

УДК 616.89–085

## **ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРОЛОНГИРОВАННОГО РИСПЕРИДОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ\***

**С. Дж. Кейт, Л. Пани, Б. Ник, Р. Эмсли, Л. Сан, М. Тернер, Р. Конли,  
П. Скалли, П. С. Чу, Б. Лашо**

Шизофрения – серьезное психиатрическое заболевание, поражающее около 1% мирового населения (9). Как хроническая болезнь, характеризующаяся психотическими эпизодами, негативными симптомами (такими как уплощение аффекта, алогия и ангедония) и когнитивным дефицитом, шизофрения обычно сопровождается снижением качества жизни пациентов, значительным ухудшением психосоциального функционирования и высокими затратами здравоохранения. В настоящее время основными целями фармакотерапии шизофрении являются непрерывное снижение психотических симптомов, уменьшение частоты рецидивов, максимальное улучшение функционирования пациентов и улучшение качества их жизни (11, 35). Для достижения этих целей терапия должна быть эффективной, безопасной и хорошо переноситься пациентами. Непрерывная комплексная фармакотерапия и психосоциальное вмешательство необходимы для оптимизации успешного лечения, что обусловлено как хронической природой заболевания, так и возможностью обострения психотических симптомов.

Антипсихотические препараты, впервые введенные в практику в 1950-х годах, создают основу лечения шизофрении, особенно когда их назначение сочетается с психосоциальным вмешательством. Пероральные традиционные нейролептики были первыми введенными в практику антипсихотиками, они доказали эффективность в отношении позитивных симптомов шизофрении и в предотвращении обострений заболевания. Тем не менее, эти препараты обладают ограниченной эффективностью в отношении негативных, когнитивных и депрессивных симптомов шизофрении, и обладают плохой переносимостью. В частности, наблюдаются экстрапирамидные и когнитивные побочные эффекты, поэтому применение этих препаратов часто вызывает жалобы пациентов на ухудшение качества их жизни (58).

С целью преодоления проблем терапевтической резистентности и побочных эффектов, связанных с

применением традиционных нейролептиков, в начале 1990-х годов появились антипсихотики нового поколения, так называемые атипичные антипсихотики. Эти препараты обладают достоверно лучшими эффективностью и переносимостью, и лучше предотвращают развитие обострений, чем традиционные нейролептики (17, 21, 45, 52). Антипсихотики второго поколения достоверно редуцируют позитивные симптомы шизофрении, причем их эффективность может повышаться при длительном применении (7). Атипичные антипсихотики обладают достоверно большим эффектом в отношении негативной симптоматики по сравнению с традиционными нейролептиками (56). Данные клинических исследований также свидетельствуют, что новые антипсихотики обладают более благоприятным профилем переносимости, чем конвенциональные нейролептики, особенно в отношении способности вызывать двигательные побочные эффекты (3, 57). Несмотря на значительный прогресс в эффективности и безопасности, частичное соблюдение режима терапии остается основной проблемой терапии пероральными атипичными антипсихотиками (14, 24), так же, как и при применении пероральных традиционных нейролептиков.

### **Частичное соблюдение режима терапии как барьер для оптимальной эффективности**

Плохое соблюдение режима медикаментозной терапии весьма распространено при всех хронических заболеваниях, но является наиболее проблематичным у больных шизофренией, создавая основное препятствие для непрерывной антипсихотической терапии (44). Исследования пероральных антипсихотиков предполагают диапазон несоблюдения режима терапии от 12 до 65 процентов за полугодовой период (10, 75). Хотя отдельные пациенты полностью отказываются от приема медикаментов, большинство соблюдает режим лечения лишь частично – пропускают прием препаратов или принимают лекарства непостоянно (8, 31, 73).

Полный отказ от терапии легче выявляется клиницистами, чем частичное несоблюдение режима, особенно когда у пациента нарушена критика к

\* Расширенный реферат статьи предоставлен компанией Янссен Фармацевтика Н.В. Статья была опубликована: Psychiatric Services. – 2004. – Vol. 55, N 9. – P. 997–1005.

состоянию, или присутствует характерный для заболевания когнитивный дефицит, что подразумевает скрытое несоблюдение режима лечения. Факторы окружения пациента, такие как уровень образования семьи или социальная поддержка, а также эффективность и переносимость принимаемого антипсихотика (26, 54, 63) могут увеличивать риск несоблюдения режима терапии. Несоблюдение или частичное соблюдение режима лечения оказывают прямое негативное влияние на результаты лечения пациента, такие как обострение существующих симптомов, развитие рецидива заболевания и менее качественная ремиссия. Эти состояния могут быть отнесены на счет заболевания или неэффективного лечения, хотя на самом деле причиной является тот факт, что пациент получал терапию не полностью.

С каждым последующим обострением вероятность того, что пациент сможет вернуться к исходному уровню функционирования, понижается. С другой стороны, улучшение в соблюдении режима лечения приводит к улучшению контроля симптомов – улучшение соблюдения режима терапии на 20% приводит к уменьшению общего балла PANSS на 3.1 балла (23) – и снижению частоты обострений и повторных госпитализаций (71). Менеджмент соблюдения пациентом режима лечения проблематичен – особенно в случае частичного несоблюдения режима – поскольку трудно достоверно оценить степень следования пациентом предписаний врача при приеме пероральных антипсихотиков, и симптомы частичного несоблюдения могут быть не всегда вовремя очевидными для эффективного вмешательства (71). Продемонстрировано, что пропуски доз от 1 до 10 дней в течение года могут почти удвоить риск госпитализации (74).

### Преимущества пролонгированных антипсихотиков при терапии шизофрении

Пролонгированные инъекционные формы традиционных нейролептиков были разработаны в ранних 1970-х годах с целью улучшения соблюдения режима антипсихотической терапии. До недавнего

времени все пролонгированные формы были основаны на традиционных нейролептиках. В этих препаратах антипсихотический препарат был эстерифицирован в длинной цепи масляной кислоты и растворен в масляном растворителе, инъекции производились с интервалом от 2 до 6 недель (табл. 1) (27). После введения препараты, обладающие высоким коэффициентом извлечения из масляного основания в водное, медленно высвобождались в организм (20).

