

## Современные подходы к купирующей терапии шизофрении: опыт применения азенапина

Н.Н. Петрова, И.В. Олейчик  
Санкт-Петербургский государственный университет,  
Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

**Резюме.** На примере 56 больных параноидной шизофренией в возрасте  $34,86 \pm 9,8$  года изучены безопасность и эффективность азенапина для купирующей терапии в реальной клинической практике. 2/3 больных успешно прошли курс лечения продолжительностью 42 дня. Средний суммарный балл PANSS снизился в группе пациентов, завершивших курс терапии азенапином, на 49,02 балла. Наиболее быструю и заметную редукцию претерпели психомоторное возбуждение, продуктивные и общие психопатологические симптомы, поведенческие нарушения, что отвечает целям купирующей терапии шизофрении. Полученные данные свидетельствуют о быстром наступлении терапевтического ответа при терапии азенапином острых состояний с выраженным психомоторным возбуждением. Клинически отмечена эффективность Сафриса и в отношении длительно болеющих пациентов на этапе хронического течения болезни, с явлениями терапевтической резистентности, аффективно-бредовой и галлюцинаторно-бредовой симптоматикой в структуре приступа. Обнаружена поступательная редукция негативной симптоматики. Нежелательные явления, как правило, не превышали умеренной степени выраженности и не являлись причиной прерывания терапии азенапином. Характерно позитивное отношение пациентов к приему Сафриса. Таким образом, полученные результаты указывают на эффективность и безопасность применения азенапина для купирующей терапии больных шизофренией.

**Ключевые слова:** шизофрения, купирующая терапия, азенапин

### MODERN APPROACHES TO THE ACUTE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA: experience of application of asenapine

N.N. Petrova, I.V. Olachik  
Saint-Petersburg State University, Mental health research center of RAMS

**Summary.** On the sample of 56 patients with paranoid schizophrenia over the age  $34,86 \pm 9.8$  efficacy and tolerability of asenapine for acute treatment in the real clinical practice were studied. 2/3 of patients successfully completed the course of treatment lasted 42 days. The average total PANSS score decreased in the group of patients who completed a course of therapy 49,02 points. The most rapid and significant reduction was noted in agitation, productive and general psychopathological symptoms, behavioral disorders. Obtained data testify to the rapid occurrence of therapeutic response in patients received asenapine with acute psychotic agitation. Efficacy of Saphris in patients at the stage of chronic disease, with symptoms of therapeutic resistance, affective-delusional and hallucinatory-delusional symptoms was shown. Progressive reduction of negative symptoms was demonstrated. Adverse events, as a rule, did not exceed the moderate and were not the cause of therapy interruption. A positive attitude of patients to receive Saphris was obvious. Thus, the obtained results indicate the efficacy and tolerability of asenapine for acute treatment of patients with schizophrenia.

**Key words:** schizophrenia, acute therapy, asenapine

В настоящее время в арсенале психиатров имеется достаточное количество средств нейролептической терапии: 51 нейролептик первого поколения и 13 нейролептиков второго поколения, что актуализирует проблему выбора и индивидуализации лечения (Tandon R., Nasrallah H.A., Keshavan M.S., 2010). Различия между нейролептиками, выявленные в результате исследований, выполненных с соблюдением принципов доказательной медицины, не всегда очевидны, в большей степени касаются оценки побочных эффектов и стоимости терапии (Leucht S., Komossa K., Rummel-Kluge Ch. et al., 2009). В связи с этим, для оптимизации терапии важным представляется установление спектра психотропной активности препаратов (Гурович И. Я., Шмуклер А. Б.,

2011), определение предпочтительных «мишеней» применения того или иного препарата.

В Рекомендациях Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP) по биологическому лечению шизофрении (2005) отмечено, что купирующую терапию следует проводить по возможности перорально, а не парентерально. Лечение следует начинать с минимальной эффективной дозы, которую при необходимости нужно постепенно увеличивать. Экстренное лечение возбуждения при шизофрении может включать седативные средства. Целью медикаментозной терапии таких состояний является скорейшее успокоение больного и снижение риска деструктивных действий. Для лечения острой агрессии и психомоторного возбуждения не рекомендуется

применять диазепам и другие бензодиазепины (кроме лоразепама, уровень надёжности С) и низкоактивные нейролептики, например хлорпропиксен, из-за их меньшей эффективности и худшей переносимости. Если агрессивное поведение больного вызвано симптомами психоза, то можно применять комбинацию лоразепама с нейролептиком (уровень надёжности С). Если признаки возбуждения/напряжения и тревоги редуцируются недостаточно, то можно дополнительно назначить карбамазепин, вальпроат или литий (уровень надёжности D) (Фалкай П., Уоброк Т., Либерман Д. и соавт., 2011).

В 2012 г. в России появился новый нейролептик второй генерации, призванный расширить возможности терапии шизофрении – азенапин (тетрациклический дибензооксепинопиррол).

В задачи исследования входила оценка безопасности и эффективности терапии шизофрении нейролептиком второй генерации азенапином (Сафрисом).

**Материал и методы**

На примере 56 больных параноидной шизофренией с приступообразным (эпизодическим) те-

чением проведен анализ опыта применения азенапина в реальной клинической практике. В группу исследования были включены пациенты отделений первого эпизода, отделения для особо беспокойных больных СПбГУЗ «Психиатрическая больница №3 им. И.И. Скворцова-Степанова», пациенты группы эндогенных приступообразных психозов отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний Научного центра психического здоровья (НЦПЗ РАМН, Москва).

Среди обследованных преобладали пациенты женского пола (78,57%), возраст больных колебался от 19 до 65 лет и в среднем составил 34,86±9,8 года. Длительность болезни находилась в пределах от 1 года до 28 лет и достигла 9,27 года. Число госпитализаций, включая данную, колебалось от одной до 32 госпитализаций и равнялось, в среднем, 6,33 раза.

В исследовании применялись клинико-катамнестический метод и Шкала позитивных и негативных синдромов PANSS. Оценка психического состояния больных осуществлялась в динамике терапии и проводилась до начала лечения, на 3, 7, 14, 28 и 42 день терапии. Выраженность нежелательных явлений оценивалась в баллах: 0 – отсутствуют, 1 – легкие, 2 – умеренные, 3 – тяжелые.

