

Эффективность и безопасность терапии шизофрении палиперидоном ER при использовании гибко подбираемой дозы препарата. Результаты российского многоцентрового проспективного исследования

Н.Г. Незнанов, М.В. Иванов, Д.Н. Костерин
Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

Резюме. В статье представлены обобщающие материалы использования палиперидона ER в течение 6-месячного исследования в российских центрах при лечении гибкими дозами.

Ключевые слова: психофармакотерапия шизофрении, атипичные антипсихотики, Инвега, противорецидивная терапия, социализация пациентов.

Safety and efficacy of schizophrenia therapy by paliperidon ER in treatment flexible doses. Results of Russian multisites prospective study

N.G. Neznanov, M.V. Ivanov, D.N. Kosterin
St-Petersburg V.M. Bekhterev psychoneurological research institute

Summary. This article describes common data of use paliperidon ER in the treatment during 6 month in Russian multisites prospective study.

Key words: psychopharmotherapy for schizophrenia, atypical antipsychotics, Invega, antirelapse therapy, patient social function.

Выбор оптимального вида противорецидивного воздействия остается проблемной областью современной психофармакотерапии шизофрении. Обширный клинический материал неоспоримо свидетельствует, что шизофрения является хроническим расстройством психической деятельности человека. Это означает, что из совокупности условий (согласие больного на прием лекарств, соблюдение режима терапии, постгоспитальная ресоциализация и др.), соблюдение которых необходимо при проведении вторичной профилактики, несомненно, значимым условием является применение психотропных препаратов с высоким уровнем эффективности и безопасности. Вместе с тем бурное развитие клинической фармакологии, приводящее к пополнению современного арсенала психотропных препаратов, предназначенных для лечения шизофрении, имеет свою оборотную сторону. Она сводится зачастую к затруднениям, возникающим у практикующего психиатра при выборе конкретного антипсихотического препарата из большого разнообразия, представленного на лекарственном рынке. Современные руководства содержат рекомендации по преимущественному применению в терапии шизофрении второй генерации этих препаратов, получивших название атипичных антипсихотиков [1, 3, 8, 17, 33]. Обоснованность рассмотрения этих лекарственных форм в качестве препаратов первой линии продиктована установленными при их назначении высокими показателями антипсихотической активности и лучшим профилем безопасности, чем у антипсихотиков первой генерации, то есть конвенциональных (традиционных) нейролептиков [16, 19, 28, 29, 34]. Эти

результаты, обнаруженные уже после регистрации препаратов для применения в клинической практике, подтвердили полученные ранее данные плацебо-контролируемых исследований [4, 6, 17]. В этом контексте представляются небезынтересными сведения о наличии большей приверженности к терапии больных, принимающих антипсихотики второй генерации, чем первой [8].

За последние годы определенный приоритет в области разработки новых лекарственных субстанций антипсихотиков с атипичным механизмом действия был отдан созданию и клинической апробации их пролонгированных форм. Эти препараты обладают следующими преимуществами: простое дозирование — один раз в сутки, ясность в отношении дозы, ровная и устойчивая концентрация препарата в плазме крови [2, 7, 14, 18, 20, 23, 31]. Необходимость появления этих лекарственных средств в практике объясняется тремя обстоятельствами. Во-первых, установленная высокая эффективность и более благоприятный (по сравнению с традиционными нейролептиками) профиль безопасности указывают на целесообразность применения принципа преемственности в терапии: сохранение одного и того же атипичного антипсихотика на этапах купирования психотической симптоматики и противорецидивного лечения, но в форме с разными показателями фармакокинетики. Данный принцип нашел свое отражение в предлагаемых стандартах терапии шизофрении. Во-вторых, несоблюдение больными лекарственного режима продолжает оставаться трудно решаемой задачей: 40–70% больных не соблюдают или лишь частично соблюдают режим терапии антипсихотиками [11]; треть больных с

первым эпизодом отказываются от приема препаратов в течение 6 месяцев после перенесенного эпизода. В-третьих, и это во многом обусловлено вторым обстоятельством, каждый рецидив ввиду прерывания терапии отрицательно влияет на выраженность симптомов и течение шизофрении: регистрируются более тяжелые формы расстройств с необходимостью госпитального лечения [27], ухудшаются показатели персонального и социального функционирования [32]. Наконец, рецидивы приводят к удорожанию лечения более чем в четыре раза. Поэтому новые лекарственные средства должны не только обладать широкой эффективностью с быстрым контролем симптомов, устраниением аффективных нарушений, низким риском неврологических и метаболических дисфункций, но и соответствовать более широким целям лечения, включая предоставление возможности пациентам вернуться на прежний уровень деятельности [15, 19]. Поэтому появление антипсихотических препаратов длительного высвобождения, особенностями которых являются минимальные колебания концентрации лекарственного вещества в крови и возможность начинать антипсихотическую терапию сразу с эффективной дозы без высокого риска развития нежелательных явлений, является, несомненно, перспективным направлением в развитии фармакотерапии шизофрении.