Пролонги традиционных нейролептиков обладали характерным фармакокинетическим профилем: они медленно достигали пика концентрации и обладали длительным периодом полувыведения, особенно после нескольких инъекций (20). Время до достижения пика концентрации зависело от используемого нейролептика и масляного носителя для эстерификации (2) (табл. 1). Пролонгированные препараты обеспечивают более низкие равновесные терапевтические концентрации в сравнении со значительными колебаниями концентраций, наблюдающимися при приеме пероральных препаратов (28, 46), данный факт обычно связан со сниженной способностью вызывать побочные явления. Более того, при применении инъекционных форм минует первичный печеночный метаболизм, что также снижает риск побочных эффектов (62), возможных лекарственных взаимодействий и печеночных эффектов.

Многие пациенты предпочитают быть свободными от необходимости вспоминать о ежедневном приеме лекарств, и пролонгированные формы являются оптимальным терапевтическим выбором для подобных пациентов. С точки зрения медицинских специалистов преимущества пролонгированных препаратов включают гарантированный прием препарата и достоверный мониторинг соблюдения режима терапии и нежелательных явлений, связанных с лечением. Врач также имеет возможность вмешательства в случае пропуска пациентом инъекции до того, как произойдет обострение симптомов (71). Дополнительным преимуществом пролонгированных форм является регулярный контакт пациента с медицинским персоналом, что дает воз-

Таблица 1

Свойства отдельных традиционных антипсихотических средств пролонгированного действия

Препарат	Эфир	Растворитель	Дозы (мг)	Интервал (недели)	Время достижения максимальной концентрации (дни)*
Флуфеназин	деcanoат	кунжутное масло	12,5–100	2–5 или 6	0,3–1,5
Флуфеназин	энантат	кунжутное масло	12,5–100	2–5 или 6	2
Галоперидол	деcanoат	кунжутное масло	20–400	4	3–9
Флупентиксол	деcanoат или пальмитат	растительное масло низкой вязкости	20–40	2–4	11–17
Пипотиазин	пальмитат	растительное масло низкой вязкости	25–200	4	–
Перфеназин	энантат	кунжутное масло	50–300	2–4	2–3
Флуспирилен	–	водный микрористаллический раствор	2–15	1	–

Примечание: \* – по данным Ereshefsky и соавт. (27)

возможность психосоциальной поддержки – важной составляющей лечения больных шизофренией.

Применение депо традиционных нейролептиков позволило улучшить результаты лечения, у пациентов реже развиваются обострения, и они реже требуют госпитализации, чем пациенты, получающие пероральные формы традиционных нейролептиков (19, 20). Несколько крупных обзорных статей описывают разницу в частоте обострений у пациентов, получавших депо традиционных нейролептиков, и пациентов, лечившихся пероральными формами тех же препаратов (1, 20, 66). J.Davis с соавт. (20) приводят мета-анализ шести исследований, проведенных по зеркальному дизайну, в которых сравнивали длительность госпитализаций у пациентов, получавших пролонгированные и пероральные антипсихотики. При терапии пероральными нейролептиками у пациентов достоверно отмечались более длительные сроки госпитализации, чем у пациентов, лечившихся пролонгированными нейролептиками (75,492 дня по сравнению с 17,860 днями для пероральных и пролонгированных нейролептиков соответственно). Авторы делают вывод, что пролонгированные нейролептиками обладают преимуществами в предотвращении обострений перед пероральными препаратами (20). Тем не менее, инъекции депонированных нейролептиков сопровождаются болезненностью, что ухудшает отношение пациентов к данному способу терапии и затрудняет менеджмент пациентов, получающих эти препараты (6).

Было проведено несколько рандомизированных клинических исследований длительностью от 9 месяцев до 2 лет (15, 22, 29, 36, 65, 67). Некоторые из этих исследований проводились по двойному слепому дизайну, когда участники получали либо пероральный препарат и инъекцию плацебо, либо перорально плацебо плюс пролонгированный инъекционный нейролептик. Два обзора разных авторов дают несколько отличающиеся заключения о разнице в предотвращении обострений между пероральными и пролонгированными нейролептиками. Недавно опубликованный обзор сопоставляет информацию, полученную из этих исследований (66), и приходит к заключению, что несмотря на ряд ограничений (например, различия в дизайне и характеристиках пациентов, большой разброс в оценке обострений в этих исследованиях), пероральный прием нейролептиков связан с более высоким риском развития обострения, чем при инъекциях пролонгированных препаратов. Обширный систематизированный мета-анализ с обзором базы данных Cochrane пролонгированных нейролептиков делает вывод, что разница в частоте обострений между пациентами, получающими пероральные или пролонгированные нейролептики, отсутствует (36% и 34,7% для пролонгированных и пероральных препаратов соответственно) (1). Различия в интерпретации данных, видимо, связаны с различной методологией исследований.

## Переносимость депо традиционных нейролептиков

Несмотря на очевидные преимущества в отношении снижения частоты обострений и преодоления фактора несоблюдения режима терапии, пролонгированные формы традиционных нейролептиков оказались непопулярными в основном из-за вызываемых ими побочных явлений и ограничений по эффективности. Побочные явления, особенно двигательные нарушения, когнитивные дисфункции, дисфория и седация, неотъемлемо связанные с терапией традиционными нейролептиками, остаются весьма проблематичными. В частности, основной проблемой являются экстрапирамидные симптомы (61). В мета-анализе депо традиционных нейролептиков J.Davis с соавт. (20) сравнивается эффективность и побочные явления различных препаратов, наблюдавшиеся в клинических исследованиях в период между 1969 и 1993 годами.

Помимо побочных эффектов, пролонги традиционных нейролептиков являются масляными растворами, поэтому могут вызывать боль и воспаление в месте инъекции (6). Суммируя недостатки пролонгированных традиционных нейролептиков, можно говорить о низкой эффективности в отношении негативных симптомов, высокой частоте экстрапирамидных симптомов и болевых ощущениях в месте инъекции. Тяжесть побочных явлений и местные реакции на инъекции депо традиционных нейролептиков привели к тенденции по уменьшению их использования, особенно после появления пероральных антипсихотиков второго поколения. Использование этой группы нейролептиков в большинстве лечебных учреждений было низведено до ниши наиболее тяжелых пациентов с отказом от лечения и сотрудничества, что создало определенный имидж препаратов, еще более затрудняющий их использование (47, 60).

