

Сертиндол в реальной клинической практике после неудачного курса терапии атипичным антипсихотикам (результаты российской наблюдательной шестимесячной программы)

Н.Г. Незнанов, Г.Э. Мазо

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

Резюме. Цель исследования — изучение причин замены при терапии шизофрении инициального антипсихотика на сертиндола оценка его эффективности и переносимости в течение 6 месяцев терапии. Обследовано 1252 пациента, у которых врачи сочли необходимым замену антипсихотика (оланзапина, рисперидона, кветиапина или арипипразола). Эффективность сертиндола оценивалась на основании следующих шкал — CGI-S, CGI-I, GAF. Была оценена удовлетворенность пациентов терапией. В большинстве случаев основанием для принятия решения о замене терапии служили недостаточная эффективность (59,8%) и плохая переносимость (42,2%). В 18,1% случаев решение врача было связано с низким комплаенсом. Получены результаты, свидетельствующие о высокой эффективности и хорошей переносимости сертиндола. Обсуждены вопросы, касающиеся факторов, влияющих на удовлетворенность пациентов терапией.

Ключевые слова: шизофрения, антипсихотики, сертиндол.

Sertindole in real clinical practice after unsuccessful course of treatment atypical antipsychotic (the results of the Russian observational 6-month program)

N.G. Neznanov, G.A. Mazo

Summary. The aim of the research — the study of causes switch to sertindole after one failure at initial antipsychotic treatment of schizophrenia. Also aim was estimate sertindole's efficacy and tolerability within 6 months of therapy. There were examined 1,252 patients whose doctors found it necessary to replace antipsychotics (olanzapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole). The effectiveness of sertindole was estimated on the following scale — CGI-S, CGI-I, GAF. Patient satisfaction of the therapy was assessed. In most cases the reason for the decision to change therapy were lack of efficacy (59.8%) and intolerance (42.2%). In 18.1% of cases, the doctor's decision was due to the low compliance. The results showed high efficacy and good tolerability of sertindole. The questions concerning the factors influencing patient satisfaction with therapy were discussed.

Сегодня в проблеме выбора терапии пациентов, страдающих шизофренией, имеется большое количество спорных вопросов и противоречивых точек зрения. Как следствие этого — отсутствие общепринятого определения терапевтически резистентной шизофрении, на основании которого могли бы строиться приемлемые для клинической практики алгоритмы ведения пациентов. Впервые попытки концептуализировать понятие «терапевтически резистентная шизофрения» было предпринято в 1988 году (Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H., 1988), и в качестве базового критерия был определен уровень остаточной продуктивной симптоматики. С тех пор подходы к выделению пациентов, которых рассматривали в качестве терапевтически резистентных, неоднократно менялись. Это связано с тем, что выраженность продуктивных нарушений — только один из многочисленных аспектов шизофренической симптоматики. В некоторых случаях картина заболевания в большей степени характеризуется негативным симптомокомплексом или присутствием симптомов аффективного кру-

га, которые определяют качество жизни и уровень социального функционирования пациентов. Кроме того, используемые для выделения терапевтической резистентности при шизофрении шкалы (PANSS, BPRS) могут быть информативны только в случае проведения проспективных исследований и крайне редко применяются в реальной клинической практике. Необходимо отметить и то, что эти шкалы не отражают такого важного фактора как социальное функционирование, который можно рассматривать как интегральный показатель возможности адаптации пациента. Именно поэтому современные подходы к дефиниции терапевтической резистентности при шизофрении все чаще предлагают использовать возможно менее тонкие, но более интегрально отражающие состояние пациентов инструменты — такие как CGI и GAF (Suzuki T. et al., 2012).

На начальных этапах определения понятия терапевтической резистентности при шизофрении было предложено рассматривать ответ на три курса антипсихотической терапии (Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H., 1988). Необ-