Лекарственная форма Палиперидон ER (производитель — компания Янссен-Силаг) относится к атипичным антипсихотикам длительного высвобождения и зарегистрирована в Российской Федерации для лечения шизофрении. Этот препарат разработан с использованием инновационной технологии OROS® (система пероральной доставки с осмотически управляемым механизмом высвобождения), благодаря которой его концентрация в плазме в течение 24 часов при однократном приеме подвергается минимальным колебаниям. Благодаря такой фармакокинетике, начинать лечение можно сразу с эффективной дозы, не опасаясь развития таких побочных эффектов, как ортостатическая гипотония. В рандомизированных контролируемых клинических исследованиях препарата 2-й и 3-й фаз [7, 14, 18, 20] была определена его эффективность, выделены показатели безопасности и профиль переносимости при назначении больным шизофренией. Ряд отечественных и зарубежных публикаций последнего времени отразили первоначальный опыт применения этого препарата в психиатрической практике с приведением данных, которые подтверждают его терапевтическую эффективность при купировании обострений шизофрении [22, 25, 29, 30].

Исследований эффективности палиперидона для вторичной профилактики шизофрении к настоящему времени проведено меньше, но начальные данные указывают на перспективность его использования с этой целью. В частности, по данным М. Крамер и соавт. [18], рецидивы с психотической симптоматикой за период 14-недельного исследования были отмечены в группе плацебо у 52% больных, а в группе получавших палиперидон — только у 22% ($p < 0,001$). Следует также отметить первоначальные данные, полученные в краткосрочных (6-недельных) исследованиях, о положительном

влиянии палиперидона ER на персональное и социальное функционирование больных шизофренией. В настоящее время проводятся длительные клинические исследования по дальнейшему изучению влияния палиперидона ER на эти аспекты качества жизни больных шизофренией [18].

К числу недостатков большинства проведенных клинических исследований палиперидона ER [7, 9, 14, 20] следует отнести использование фиксированных доз препарата, что может быть существенным препятствием для применения полученных данных в практической работе. Установленные в этих исследованиях и рекомендованные фиксированные дозы могут не соответствовать изменениям в динамике психопатологического процесса, а также отразиться на частоте развития нежелательных явлений, которые, как известно, могут быть фактором риска преждевременной отмены лечения.

Целью настоящего исследования являлась оценка переносимости, безопасности и эффективности лечения палиперидоном ER в режиме гибкого дозирования у взрослых пациентов, проживающих на территории Российской Федерации, страдающих шизофренией в стадии ремиссии, на протяжении 6 месяцев лечения, при отсутствии эффекта от предшествующей терапии другими пероральными антипсихотиками.

Материалы и методы

В исследование были отобраны 112 амбулаторных и стационарных больных: 60 женщин (63,6%) и 52 мужчины (46,4%) в возрасте от 22 до 46 лет ($34,3 \pm 12,1$ года). Во всех случаях был установлен диагноз шизофрении по критериям DSM-IV, преимущественно параноидной формы, с длительностью заболевания в диапазоне от 1 года до 18 лет ($9,7 \pm 8,4$ года) с момента появления первых психотических симптомов. Обязательным условием для включения в исследование являлось отсутствие обострения, то есть были отобраны больные, у которых на фоне стабильной терапии изменение суммарного количества баллов по шкале CGI-S не превышало 1 балла за последние 4 недели. Согласно основному критерию включения, были отобраны случаи шизофрении, в которых проводимая антипсихотическая терапия до момента включения в исследование, по мнению исследователя, рассматривалась как недостаточно успешная по одной или нескольким из следующих причин: отсутствие стабильного эффекта, плохая переносимость проводимой терапии, несоблюдение больным режима лечения и/или другие причины, требовавшие смены антипсихотика. Все пациенты были физически здоровы, способны самостоятельно принимать назначенные препараты и заполнять опросники на протяжении всего исследования. Критерии исключения: лечение клозапином или инъекционными антипсихотиками длительного действия в течение 3 месяцев до включения в исследование; наличие серьезной соматической патологии, поздней дискинезии, злокачественного нейрорлептического синдрома в анамнезе; высокий риск развития нежелательных явлений (НЯ), суицидных тенденций; наличие зависимости от алкоголя/наркотиков в течение последних 6 месяцев по

критериям DSM-IV; гиперчувствительность к палиперидону ER или рисперидону. Не включались в исследование беременные или кормящие грудью женщины. Пациентов просили воздерживаться от употребления алкоголя и наркотиков в течение всего исследования.