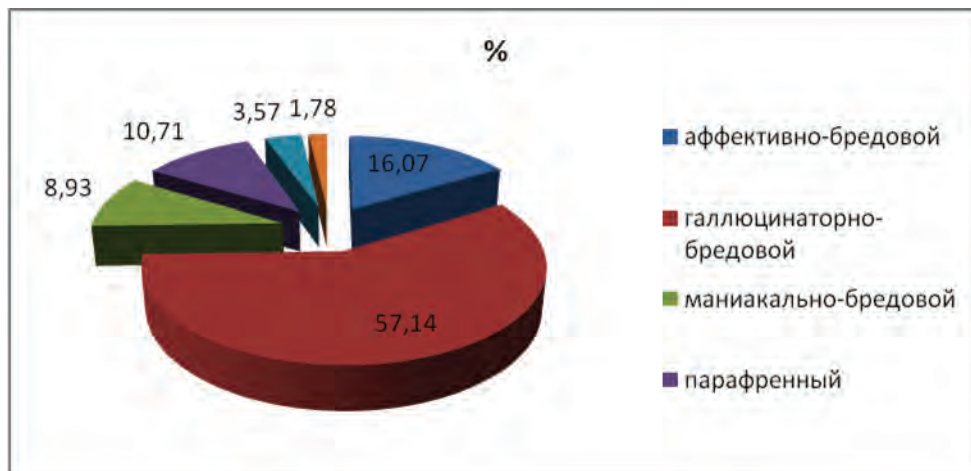


Рис. 1. Синдромальная структура психического состояния больных параноидной шизофренией, получавших терапию азенапином.

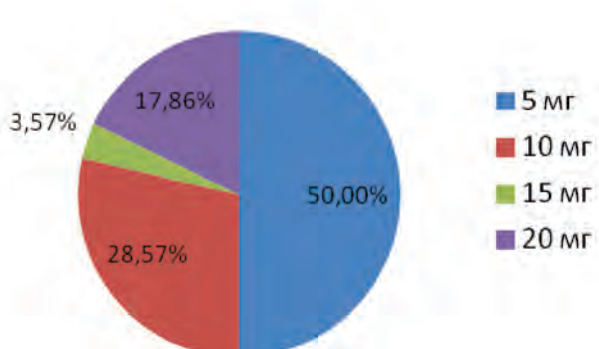


Рис. 2. Число больных с разной стартовой дозой азенапина.

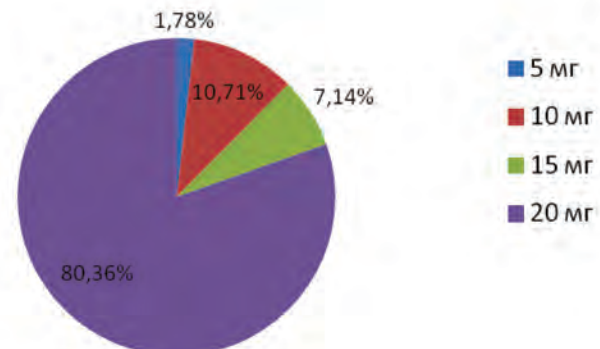


Рис. 3. Число больных в зависимости от максимальной достигнутой терапевтической дозы азенапина.

### Результаты

Психопатологическая структура острого психотического состояния обследованных больных характеризовалась отчетливым преобладанием галлюцинаторно-бредового синдрома (более половины случаев), вторым по числу случаев был аффективно-бредовый синдром, при этом аффективный компонент был представлен депрессией (рис. 1).

Продолжительность курса терапии азенапином составила 42 дня. Стартовая доза препарата достигла в среднем 9,46 мг и колебалась от 5 мг до 20 мг в сутки. Начальная доза в 5 мг в сутки применялась наиболее часто, в половине наблюдений. Стартовая доза в 10 мг в сутки была использована у 28,57%, 20 мг – у 17,86% больных. Реже всего была использована начальная доза 15 мг в сутки – 3,57% больных (рис. 2).

Повышение стартовой дозы до 20 мг в сутки было произведено, прежде всего, в случаях выраженного психомоторного возбуждения.

Максимальная терапевтическая доза колебалась в пределах от 5 мг (1 пациент — 1,78%) до 20 мг в сутки. В большинстве наблюдений использовалась максимальная рекомендуемая для лечения шизофрении доза азенапина: доза в 20 мг в сутки была достигнута у 80,36% больных. Азенапин в дозе 15 мг в сутки применялся в терапии 7,14%

и 10 мг в сутки – 10,71% больных. Средняя терапевтическая доза азенапина (Сафриса) составила 18,30 мг в сутки (рис. 3).

Отчетливый терапевтический ответ при лечении азенапином был получен на третий день наблюдения (рис. 4 а). Наиболее быструю и заметную редукцию претерпевали продуктивные и общие симптомы, поведенческие нарушения, что отвечает целям купирующей терапии шизофрении (рис. 4 б, г). Следует отметить отчетливое седативное действие, наступающее непосредственно после приёма препарата, «на кончике языка», его эффективность в случаях психомоторного возбуждения у хронических пациентов с признаками терапевтической резистентности, которые до этого получали комбинированную терапию нейролептиками в высоких дозах. В дальнейшем эти пациенты хорошо удерживались на монотерапии Сафрисом. Положительная динамика психического состояния больных в виде неуклонной редукции психопатологических проявлений сохранялась на всем протяжении наблюдения, особенно отчетливо в отношении продуктивной симптоматики и общих симптомов. Динамика негативной симптоматики была не столь ярко выражена, наблюдалось ее постепенное уменьшение в течение всего периода терапии азенапином (рис. 4 в).