ходимо отметить, что при разработке критериев терапевтической резистентности одной из преследуемых задач всегда была попытка определить место клозапина в качестве противорезистентного препарата в лечении шизофрении. И уже более поздние подходы, предложенные теми же авторами, были модернизированы и предполагали, что после двух курсов неудачного применения антипсихотиков пациенты могут быть расценены как терапевтически резистентные (Kane J., Marder S.R., 1993; Kinon J., Kane J., Johns C. et al., 1993), что оправдывало применение клозапина. Безусловно, эволюция понятия терапевтически резистентная шизофрения тесно связано с развитием психофармакологии. Внедрение в широкую клиническую практику второй генерации антипсихотиков (ВГА) не могло не повлиять на подходы к определению. В настоящее время наиболее принятым считается рассмотрение вопроса о терапевтической резистентности в случаях отсутствия значимого клинического улучшения при использовании в течение 6 – 8 недель рекомендуемых доз двух антипсихотиков. Причем, обязательное условие – хотя бы одним из применяемых антипсихотиков должен быть препарат из ВГА (National Institute for Clinical Excellence, 2002). При этом вопрос, на какие ориентиры необходимо опираться при замене антипсихотика, остается открытым. Задача усложняется и тем обстоятельством, что современные исследования, опирающиеся на принципы доказательной медицины, показывают, что все имеющиеся антипсихотики, за исключением клозапина, имеют сравнимую эффективность при лечении шизофрении (Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al., 2005; Kahn R.S., Fleischhacker W.W., Boter H., 2008; Leucht S., Corves C., Arbter D. et al., 2009). Вместе с тем, при сравнении антипсихотиков весьма четко контурируются различия в побочных эффектах, которые в значительной степени определяют результативность терапии, влияя на приверженность к лечению и удовлетворенность пациента терапевтическим процессом. Поэтому понятно предложение при выборе препарата ориентироваться на вероятность развития тех или иных побочных эффектов (Moore T.A., Buchanan R.W., Buckley P.F. et al., 2007).

Вопрос замены антипсихотика – ключевой момент перед регистрацией терапевтически резистентной шизофрении. Именно поэтому интерес представляет выделение четких критериев, на которые могли бы ориентироваться практические врачи. В связи с этим было проведено исследование, целью которого являлось – изучение причин замены при терапии шизофрении инициального антипсихотика на сертиндол и оценка его эффективности и переносимости в течение 6 месяцев терапии.

Методы исследования

Была проведена открытая, проспективная, нерандомизированная, многоцентровая наблюдательная программа, изучавшая эффективность и переносимость применения сертиндола у пациен-

тов, соответствующих диагностическим критериям МКБ-10 для заболеваний шизофренического спектра. Исследование проводилось в стационарах и поликлиниках различных городов Российской Федерации при участии психиатров. В исследование были включены пациенты, у которых отмечалась недостаточная эффективность и/или непереносимость при применении атипичных антипсихотиков (оланзапина, рисперидона, кветиапина или арипипразола). Для исследования была разработана Индивидуальная регистрационная карта пациента, которая включала данные о предшествующей терапии (психотропные и соматотропные препараты), сопутствующей терапии, причины перевода на терапию сертиндолом титрацию дозы в ходе наблюдения, оценку витальных показателей и ЭКГ, наличие и степень выраженности нежелательных явлений на фоне терапии.

Перевод с предшествующей терапии атипичными антипсихотиками на препарат сертиндол проводился по решению лечащего врача. Сертиндол назначался в терапевтических дозах от 12 до 24 мг/сут в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата, титрация дозы в ходе наблюдения проводилась исследователем. Средняя доза сертиндола к окончанию периода наблюдения составила $14,2 \pm 3,6$ мг/сут.

Эффективность проводимой терапии сертиндолом оценивалась в динамике с использованием следующих психометрических методик:

- шкала общего клинического впечатления о тяжести нарушений (CGI-S, CGI-I);
- шкала глобальной оценки функционирования (GAF).

Кроме этого проводилась оценка субъективного отношения пациента к предшествующему лечению атипичным антипсихотиком и к терапии сертиндолом в динамике. С этой целью была предложена для использования метрическая шкала, дающая возможность оценивать отношение пациента к терапии с градацией от 1 до 6 баллов (1 – крайне позитивное; 2 – позитивное; 3 – нейтральное; 4 – негативное; 5 – крайне негативное).

Длительность наблюдения составила 6 месяцев, в течение которых было проведено 5 визитов: визит 1 – исходный (включение в программу), визит 2 – через 1 месяц и визит 3 – через 2 месяца, визит 4 – через 3 месяца, визит 5 (заключительный) – через 6 месяцев после начала терапии сертиндолом.