## Пролонгированный атипичный антипсихотик

Наилучшим вариантом антипсихотической терапии для больных шизофренией был бы препарат с преимуществами по эффективности и безопасности атипичных антипсихотиков в сочетании с фармакокинетикой и преимуществами в соблюдении режима терапии пролонгированных инъекций. Для максимизации результатов терапии фармакологическое лечение должно сопровождаться поддерживающими психосоциальными программами (51). **Цель** данной статьи – практические советы психиатрам о том, какие пациенты больше всего выиграют от терапии пролонгированным антипсихотиком второго поколения, и как наиболее оптимально начинать терапию данным препаратом.

## Методы

Поиск исследований, оценивавших терапию больных шизофренией пролонгированным атипичным антипсихотиком, опубликованных в период с 1980 по 2003 год, проводился в базах MEDLINE и

EMBASE. Параметрами первичного поиска были слова «шизофрения», «атипичный», «антипсихотик» и «пролонгированный». Как и предполагалось, единственным выявленным пролонгированным атипичным препаратом был пролонгированный рisperидон. Поэтому данная статья фокусируется на практических советах и предложениях по инициации терапии пролонгированным рisperидоном, который был разрешен к применению в Соединенных Штатах в конце 2003 года.

### Результаты и обсуждение

Найденные статьи включают в себя клинические рекомендации, отдельные первичные публикации с данными клинических исследований. Последующий поиск в существующих базах данных подтвердил, что пролонгированный рisperидон является единственным пролонгированным атипичным антипсихотиком. В дополнение к данным, полученным из поиска литературы, были найдены панельные дискуссии экспертов, включавшие авторов, чьи рекомендации использованы в данной статье. Дискуссия проходила в рамках совещания в Дублине (Ирландия) в мае 2003 года, проводившегося при спонсорстве образовательного гранта компании Johnson&Johnson. Психиатрам рекомендуется использовать свой клинический опыт в сочетании с приведенными ниже рекомендациями.

**Эффективность и безопасность пролонгированного рisperидона.** *Методика введения и фармакокинетика.* Пролонгированный рisperидон вводится в виде глубоких внутримышечных инъекций один раз в две недели. Препарат представляет собой водную суспензию полимерных микросфер, содержащих активное вещество – рisperидон (18). Даже при энергичном встряхивании частицы суспензии распределяются неравномерно, поэтому необходимо вводить содержимое флакона полностью для обеспечения адекватной дозы антипсихотика. После инъекции микросферы начинают постепенно разрушаться. Высвобождение рisperидона из микросфер обеспечивается деградацией полимера, таким образом, достигается стабильная концентрация препарата в плазме. Исследования фармакокинетики единичной дозы демонстрируют, что в первые 2–3 недели после инъекции высвобождается лишь небольшое количество рisperидона (менее 1%), находящегося на поверхности микросфер, поэтому в этот латентный период требуется адекватное антипсихотическое прикрытие. Максимальное высвобождение рisperидона происходит в период с 4 по 6 недели (64).

*Эффективность.* В 12-недельном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании 370 пациентов (42) и годовом открытом исследовании 610 пациентов (30) изучались эффективность и безопасность пролонгированного рisperидона при терапии больных шизофренией. Лечение пролонгированным рisperидоном продемонстрировало достоверную эффективность в отношении как позитивных, так и негативных симптомов шизофрении (оценивались с использованием шкал PANSS и CGI). Пролонгированный рisperидон оказывает влияние на многие группы симптомов, включая депрессию и тревогу, что показано на выборке из 110 пациентов с шизоаффективным психозом, наблюдавшейся на протяжении 12 месяцев (49), и что предполагает снижение потребности в дополнительной терапии.

Данные годового исследования также показали, что стабильные пациенты могут быть безопасно и эффективно переключены с терапии депо традиционных нейролептиков на пролонгированный рisperидон (50). У пациентов отмечалось достоверное улучшение баллов как по шкале PANSS, так и по CGI от исходного состояния к концу исследования, несмотря на то, что в исходном состоянии баллы соответствовали «легкому заболеванию» (50). Отдельное 12-недельное открытое исследование 166 пациентов, переведенных с депо традиционных нейролептиков, подтвердило эти результаты (70). Сходным образом стабильные пациенты, ранее лечившиеся пероральными атипичными или традиционными антипсихотиками, безопасно и эффективно перешли на терапию пролонгированным рisperидоном (33, 72) (табл. 2). У этих пациентов после перевода на пролонгированный рisperидон отмечалось дальнейшее достоверное улучшение симптомов, а также уменьшение частоты и тяжести экстрапирамидных симптомов и потребности в применении корректоров.

*Безопасность.* На основании данных клинических исследований (общая популяция 980 пациентов) (30, 42) и использования препарата в повседневной практике можно сделать вывод, что пролонгированный рisperидон безопасен и хорошо переносится пациентами. В 12-недельном исследовании частота экстрапирамидных симптомов у па-

Таблица 2  
**Динамика суммарных баллов по PANSS у пациентов, ранее получавших терапию таблетированными традиционными антипсихотиками, таблетированным рisperидоном и дюранными традиционными антипсихотиками<sup>1</sup>**

Время (недели)	Предшествующая терапия таблетированным традиционным антипсихотиком (N=41) <sup>2</sup>	Предшествующая терапия таблетированным рisperидоном (N=318) <sup>3</sup>	Предшествующая терапия дюранным традиционным антипсихотиком (N=173) <sup>4</sup>
0	73,1	64,5	64,2
12	65,7	59,5	57,9
24	62,8	55,5	55,3
36	59,4	55,7	53,0
50	57,8	54,7	52,9
Завершение	64,5	58,8	58,2

Примечание: <sup>1</sup> – все показатели значимо отличались от исходных; p<0,001; <sup>2</sup> – J.Van Os и соавт. (72); <sup>3</sup> – G.Gharabawi и соавт. (33); <sup>4</sup> – M.Turner и соавт. (70)