Дизайн исследования

Исследование было открытым, многоцентровым, длительностью 6 месяцев. Переход с предшествующей антипсихотической терапии на прием палиперидона ER осуществлялся путем прямой смены препарата или перекрестного снижения/повышения их доз на протяжении не более 4 недель. Исследование включало две фазы: первая предусматривала возможность индивидуального подбора для больного необходимой дозы исследуемого препарата (13 недель), вторая — фиксацию дозы, полученной в первой фазе, на протяжении остального периода. Рекомендуемая доза палиперидона ER составляла 6 мг/сут, однако в ходе первой фазы она могла изменяться в диапазоне от 3 до 12 мг/сут, что позволяло подбирать дозу индивидуально для каждого больного. По усмотрению исследователя, применение холинолитиков (бензтропин-месилат или бипериден в дозе до 4 мг/сут) разрешалось в течение 4 недель после включения в исследование, после чего они должны были постепенно отменяться. Независимым комитетом проводился постоянный мониторинг безопасности, оценивалась эффективность при промежуточном анализе (при окончании первой фазы) и формулировались рекомендации спонсору относительно изменений, прекращения или продолжения исследования.

Оценка эффективности проводилась с учетом главной причины перехода на прием палиперидона ER, а именно недостаточной эффективности предыдущей терапии. Основным показателем эффекта терапии палиперидоном ER у этих больных считалось уменьшение общего количества баллов по шкале PANSS [5] не менее чем на 20% и сохранение терапевтического эффекта, оценивавшееся по изменению суммарной оценки по шкале PANSS не более чем на 5 баллов по сравнению с исходной. Дополнительные оценки эффективности: шкала

факторов Мардера (Marder, 2000), шкала оценки тяжести заболевания CGI-S [13], шкала личной и социальной активности (PSP) [21].

Безопасность анализировали, оценивая нежелательные явления, обусловленные лечением (с использованием терминологии нежелательных явлений ВОЗ), основные физиологические показатели, массу тела, а также данные общего осмотра и оценку экстрапирамидной симптоматики по шкале ESRS.

В статистический анализ исходных демографических и клинических характеристик были включены все больные, получившие хотя бы одну дозу палиперидона ER (популяция ITT) с выделением в ней показателей эффективности и безопасности. Минимальным клинически значимым изменением считалось изменение общего количества баллов по вопроснику PANSS на 5 баллов по сравнению с исходным, которое оценивалось с помощью одностороннего критерия Шуирмана ($\alpha = 0,025$). Изменения внутри группы по отношению к исходным показателям оценивали с помощью двустороннего критерия Уилкоксона ($\alpha = 0,05$).

Полученные результаты

Полностью завершили исследование 76,8% пациентов (86 человек). Основной причиной досрочного прекращения терапии палиперидоном ER стал отзыв согласия на участие в исследовании — в 78,7% случаев (8 человек). Недостаточная эффективность терапии палиперидоном ER была установлена лишь в 8,9% случаев, ведущими причинами ее явились: отсутствие приверженности к лечению (0,9%), уход из-под наблюдения (2,7%) и другие причины (0,4%).

Во время вводной фазы с гибкой схемой дозирования модальная суточная доза (то есть применяемая наиболее часто) равнялась 9 мг/сут. Увеличение дозы до максимальной (12 мг/сут) потребовалось 71,4% пациентов, а в 25% случаев требовалось снижение дозы до 6 мг/сут. Суммарная продолжительность приема палиперидона ER составила $158,1 \pm 48,1$ дня.