Обработка результатов анализа производилась с помощью программы «Статистика 6.1» Использовались методы дескриптивной статистики. Отсутствующие данные для первичных целей замещались ближайшими доступными для каждого субъекта данными (Last Observation Carried Forward). Анализ чувствительности проводился с помощью дополнительного исследования с удалением записей с отсутствующими данными. Результаты обоих анализов совпали, что подтвердило валидность основного анализа. Для всех по-

казателей указывалось среднее значение и стандартное отклонение. Для анализа достоверности изменений применялся парный Т-тест.

Материал исследования

В исследование было включено 1252 пациента (мужчин – 751, женщин – 501). Средний возраст пациентов, прошедших исследование составил $35,5 \pm 11,7$ лет, причем, 70 % составили лица молодого и среднего возраста (от 20 до 45 лет).

На рисунках 1 и 2 представлены данные о течении заболевания в изучаемой группе пациентов.

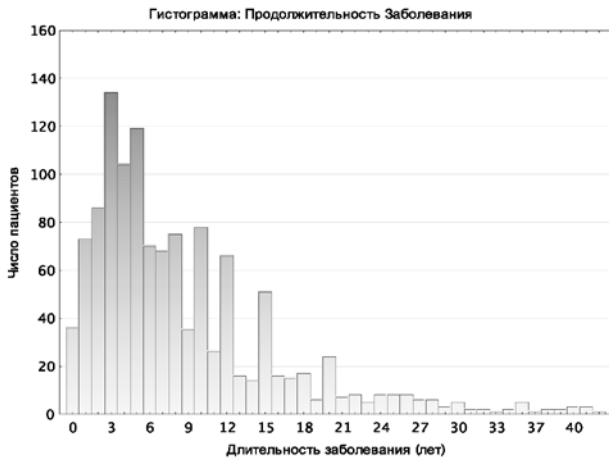


Рис. 1

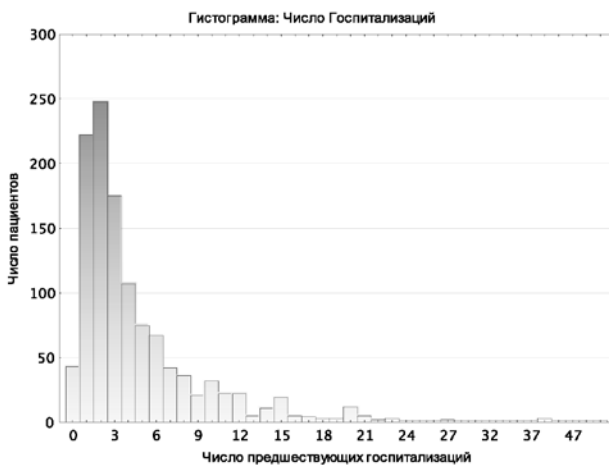


Рис. 2

Приведенные данные свидетельствуют, что 70 % пациентов, включенных в исследование, имели продолжительность заболевания от 1 до 10 лет (в среднем $8,5 \pm 7,4$ лет) и число предшествующих госпитализаций от 1 до 5 (в среднем – $5,0 \pm 6,3$).

Результаты исследования

Решение о переводе пациента на сертиндол принимал врач на основании оценки клинических преобразований, происходящих в ходе предшествующего лечения. В большинстве случаев основанием для принятия такого решения служили недостаточная эффективность (59,8%) и плохая переносимость (42,2%). В 18,1% случаев решение врача было связано с низким комплаенсом.

Анализ предшествующей терапии (Табл. 1) показал, что наиболее часто в изучаемой выборке врачи принимали решение о переводе на сертиндол после неудачного курса применения рисперидона (640 пациентов, 51 % случаев).

Причем, обращает на себя внимание, что дозы, предшествующие сертиндолу антипсихотиков, имели широкий диапазон. И если средние показатели доз соответствовали рекомендуемым, то минимально и максимально применяемые дозы большинства антипсихотиков находились на уровне как субтерапевтических значений, так и существенно (в случаях применения рисперидона в 2 раза, оланзапина – в 2,5 раз) превышали дозы, рекомендуемые к применению для терапии пациентов, страдающих шизофренией. Возможно, это объясняет присутствие широкого спектра сопутствующей терапии. Применение низких доз антипсихотиков диктовало необходимость для усиления антипсихотического эффекта назначения галоперидола в 6,3% случаев, а при применении излишне высоких доз требовалась коррекция экстрапирамидных побочных эффектов у 13,6% пациентов, что не типично для использования антипсихотиков второй генерации в общепринятом диапазоне доз.