циентов, получавших 25 мг пролонгированного рисперидона, была сходной с таковой в контрольной группе, получавшей плацебо, при четком превосходстве в эффективности (42). Помимо этого, частота экстрапирамидных симптомов (оценивались по шкале ESRS) была низкой в исходном состоянии и уменьшалась на протяжении годового исследования (30). Терапия пролонгированным рисперидоном ассоциируется с крайне низким среднегодовым риском развития поздней дискинезии (0,68%) (12), эта цифра сравнима с таковым показателем для перорального рисперидона (16) и других новых препаратов, таких как оланзапин (4, 69) и кветиапин (34). В целом, менее 5% пациентов в течение годового исследования прервали терапию по причине развития побочных эффектов (30). Пролонгированный рисперидон вызывает минимальные изменения веса – прибавка в 0,5 кг в группе больных, принимавших 25 мг в течение 12-недельного исследования (42). В течение годового курса лечения у пациентов, получавших 25 мг пролонгированного рисперидона, отмечалась средняя прибавка в весе в 1,8 кг (30). Терапия пролонгированным рисперидоном приводила к уменьшению госпитализаций (13); уменьшение длительности госпитализаций в днях является индикатором уменьшения частоты и длительности обострений (13). Более того, исследование, наблюдавшее 370 пациентов в течение 3 месяцев, выявило улучшение качества жизни и удовлетворенность проводимой терапией (59). В противоположность депо традиционных нейролептиков, основанных на масляных растворах, водная основа пролонгированного рисперидона практически не вызывает боли и воспалительных реакций в месте инъекции (30, 42).

Несколько опубликованных в недавнее время статей описывают имеющиеся клинические данные о фармакокинетике, эффективности и безопасности пролонгированного рисперидона (5, 37, 40, 54, 62, 68). В этих статьях делается вывод, что пролонгированный рисперидон сочетает в себе эффективность и безопасность антипсихотиков второго поколения с постоянством концентрации и уверенностью в соблюдении режима терапии пролонгированными инъекциями. Это дает возможность существенно улучшить качество терапии больных шизофренией, включая клинически стабильных пациентов, а также пациентов, переведенных с других антипсихотиков и депо традиционных нейролептиков (5, 40, 54, 68).

**Потенциальные кандидаты на терапию пролонгированным рисперидоном.** Эксперты согласились с опубликованными рекомендациями (41, 55), что лечение пролонгированным рисперидоном должно рассматриваться в качестве выбора для больших групп пациентов. Во-первых, это пациенты, которые не соблюдают или частично соблюдают режим терапии, а также пациенты с низким или частичным клиническим ответом на проводимое лечение в тех случаях, когда недостаточный клини-

ческий ответ потенциально может быть связан с несоблюдением режима лечения. Во-вторых, стабильные пациенты также должны быть целевой группой для пролонгированного рисперидона, поскольку их состояние в клинических исследованиях достоверно улучшалось после перевода на новую терапию. Необходимо помнить, что термин «стабильный» в данном случае не обязательно подразумевает полную редукцию симптомов. У большинства больных шизофренией остаются резидуальные симптомы или дефицитарные расстройства, нарушение функционирования, поэтому подобные пациенты могут выиграть от перевода на пролонгированный рисперидон за счет гарантированного поступления в организм эффективного и хорошо переносимого препарата, его стабильных низких концентраций в плазме.

Еще одна важная группа пациентов, которых следует рассматривать кандидатами на терапию пролонгированным рисперидоном, это больные первым эпизодом шизофрении. Последние клинические рекомендации Национального Института Клинической Практики (NICE) Великобритании подчеркивают, что для больных с впервые диагностированной шизофренией атипичные антипсихотики должны быть препаратами первого выбора (60). Для улучшения долгосрочного прогноза пациентов с первым эпизодом заболевания критически важен тщательный мониторинг соблюдения ими рекомендованного режима терапии, чтобы избежать возврата или обострения симптомов.

Многие врачи неохотно назначают пролонгированные антипсихотики для острой терапии первого эпизода, ссылаясь на потенциальный риск развития побочных явлений и трудности подбора дозы антипсихотика. Тем не менее, раннее начало терапии пролонгированным рисперидоном обеспечивает длительную, надежную, непрерывную терапию атипичным антипсихотиком у этой уязвимой группы пациентов. В зависимости от длительности госпитализации начало терапии пролонгированным рисперидоном в больничных условиях облегчает выписку пациента в амбулаторное звено, поскольку врач может быть уверен в приеме препарата пациентом.

Существуют еще две существенные причины, по которым особенно важно начинать терапию пациентов с первым психотическим эпизодом с пролонгированного рисперидона. Во-первых, эти пациенты особенно чувствительны к действию антипсихотиков и склонны к развитию экстрапирамидных симптомов (43). Развитие экстрапирамидных симптомов на ранней стадии заболевания может иметь далеко идущие негативные последствия в виде отказа от терапии и отношения пациентов к психиатрической службе. Хорошая переносимость пролонгированного рисперидона может минимизировать эти риски. Во-вторых, у пациентов с первым психотическим эпизодом частота повторных обострений весьма высокая: до 50% пациентов испытыва-

ют обострения в первый год лечения (32). Снижение частоты обострений за счет гарантированного поступления препарата в организм при применении пролонгированного рисперидона способно улучшить долгосрочный прогноз терапии – известно, что в результате каждого обострения вероятность редукции симптомов до исходного уровня снижается (38, 39). Таким образом, применение пролонгированного рисперидона уже на ранних стадиях шизофрении должно уменьшить вероятность развития более тяжелых симптомов заболевания (53), в свою очередь, улучшая результаты терапии (48). Более того, раннее начало терапии пациентов, пока их социальные и трудовые функции нарушены незначительно, максимально позволяет сохранить эти критически важные для качества жизни параметры.

**Начало терапии.** Эксперты предложили несколько вариантов инициации терапии пролонгированным рисперидоном, совпадающие с опубликованными клиническими рекомендациями (41, 43, 62). Эти рекомендации, приведенные ниже, помогут убедиться в безопасном, эффективном и успешном начале терапии пролонгированным рисперидоном пациентов, ранее получавших терапию другими препаратами. Начало терапии пролонгированным рисперидоном должно быть индивидуально для каждого пациента для того, чтобы минимизировать возможные риски и добиться максимальных результатов. Возможные изменения психического состояния и уровня функционирования должны быть, как обычно при переводе на новую терапию, подробно обсуждены с пациентом и его родственниками.