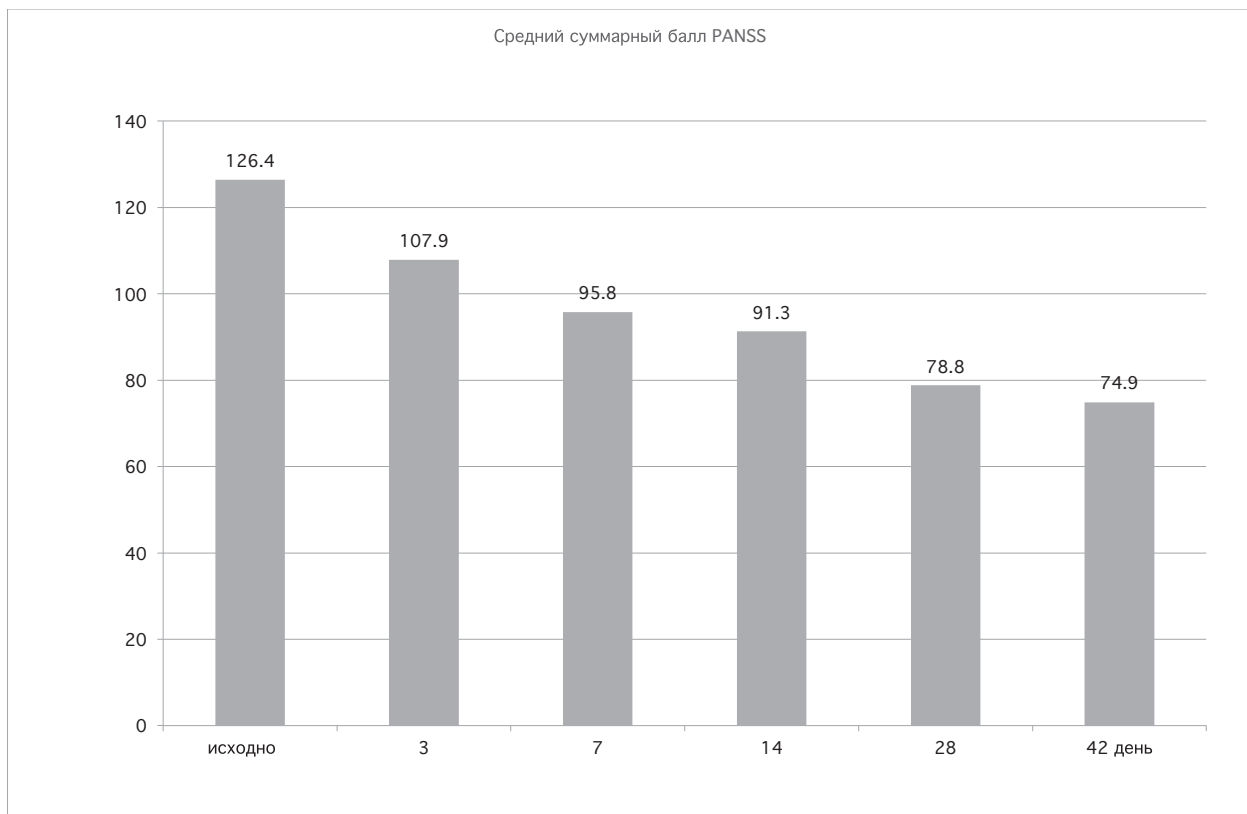


Рис. 4 а. Динамика психического состояния больных в процессе терапии азенапином (общий балл PANSS).

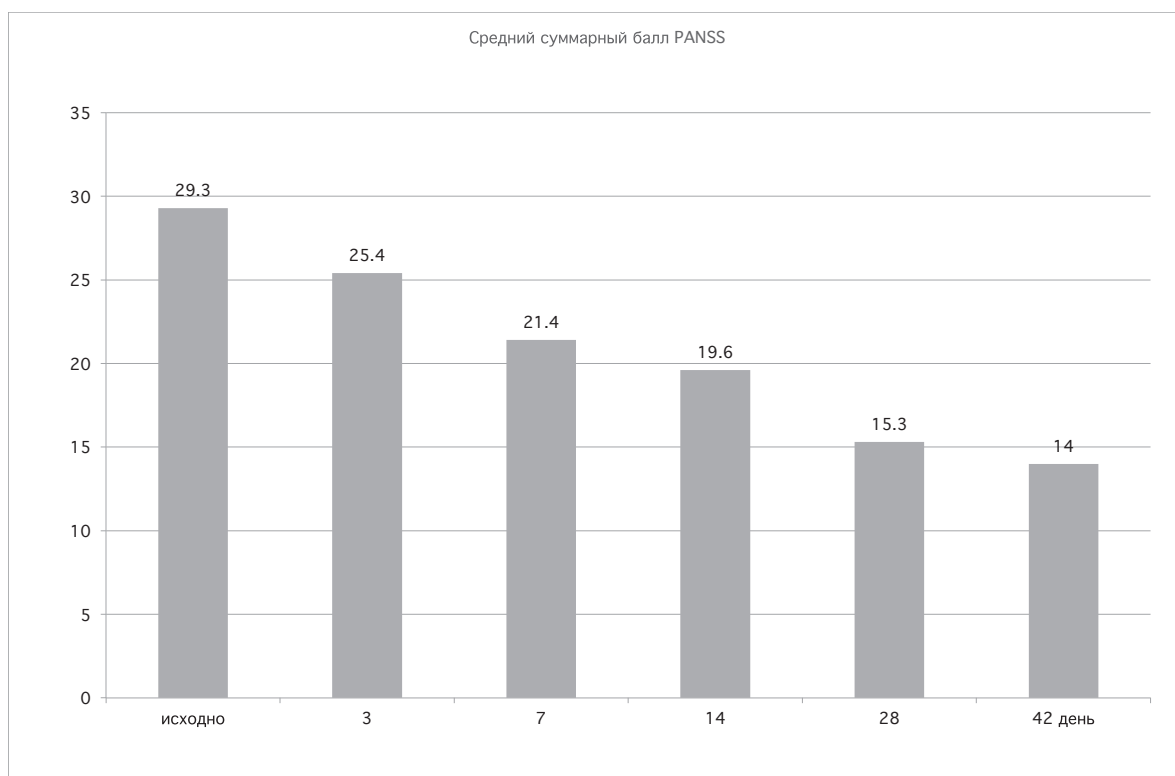


Рис. 4 б. Динамика психического состояния больных в процессе терапии азенапином (по подшкале позитивных симптомов PANSS)

