

для пациентов, длительно применяющих бензодиазепиновые препараты. Часто такая ситуация является результатом самолечения, иногда врачебных назначений. На пути врача, который будет проводить «лекарственные каникулы» у таких пациентов, встанут трудности,

связанные как с ухудшением проявлений инсомнии, так и с привыканием, зависимостью и синдромом «отмены». Определенную помощь в этих случаях может оказать фототерапия, проводимая в рамках «лекарственных каникул».

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А. М. Расстройства сна. Основные патогенетические механизмы. Методы коррекции. – СПб.: МИА, 1995. – С. 6–12.
2. Голенков А. В., Полуэктов М. Г. // Журн. неврол. и психиат. – 2011. – Т. 111. – № 6. – Р. 64–67.
3. Левин Я. И., Ковров Г. В. // РМЖ. – 2003. – Том 3. – № 3.
4. Левин Я. И., Ковров Г. В., Полуэктов М. Г. и др. Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы. – М.: Медпрактика-М, 2005.
5. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
6. Bassetti C. Sleep and stroke. In: Principles and practice of sleep medicine [edited by]. M. H. Kryger, T. Roth, W. C. Dement. – 5th ed. – St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2011. – P. 993–1015.
7. Buysse D. J., Hall M. L., Strollo P. J., et al. // J. Clin. Sleep. Med. – 2008. – Vol. 4. – № 6. – P. 563–571.
8. Cardinali D. P., Srinivasan V., Brzezinski A., et al. // J. Pineal. Res. – 2012. – Vol. 52. – № 4. – P. 365–375.

## АРИПИПРАЗОЛ (АМДОАЛ): АТИПИЧНЫЙ НЕЙРОЛЕПТИК ПРИ ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ

*Н. Я. Оруджев, Н. С. Можаров*

**Кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии  
с курсом психиатрии, психиатрии-наркологии ФУВ ВолгГМУ**

Шизофрения является заболеванием, характеризующимся разнообразием клинических проявлений, которые могут явиться причиной трудностей, возникающих в выборе определенного антипсихотика, наиболее подходящего в терапии каждого конкретного случая. В настоящее время не существует препарата, который мог бы соответствовать потребностям всех пациентов, в результате чего на практике часто имеет место перевод с одного антипсихотика на другой. С этих позиций, каждый новый антипсихотик может предоставлять дополнительные возможности в терапии определенных клинических случаев, в условиях, когда врачи ставят целью терапии пациентов с шизофренией не только купирование симптоматики, но и восстановление должного уровня социального функционирования, что требует наряду с психосоциальными вмешательствами

длительной поддерживающей фармакологической терапии.

Современный этап лечения эндогенных психических расстройств характеризуется появлением значительного количества новых психотропных средств, предоставляющих определенные преимущества при терапии психических расстройств.

На большом клиническом материале с соблюдением принципов доказательной медицины продемонстрирована высокая эффективность атипичных антипсихотиков, как минимум сопоставимая с эффективностью традиционных нейролептиков, при меньшей выраженности экстрапирамидных побочных эффектов, отчетливом влиянии на негативную симптоматику и нейрокогнитивный дефицит.

Атипичные нейролептики представляют собой группу препаратов, гетерогенную

с точки зрения как нейромедиаторных механизмов действия, спектра основных и дополнительных психотропных эффектов, так и нежелательных явлений. Некоторые из них характеризуются селективным сочетанным воздействием на серотониновые/дофаминовые рецепторы, в то время как другие обладают более широким рецепторным профилем либо являются специфическими антагонистами дофаминовых рецепторов.

Арипипразол (амдоал) – первый антипсихотик, не являющийся полным антагонистом D2-рецепторов и обладающий свойствами парциального агониста D2 и серотониновых 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов и антагониста серотониновых 5-HT<sub>2A</sub> рецепторов. Обладая сходной с другими нейролептиками эффективностью в отношении продуктивной симптоматики (как на этапе купирующей, так и поддерживающей терапии), препарат оказывает влияние на негативные расстройства, а также на нейрокогнитивный дефицит – третью ключевую группу симптомов при шизофрении, и имеет очевидные преимущества по профилю безопасности и переносимости: невыраженность седации, минимальный уровень неврологических побочных эффектов и, что особенно важно, судя по данным исследований, практически полное отсутствие метаболических и эндокринных нарушений, что выгодно отличает арипипразол от других атипичных антипсихотиков.

Согласно данным фармакокинетических исследований, максимальная концентрация арипипразола в крови достигается через 3–5 часов после приема. Абсолютная биодоступность – 87 %; средний период полувыведения – 75 часов, что позволяет назначать препарат один раз в день. Рекомендуемый интервал доз составляет 10–30 мг/сут. и не зависит от приема пищи и времени суток (стартовая доза – 10–15 мг/сут.). Препарат метаболизируется в печени системой цитохромов P450 (CYP)3A4 и 2D6, в связи с чем требуется коррекция дозы при комбинации с рядом психотропных средств: в частности, пароксетин и флуоксетин могут увеличивать его концентрацию в плазме и снижать элиминацию, а карбамазепин,

наоборот, уменьшать концентрацию в крови и увеличивать клиренс. Значимых изменений фармакокинетических показателей при поражении печени и почек не выявлено.