Для пациентов, никогда не получавших пероральный рисперидон, рекомендуется провести тестовое лечение (1–3 дня) во избежание реакций гиперчувствительности (M.Eerdeken, 2004). После первой инъекции пролонгированного рисперидона пациент должен получать дополнительную антипсихотическую терапию на протяжении трех недель до начала фазы высвобождения активного вещества из полимера (25). Антипсихотическое прикрытие осуществляется предшествующим препаратом или пероральным рисперидоном.

Терапия пролонгированным рисперидоном должна начинаться со стартовой дозы 25 мг каждые две недели. Врач должен оценить соответствие дозы предшествовавшего антипсихотика стартовой дозе перорального рисперидона. Рекомендованные высокие дозы антипсихотиков могут быть снижены пациентом специально или непреднамеренно. Таким образом, начало терапии пролонгированным рисперидоном в дозе свыше 25 мг может оказаться выше той дозы антипсихотика, которую пациент принимал ранее, привести к развитию побочных эффектов и отказу пациента от терапии. Доза 25 мг является эффективной и достаточной для большинства пациентов и обладает профилем побочных эффектов, сходным с плацебо (42). Пролонгированный рисперидон также выпускается в дозах 37,5 и 50 мг.

Поскольку терапия шизофрении является длительным процессом, пациенты и медики должны быть настроены на то, что полностью все эффекты пролонгированного рисперидона проявятся не сразу, и выразятся не только в уменьшении симптомов и профилактике рецидивов, но и в улучшении функционирования и повышении мотивации. Отсутствие побочных эффектов с самого начала терапии может стать для врача хорошей основой создания долгосрочного терапевтического альянса с пациентом. Немногие факторы могут так отвратить пациента от продолжения терапии, как неожиданные и пугающие побочные эффекты препаратов. Поэтому для долгосрочной перспективы очень важно начинать лечение с дозы, в наименьшей степени способной вызывать побочные эффекты. Чувствительность к медикаментозной терапии пациентов с первым эпизодом означает, что у этой группы пациентов начинать лечение нужно с наименьшей дозы.

Применение дополнительной терапии должно рассматриваться индивидуально в каждом конкретном случае. Если антипсихотик, который пациент принимал перед переводом на пролонгированный рисперидон, обладал седативным эффектом, для предупреждения бессонницы следует рассмотреть возможность назначения гипнотика на ночь на ранних стадиях терапии пролонгированным рисперидоном. Рисперидон не оказывает значимого седативного эффекта, поэтому после адаптации пациента к препарату гипнотик рекомендуется отменить. Наилучшей практикой является разъяснение пациенту и его родственникам свойств новой терапии и предупреждение их об уменьшении седативного эффекта после перевода пациента на новый препарат. Это необходимо, поскольку многие пациенты долгое время существуют в состоянии пассивности и демотивации благодаря седативному эффекту нейролептиков. Поэтому применение гипнотиков должно быть строго индивидуальным и непродолжительным.

У пациентов, принимавших пероральные антипсихотики и антихолинергические препараты с целью коррекции экстрапирамидных симптомов, применение корректоров должно быть продолжено, по меньшей мере, до следующей инъекции пролонгированного рисперидона после отмены перорального препарата, применявшегося для прикрытия. К этому моменту пациент должен быть проконсультирован специалистом на предмет наличия и тяжести экстрапирамидных симптомов. Если пациент не отмечает ЭПС, доза антихолинергического препарата должна быть снижена вдвое. Если к моменту следующей инъекции – через 2 недели – ЭПС также отсутствуют, антихолинергический препарат может быть полностью отменен. В годовом исследовании пролонгированного рисперидона применение корректоров потребовалось лишь у небольшой части пациентов (30).

Существуют различные рекомендации по переводу пациентов, получавших депо традиционных ней-

ролептиков и антихолинергические препараты. В этих случаях прием антихолинергических препаратов должен быть продолжен в течение 3–4 месяцев, чтобы минимизировать риск дистонических реакций, связанных с сохраняющимся в организме депо традиционного нейролептика. В случае принятия решения об отмене корректора нужно тщательно оценить экстрапирамидные симптомы. Если у пациента не отмечается ЭПС, доза антихолинергического препарата должна снижаться постепенно в течение 4–6-недельного периода. Если в этот период вновь возникают экстрапирамидные симптомы, доза корректора должна быть вновь повышена с последующей более постепенной его отменой. Антихолинергические препараты должны назначаться только в случае развития ЭПС, а не с целью их профилактики.

**Безопасное продолжение терапии.** Равновесная концентрация рисперидона достигается после четвертой инъекции пролонгированного рисперидона – к 6–8 неделе терапии. В течение первых 6–10 недель терапии следует избегать повышения дозы препарата, пациент и врач должны в этот период проявлять терпение. Конечно, повышение дозы ранее, чем через 4 недели, противопоказано, поскольку преимущества пролонгированного рисперидона становятся очевидными не ранее, чем через 3 недели. В случае ухудшения симптомов пациенту может быть дополнительно назначен пероральный рисперидон. Желание использовать сразу высокие дозы или быстро наращивать дозу вытекает из ложного понимания, что появление экстрапирамидных симптомов является индикатором эффективности и адекватной блокады допаминовых рецепторов. Этот ложный тезис присутствует со времени широкого использования традиционных нейролептиков. С появлением атипичных антипсихотиков, и особенно пролонгированного рисперидона, нет более необходимости оценивать эффективность по появлению ЭПС.

Фармакокинетический профиль пролонгированного рисперидона объясняет, что при изменении дозы не следует ожидать изменений ранее, чем через 3 недели, поэтому на этот период может потребоваться дополнительная терапия пероральным рисперидоном (25). Рекомендованная доза пролонгированного рисперидона – 25 мг каждые 2 недели; не следует превышать максимальную дозу 50 мг каждые 2 недели. Данные клинических исследований продемонстрировали, что доза 75 мг не имеет клинических преимуществ перед дозой 50 мг, но вызывает больше экстрапирамидных симптомов (30, 42).