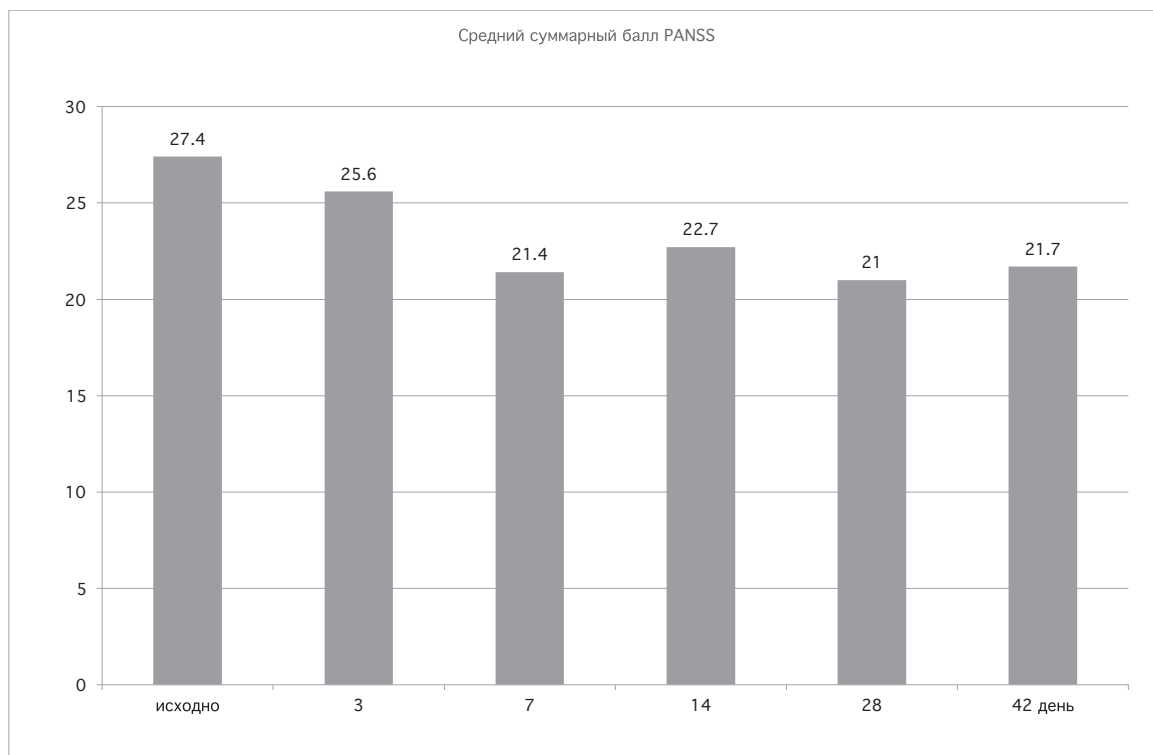


Рис. 4 в. Динамика психического состояния больных в процессе терапии азенапином (по подшкале негативных симптомов PANSS)

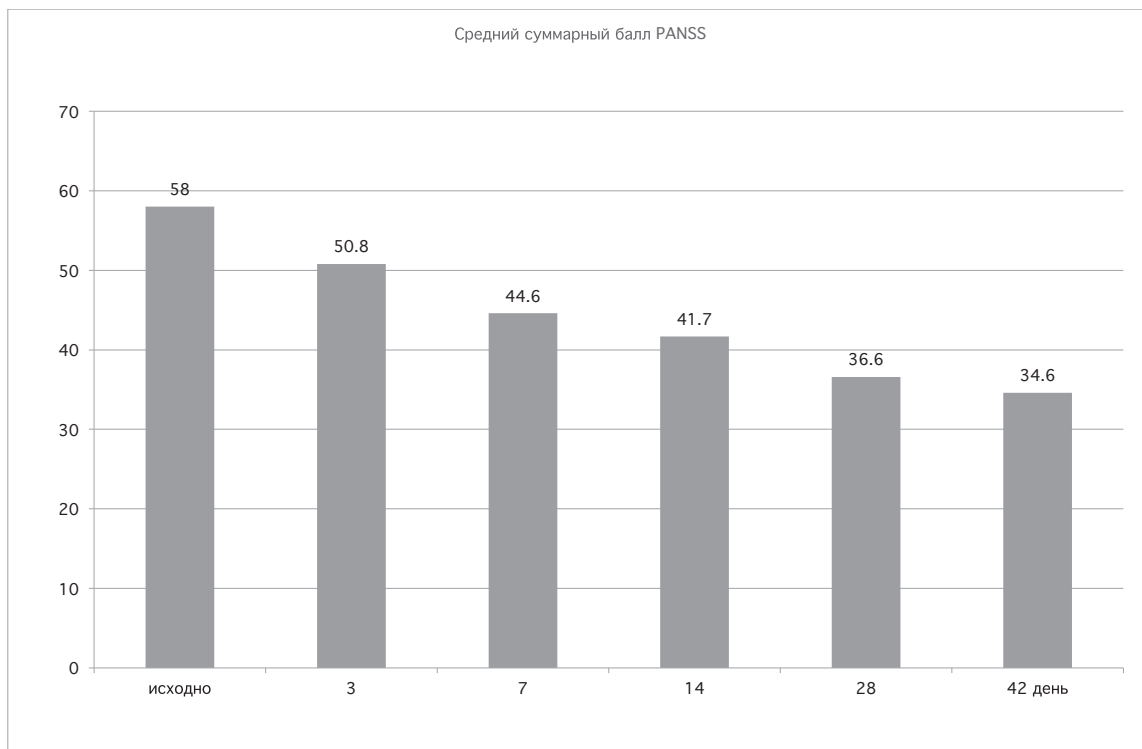


Рис. 4 г. Динамика психического состояния больных в процессе терапии азенапином (по подшкале общих психопатологических симптомов PANSS)

