

ИНЪЕКЦИОННЫЕ АНТИПСИХОТИКИ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ЭПИЗОДОМ ШИЗОФРЕНИИ: ЗА И ПРОТИВ¹

Б. Ким, С.-Х. Ли, Й. К. Янг, Й. Парк, Я.-Ч. Чунг

Республика Корея, Тайвань

Во введении авторы указывают на нейродегенеративный характер шизофрении [18, 21], течение которой перемежается обострениями и частичными или полными ремиссиями. Отмечается нейротоксичность повторных приступов заболевания, приводящая к структурным изменениям в головном мозге, которые наблюдаются уже после первых приступов болезни [5, 11, 31], причем при каждом последующем обострении увеличивается время достижения ремиссии [19]. Первые 5 лет заболевания рассматриваются как критический период в отношении клинических и социальных последствий болезни [4, 20] и чрезвычайно важно на этом этапе обеспечить интенсивную биопсихосоциальную помощь больным, направленную на улучшение долгосрочного прогноза. Указывается, что основной целью в данных случаях является профилактика повторных обострений и восстановление социально-трудового функционирования до доболезненного уровня.

Авторы отмечают, что уровень обострений после первого приступа относительно низкий в течение первого года, однако он возрастает до 53,7% и 74%–81,9% на 2 и 5 годах заболевания соответственно [28, 33]. Зачастую этому способствует недостаточная приверженность пациентов предписанной терапии пероральными препаратами [32, 35], что увеличивает риск обострений пятикратно [28]. При этом уровень отмены лечения пациентов с первым психотическим эпизодом составляет 26% [29] – 44% [34]. По некоторым данным [6], 39% больных при терапии в течение первого года не соблюдают предписанный режим лечения, а 20% выполняют его неадекватно.

В этих условиях антипсихотические инъекционные препараты длительного действия могут рассматриваться как средство улучшения приверженности

пациентов проводимой терапии и снижения уровня обострений [13]. В некоторых рекомендациях (The Texas Medication Algorithm Project Antipsychotic Algorithm for schizophrenia) [2] указывается на возможность использования антипсихотических инъекционных препаратов длительного действия для лечения больных с низкой приверженностью терапии на любой стадии заболевания. В более ранних работах отмечалась эффективность данного подхода у больных с впервые возникшими психотическими состояниями, что позволяло улучшить комплаентность [36] и способствовало предотвращению обострений [15] в большей степени по сравнению с лечением пероральными препаратами.

Хотя в начале статьи авторы указывают, что большинство психиатров настороженно относятся к назначению инъекционных антипсихотиков длительного действия у больных с впервые возникшим психотическим состоянием [10, 26], и лишь небольшое их число назначает данные препараты больным после первого психотического эпизода [12], в ее заключительной части отмечается, что показаниями для назначения антипсихотических инъекционных препаратов длительного действия, согласно ряду клинических рекомендаций и научных публикаций, является недостаточная комплаентность больных «на любой стадии шизофрении» при высоком риске обострений заболевания – то есть не исключается ее начальный этап [2, 14]. При этом предпочтение отдается возможности более длительных интервалов между инъекциями [23]. В целом, подчеркивается, что оптимальный терапевтический подход требует рассмотрения необходимости назначения антипсихотических инъекционных препаратов длительного действия для предотвращения преждевременного отказа от терапии и лучшего соблюдения предписанного режима лечения.

В данной статье приводится анализ литературы по использованию антипсихотических инъекционных препаратов длительного действия у больных шизофренией с первыми психотическими эпизодами.

¹ Расширенный реферат статьи Kim B., Lee S.-H., Yang Y.K., Park J.I., Chung Y.-Ch. Long-acting injectable antipsychotics for first-episode schizophrenia: the pros and cons // Schizophr. Res. Treat. 2012. Article ID 560836, 8 pages. doi:10.1155/2012/560836

В открытом нерандомизированном мультицентровом исследовании, посвященном терапии больных шизофренией (382 чел.) на начальных этапах ее течения (не более 3-х лет от установления диагноза), было показано значительное улучшение по PANSS (суммарная оценка), начиная с первого визита, сохраняющееся весь период терапии (6 мес.) инъекционным рисперидоном длительного действия [25]. К концу исследования у 148 пациентов (40%) обнаруживалось улучшение по сравнению с исходным уровнем по PANSS (общая оценка и оценка по субшкалам) и шкале общего функционирования (Global Assessment of Functioning – GAF). Нежелательные явления (включая экстрапирамидные) отмечались у 263 больных (69%), однако данная симптоматика редуцировалась в течение 6 месяцев терапии.