Пролонгированный рисперидон должен назначаться с интервалом в две недели для достижения оптимальной эффективности и безопасности. Если в фазе равновесной концентрации пропущена доза, и последняя инъекция была сделана не позже 4 недель, необходимо как можно скорее произвести следующую инъекцию. Такой подход

обоснован для обеспечения поддерживающего антипсихотического прикрытия, при этом необходимо тщательно наблюдать пациента для мониторинга возможного обострения симптомов. В случае, если с момента последней инъекции прошло 6 и более недель, либо пропуск инъекции произошел не в фазе равновесной концентрации, наиболее безопасным способом продолжения терапии является назначение пролонгированного рисперидона, как если бы он был впервые назначен, то есть с антипсихотическим прикрытием в течение первых 3 недель, пока вновь не будет достигнута терапевтическая концентрация препарата в плазме.

### Заключение

Профилактика обострений – главное в лечении шизофрении, как в отношении уменьшения накапливающихся дефицитарных симптомов, так и с целью предупреждения развития лекарственной резистентности, связанной с обострениями. Пролонгированные атипичные антипсихотики предлагают комбинацию преимуществ антипсихотиков второго поколения с непрерывностью воздействия пролонгированных форм, что является несомненным шагом вперед в терапии шизофрении. Лечение пролонгированным антипсихотиком позволяет клиницистам легко мониторить соблюдение режима терапии, обеспечивая непрерывную оптимальную антипсихотическую терапию. Регулярный контакт пациента с медицинским персоналом при терапии пролонгированным инъекционным антипсихотиком позволяет осуществлять психосоциальную поддержку пациента, что является неотъемлемой и важной частью терапевтической программы. Такой подход должен поощрять желание пациентов продолжать лечение, повышать эффективность терапии и смещать акцент дискуссий с вопросов соблюдения режима терапии к психосоциальным мероприятиям.