Проведен анализ связи причины замены каждого из четырех антипсихотиков. Наиболее часто как причину необходимости отмены инициального антипсихотика вследствие недостаточной эффективности врачи выделяли при использовании арипипразола (71,6% случаев) и кветиапина (67,2% случаев). При этом проблемы с переноси-

Таблица 1. Атипичные антипсихотики, применяемые до перевода на сертиндол

	Число пациентов	%	Доза, мг (среднее ± стандартное отклонение)	Минимальная доза	Максимальная доза
Оланзапин	245	19,6 %	$14,0 \pm 6,3$	1	50
Рisperидон	640	51,1 %	$5,8 \pm 1,9$	2	12
Кветиапин	262	20,9 %	$491,1 \pm 209,2$	50	1000
Арипипразол	81	6,5 %	$19,2 \pm 7,4$	5	30
Отсутствуют данные	28	2,2 %	-	-	-

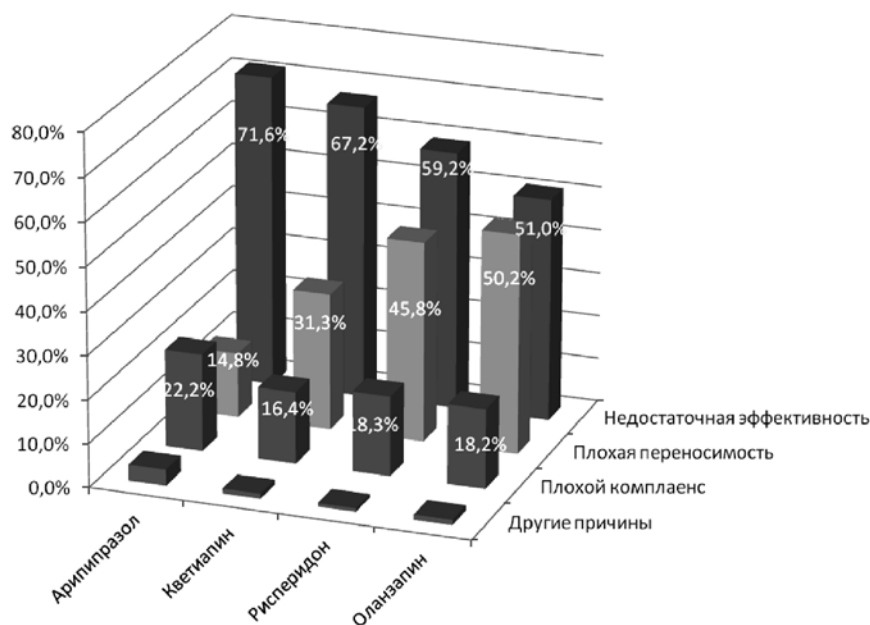


Рис. 3. Причины отмены предшествующего лечения в зависимости от препарата

мостью рассматривались как ведущие и требующие изменения терапии чаще при применении оланзапина и рисперидона (соответственно 52% и 45%). При этом обращает на себя внимание, что именно при применении этих препаратов более существенно превышался порог рекомендуемых дозировок). Значительно реже нежелательные явления, которые требовали отмены препарата регистрировались при использовании кветиапина и арипипразола, использование которых или незначительно (в случае применения кветиапина) или не выходило (в случаях использования арипипразола) за рекомендуемые значения.

Надо отметить, что проблемы комплаенса в меньшей степени зависели от конкретного антипсихотика и были сравнимы во всех четырех изучаемых выборках.

В исследованиях последних лет, оценивающих эффективность антипсихотиков, большое внимание уделяется показателю «выбывание из исследования», т.к., по мнению некоторых авторов, его можно рассматривать в качестве глобального индекса антипсихотической активности, т.к. он отражает такие факторы как эффективность, безопасность, переносимость и приверженность к лечению (Stroup T.S., McEvoy J.P., Swartz M.S. et al., 2003). Из включенных в наблюдательную программу 1252 пациентов 1101 завершили исследование по протоколу, 151 пациент прекратили лечение сертиндолом досрочно. Большинство случаев досрочного прекращения приема сертиндола (130 пациентов) было связано с административными причинами (потеря контакта с пациентом). В связи с плохой переносимостью отмена препарата была проведена у 5 пациентов, с недостаточной эффективностью – у 16 пациентов, причем двое из них нуждались в госпитализации по поводу обострения психотической симптоматики. Прекращение терапии конкретным антипсихотиком может определяться решением как врача, так и пациента.