Имеются также данные, что у пациентов, получающих лечение инъекционным рисперидоном (включая больных с первым эпизодом шизофрении), отмечалось уменьшение тяжести симптоматики и улучшение комплаенса, а также снижение уровня обострений и хорошая переносимость лечения [24]. При сравнении инъекционного рисперидона длительного действия с таблетированным рисперидоном в лечении первого эпизода шизофрении выявлены преимущества инъекционного рисперидона (симптоматика по PANSS, GAF, шкала общего клинического впечатления CGI и лучшая приверженность терапии, способствующая профилактике повторных обострений) без различий в уровне экстрапирамидной симптоматики и частоте нежелательных явлений, связанных с повышением пролактина [15]. Также указывается, что полезными в этом отношении могут быть психосоциальные вмешательства, осуществляемые в комплексе с инъекционным рисперидоном длительного действия [16].

Еще в одном исследовании, в котором принимали участие 50 больных с первым эпизодом шизофрении, 32 человека (64%), получавшие инъекционный рисперидон, достигли ремиссии, при этом у них уменьшилась по сравнению с исходным уровнем выраженность экстрапирамидной симптоматики [9]. Отмечается, что пациенты, у которых удалось достичь ремиссии, получали более низкие дозы инъекционного рисперидона, и их социальное функционирование было выше по сравнению с больными, динамика тяжести расстройств у которых не позволяла диагностировать ремиссионное состояние. Было показано, что вероятность достижения ремиссии выше у женщин, а также у пациентов с ранними признаками улучшения по PANSS. При сравнении результатов лечения инъекционным рисперидоном длительного действия с назначением перорального рисперидона или галоперидола, при использовании пролонга отмечались значительно меньшая частота досрочного выбывания из исследования (26% vs 70% в течение 24 мес.) и более выраженная редукция симптоматики по PANSS

(–39,7 vs –25,7), большее число больных достигло ремиссии (64% vs 40%), и, наоборот, реже развивались обострения (9,3% vs 42%) и регистрировалась экстрапирамидная симптоматика [8].

Специальное исследование длительностью 12 недель, посвященное изучению приверженности пациентов проводимой терапии, выявило, что больные, получающие инъекционные антипсихотики длительного действия, существенно превосходят в этом отношении пациентов на пероральных препаратах [36]. Авторы высказывают предположение, что начало терапии с пролонгов может предотвращать или задерживать возникновение некомплаентности у больных. Данный факт, по мнению авторов, дает основание рекомендовать назначение антипсихотических инъекционных препаратов длительного действия уже на ранних этапах лечения шизофрении.

Как показано в одном из исследований, у пациентов на начальных этапах шизофрении при назначении инъекционного рисперидона длительного действия отмечается заметное уменьшение выраженности симптоматики, улучшение социального функционирования и качества жизни [22]. Кроме того, данные мультицентрового неинтервенционного наблюдательного 12-месячного исследования продемонстрировали эффективность данного подхода как с клинической, так и социальной точек зрения [7], что согласуется с результатами ряда предшествующих работ [9, 15].

В недавнем нейровизуализационном исследовании G.Bartzokis и соавт. [3] было осуществлено сравнение инъекционного и таблетированного рисперидона. Объем белого вещества оставался стабильным (точнее, незначительно увеличивался) в группе пациентов, получавших терапию инъекционным рисперидоном, и существенно снижался в группе больных, получавших рисперидон *per os*. Авторы высказывают предположение, что инъекционный рисперидон способствует миелинизации и стабилизирует объем белого вещества в лобной доле головного мозга, в отличие от таблетированного рисперидона. Более того, увеличение объема белого вещества лобной доли положительно коррелировало с улучшением исполнительской функции и рабочей памяти.