Широкий спектр пациентов может выиграть от перевода на лечение пролонгированным рисперидоном, который в настоящее время является единственным пролонгированным атипичным антипсихотиком. Не только пациенты с проблемами в соблюдении режима лечения, но также симптоматически стабильные пациенты на существующей терапии – пероральных атипичных антипсихотиках или депо традиционных нейролептиков, а также пациенты с первым эпизодом шизофрении получают дополнительные преимущества от лечения пролонгированным рисперидоном. Этот препарат обеспечивает достоверное и непрерывное улучшение симптомов у большинства пациентов и хорошо ими переносится. Таким образом, высокий уровень контроля психотических симптомов, улучшение функционирования и качества жизни, и даже симптоматическая ремиссия становятся реально достижимыми целями для больных шизофренией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Adams C.E., Fenton M.K., Quraishi S. et al. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 179. – P. 290–299.
2. Altamura A., Sassella F., Santini A. et al. Intramuscular preparations of antipsychotics: uses and relevance in clinical practice // *Drugs.* – 2003. – Vol. 63. – P. 493–512.
3. Bagnall A.M., Jones L., Ginnelly L. et al. A systematic review of atypical antipsychotic drugs in schizophrenia // *Health Technology Assessment.* – 2003. – Vol. 7. – P. 1–193.
4. Beasley C., Dellva M., Tamura R. et al. Randomized, double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol // *Br. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 174. – P. 23–30.
5. Bhanji N., Chouinard G., Margolese H. A review of compliance, depot intramuscular antipsychotics, and the new long-acting injectable atypical antipsychotic risperidone in schizophrenia // *European Neuropsychopharmacology.* – 2004. – Vol. 14. – P. 87–92.
6. Bloch Y., Mendlovic S., Strupinsky S. et al. Injections of depot antipsychotic medications in patients suffering from schizophrenia: do they hurt? // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62. – P. 855–859.
7. Bouchard R.H., Merette C., Pourcher E. et al. Longitudinal comparative study of risperidone and conventional neuroleptics for treating patients with schizophrenia: The Quebec Schizophrenia Study Group // *J. Clin. Psychopharmacology.* – 2000. – Vol. 20. – P. 295–304.
8. Buchanan A. A two-year prospective study of treatment compliance in patients with schizophrenia // *Psychol. Medicine.* – 1992. – Vol. 22. – P. 787–797.
9. Buchanan R.W., Carpenter W.T. Schizophrenia: introduction and overview // *Comprehensive textbook of psychiatry*, 7th ed. / H.I.Kaplan, B.J.Sadock (Eds.). – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
10. Carman J., Wyatt E., Fleck R. et al. Neuroleptic compliance in schizophrenia outpatients // *Psychiatric Hospital.* – 1984. – Vol. 15. – P. 173–178.
11. Carpenter W.T.Jr., Hanlon T.E., Heinrichs D.W. et al. Continuous versus targeted medication in schizophrenic outpatients: outcome results // *Am. J. Psychiatry.* – 1990. – Vol. 147. – P. 1138–1148.
12. Chouinard G., Lasser R., Bossie C. et al. Does a long-acting atypical antipsychotic offer a low risk of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia? // *Schizophrenia Research.* – 2003. – Vol. 60, Suppl. 1. – P. 277.
13. Chue P., Devos E., Duchesne I. et al. Oneyear hospitalization rates in patients with schizophrenia during long-term treatment with long-acting risperidone // *Schizophrenia Research.* – 2003. – Vol. 60, Suppl. 1. – P. 227–278.
14. Cooper A.E., Hanrahan P., Luchins D.J. Compliance with typical versus atypical antipsychotic medications // *Drug Benefit Trends.* – 2003. – Vol. 15. – P. 34–36.
15. Crawford R., Forrest A. Controlled trial of depot fluphenazine in out-patient schizophrenics // *Br. J. Psychiatry.* – 1974. – Vol. 124. – P. 385–391.
16. Csernansky J.G., Mahmoud R., Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia // *New Eng. J. Medicine.* – 2002. – Vol. 346. – P. 16–22.
17. Csernansky J.G., Schuchart E.K. Relapse and rehospitalisation rates in patients with schizophrenia: effects of second generation antipsychotics // *CNS Drugs.* – 2002. – Vol. 16. – P. 473–484.
18. D'Hoore P., Lasser R., Mannaert E. et al. Application of advanced drug-delivery technology to psychiatry: risperidol microspheres. Presented at the annual meeting of the American Psychiatric Nursing Association, Reno, Nevada, October 17–20, 2001.
19. Davis J., Janicak P., Singla A. et al. Maintenance antipsychotic medication // *Antipsychotic drugs and their side effects* / T.R.E.Barnes (Ed.). – London: Academic Press, 1993.
20. Davis J., Metalon L., Watanabe M. et al. Depot antipsychotic drugs: place in therapy // *Drugs.* – 1994. – Vol. 47. – P. 741–773.
21. Davis J.M., Chen N., Glick I.D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 60. – P. 553–564.
22. Del Giudice J., Clark W., Gocka E. Prevention of recidivism of schizophrenics treated with fluphenazine enanthate // *Psychosomatics.* – 1975. – Vol. 16. – P. 32–36.
23. Docherty J.P., Kozma C., Grogg A. et al. Antipsychotic maintenance in schizophrenia: partial compliance and clinical outcome. Abstract 154. Presented at the annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico, Dec 8–12, 2002.
24. Dolder C.R., Lacro J.P., Dunn L.B. et al. Antipsychotic medication adherence: is there a difference between typical and atypical agents? // *Am. J. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 159. – P. 103–108.
25. Eerdeken M., Karcher K., Remmerie B. et al. Pharmacokinetics and tolerability of long-acting injectable risperidone in schizophrenia // *Schizophrenia Research.* – 2004. – Vol. 70. – P. 90–100.
26. Elvevag B., Maylor E.A., Gilbert A.L. Habitual prospective memory in schizophrenia // *BMC Psychiatry.* – 2003. – Vol. 3. – P. 9.
27. Ereshefsky L., Saklad S., Jann M. et al. Future of depot neuroleptic therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches // *J. Clin. Psychiatry.* – 1984. – Vol. 45. – P. 50–59.
28. Ereshefsky L., Saklad S.R., Tran-Johnson T. et al. Kinetics and clinical evaluation of haloperidol decanoate loading dose regimen // *Psychopharmacol. Bull.* – 1990. – Vol. 26. – P. 108–114.
29. Falloon I., Watt D., Shephard M. A comparative controlled trial of pimozide and fluphenazine decanoate in the continuation therapy of schizophrenia // *Psychol. Medicine.* – 1978. – Vol. 8. – P. 59–70.
30. Fleischhacker W., Eerdeken M., Karcher K. et al. Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12 month evaluation of the first long-acting 2nd generation antipsychotic // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64. – P. 1250–1257.
31. Fleischhacker W.W., Meise U., Guenther V. et al. Compliance with antipsychotic drug treatment: influence of side effects // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1994. – Vol. 89. – P. S11–S15.
32. Gaebel W., Janner M., Frommann N. et al. First vs multiple episode schizophrenia: two-year outcome of intermittent and maintenance medication strategies // *Schizophrenia Research.* – 2002. – Vol. 53. – P. 145–159.
33. Gharabawi G., Lasser R., Bossie C. et al. Enhanced one-year outcomes with three doses of long-acting injectable risperidone in 336 chronically psychotic, stable patients switched from oral risperidone. Abstract 175. Presented at the annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico, Dec 8–12, 2002.
34. Glazer W. Extrapyramidal side effects, tardive dyskinesia, and the concept of atypicality // *J. Clin. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 61. – P. 16–21.
35. Herz M.I., Glazer W.M., Mostert M.A. et al. Intermittent vs maintenance medication in schizophrenia: two-year results // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1991. – Vol. 48. – P. 333–339.
36. Hogarty G., Schooler N., Ulrich R. et al. Fluphenazine and social therapy in the aftercare of schizophrenic patients: relapse analyses of a two-year controlled study of fluphenazine decanoate and fluphenazine hydrochloride // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1979. – Vol. 36. – P. 1283–1294.
37. Hosalli P., Davis J. Depot risperidone for schizophrenia // *Cochrane Database Systems Rev 4:CD004161*, 2003.
38. Johnson D.A., Pasterski G., Ludlow J.M. et al. The discontinuance of maintenance neuroleptic therapy in chronic schizophrenic patients: drug and social consequences // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1983. – Vol. 67. – P. 339–352.
39. Kane J. Prevention and treatment of neuroleptic noncompliance // *Maintenance Psychotropic Medications and Compliance.* – 1986. – Vol. 16. – P. 576–578.
40. Kane J. Strategies for improving compliance in treatment of schizophrenia by using a long-acting formulation of an antipsychotic: clinical studies // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64, Suppl. 16. – P. 34–40.
41. Kane J., Conley R., Keith S. et al. Guidelines for the use of long-acting injectable atypical antipsychotics // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 65. – P. 1–12.
42. Kane J.M., Eerdeken M., Lindenmayer J.P. et al. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic // *Am. J. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 160. – P. 1125–1132.
43. Kasper S. First-episode schizophrenia: the importance of early intervention and subjective tolerability // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 60. – P. S5–S9.
44. Keith S., Kane J. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64. – P. 1308–1315.
45. Kennedy E., Song F., Hunter R. et al. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia // *Cochrane Database of Systematic Reviews: CD000440*, 2000.
46. Lam Y.W., Alfaro C.L., Ereshefsky L. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of oral midazolam with ketoconazole, fluoxetine, fluvoxamine, and nefazodone // *J. Clin. Pharmacology.* – 2003. – Vol. 43. – P. 1274–1282.
47. Lambert T. Perception of depot antipsychotics by mental health professionals // *J. Psychiatric Practice.* – 2003. – Vol. 9. – P. 252–260.
48. Larsen T., Haahr U., Joa I. et al. Early detection and intervention in first-episode schizophrenia: a critical review // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2001. – Vol. 103. – P. 323–334.