Лечение палиперидоном ER привело к статистически значимому ($p < 0,001$) снижению показателей по шкале PANSS, а также по всем оценкам

Таблица 1. Средние баллы PANSS в начале и при окончании исследования

Балл PANSS \pm CO	Начало	Окончание	P
Общий балл	86,8 \pm 18,2	69,4 \pm 18,6	< 0,0001
Подшкала			
Позитивная	18,5 \pm 5,9	13,9 \pm 5,2	< 0,0001
Негативная	24,5 \pm 6,8	20,3 \pm 5,5	< 0,0001
Общая психопатология	43,9 \pm 10,4	35,3 \pm 9,9	< 0,0001
Факторы Мардера			
Позитивные	23,4 \pm 6,9	18,3 \pm 6,3	< 0,0001
Негативные	22,8 \pm 6,3	18,6 \pm 6,3	< 0,0001
Дезорганизация мышления	21,4 \pm 4,4	18,0 \pm 4,6	< 0,0001
Неконтролируемая враждебность/возбуждение	8,6 \pm 3,3	6,9 \pm 2,8	< 0,0001
Тревога/депрессия	10,7 \pm 3,6	7,7 \pm 3,3	< 0,0001

факторного анализа по Мардеру (позитивные симптомы, негативные симптомы, депрессия/тревога, враждебность/возбуждение и дезорганизация мышления) (табл. 1).

Основной оценкой эффективности являлось улучшение исходного балла по основной шкале PANSS $\geq 20\%$ к моменту окончания исследования у пациентов, сменивших препарат в связи с недостатком эффективности предыдущей терапии пероральными антипсихотиками. Улучшение по этому показателю наблюдалось начиная с 4-й недели терапии и к окончанию исследования было зарегистрировано у 64,9% пациентов (рис. 1).

Лечение палиперидоном ER привело к статистически значимому улучшению других показателей, таких как социальное функционирование

или качество жизни. Следует заметить, что показатель социального функционирования по шкале PSP ≤ 30 баллов к окончанию исследования был отмечен лишь у 2% пациентов, что сопровождалось расширением доли умеренных затруднений (PSP 71–100) с 7% до 30% (рис. 3) и улучшением качества жизни.

Число баллов по шкале CGI-S на момент включения в исследование указывало на то, что состояние пациентов соответствовало очень тяжелой степени в 5,4%, тяжелой степени — в 15,3%, средней тяжести — в 62,2% и легкой степени — в 16,2% случаев, а на момент окончания исследования 1,8% пациентов достигли уровня нормы по шкале CGI-S, у 3,6% пациентов выявлялся уровень погра-

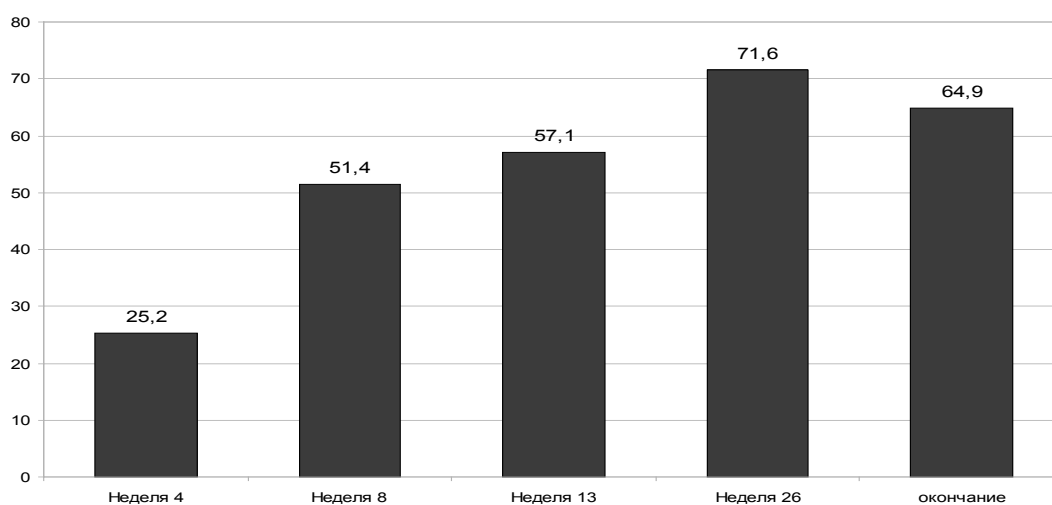


Рис. 1. Количество пациентов с улучшением общего балла по шкале PANSS $\geq 20\%$

