 2015. – No. 20. – P. 140–147.
48. Emsley R., Chiliza B., Asmal L. The evidence for illness progression after relapse in schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2013. – Vol. 148. – P. 117–121.
49. Kane J. Treatment strategies to prevent relapse and encourage remission // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68. – P. 27–30.
50. Tandon R., Nasrallah H., Keshavan M. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization // *Schizophr. Res.* – 2009. – Vol. 110. – P. 1–23.
51. Mosolov S., Potapov A.V., Ushakov U.V., Shafarenko A.A., Kostyukova A.B. Design and validation of standardized clinical and functional remission criteria in schizophrenia // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2014. – Vol. 10. – P. 167–181.
52. Mosolov S.N., Potapov A.V., Tsukarzi E.E. Standartizirovannye kliniko-funktsional'nye kriterii terapevcheskoi remissii pri shizofrenii: metodich. ukazaniya. – M.: FGBU «NMITSPN im. V.P. Serbskogo» MZ RF, 2017. – 73 s.
53. Goff D., Hill M., Freudenreich O. Strategies for improving treatment adherence in schizophrenia and schizoaffective disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 71, Suppl. 2. – P. 20–26.
54. Glick I., Correll C., Altamura A., Marder S., Csernansky J., Weiden P., et al. Mid-term and long-term efficacy and effectiveness of antipsychotic medications for schizophrenia: a data-driven, personalized clinical approach // *J Clin Psychiatry*. – 2011. – Vol. 72. – P. 1616–1627.
55. Mosolov S.N. Protivoretsidivnaya terapiya bol'nykh shizofreniei. pochemu vazhno nachinat' ee na rannikh etapakh zabolevaniya? // *Psikhicheskoe zdorov'e cheloveka i obshchestva. Aktual'nye mezhdistsiplinarnye problemy: nauch.-prakt. konf.: sb. mater.* / pod red. G.P. Kostyuka. – M., 2018. – S. 286–306.
56. Tandon R. et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal study of lurasidone for the maintenance of efficacy in patients with schizophrenia // *Journal of Psychopharmacology*. – 2016. – Vol. 30 (1). – P. 69–77.
57. Loebel A. et al. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: A 12-month, double-blind, noninferiority study // *Schizophrenia Research*. – 2013. – Vol. 147. – P. 95–102.