Что касается назначения инъекционных антипсихотиков длительного действия больным шизофренией на более отдаленных ее этапах, то в данном случае, по мнению авторов, результаты не столь однозначны. По результатам мета-анализа, осуществленного в 2001 году [1], депо-антипсихотики по сравнению с пероральными препаратами показывали лучшие результаты в отношении общего улучшения симптоматики, однако различия по уровню обострений и нежелательным явлениям не достигали статистически значимого уровня.

В недавнем долгосрочном рандомизированном исследовании пациентов с нестабильной шизофре-

нией показано, что инъекционный рisperидон длительного действия не обнаруживает преимуществ по сравнению с таблетированными формами по влиянию на продолжительность выполнения предписанного режима лечения, времени до следующей госпитализации, редукции симптоматики, улучшения социального функционирования больных при наличии более выраженной экстрапирамидной симптоматики [30]. С другой стороны, в недавнем мета-анализе отмечается, что антипсихотические инъекционные препараты длительного действия в большей степени снижают риск повторных обострений по сравнению с приемом препарата *per os* [17].

Таким образом, авторы делают вывод, что для прояснения показаний к использованию антипсихотиков пролонгированного действия у больных с впервые возникшими приступами шизофрении необходимы дальнейшие рандомизированные контролиру-

емые исследования, особенно посвященные вопросам эффективности предотвращения обострений заболевания и повторных госпитализаций. Наличие более полной информации о данных аспектах действия антипсихотических инъекционных препаратов длительного действия, а также возможности улучшения социального функционирования и качества жизни пациентов позволят выработать обоснованную тактику и показания для их назначения психиатрами и улучшат приверженность назначенной терапии со стороны больных. Указывается, что уже в настоящее время в ряде клинических рекомендаций и научных публикаций показаниями для назначения антипсихотических инъекционных препаратов длительного действия является недостаточная комплаентность больных «на любой стадии шизофрении» (т.е. не исключается ее начальный этап) при высоком риске обострений заболевания [2, 14].