И если решение врача чаще всего основывается на оценке факторов, связанных непосредственно с используемым препаратом, то выбор пациентов складывается из множества причин, иногда в малой степени связанных с принимаемым лекарством. В исследовании, направленном на изучение причин прекращения приема антипсихотика (Vita A., Barlati S. et al., 2012), было показано, что в натуралистическом исследовании в течение 18 месяцев 45,5% случаев пациенты прекращают терапию. Из них большинство случаев (42,2%) отказа от препарата связано с инициативой пациента. Решение врача в 28,9% случаев основывается на недостаточной эффективности, и в 28,9% связано с переносимостью. В проведенном исследовании выбывание регистрировалось значительно реже (12,06%), но, возможно, это определяется более коротким сроком наблюдения (6 месяцев). При этом большинство случаев прекращения лечения связано с потерей контакта с пациентом, что можно рассматривать как инициативу пациента. При проведении клинических исследований антипсихотиков и наблюдательных программ зачастую решение пациента в отказе от лечения связывают с частотой визитов, которая по той или иной причине может быть неприемлема или обременительна для пациента (Vita A., Barlati S. et al., 2012). Имеются данные, демонстрирующие, что для пациентов с диагнозом шизофрения в рутинной клинической практике оптимальная частота визитов – 1 раз в месяц. Более частое посещение врача может быть целесообразным и диктуется тяжестью психического состояния, в то время как более редкие встречи с лечащим врачом могут повлечь потерю заинтересованности пациента в выполнении терапевтических рекомендаций (Percudani M., Barbui C., Beecham J., Knapp M., 2004.).

Динамика в состоянии пациентов в течение приема сертиндола оценивалась на основании шкалы CGI-S (рис. 4)



Рис. 4

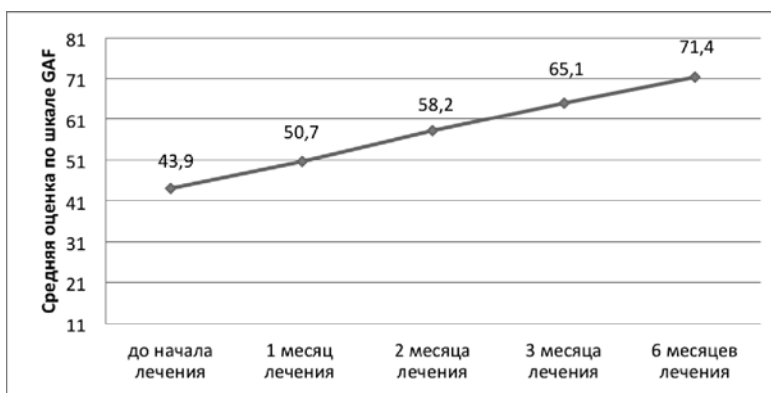


Рис. 5. Динамика оценки социального функционирования по шкале GAF в течение 6 месяцев терапии сертиндолом

Приведенные данные свидетельствуют, что в течение 6 недель наблюдалось поступательное снижение выраженности болезненных проявлений. До начала лечения 644 пациента (51,4%) имели выраженные и тяжелые психические нарушения (оценка 5-6 по шкале CGI-S), 498 пациентов (39,8%) — умеренные нарушения (оценка 4 по шкале CGI-S) и у 110 (8,8%) регистрировали отсутствие или легкие психические нарушения (оценки 1-3 по шкале CGI-S)*. Через 6 месяцев лечения только 28 пациентов (2,2%) пациентов имели выраженные и тяжелые психические нарушения, а у 1046 пациентов (83,5%) отмечались отсутствие или легкие психические нарушения. Вместе с тем, наиболее существенные изменения были зарегистрированы именно в первые 3 месяца терапии. Это подтверждается и результатами оценки социального функционирования пациентов, которые за этот период выросли с 48,9 до 65,1 баллов (рис. 4).

Хотя данные, приведенные в табл. 2, свидетельствуют, что в период с 3 по 6 месяцев терапии сертиндолом происходили изменения в состоянии пациентов, которые в большей степени характеризовали стабилизацию состояния. Так, именно

* Примечание: причиной отмены предшествующего лечения у пациентов с отсутствием нарушений или легкими нарушениями была плохая переносимость.