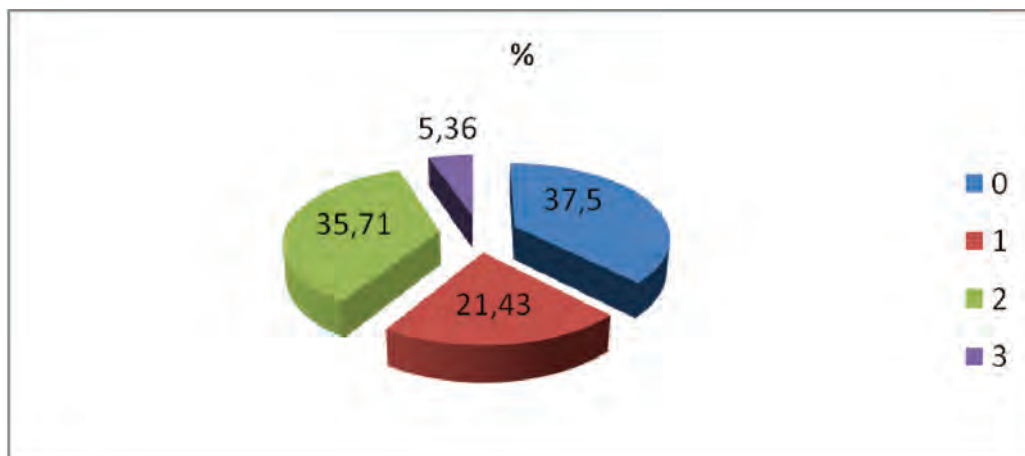


Рис. 5. Число нежелательных явлений различной степени выраженности при терапии азенапином: 0 – отсутствуют, 1 – легкие, 2 – умеренные, 3 – тяжелые.

Побочные эффекты были обнаружены у 62,5% больных, причем только примерно в 5,36% случаев – выраженные. Нежелательные явления в большинстве случаев (35,71%) соответствовали умеренной степени (рис. 5).

Из нежелательных явлений терапии преобладали сонливость (33,93%) и акинето-ригидный синдром (26,78% больных) (рис. 6). Следует подчеркнуть, что нежелательные явления, связанные с приемом азенапина, во всех наблюдениях но-

сили преходящий характер и не привели к отмене препарата, а значительная часть побочных эффектов была следствием предшествовавшей нейролептической терапии. У 14,28% пациентов были отмечены онемение языка, дисгевзия, непосредственно связанные с приемом Сафриса. Однако эти нежелательные явления не вызывали сколько-нибудь значимого дискомфорта у пациентов и не явились причиной отказа от приема азенапина.

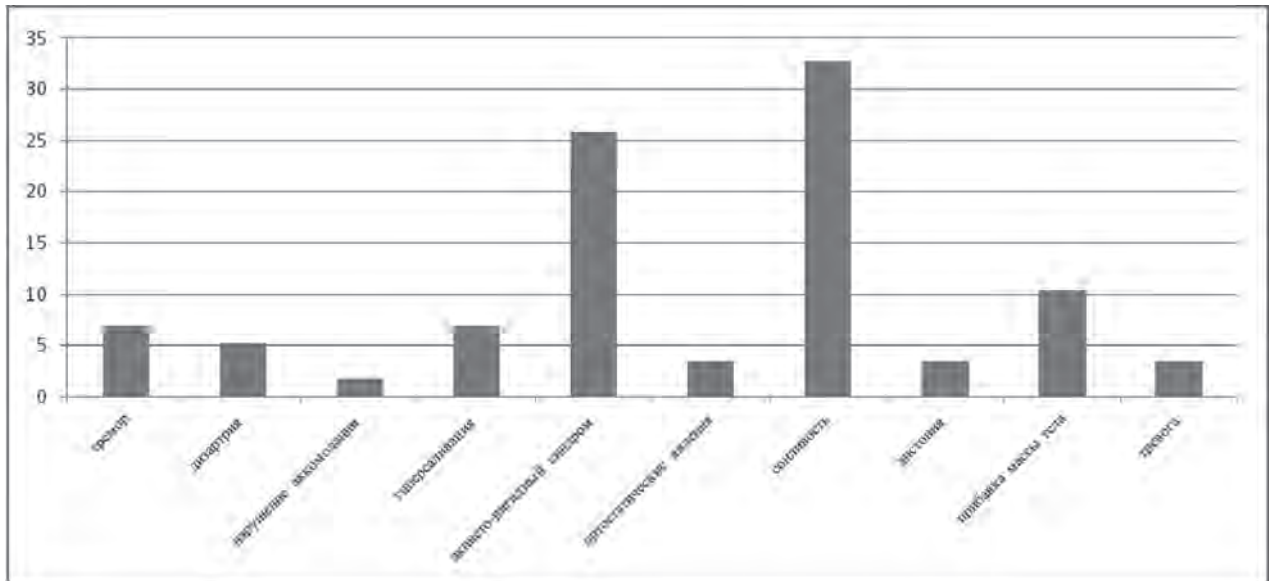


Рис. 6. Структура нежелательных явлений (% больных).

76,78% пациентов полностью завершили курс терапии азенапином. Группы больных, успешно завершивших и не завершивших курс терапии азенапином, достоверно не различались по возрасту (35,21 и 33,69 года соответственно), длительности болезни (9, 3 года в обеих группах сравнения), числу госпитализаций (6,5 и 5,77 раз соответственно).

Больные, прервавшие терапию азенапином, отличались изначально несколько большей тяжестью психотического состояния в целом (рис. 7 а), в частности, более выраженной продуктивной симптоматикой (рис. 7 б), редукция которой в

процессе лечения оказалась недостаточной. При этом симптоматика других подшкал PANSS у больных, успешно прошедших курс лечения азенапином, исходно характеризовалась несколько большей выраженностью, хотя различия и не достигали достоверной степени (рис. 7 в, г). Полученные данные косвенно подтверждают, что причиной отмены препарата, как правило, служила недостаточная эффективность терапии в этих случаях, а не наличие побочных эффектов терапии.