Клиническая эффективность препарата как при купирующей, так и при длительной поддерживающей терапии продемонстрирована в ряде работ. В частности, J. M. Kane и соавт. обобщили результаты 4-недельных клинических испытаний (III фаза, двойное слепое исследование) арипипразола (15 или 30 мг/сут.) в сравнении с галоперидолом (10 мг/сут.) и плацебо. В исследовании участвовали 414 пациентов с острой симптоматикой в рамках шизофрении или шизоаффективного расстройства (DSM-IV). Оба активных компонента обнаруживали статистически значимое улучшение по сравнению с плацебо по шкале PANSS (общая оценка, продуктивная симптоматика), BPRS, шкале общего клинического впечатления (субшкалы «тяжесть расстройств», «улучшение состояния»), выявляемое уже на второй неделе терапии. При лечении арипипразолом негативная симптоматика также обнаруживала отчетливую положительную динамику, достигающую статистической значимости по сравнению с плацебо при назначении препарата в дозе 15 мг/сут. и остающуюся на уровне тенденции при использовании 30 мг/сут.

По данным D. E. Casey и соавт., касающиеся перехода с предшествующего поддерживающего лечения на терапию арипипразолом у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством со стабильным психическим статусом, подразумевающим в том числе отсутствие госпитализаций в период не менее 2 месяцев, арипипразол назначался в дозе 30 мг/сут.: для больных первой группы эта доза назначалась сразу при параллельной одномоментной отмене предшествующей терапии; больные второй группы также получали 30 мг/сут. уже в 1-й день терапии, но при постепенном (в течение 2 недель) снижении дозировок ранее принимаемого препарата; в третьей группе происходило постепенное (в течение 2 недель) увеличение дозы арипипразола при параллельной постепенной отмене лечения, которое пациент получал ранее. Следует отметить, что

последний, более осторожный подход считается наиболее адекватным для большинства больных, главным образом, в случаях, когда нет настоящей необходимости в быстрой смене препарата, что в определенной степени и отразилось на полученных результатах.

Количество выбывших из исследования пациентов (всего в нем участвовало 311 чел.) на протяжении 8 недель терапии было значимо ниже в 3-й группе по сравнению с первыми двумя ( $p < 0,05$ ). При этом уровень отсева вследствие ухудшения психического состояния был довольно низким, особенно в 3-й группе (2,8 %), при отсутствии статистически значимых межгрупповых различий по этому показателю.

Это указывает на безопасность данной стратегии («стабильность» обследованных больных следует признать относительной, поскольку критериями включения в исследование было отсутствие обострения симптоматики на протяжении всего 2 месяцев). Более того, при переходе на арипипразол обнаруживалась тенденция к положительной динамике по сравнению с исходным уровнем в отношении редукции как продуктивной, так и негативной симптоматики.

Более длительный период наблюдения подтвердил эти выводы. В исследовании Т. А. Rigott и соавт. больные шизофренией, не обнаруживавшие какой-либо динамики сохраняющейся продуктивной симптоматики в течение последних 3 месяцев и получавшие непрерывную терапию на протяжении периода не менее 2 лет (средний балл общей оценки по PANSS составлял 81,8), были переведены на лечение арипипразолом в дозе 15 мг/сут. (26-недельное мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование). Пациенты, получавшие плацебо, давали ухудшение симптоматики раньше по сравнению с больными на активном лечении ( $p < 0,001$ ): относительный риск обострения у пациентов, получавших арипипразол, составил 0,50 (95 % доверительный интервал = 0,35–0,71), то есть в каждый данный момент времени его вероятность была в среднем в 2 раза ниже по сравнению с группой плацебо.

В проведенном проспективном мультицентровом рандомизированном открытом исследовании (BETA), оценивались результаты краткосрочной терапии (8 недель) больных шизофренией и шизоаффективным расстройством, наблюдающихся в амбулаторной психиатрической практике в 291 учреждении США. В другом – мультицентровом, рандомизированном натуралистическом, открытом исследовании (STAR), проводилось изучение результатов 26-недельного внебольничного лечения больных шизофренией, получающих терапию в 98 медицинских центрах 12 стран Европы.

В обоих случаях пациенты, не являясь резистентными, по мнению лечащего врача, нуждались в смене нейролептика, в частности вследствие недостаточной эффективности предшествующего лечения или его плохой переносимости.

В результате арипипразол продемонстрировал эффективность отмечаемую уже в конце первой недели лечения и увеличивающуюся на всем протяжении курса. Частота возникновения и выраженность побочных эффектов при применении арипипразола не отличались от таковых, полученных в регистрационных исследованиях, где они были сопоставимы с соответствующими показателями при назначении плацебо. Нарушения сна и тревога относительно легко корректировались назначением анксиолитиков, а гастроинтестинальные нарушения (диарея, тошнота) могут быть минимизированы более медленным повышением дозы и приемом препарата после еды.