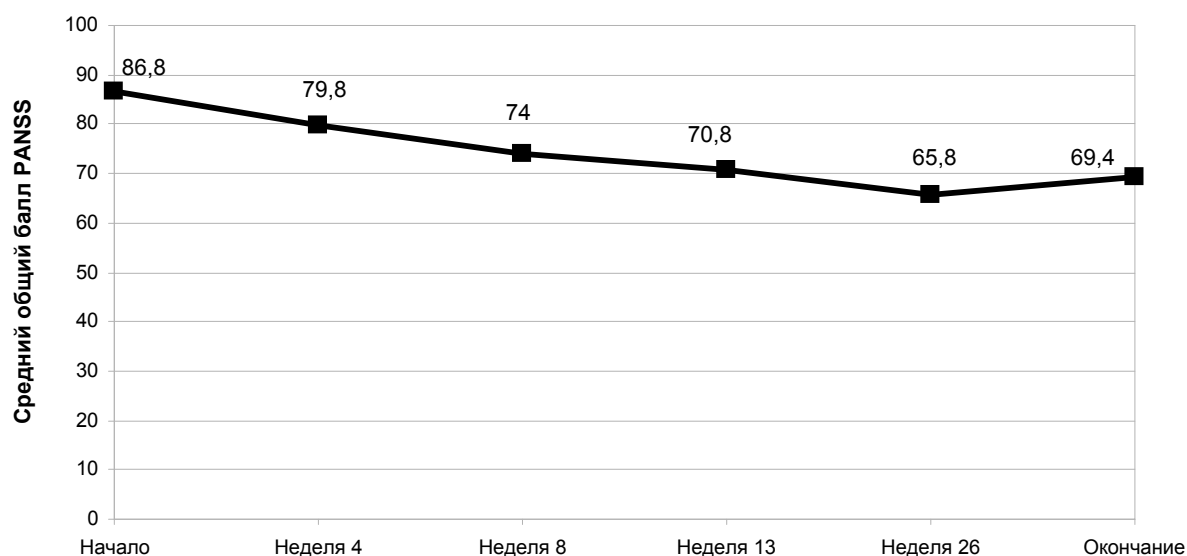


Рис. 2. Средний общий балл PANSS

ничных расстройств, уровень расстройств легкой степени выявлялся у 48,6% пациентов, что сопровождалось снижением доли расстройств средней и тяжелой степени до 35,1% и 7,2% соответственно. Таким образом, процент пациентов с небольшим нарушением функции (CGI-S) увеличился с исходных 16,2% до 48,6% (рис. 4).

Нежелательные явления во время исследования были зафиксированы у 54,5% пациентов и в большинстве случаев (43,8%) не были связаны с приемом палиперидона ER. Серьезные нежела-

тельные явления были зарегистрированы лишь в 1,8% случаев и наиболее часто касались обострения шизофрении. Самые частые связанные с лечением нежелательные явления ($\geq 10\%$ пациентов) включали акатизию (10,7%), диссомнические нарушения — сонливость (8,9%) и бессонницу (7,1%), экстрапирамидные расстройства (5,4%) и депрессию (3,6%). Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев (73,8%) каких-либо действий для коррекции нежелательных явлений не требовалось, временная приостановка приема