Полученные данные свидетельствуют, что клиническими мишенями применения азенапина могут служить галлюцинаторно-параноидный

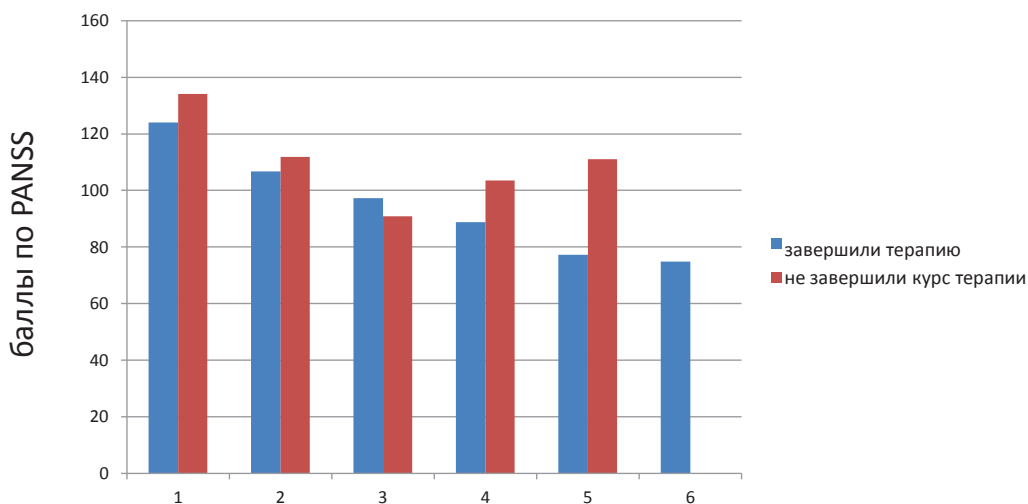


Рис. 7а. Динамика среднего суммарного балла по PANSS у больных, завершивших и не завершивших курс терапии азенапином.

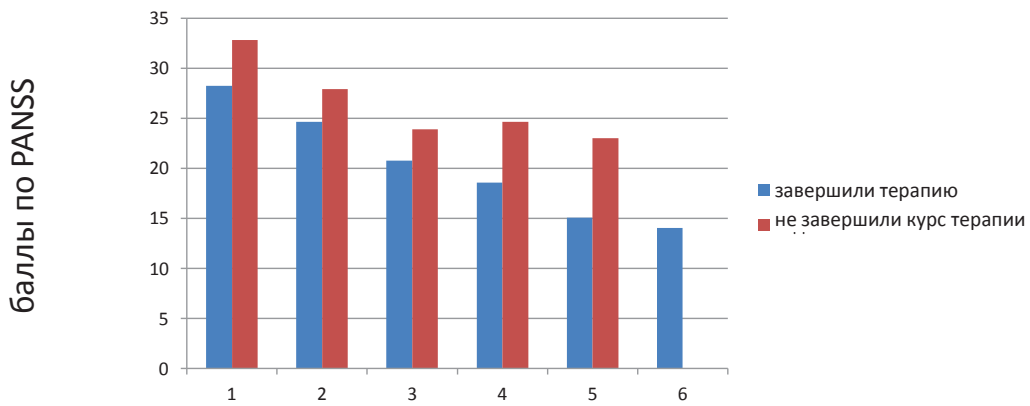


Рис. 7 б. Динамика среднего суммарного балла позитивных симптомов по подшкале PANSS у больных, завершивших и не завершивших курс терапии азенапином.

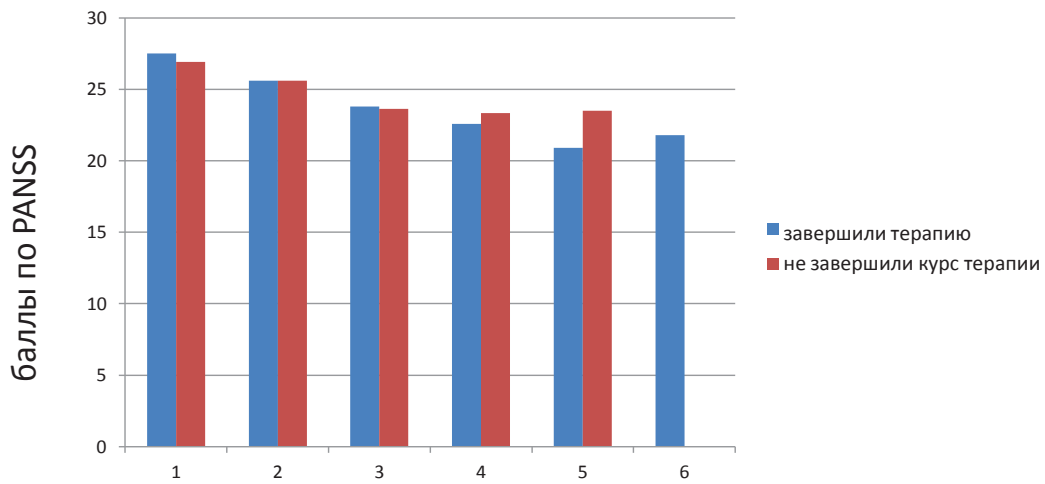


Рис. 7 в. Динамика среднего суммарного балла подшкалы негативных симптомов по PANSS у больных, завершивших и не завершивших курс терапии азенапином.

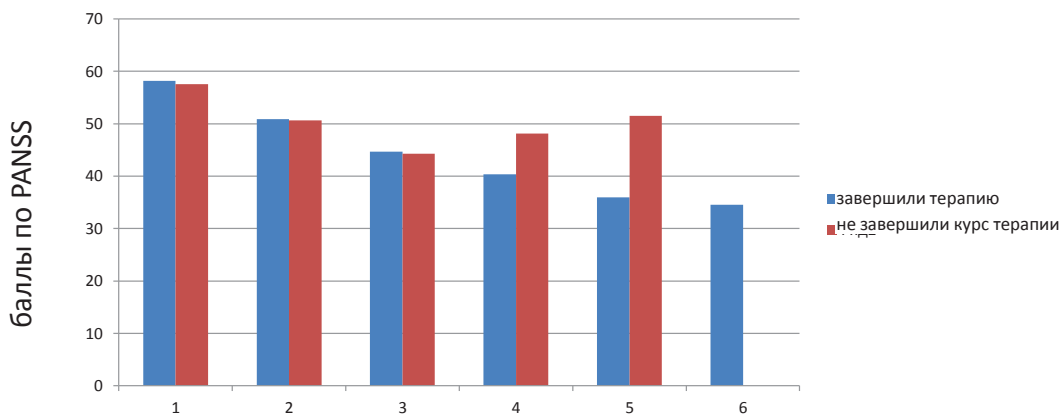


Рис. 7 г. Динамика среднего суммарного балла подшкалы общих психопатологических симптомов PANSS у больных, завершивших и не завершивших курс терапии азенапином.