в этот период существенно увеличилось (с 6,8% до 17,3%) количество наблюдений, которые были расценены как «очень большое улучшение». Вместе с тем, показатели, регистрируемые по шкале GAF существенно не менялись. При этом, необходимо отметить, что на отдаленных этапах терапии в 1,8% случаев регистрировались ухудшения различной степени тяжести.

Переносимость сертиндола была расценена как хорошая. В течение 6 месяцев терапии было зарегистрировано 153 нежелательных явления. При этом отказ отмена проводимого лечения, связанная с переносимостью, была только у 5 пациентов (0,004%).

Проведен анализ отличий в динамике в 3-х группах пациентов с различными причинами перевода на сертиндол. Полученные данные показали, что в течение 6 месяцев терапии наиболее значимые изменения по шкале CGI-S зарегистрированы в выборке пациентов, предварительное лечение которых было расценено как неэффективное (снижение рейтинга на $42 \pm 0,8\%$). В выборке пациентов, имеющих проблемы с переносимостью, этот показатель составил $38,6 \pm 1,1\%$; при плохом комплаенсе — $31,7 \pm 2,1\%$. Различия имели статистическую достоверность ($F(2,1203) = 13,267$, $p = 0,00000$). Нельзя исключить, что преимущество в динамике у пациентов, имеющих недостаточную

Таблица 2. Частота оценок по шкале CGI-I

	Число пациентов (%)			
	1 мес	2 мес	3 мес	6 мес
1 — очень большое улучшение	15 (1,2%)	35 (2,8%)	85 (6,8%)	217 (17,3%)
2 — большое улучшение	127 (10,1%)	326 (26,0%)	537 (42,9%)	651 (52,0%)
3 — небольшое улучшение	524 (41,9%)	647 (51,7%)	527 (42,1%)	308 (24,6%)
4 — без изменений	543 (43,4%)	218 (17,4%)	82 (6,5%)	53 (4,2%)
5 — небольшое ухудшение	41 (3,3%)	21 (1,7%)	14 (1,1%)	13 (1,0%)
6 — большое ухудшение	2 (0,0%)	5 (0,4%)	7 (0,6%)	10 (0,8%)
7 — очень большое ухудшение	0 (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

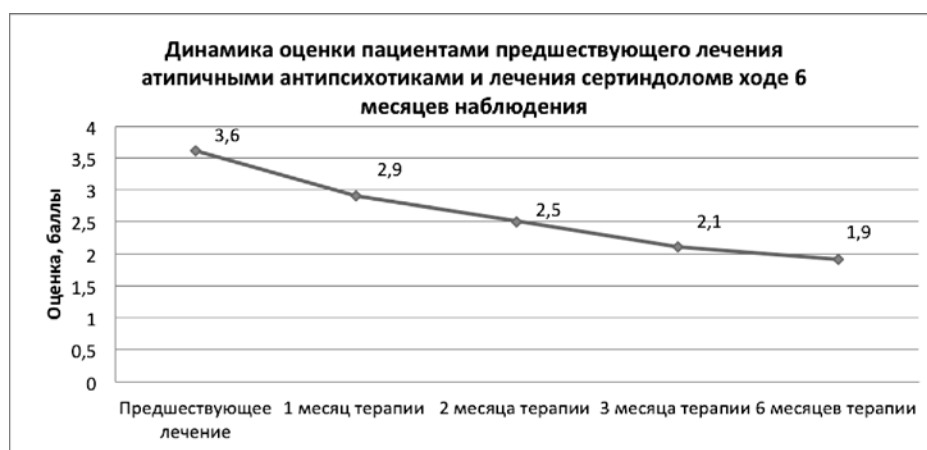


Рис. 6

эффективность инициального антипсихотика, определялась тем, что изначально выраженность психотической симптоматики была выше.

При сравнительном анализе получены различия по оценке социального функционирования в трех изучаемых выборках ($F(2, 1168) = 3,9212$, $p = 0,02008$). Показатели шкалы GAF увеличились в большей степени выборке пациентов с плохой переносимостью предшествующего лечения. Наименее значимые результаты по влиянию на социальное функционирование были получены у пациентов с низким комплаенсом.