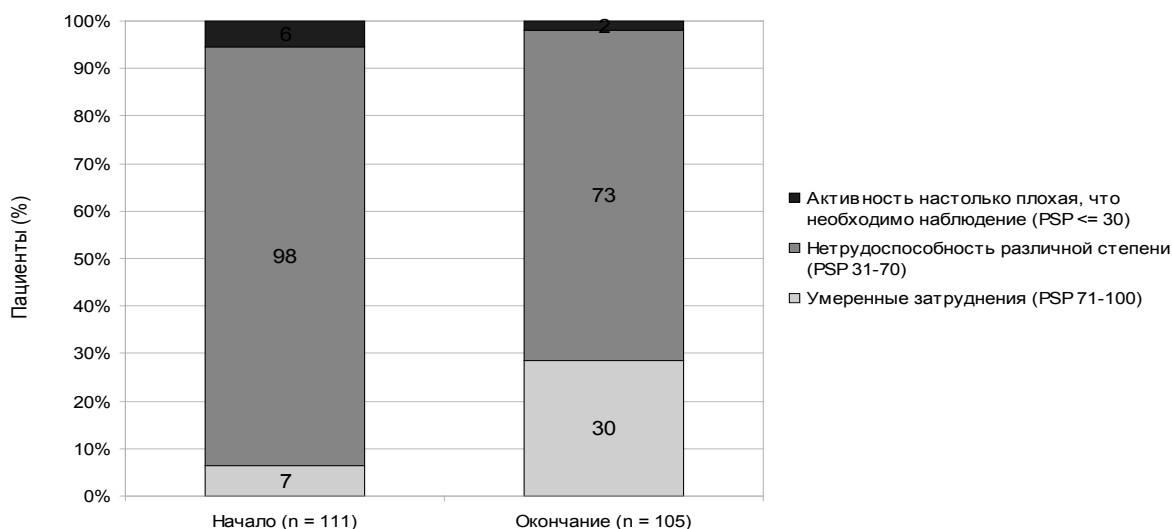


Рис. 3. Категории PSP в начале и при окончании исследования

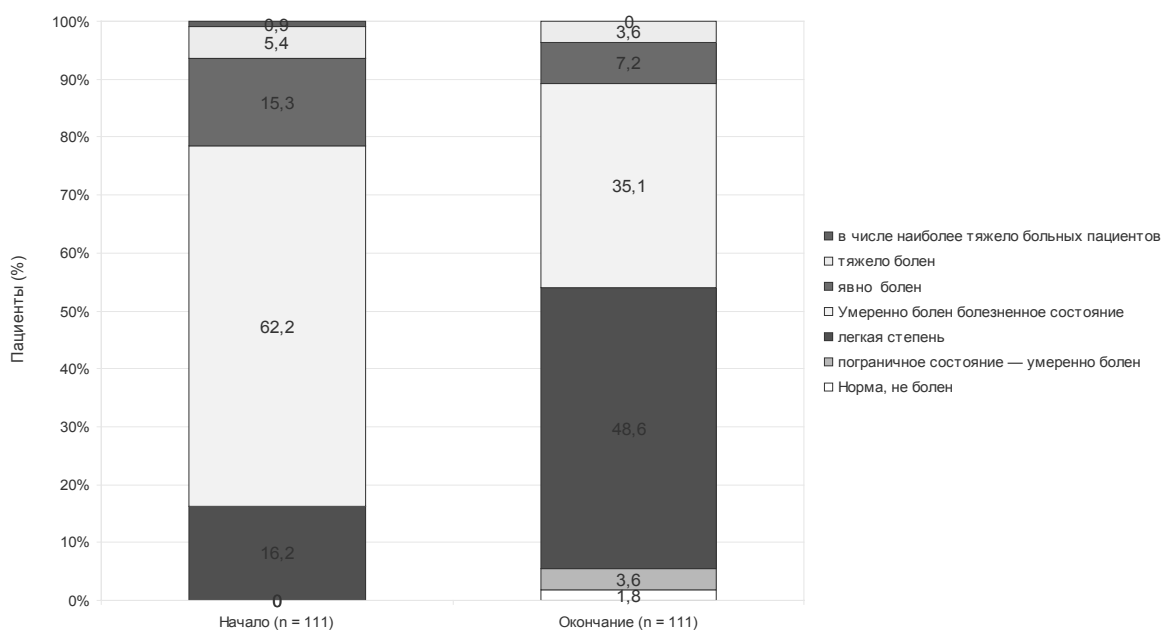


Рис. 4. Категории CGI-S в начале и при окончании исследования

Таблица 2. Связанные с лечением нежелательные явления	
Связанные с лечением НЯ (по количеству субъектов)	n (%)
Любые НЯ*	61 (54,5)
НЯ, связанные с приемом палиперидона ER	49 (43,8)
Серьезные НЯ, связанные с лечением**	2 (1,8)
Связанные с лечением НЯ у более 5% пациентов	
Акатизия	12 (10,7)
Сонливость	10 (8,9)
Бессонница	7 (6,3)
Беспокойство	8 (7,1)
Экстрапирамидные расстройства	6 (5,4)
Депрессия	4 (3,6)
Действия, предпринятые по поводу связанных с лечением НЯ***	
не предпринято каких-либо действий	96 (73,8)
коррекция дозы	28 (21,5)
временная приостановка приема препарата	3 (2,3)
долговременное прекращение приема препарата	3 (2,3)
* Большинство связанных с лечением НЯ были легкой (45,4%) и умеренной (50,85%) тяжести	
** Наиболее часто: шизофрения (1,8%)	
*** По количеству связанных с лечением НЯ (130), а не по количеству пациентов	

препарата и долговременное прекращение приема препарата потребовались лишь в 2,3% случаев, коррекция дозы производилась в 21,5% случаев.

Средний общий балл по шкале ESRS на момент включения в исследование насчитывал 1,1, а к концу исследования прогрессивно снижался до 0,8 (табл. 2).