49. Lasser L., Bossie C., Gharabawi G. et al. Efficacy and safety benefits of long-acting risperidone in stable patients with schizoaffective disorder // *J. Affective Disorders*, in press.
50. Lasser R., Bossie C., Turner M. et al. Patients with schizophrenia previously on conventional depot antipsychotics experience significant clinical improvements following treatment with long-acting risperidone // *European Psychiatry*. – 2004. – Vol. 19. – P. 219–225.
51. Lenroot R., Bustillo J.R., Lauriello J. et al. Integrated treatment of schizophrenia // *Psychiatric Services*. – 2003. – Vol. 54. – P. 1499–1507.
52. Leucht S., Barnes T.R., Kissling W. et al. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials // *Am. J. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 160. – P. 1209–1222.
53. Lieberman J., Borenstein M. Clinical response of first episode schizophrenic patients to maintenance medication and family treatment. Presented at the annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico, December 14–18, 1992.
54. Love R. Strategies for increasing treatment compliance: the role of long-acting antipsychotics // *Am. J. Health-System Pharmacy*. – 2002. – Vol. 59. – P. S10–S15.
55. Marder S., Conley R., Ereshefsky L. et al. Dosing and switching strategies for long-acting risperidone // *J. Clin. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 64, Suppl. 16. – P. 43–48.
56. Martyns-Yellowe I.S. The Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia: patterns of response to depot neuroleptic treatment // *West African J. Medicine*. – 1994. – Vol. 13. – P. 200–203.
57. Moller H.J. Neuroleptic treatment of negative symptoms in schizophrenic patients: efficacy problems and methodological difficulties // *European Neuropsychopharmacology*. – 1993. – Vol. 3. – P. 1–11.
58. Naber D., Moritz S., Lambert M. et al. Improvement of schizophrenic patients' subjective well-being under atypical antipsychotic drugs // *Schizophrenia Research*. – 2001. – Vol. 50. – P. 79–88.
59. Nasrallah H., Duchesne I., Mehnert A. et al. Health-related quality of life with schizophrenia during treatment with long-acting risperidone injection // *J. Clin. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65. – P. 531–536.
60. NICE. Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. Available at [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).
61. Owens D.G. Extrapyramidal side effects and tolerability of risperidone: a review // *J. Clin. Psychiatry*. – 1994. – Vol. 55. – P. S29–S35.
62. Pandarakalam J. The long-acting depot antipsychotic drugs // *Hospital Medicine*. – 2003. – Vol. 64. – P. 603–608.
63. Perkins D.O. Adherence to antipsychotic medications // *J. Clin. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 24. – P. S25–S30.
64. Ramstack J., Grandolfi G., D'Hoore P. et al. Risperdal CONSTA: prolonged-release injectable delivery of risperidone using Medisorb microsphere technology // *Schizophrenia Research*. – 2003. – Vol. 60. – P. 314.
65. Rifkin A., Quitkin F., Klein D. Fluphenazine decanoate, oral fluphenazine, and placebo in treatment of remitted schizophrenics: II. Rating scale data // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1977. – Vol. 34. – P. 1215–1219.
66. Schooler N. Relapse and rehospitalization: comparing oral and depot antipsychotics // *J. Clin. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 64, Suppl. 16. – P. 14–17.
67. Schooler N., Levine J., Sever J. et al. Prevention of relapse in schizophrenia: an evaluation of fluphenazine decanoate // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1980. – Vol. 37. – P. 16–24.
68. Swainston Harrison T., Goa K. Long-acting risperidone: a review of its use in schizophrenia // *CNS Drugs*. – 2004. – Vol. 18. – P. 113–132.
69. Tollefson G., Beasley C., Tamura R. et al. Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol // *Am. J. Psychiatry*. – 1997. – Vol. 154. – P. 1248–1254.
70. Turner M., Eerdeken M., Jacko M. Long-acting injectable risperidone: safety and efficacy in patients switched from conventional depot antipsychotics // *Int. J. Clin. Psychopharmacology*. – 2004. – Vol. 19. – P. 241–249.
71. Valenstein M., Copeland L.A., Owen R. et al. Adherence assessments and the use of depot antipsychotics in patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 62. – P. 545–551.
72. Van Os J., Bossie C., Lasser R. Improvements in stable patients with psychotic disorders switched from oral conventional antipsychotics therapy to long-acting risperidone // *Int. Clin. Psychopharmacology*. – 2004. – Vol. 19. – P. 229–232.
73. Weiden P., Aquila R., Standard J. Atypical antipsychotic drugs and long-term outcome in schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. – 1996. – Vol. 57. – P. 53–60.
74. Weiden P.J., Kozma C., Grogg A. et al. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia // *Psychiatric Services*. – 2004. – Vol. 55. – P. 886–891.
75. Young J.L., Zonana H.V., Shepler L. Medication noncompliance in schizophrenia: codification and update // *Bulletin of the American Academy of Psychiatry and the Law*. – 1986. – Vol. 14. – P. 105–122.

## PRACTICAL APPLICATION OF PHARMACOTHERAPY WITH LONG-ACTING RISPERIDONE FOR PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

S. J. Keith, L. Pani, B. Nick, R. Emsley, L. San, M. Turner, R. Conley, P. Scully, P. S. Chue, B. Lachaux

**Objective:** It is now generally accepted that the use of second-generation, or atypical, antipsychotics for schizophrenia represents an advance over conventional antipsychotic agents. However, adherence continues to be a problem, as with other medications for chronic disorders. Long-acting formulations of conventional antipsychotics partly address adherence problems, but their use is limited by tolerability issues. This article provides practical advice to physicians on the characteristics of patients who would benefit from treatment with long-acting atypical antipsychotic agents and offers suggestions on how to initiate treatment. **Methods:** A literature search for studies published between 1980 and 2003 that evaluated the treatment of patients with schizophrenia with long-acting atypical agents was conducted by using MEDLINE and EMBASE. The primary search parameters were

«schizophrenia», «atypical», «antipsychotic», and «long-acting». As expected, long-acting risperidone was the only long-acting atypical agent identified; thus this article focuses on practical advice and suggestions on how to initiate therapy with long-acting risperidone. **Results and discussion:** From the results of the literature search and the discussion of a panel of experts at a meeting held in Dublin in 2003 and supported by Johnson & Johnson, it is possible to conclude that long-acting risperidone has demonstrated efficacy and tolerability, even among patients who are considered clinically stable on other antipsychotics. Most patients can switch safely and effectively to long-acting risperidone if appropriate strategies are applied. Long-acting risperidone provides a new and promising therapeutic option for the treatment of schizophrenia.