В исследовании была проведена оценка показателя «субъективное отношение к лечению», на котором редко фокусируют внимание при изучении антипсихотиков. Этот показатель важен, поскольку отражает именно удовлетворенность пациента всем лечебным процессом без трактовки его состояния клиницистом. Большое значение субъективной оценке терапии пациентом придается при соматических заболеваниях (Food and Drug Administration, 2009). Но при изучении вопросов лечения пациентов с психическими расстройствами трактовка оценки степени удовлетворенности пациента лечением имеет ряд трудностей. Это связано с тем, что показатель «удовлетворенность лечением» отражает разрыв между реальными результатами терапии и желаемыми, которые соответствовали в понимании пациента состоянию здоровья. При оценке этого показателя у пациен-

тов, страдающих шизофренией, имеется ряд специфических сложностей, связанных с заболеванием (Nordon C. et al., 2012). Это обусловлено влиянием заболевания на социальное и профессиональное функционирование не только в период обострений, но и ремиссии. Кроме того продолжительность приема терапии длительная, а зачастую и неопределенно длительная. В ряде случаев семейное окружение пациентов не всегда поддерживает необходимость приема лекарств. Немаловажное влияние на отношение пациента к терапии оказывают побочные эффекты препаратов. И, конечно, на оценку пациента удовлетворенности терапии влияет критическое отношение к болезни и понимание необходимости лечения, которое не всегда присутствует у больных шизофренией.

Из приведенного графика (рис. 6) видно, что в течение 6 месяцев терапии существенно возросла удовлетворенность пациентов лечением. Отдельно были проанализированы пациенты с «крайне негативной оценкой» (5 баллов) и «негативной оценкой» (4 балла) к предшествующему лечению (всего 645 человек). Из них 416 пациентов (64,5%) после 6 месяцев лечения сертиндолом оценили своё отношение к терапии, как «крайне позитивное», 142 пациента (22%) оценили «позитивно», 73 пациента (11,3%) — «нейтрально» оценили терапию сертиндолом, 6 пациентов (0,9%) не изменили отношение к лечению — их оценка «негативно».

Заключение

В исследование включались пациенты как с недостаточной эффективностью, так и с проблемами переносимости. Учитывая это, полученные результаты можно расценивать как свидетельствующие о хорошей эффективности и переносимости сертиндола. Анализ предшествующей терапии показал, что не всегда предварающий сертиндол антипсихотик использовался в адекватных дозах. Возможно, высокие показатели эффективности и низкое количество побочных эффектов (в том числе и ЭПС) отражает то, что, согласно программе исследования, препарат применялся в терапевтическом диапазоне доз. Это артикулирует важный момент: при регистрации терапевтической резистентности у больных шизофренией: должное внимание необходимо уделять адекватности проведенного курса терапии. При этом открытым остается вопрос – какова продолжительность адекватного курса терапии для пациентов, страдающих шизофренией. Результаты исследования, демонстрирующие высокую эффективность сертиндола, получены у пациентов, лечение у которых длилось в течение 6 месяцев. Но до сих пор нет убедительных данных, которые могли бы ответить на вопрос: что более результативно – длительное использование одного выбранного препарата в адекватных дозах, или смена препарата на альтернативный. Тем более, что большинство современных исследований, свидетельствуют, что все антипсихотики сравнимы по эффективности, а основные различия касаются только переносимости (Davis J.M., Chen N., Glick I.D., 2003; Leucht S., Corves C., Arbter D. et al., 2009). Хотя в отдельных публикациях отмечаются различия в терапевтической активности антипсихотиков второй генерации (Heres S., Davis J., Maino K. et al., 2006; Soares-Weiser K., Bechard-Evans L. et al., 2013)