Масса тела измерялась при скрининге, на 13-й, 26-й неделе и в конце исследования. По данным анализа безопасности, увеличение массы тела происходило с момента включения в исследования до 26-й недели терапии в среднем на 3,15 кг, а затем подвергалось обратной редукции, и к концу исследования прибавка составляла в среднем 1,46 кг.

Обсуждение

Важной особенностью данного исследования являлась гибкая схема дозирования палиперидона ER. Хотя такая схема не противоречит клинической практике, дизайн исследования часто обуславливает увеличение дозы у большинства пациентов и лишь в редких случаях снижение, что наблюдалось в данном исследовании. Известно, что большинство исследователей неохотно снижают дозу, когда достигается эффект в отсутствие нежелательных явлений. По этой причине исследования с гибкой схемой лечения чаще всего малоинформативны в отношении дозы. Полученные в

данном исследовании данные подтверждают, что доза 6 мг/сут палиперидона ER является эффективной и может использоваться при поддерживающей терапии пациентов с шизофренией.

Окончательный анализ дополнительно продемонстрировал, что лечение палиперидоном ER снижало выраженность симптомов, а также обеспечивало стабильность симптомов, функционирования больных и качества их жизни.

Лечение палиперидоном ER в режиме гибкого дозирования в течение 6 месяцев было безопасно, хорошо переносилось и имело значительный терапевтический эффект у пациентов, переведенных на палиперидон из-за отсутствия эффекта от лечения предыдущим антипсихотиком, что согласуется с результатами недавних рандомизированных контролируемых исследований.

Результаты данного клинического исследования подтверждают эффективность и хорошую переносимость палиперидона ER, ранее уже продемонстрированные у больных шизофренией, а также свидетельствуют о том, что палиперидон ER статистически значимо удлиняет время до рецидива у стабильных пациентов. Кроме того, профиль безопасности в этом долгосрочном исследовании, свидетельствующий о хорошей переносимости палиперидона ER, согласуется с результатами краткосрочных исследований, проведенных ранее.

Литература

1. Alphs L., Lee H. Comparison of withdrawal of typical and atypical antipsychotic drugs: a case study. *J Clin Psych* 1991. Vol. 52. P. 346-348.
2. AstraZeneca Pharmaceuticals. Seroquel (quetiapine fumarate) tablets prescribing information. Wilmington, DE. Vol. 2005.
3. Borison R. Changing antipsychotic medication // *Clinical therapeutics*. 1996. Vol. 18(4). Tohen M., Sanger T., Tollefson G.D., McElroy S.L. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizoaffective bipolar patients // *New Research Program and Abstracts of the 150th Annual Meeting of the*