Так, важным результатом приводимых исследований следует также считать значительно более низкий уровень метаболических и эндокринных нарушений у больных, получавших арипипразол, по сравнению с пациентами на другой антипсихотической терапии. Данные особенности способствуют высокой комплаентности пациентов и с учетом отчетливого противорецидивного действия препарата позволяют рассматривать его, в том числе в качестве эффективного средства для длительного поддерживающего лечения.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Casey D. E., Carson W. H., Saha A. R., et al. // *Psychopharmacology*. – 2003. – Vol. 166. – P. 391–399.
2. EuroQoL Group // *Health Policy*. – 1990. – Vol. 16. – P. 199–208.
3. Heinrichs D. W., Hanlon T. E., Carpenter Jr. W. T. // *Schizophr. Bull.* – 1984. – Vol. 10. – P. 388–398.
4. Kane J. M., Carson W. H., Saha A. R., et al. // *J. Clin. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63, № 9. – P. 763–771.
5. Kasper S., Lerman M. N., McQuade R. D., et al. // *Int. J. Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 6. – P. 325–337.
6. Kerwin R., Millet B., Herman E., et al. // *Eur. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 22, № 7. – P. 433–443.
7. Kolotkin R. L., Crosby R. D., Kosloski K. D., et al. // *Obes. Res.* – 2001. – Vol. 9. – P. 102–111.
8. Lieberman J. A., Stroup T. S., McEvoy J. P., et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 1209–1223.
9. Mahmoud R., Engelhart L., Janagap C., et al. // *Clin. Drug Invest.* – 2004. – Vol. 25. – P. 275–286.
10. Marder S. R., McQuade R. D., Stock E., et al. // *Schizophr. Res.* – 2003. – Vol. 61. – P. 123–136.
11. Moller H.-J. // *World J. Biol. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 1. – P. 75–91.
12. Nasralah H. H., Targum S. D., Tandon R., et al. // *Psychiatr. Serv.* – 2005. – Vol. 56. – P. 273–282.
13. Pigott T. A., Carson W. H., Saha A. R., et al. // *J. Clin. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 64, № 9. – P. 1048–1056.
14. Potkin S. G., Saha A. R., Kujawa M. J., et al. // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60. – P. 391–399.
15. Tandon R., Fleischhacker W.W. // *Schizophr. Res.* – 2005. – Vol. 79. – P. 145–155.
16. Tandon R., Jibson M. D. // *Int. J. Psychiatr. Clin. Pract.* – 2005. – Vol. 9. – P. 267–275.
17. Tandon R., Devellis R. F., Han J., et al. // *Psychiatr. Res.* – 2005. – Vol. 136. – P. 211–221.
18. Tandon R., Marcus R. N., Stock E. G., et al. // *Schizophr. Res.* – 2006. – Vol. 84. – P. 77–89.
19. Weiden P. J., Aquila R., Dalheim L., et al. // *J. Clin. Psychiatry*. – 1997. – Vol. 58, (suppl. 10). – P. 63–72.

**МЕЛАТОНИНЕРГИЧЕСКИЙ АНТИДЕПРЕССАНТ АГОМЕЛАТИН  
(ВАЛЬДОКСАН) В ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ**

***Н. Я. Оруджев, О. В. Поплавская***

**Кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии  
с курсом психиатрии, психиатрии-наркологии ФУВ ВолГМУ**

Вопросы терапии депрессии стоят в ряду наиболее важных в психиатрии, учитывая большую распространенность заболевания, высокую частоту рецидивов, страдания пациентов и их родных, смертность от суицидов, а также экономический ущерб государства, связанный с данной патологией. Перечисленные факторы определяют интенсивную разработку препаратов тимоаналептического действия и высокие требования к их эффективности и безопасности [2, 4, 16].

На современном этапе развития психофармакологической терапии депрессий препаратами первого выбора чаще становятся антидепрессанты с избирательной активностью из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [10, 12, 13, 25, 34]. Однако и при назначении СИОЗС около 30 % больных на терапию не реагируют [24]. От 30 до 50 % больных не достигают интермиссии при инициальной терапии

рекуррентного депрессивного расстройства [2, 38] или имеют остаточные симптомы [27].

По мнению разных авторов [12, 13, 26], около 20–30 % больных депрессией не поддаются лечению одним антидепрессантом, и только 40–50 % пациентов, получающих тимолептики, остаются на этой терапии и чувствительны к ней через 4–6 недель лечения.

Приводятся данные о том, что до 60 % пациентов не достигают полной редукции гипотимической симптоматики на фоне курсового лечения, а у 20 % больных на фоне приема терапии депрессивные симптомы сохраняются даже спустя 2 года. Это обусловлено нарушениями медиаторного обмена в разных нейрохимических системах, соучаствующих в патогенезе аффективных расстройств – серотониновой, дофаминовой, норадреналиновой, мелатонинергической [12, 13, 37].