Результаты исследования показали, что пациенты, с недостаточным эффектом от предшествующей терапии или имеющие проблемы с переносимостью, которые по мнению клинициста требуют смену лечения, демонстрируют в течение 6 месяцев лучшие результаты, чем пациенты с низкой комплаентностью. Приверженность пациента к терапии – показатель, определяющийся влиянием множества факторов, только одним из которых является фармакологический. Но приверженность к терапии связана, в первую очередь, с удовлетворенностью пациента терапевтическим процессом. Именно этот показатель можно рассматривать в качестве не только результата терапии, но и фактора, влияющего на дальнейшее течение болезни и на вероятность отказа пациента от терапии (Лутова Н.Б., Лозинская Е.И., 2010). Конечно, полученные в исследовании данные о повышении удовлетворенности пациентом терапии – результат взаимодействия многих факторов. Положительные сдвиги в психическом состоянии у пациентов с недостаточной эффективностью предыдущей терапии, уменьшение выраженности или редукция побочных эффектов у пациентов с проблемами переносимости, которые произошли в течение 6 месяцев терапии сертиндолом, не могли не повлиять на оценку пациентом терапевтического процесса. Но, возможно, специфика проведения наблюдательной программы, включающая подписание информированного согласия, во время которого лечащий врач подробно объясняет пациенту все диагностические и терапевтические процедуры, заранее согласованный план визитов и само заполнение опросника, в котором пациент лично оценивает собственную удовлетворенность лечением, делает из пациента активного участника терапевтического процесса, что повышает его оценку удовлетворенности лечением.

Литература

1. Лутова Н.Б., Лозинская Е.И. Взаимосвязь субъективной удовлетворенности лечением больного и параметров врача-психиатра. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии*. – 2010. — №4. — С. 35 – 37.
2. Davis J.M., Chen N., Glick I.D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2003. — V.60. – P. 553–564
3. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: use in medical product development to support labeling claims*. – 2009.
4. Heres S., Davis J., Maino K. et al. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. — *Am. J. Psychiatry*. – 2006. – V. 163. – P. 185–194.
5. Kahn R.S., Fleischhacker W.W., Boter H. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. – *Lancet*. – 2008. – V. 371. – P. 1085–1097.
6. Kane J., Marder S.R. Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull.* – 1993. – V.19. – P.287–302.
7. Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry*. – 1998. – V. 45. – P. 789–796.
8. Kinon J., Kane J., Johns C. et al. Treatment of neuroleptic-resistant schizophrenic relapse. — *Psychopharmacol Bull.* – 1993. – V.29. – P. 309–314.
9. Leucht S., Corves C., Arbter D., et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. – *Lancet*. – 2009. – V. 373. – P.31–41.
10. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P., et al, *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic*

- schizophrenia. — *The New England Journal of Medicine*. — 2005. — V. 353. — P. 1209–1223.
11. Moore T.A., Buchanan R.W., Buckley P.F. et al., 2007. *The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update*. — *The Journal of Clinical Psychiatry*. — 2006. — V. 68. — P. 1751–1762.
 12. National Institute for Clinical Excellence. *Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia*. Technology Appraisal Guidance No. 43. — London: NI CE. — 2002.
 13. Nordon C. et al. *Determinants of treatment satisfaction of schizophrenia patients: Results from the ESPASS study/ Schizophrenia Research*. — 2012. — V. 139. — P. 211–217.
 14. Percudani M., Barbui C., Beecham J., Knapp M. *Routine outcome monitoring in clinical practice: service and non-service costs of psychiatric patients attending a Community Mental Health Centre in Italy*. — *European Psychiatry*. — 2004. — V. 19 (8). — P. 469–477.
 15. Soares-Weiser K., Bechard-Evans L. et al. *Time to all-cause treatment discontinuation of olanzapine*. — *European Neuropsychopharmacology*. — 2013. — V. 23. — P. 118–125.
 16. Stroup T.S., McEvoy J.P., Swartz M.S. et al. *The National Institute of Mental Health clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development*. — *Schizophrenia Bulletin*/ — 2003. — V.29 (1). — P. 15–31.
 17. Suzuki T. et al. / *Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: A review and recommendation*. *Psychiatry Research*. — 2012. — V.197. — P. 1–6.
 18. Vita A., Barlati S. et al. *Factors related to different reasons for antipsychotic drug discontinuation in the treatment of schizophrenia: A naturalistic 18-month follow-up study*. — *Psychiatry Research*. — 2012. — V. 200. — P. 96–101.

Сведения об авторах

Незнанов Николай Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, директор НИПНИ им. В.М. Бехтерева, председатель Российского общества психиатров, главный психиатр Росздравнадзора, президент Всемирной ассоциации динамической психиатрии. E-mail: spbinstb@bekhterev.ru

Мазо Галина Элевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель группы эндокринологической психиатрии НИПНИ им. В.М. Бехтерева, профессор кафедры психиатрии СПбГУ. E-mail: Galina-mazo@yandex.ru