ЛИТЕРАТУРА

- Adams C. E., Fenton M. K., Quraishi S., David A. S. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia // *Brit. J. Psychiatr.* 2001. Vol. 179. P. 290–299.
- Argo T. R., Crimson M. L., Miller A. L. et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia // The Texas Department of State Health Services, 2007.
- Bartzokis G., Lu P. H., Amar C. P. et al. Long acting injection versus oral risperidone in first-episode schizophrenia: differential impact on white matter myelination trajectory // *Schizophr. Res.* 2011. Vol. 132, N 1. P. 35–41.
- Birchwood M., Todd P., Jackson C. Early intervention in psychosis: the critical period hypothesis // *Brit. J. Psychiatr.* 1998. Vol. 172, N 33, Suppl. P. 53–59.
- Cahn W., Hulshoff Pol H. E., Lems E. B. et al. Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study // *Arch. Gen. Psychiatr.* 2002. Vol. 59, N 11. P. 1002–1010.
- Coldham E. L., Addington J., Addington D. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis // *Acta Psychiatr. Scand.* 2002. Vol. 106, N 4. P. 286–290.
- Dubois V., Megens J., Mertens C. et al. Long-acting risperidone in early-episode schizophrenia // *Acta Psychiatr. Belg.* 2011. Vol. 111, N 1. P. 9–21.
- Emsley R., Oosthuizen P., Koen L. et al. Oral versus injectable antipsychotic treatment in early psychosis: post hoc comparison of two studies // *Clin. Ther.* 2008. Vol. 30, N 12. P. 2378–2386.
- Emsley R., Oosthuizen P., Koen L. et al. Remission in patients with first-episode schizophrenia receiving assured antipsychotic medication: a study with risperidone long-acting injection // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2008. Vol. 23, N 6. P. 325–331.
- Heres S., Hamann J., Kissling W., Leucht S. Attitudes of psychiatrists toward antipsychotic depot medication // *J. Clin. Psychiatr.* 2006. Vol. 67, N 12. P. 1948–1953.
- Ho B. C., Andreasen N. C., Nopoulos P. et al. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatr.* 2003. Vol. 60, N 6. P. 585–594.
- Jaeger M., Rossler W. Attitudes towards long-acting depot antipsychotics: a survey of patients, relatives and psychiatrists // *Psychiatr. Res.* 2010. Vol. 175, N 1–2. P. 58–62.
- Kane J. M. Review of treatments that can ameliorate nonadherence in patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychiatr.* 2006. Vol. 67, Suppl. 5. P. 9–14.
- Kane J. M., Garcia-Ribera C. Clinical guideline recommendations for antipsychotic long-acting injections // *Brit. J. Psychiatr.* 2009. Vol. 195, Suppl. P. S63–S67.
- Kim B., Lee S. H., Choi T. K. et al. Effectiveness of risperidone long-acting injection in first-episode schizophrenia: in naturalistic setting // *Progr. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatr.* 2008. Vol. 32, N 5. P. 1231–1235.
- Lee S. H., Choi T. K., Suh S. et al. Effectiveness of a psychosocial intervention for relapse prevention in patients with schizophrenia receiving risperidone via long-acting injection // *Psychiatr. Res.* 2010. Vol. 175, N 3. P. 195–199.
- Leucht C., Heres S., Kane J. M. et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia—a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials // *Sch. Res.* 2011. Vol. 127, N 1–3. P. 83–92.
- Lieberman J. A. Pathophysiologic mechanisms in the pathogenesis and clinical course of schizophrenia // *J. Clin. Psychiatr.* 1999. Vol. 60, Suppl. 12. P. 9–12.
- Lieberman J. A., Alvir J. M., Koren A. et al. Psychobiologic correlates of treatment response in schizophrenia // *Neuropsychopharmacology.* 1996. Vol. 14, N 3, Suppl. P. 13S–21S.
- Lieberman J. A., Perkins D., Belger A. et al. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches // *Biol. Psychiatr.* 2001. Vol. 50, N 11. P. 884–897.
- Molina V., Sanz J., Sarramea F. et al. Lower prefrontal gray matter volume in schizophrenia in chronic, but not in first episode schizophrenia patients // *Psychiatr. Res.* 2004. Vol. 131, N 1. P. 45–56.
- Napryeyenko O., Burba B., Martinez G. et al. Risperidone long-acting injectable in recent-onset schizophrenia examined with clinician and patient self-report measures // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010. Vol. 30, N 2. P. 200–202.
- Osborne R. H., Dalton A., Hertel J. et al. Health-related quality of life advantage of long-acting injectable antipsychotic treatment for schizophrenia: a time trade-off study // *Health. Qual. Life Outcomes.* 2012. Vol. 10, article 35.
- Parellada E. Long-acting injectable risperidone in the treatment of schizophrenia in special patient populations // *Psychopharmacol. Bull.* 2007. Vol. 40, N 2. P. 82–100.
- Parellada E., Andrezina R., Milanova V. et al. Patients in the early phases of schizophrenia and schizoaffective disorders effectively treated with risperidone long-acting injectable // *J. Psychopharmacol.* 2005. Vol. 19, N 5, Suppl. P. 5–14.
- Patel M. X., Haddad P. M., Chaudhry I. B. et al. Psychiatrists' use, knowledge and attitudes to first- and second-generation antipsychotic long-acting injections: comparisons over 5 years // *J. Psychopharmacol.* 2010. Vol. 24, N 10. P. 1473–1482.
- Rabinowitz J., Napryeyenko O., Burba B. et al. Premorbid functioning and treatment response in recent-onset schizophrenia: prospective study with risperidone long-acting injectable // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2011. Vol. 31, N 1. P. 75–81.
- Robinson D., Woerner M. G., Alvir J. M. et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder // *Arch. Gen. Psychiatr.* 1999. Vol. 56, N 3. P. 241–247.
- Robinson D. G., Woerner M. G., Alvir J. M. et al. Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder // *Schizophr. Res.* 2002. Vol. 57, N 2–3. P. 209–219.
- Rosenheck R. A., Krystal J. H., Lew R. et al. Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia // *New Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364, N 9. P. 842–851.
- Sun D., Stuart G. W., Jenkinson M., et al. Brain surface contraction mapped in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study // *Mol. Psychiatr.* 2009. Vol. 14, N 10. P. 976–986.