- American Psychiatric Association. San Diego. C A. May 17. 1997.
4. Bridder R, Umbricht D. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *Swiss Med Wkly*. 2003. Vol. 133. P. 63–76.
 5. Cheer S.M, Wagstaff A.J. Quetiapine. A review of its use in the management of schizophrenia // *CNS Drugs*. 2004. Vol. 18. P. 173–199.
 6. Conley R.R., Tamminga C.A., Kelly D.L. et al. Treatment-resistant schizophrenic patients respond to clozapine after olanzapine non-response // *Biological Psychiatry*. 1999. Vol. 46. P. 73–77.
 7. Davidson M. et al. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended release tablets (paliperidone ER): Results of a 6week, randomized, placebocontrolled study // *Schizophrenia Research*. 2007. Vol. 93. P. 117–130.
 8. Dolder C.R. et al. Antipsychotic medication adherence: is there a difference between typical and atypical agents? // *Am. J. Psychiat*. 2002. Vol. 159 (1). P. 103–108.
 9. Emsley R. et al. Efficacy and safety of oral paliperidone extended release tablets in the treatment of acute schizophrenia: pooled data from 352week open label studies // *International Clinical Psychopharmacology*. 2008. Vol. 23 (6). P. 343–356.
 10. Geddes J., Freemantle N., Harrison P. et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis // *BMJ*. 2000. Vol. 321. P. 1371–1376.
 11. Gilmer T.P. et al. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia // *Am. J. Psychiat*. 2004. Vol. 161 (4). P. 692–699.
 12. Goodman R., Ford T., Corbin T., Meltzer H. Using the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) multi-informant algorithm to screen looked-after children for psychiatric disorders // *European Child Adolescent Psychiatry*. 2004. Vol. 13, Suppl. 2. P. II25–II31.
 13. Guy W. *Clinical Global Impressions (CGI) Scale*. Modified From: Rush J. et al. *Psychiatric Measures*, APA, Washington DC, 2000.
 14. Kane J. et al. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebocontrolled trial // *Schizophrenia Research*. 2007. Vol. 90 (13). P. 147–161.
 15. Karow A. Subjective well-being and quality of life under atypical antipsychotic treatment // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2002. Vol. 162, № 1. P. 3–10.
 16. Kasper S., Muller-Spahn F. Review of quetiapine and its clinical applications in schizophrenia // *Expert Opin Pharmacother*. 2000. Vol.1 (4). P. 783–801. (Review).
 17. Kasper S. et al. Эффективность и безопасность арипипразола в сравнении с галоперидолом в ходе долгосрочной поддерживающей терапии после обострения шизофрении // *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2003. Vol. 6. P. 325–337.
 18. Kramer M. et al. Paliperidone Extended-Release Tablets for Prevention of Symptom Recurrence in Patients with Schizophrenia. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study // *J. Clin. Psychopharmacol*. 2007. Vol. 27. P. 6–14 (RCT).
 19. Lieberman J.A. Atypical antipsychotic drugs as a first-line treatment of schizophrenia: a rationale and hypothesis // *J. Clin. Psychiatry*. 1996. Vol. 57 (Suppl. 11). P. 68–71.
 20. Marder S. et al. Efficacy and safety of paliperidone ER tablets: A 6-week, randomised, placebo-controlled trial // *Biol. Psychiatry* [doi:10.1016/j.biopsych.2007.01.017].
 21. Morosini P.L. et al. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routing social functioning // *Acta Psychiatr. Scand*. 2000. Vol. 101. P. 323–329.
 22. Nussbaum A.M., Stroup TSCOTT Paliperidone for the treatment of adults with schizophrenia // *Cochrane Database of Sustematic Review*. 2008. Issue 2. Art. No: CD006369. D 01: 10.1002/14651858. CD006369.pub2.
 23. Questions and answers on Seroquel XR and associated names (50, 150, 200, 300 and 400 mg prolonged-release tablets containing quetiapine). European Medicines Agency, 2010. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.
 24. Richard T. Owen Extended-Release Paliperidone: efficacy, safety and tolerability profile of a new atypical antipsychotic // *Drugs of Today*. 2007. Vol. 43 (4). P. 249–258
 25. Schreiner A. et al. Flexible Doses of Paliperidone ER in Nonacute Patients With Schizophrenia Switched Due to Lack of Tolerability With Their Previous Oral Antipsychotic // Poster presented at the World Congress of Biological Psychiatry, June 28–July 2, 2009, Paris, France.
 26. Kay S., Fiszbein A., Opler L. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia // *Schizophr. Bull*. 1987. Vol. 13. С. 262–276.
 27. Weiden P.J., Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia // *Schizophr. Bull*. 1995. Vol. 21 (3). P. 419–429.
 28. Вовин Р.Я. Клинические эффекты при психофармакологическом лечении // *Фармакотерапевтические основы реабилитации психически больных / под ред. Р. Я. Вовина и Г.Е. Кюне. М.: Медицина, 1989. С. 10–35.*
 29. Иванов М.В., Костерин Д.Н., Лукманова К.А. Перспективы применения новой генерации атипичных антипсихотиков для поддерживающей терапии у больных шизофренией (на примере Палиперидона в таблетках длительного высвобождения) // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2009. № 4. С. 13–17.
 30. Кожекин И.Г., Онегина Е.Ю. Применение палиперидона (Инвеги) при лечении пациентов с различными формами шизофрении // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2010. № 2. С. 23–25.
 31. Медведев В.Э. Перевод пациентов, страдающих шизофренией, с антипсихотиков на Кветиапина фумарат замедленного высвобождения, применяемый один раз в сутки (реферат) // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2010. № 4. С. 58–63.
 32. Незнанов Н.Г., Вид В.Д. Проблема комплаенса в клинической психиатрии. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2004. Т. 6, № 4. С. 159–162.

Сведения об авторах

Незнанов Николай Григорьевич — д. м. н., профессор, директор Санкт-Петербургского НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: spbinstb@bekhterev.ru

Иванов Михаил Владимирович — д. м. н., профессор, руководитель отделения биологической терапии психически больных НИПНИ им. Бехтерева. E-mail: mikhailivanov@bekhterev.ru

Костерин Дмитрий Николаевич — к. м. н., научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных НИПНИ им. Бехтерева. E-mail: dmitrykosterin@bk.ru