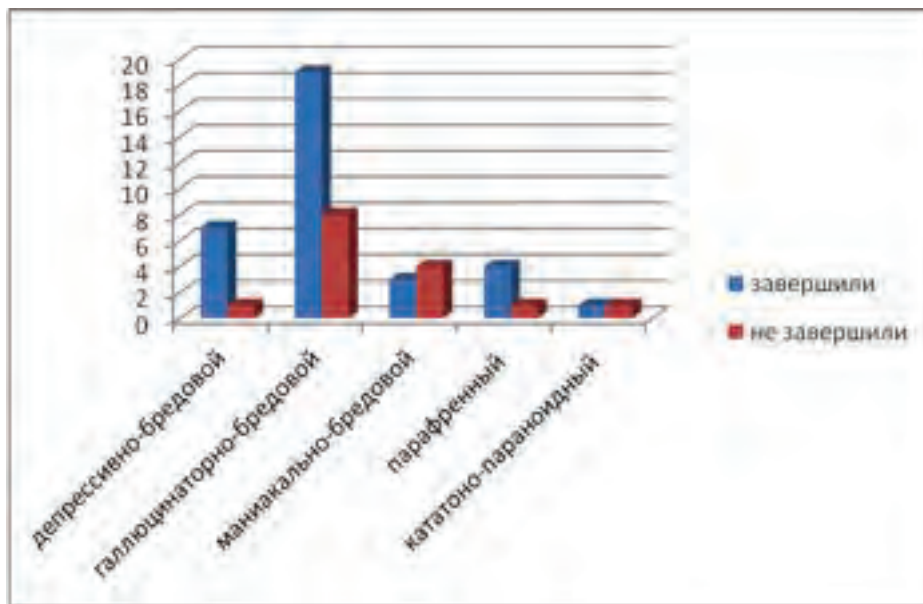


Рис. 8. Синдромальная структура приступа в группах сравнения в зависимости от успешности терапии.

синдром и аффективно-бредовой синдром со значительным удельным весом депрессии (рис. 8).

На третий день приема азенапина 30% редукция выраженности симптоматики по PANSS (респонс) была выявлена у 14,54% больных. На момент окончания наблюдательной программы число респондеров достигло 54,55% от общего числа включенных в исследование пациентов (71,43% от числа пациентов, завершивших исследование).

### Заключение

Таким образом, 2/3 больных шизофренией успешно прошли курс лечения азенапином на этапе купирующей терапии в условиях реальной клинической практики.

В ряде зарубежных плацебо контролируемых и активно контролируемых исследований была продемонстрирована эффективность и переносимость препарата у стационарных больных с обострением шизофрении. Так, в четырех исследованиях продолжительностью 6 недель, общее количество больных 1 334 чел., азенапин в дозе 5–10 мг 2 раза в день получали 579 человек (Bishara D., Taylor D., 2009; Citrome L., 2009; Potkin S.G., 2011; Weber J., McCormack P.L., 2009). В качестве активного контроля выступали галоперидол, рисперидон, оланзапин. Обращает на себя внимание существенная выраженность расстройств: при включении больных в исследование среднее значение суммарной оценки по PANSS превышало 85 баллов (в двух исследованиях было выше 90 баллов). В большинстве случаев через 6 недель терапии улучшение в среднем составило 14,5–16,2 баллов (только в одном случае оно было ниже – 9,4 балла по PANSS). Количество респондеров с использованием 20%

критерия улучшения достигало 53%; при использовании более жесткого критерия терапевтического ответа (30% улучшения от исходного уровня) – 38%. NNT (the Number Need to Treat – среднее количество больных, которых необходимо пролечить исследуемым методом, чтобы получить положительный результат по сравнению с другой терапией, в данном случае с плацебо) находилось в интервале 6–101.

Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что средний суммарный балл PANSS снизился в группе пациентов, завершивших курс терапии азенапином, на 49,02 балла. При этом следует подчеркнуть, что в нашей наблюдательной программе острота психотического состояния была выше, чем в приведенных исследованиях. Наиболее быструю и заметную редукцию претерпевают психомоторное возбуждение, продуктивные и общие психопатологические симптомы, поведенческие нарушения, что отвечает целям купирующей терапии шизофрении.

Данные о быстром достижении терапевтического эффекта согласуются с результатами зарубежных исследований, свидетельствующими об особенностях фармакокинетики препарата, связанных с его оригинальной сублингвальной формой. Сублингвальная форма предполагает, что препарат нельзя запивать или проглатывать, в отличие от формы для приема внутрь, так как это существенно снижает его биодоступность и изменяет фармакокинетику. Сублингвальные таблетки азенапина растворяются в слюне примерно в течение 10 секунд, при этом пик концентрации препарата в плазме достигается в течение 0,5–1,5 часов, а биодоступность при соответствующем рекомендациям режиме приема составляет примерно 35% (Chwieduk C.M., Scott L.C., 2011;



Citrome L., 2009; McIntyre R.S., 2011; Potkin S.G., 2011). С этими свойствами связано, в частности, быстрое достижение выраженного седативного эффекта.

Таким образом, полученные данные указывают на эффективность азенапина при купирующей терапии у больных шизофренией, что совпадает с мнением других исследователей (Stoner S.C., Paxe H.A., 2012).

Динамика психопатологических проявлений, продемонстрированная в работе, свидетельствует о быстром наступлении терапевтического ответа при терапии азенапином острых состояний с выраженным психомоторным возбуждением. Клинически отмечена эффективность Сафриса и в отношении длительно болеющих пациентов на этапе хронического течения болезни, с явлениями терапевтической резистентности, аффективно-бредовой и галлюцинаторно-бредовой симптоматикой в структуре приступа.