32. Thieda P., Beard S., Richter A., Kane J. An economic review of compliance with medication therapy in the treatment of schizophrenia // *Psychiat. Serv.* 2003. Vol. 54, N 4. P. 508–516.
33. T. S. R. Group. The Scottish first episode schizophrenia study VIII. Five-year follow-up: clinical and psychosocial findings // *Brit. J. Psychiatr.* 1992. Vol. 161. P. 496–500.
34. Verdoux H., Lengronne J., Liraud F. et al. Medication adherence in psychosis: predictors and impact on outcome. A 2-year follow-up of first-
- admitted subjects // *Acta Psychiatr. Scand.* 2000. Vol. 102, N. 3. P. 203–210.
35. Weiden P. J., Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 1995. Vol. 21, N 3. P. 419–429.
36. Weiden P. J., Schooler N. R., Weedon J. C. et al. A randomized controlled trial of long-acting injectable risperidone vs continuation on oral atypical antipsychotics for first-episode schizophrenia patients: initial adherence outcome // *J. Clin. Psychiatr.* 2009. Vol. 70, N 10. P. 1397–1406.

ИНЪЕКЦИОННЫЕ АНТИПСИХОТИКИ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ЭПИЗОДОМ ШИЗОФРЕНИИ: ЗА И ПРОТИВ

Б. Ким, С.-Х. Ли, Й. К. Янг, Й. Парк, Я.-Ч. Чунг

Клинические и психосоциальные нарушения выявляются в течение первого года заболевания. Таким образом, для улучшения долгосрочного прогноза необходимо осуществление интенсивного лечения пациентов сразу же после развития первого эпизода болезни. Обострения симптоматики тесно связаны с неполной приверженностью больных с первым эпизодом шизофрении назначенной терапии. Недавние исследования демонстрируют, что антипсихотические инъекционные препараты длительного действия являются более эффективными по сравнению с пероральными препаратами в отношении приверженности терапии и профилактики повторных обострений. Более того, в некоторых руководствах указывается, что антипсихотические инъекционные препараты длительного действия могут использоваться на любой стадии шизофрении. Ухудше-

ние комплаенса является типичной причиной развития повторных приступов у больных на ранних этапах болезни, что обосновывает необходимость рассмотрения применения инъекционных антипсихотиков длительного действия в случаях первого эпизода шизофрении. В данной статье рассматриваются результаты клинических исследований и клинических руководств в отношении применения антипсихотических инъекционных антипсихотиков длительного действия для больных с первым эпизодом шизофрении, а также аргументы за и против обсуждаемого подхода.

Ключевые слова: первый эпизод шизофрении, антипсихотические инъекционные препараты длительного действия, инъекционный рисперидон длительного действия, приверженность терапии, обострение заболевания.

LONG-ACTING INJECTABLE ANTIPSYCHOTICS FOR FIRST-EPISODE SCHIZOPHRENIA: THE PROS AND CONS

B. Kim, S.-H. Lee, Y. K. Yang, J. Park, Y.-Ch. Chung

Clinical and psychosocial deterioration associated with schizophrenia occurs within the first few years following the onset of the illness. Therefore, to improve the long-term prognosis, it is important to provide schizophrenia patients with intensive treatment following their first episode. Relapse is highly associated with partial medication adherence or nonadherence in patients with first episode schizophrenia. Recent studies suggest that long-acting injectable (LAI) antipsychotics compared with oral antipsychotics are more effective for medication adherence and relapse prevention. Moreover, some clinical guidelines for the treatment of schizophrenia suggested that

LAI antipsychotics should be considered when patients are nonadherent “at any stage.” Decreased compliance is a common cause of relapse during the initial stages of the disease. Therefore, LAI antipsychotics should be highly considered when treating patients with first-episode schizophrenia. In the present paper, clinical trial data and current guidelines on the use of LAI antipsychotics for first-episode schizophrenia are discussed as well as the pros and cons of this treatment option.

Key words: first-episode schizophrenia, long-acting injectable antipsychotics, long-acting injectable risperidone, adherence, relapse.

Автор для переписки:

Young-Chul Chung – e-mail: chungyc@jbnu.ac.kr