58. Andreasen N., Carpenter Jr., Kane J. et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus // *Am J Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162. – P. 441–449.
59. Citrome L. et al. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2012. – Vol. 27, Issue 3. – P. 165–176.
60. Pietrzak R., Oliver J., Norman T. et al. A comparison of the CogState schizophrenia battery and the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) Battery in assessing cognitive impairment in chronic schizophrenia // *J Clin Exp Neuropsychol*. – 2009. – Vol. 31. – P. 848–859.
61. Mausbach B., Harvey P., Goldman S. et al. Development of a brief scale of everyday functioning in persons with serious mental illness // *Schizophr Bull*. – 2007. – Vol. 33. – P. 1364–1372.
62. Harvey P., Siu C., Hsu J. et al. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: a short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2013. – Vol. 23. – P. 1373–1382.
63. Harvey P., Ogasa M., Cucchiari J. et al. Performance and interview-based assessments of cognitive change in a randomized, double-blind comparison of lurasidone vs. ziprasidone // *Schizophr Res*. – 2011. – Vol. 127. – P. 188–194.
64. Harvey P., Siu C., Ogasa M., Loebel A. Effect of lurasidone dose on cognition in patients with schizophrenia: Post-hoc analysis of a long-term, double-blind continuation study // *Schizophr Res*. – 2015. – Vol. 166 (1–3). – P. 334–338.
65. de Boer M., Castelein S., Wiersma D. et al. The facts about sexual (Dys)function in schizophrenia: an overview of clinically relevant findings // *Schizophr Bull*. – 2015. – Vol. 41. – P. 674–686.
66. Newcomer J. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68, Suppl. 1. – P. 20–27.
67. Dayabandara M., Hanwell R., Ratnatunga S., et al. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2017. – Vol. 13. – P. 2231–2241.
68. Citrome L. Activating and sedating adverse effects of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia and major depressive disorder: absolute risk increase and number needed to harm // *J Clin Psychopharmacol*. – 2017. – Vol. 37. – P. 138–147.
69. Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd. Latuda. Summary of product characteristics. – 2019. – Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/29125>. [Accessed 24 Apr 2019.]
70. Preskorn S., Ereshefsky L., Chiu Y. et al. Effect of food on the pharmacokinetics of lurasidone: results of two randomized, open-label, crossover studies // *Hum Psychopharmacol*. – 2013. – Vol. 28. – P. 495–505.
71. Solmi M., Murru A., Pacchiarotti I., et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review // *Ther Clin Risk Manag*. – 2017. – Vol. 13. – P. 757–777.
72. Lehman A., Lieberman J., Dixon L. et al. American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2nd edn // *Am J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161/ – Suppl. 2. – P. 1–56.
73. Holloman L., Marder S. Management of acute extrapyramidal effects induced by antipsychotic drugs // *Am J Health Syst. Pharm*. – 1997. – Vol. 54. – P. 2461–2477.
74. Cooper S., Reynolds G. et al. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment // *J Psychopharmacol*. – 2016. – Vol. 30. – P. 717–748.
75. Taylor D., Barnes T., Young A. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. – 13th edn. – Oxford: Wiley Blackwell, 2018. – 1455 c.
76. Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2018.
58. Andreasen N., Carpenter Jr., Kane J. et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus // *Am J Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162. – P. 441–449.
59. Citrome L. et al. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2012. – Vol. 27, Issue 3. – P. 165–176.
60. Pietrzak R., Oliver J., Norman T. et al. A comparison of the CogState schizophrenia battery and the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) Battery in assessing cognitive impairment in chronic schizophrenia // *J Clin Exp Neuropsychol*. – 2009. – Vol. 31. – P. 848–859.
61. Mausbach B., Harvey P., Goldman S. et al. Development of a brief scale of everyday functioning in persons with serious mental illness // *Schizophr Bull*. – 2007. – Vol. 33. – P. 1364–1372.
62. Harvey P., Siu C., Hsu J. et al. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: a short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2013. – Vol. 23. – P. 1373–1382.
63. Harvey P., Ogasa M., Cucchiari J. et al. Performance and interview-based assessments of cognitive change in a randomized, double-blind comparison of lurasidone vs. ziprasidone // *Schizophr Res*. – 2011. – Vol. 127. – P. 188–194.
64. Harvey P., Siu C., Ogasa M., Loebel A. Effect of lurasidone dose on cognition in patients with schizophrenia: Post-hoc analysis of a long-term, double-blind continuation study // *Schizophr Res*. – 2015. – Vol. 166 (1–3). – P. 334–338.
65. de Boer M., Castelein S., Wiersma D. et al. The facts about sexual (Dys)function in schizophrenia: an overview of clinically relevant findings // *Schizophr Bull*. – 2015. – Vol. 41. – P. 674–686.
66. Newcomer J. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68, Suppl. 1. – P. 20–27.
67. Dayabandara M., Hanwell R., Ratnatunga S., et al. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2017. – Vol. 13. – P. 2231–2241.
68. Citrome L. Activating and sedating adverse effects of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia and major depressive disorder: absolute risk increase and number needed to harm // *J Clin Psychopharmacol*. – 2017. – Vol. 37. – P. 138–147.
69. Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd. Latuda. Summary of product characteristics. – 2019. – Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/29125>. [Accessed 24 Apr 2019.]
70. Preskorn S., Ereshefsky L., Chiu Y. et al. Effect of food on the pharmacokinetics of lurasidone: results of two randomized, open-label, crossover studies // *Hum Psychopharmacol*. – 2013. – Vol. 28. – P. 495–505.
71. Solmi M., Murru A., Pacchiarotti I., et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review // *Ther Clin Risk Manag*. – 2017. – Vol. 13. – P. 757–777.
72. Lehman A., Lieberman J., Dixon L. et al. American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2nd edn // *Am J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161/ – Suppl. 2. – P. 1–56.
73. Holloman L., Marder S. Management of acute extrapyramidal effects induced by antipsychotic drugs // *Am J Health Syst. Pharm*. – 1997. – Vol. 54. – P. 2461–2477.
74. Cooper S., Reynolds G. et al. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment // *J Psychopharmacol*. – 2016. – Vol. 30. – P. 717–748.
75. Taylor D., Barnes T., Young A. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. – 13th edn. – Oxford: Wiley Blackwell, 2018. – 1455 c.
76. Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2018.

Efficacy and Safety of Lurasidone in Schizophrenia (Literature review)

E.V. Oleneva, P.V. Ryvkin

FGBU "National medical research centre of psychiatry and narcology by name of V.P. Serbsky" Minzdrava of Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY:

The article discusses the most important features of a novel atypical antipsychotic agent lurasidone in terms of the recent treatment approach to schizophrenia patients, such as its antirelapse and antidepressant activity, a favorable safety profile, as well as a procognitive effect. It includes core randomized placebo- and active comparator controlled clinical trials, which demonstrated a convincing efficacy of lurasidone for different symptom domains of schizophrenia compared to placebo and comparability with the efficacy of other atypical antipsychotics. A number of practical recommendations for use of lurasidone are given.

KEY WORDS: schizophrenia, randomized clinical trials, lurasidone, side effects

CONTACT: k_oleneva@mail.ru