Обнаружена поступательная редукция негативной симптоматики. Имеющиеся в литературе сведения позволяют ожидать дальнейшего значительного улучшения в отношении негативных расстройств. Так, результаты исследований влияния азенапина в сравнении с оланзапином на негативную симптоматику у больных шизофренией с доминированием последней показали, что на 52 неделе лечения азенапин заметно превосходил препарат сравнения (Potkin S.G., 2011; Weber J., McCormack P.L., 2009).

Данные литературы свидетельствуют, что частота серьезных нежелательных явлений в исследованиях, направленных на изучение купирующей терапии у больных шизофренией, была примерно одинаковой у пациентов, независимо от принимаемого препарата: азенапина, оланзапина, рисперидона, галоперидола или плацебо, достигая 7–9% (Citrome L., 2009). В 6-недельных исследованиях при использовании азенапина чаще, чем при применении плацебо, наблюдались сонливость, экстрапирамидная симптоматика и онемение по-

лости рта (у 5% больных). У части больных развивалось нарушение вкусовых ощущений, которое, наряду с ощущением онемения полости рта, могло продолжаться до 10 минут, а в отдельных случаях – до получаса. При биполярном расстройстве, кроме перечисленных нежелательных явлений, отмечались головокружение, увеличение аппетита и прибавка в весе (Chwieduk C.M., Scott L.C., 2011; Citrome L., 2009). При этом ЭПС при назначении азенапина встречался реже (13,6%), чем в случаях использования галоперидола (39,1%), но чаще, чем при приеме плацебо (7,8%), оланзапина (8,8%) или рисперидона (7,5%).

Опыт нашего исследования показал, что нежелательные явления, как правило, не превышали умеренной степени выраженности и не являлись причиной прерывания терапии азенапином. В целом, можно отметить позитивное отношение пациентов к приему Сафриса. Исследование продемонстрировало, что лечение азенапином не оказывало существенного влияния на лабораторные показатели, деятельность сердечно-сосудистой системы, что согласуется с данными литературы (Citrome L., 2009). Низкая вероятность развития соответствующих побочных эффектов при приеме азенапина обусловлена, очевидно, тем, что препарат является potentным антагонистом допаминовых, серотониновых, норadreналиновых и гистаминовых рецепторов, без значимой активности в отношении мускариновых холинергических рецепторов (Citrome L., 2009; McIntyre R.S., 2010, 2011; Pompili M., Venturini P., Innamorati M. et al., 2011; Tarazi F.I., Shahid M., 2009).

Таким образом, полученные данные указывают на эффективность и безопасность применения азенапина для купирующей терапии больных шизофренией, что совпадает с мнением зарубежных авторов (Stoner S.C., Paxe H.A., 2012). Оптимизация купирующей терапии шизофрении с использованием азенапина обеспечивается минимизацией риска ЭПС и улучшением комплайенса пациентов.

### Литература

1. Гурович И. Я., Шмуклер А. Б. Купирующая терапия атипичными антипсихотиками больных с впервые возникшими психотическими состояниями // Социальная и клиническая психиатрия. - 2011. - Т. 21 №4 — С. 51-57.
2. Фалкай П., Уоброк Т., Либерман Д., Глентой Б., Гаттас В.Ф., Мюллер Г.-Ю. Лечение острого периода шизофрении. Рекомендации Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP) по биологическому лечению шизофрении (Обзор) (The World Journal of Biological Psychiatry (Всемирный журнал биологической психиатрии, 2005; 6 (3): 132–191.) // Современная терапия в психиатрии и неврологии. — 2011. — №1. — С. 5-20.
3. Bishara D., Taylor D. Asepinapine monotherapy in the acute treatment of both schizophrenia and bipolar I disorder // *Neuropsychiatr. Dis. Treatment.* — 2009. — Vol. 5. — P. 483–490.
4. Chwieduk C.M., Scott L.C. Asepinapine. A review of its use in the management of mania of adults with bipolar I disorder // *CNS Drugs.* — 2011. — Vol. 26, N 3. — P. 251–267.
5. Citrome L. Asepinapine for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the efficacy and safety profile for this newly approved sublingually absorbed second-generation antipsychotic // *Int. J. Clin. Pract.* — 2009. — Vol. 63, №12. — P. 1762–1784.
6. Leucht S., Komossa K., Rummel-Kluge Ch. et al. A Meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* — 2009. — Vol. 166, N 2. — P. 152–163.
7. McIntyre R.S. Pharmacology and efficacy of asepinapine for manic and mixed state in adults with

- bipolar disorder // *Expert Rev. Neurother.* — 2010. — Vol.10, N 5. — P. 645–649.
8. McIntyre R.S. Asenapine: a review of acute and extension phase data in bipolar disorder // *CNS Neurosci. Therapeutics.* — 2011. — Vol.17. — P. 645–648.
  9. Pompili M., Venturini P., Innamorati M. et al. The role of asenapine in the treatment of manic or mixed states associated with bipolar I disorder // *Neuropsychiatr. Dis. Treatment.* — 2011. — Vol.7. — P. 259–265.
  10. Potkin S.G. Asenapine: a clinical overview // *J. Clin. Psychiatry.* — 2011. — Vol. 72, Suppl. 1. — P. 14–18.
  11. Stoner S.C., Pace H.A. Asenapine: a clinical review of a second generation antipsychotic // *Clin. Ther.* — 2012. — Vol.5. — P. 1023–1040.
  12. Tandon R., Nasrallah H.A., Keshavan M.S. Schizophrenia, “Just the facts” 5. Treatment and prevention. Past, present and future // *Schizophr. Res.* — 2010. — Vol. 122. — P. 1–23.
  13. Tarazi F.I., Shahid M. Asenapine maleate: a new drug for the treatment of schizophrenia and bipolar mania // *Drugs of Today.* — 2009. — Vol. 45, N 12. — P. 865–876.
  14. Weber J., McCormack P.L. Asenapine // *CNS Drugs.* — 2009. — Vol. 23, N 9. — P. 781–792.

#### Сведения об авторах

**Петрова Наталия Николаевна** — д.м.н., проф., зав. кафедрой психиатрии и наркологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. E-mail: petrova\_nn@mail.ru.

**Олейчик Игорь Валентинович** — д.м.н., научный центр психического здоровья РАМН, Москва. E-mail: i.oleichik@mail.ru.