

## РЕАЛЬНЫЕ СТРАТЕГИИ ПЕРЕВОДА НА АНТИПСИХОТИКИ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ\*

Х. Ю. Коррелл

Увеличение числа новых антипсихотиков, назначение которых нередко связано с неадекватным терапевтическим ответом у пациентов с хронически протекающими заболеваниями, часто приводит к необходимости смены этих препаратов у больных с тяжелыми психическими расстройствами (7). В связи с малочисленностью исследований, изучающих различные стратегии смены терапии, их результаты спорны и противоречивы (8): таким образом, отсутствует четкий алгоритм перевода больных на новые препараты. Тем не менее, некоторые авторы предлагают консервативный подход, использующий более постепенную стратегию смены терапии (11). Однако в клинической практике, в связи с имеющимися ограничениями во времени и вопросами страхования, врачи могут воспользоваться менее консервативными стратегиями. К примеру, в ретроспективном исследовании 60 пациентов, переведенных на терапию амисульпридом, в 89% перевод был осуществлен резко.

### Стратегии смены терапии

В случае достижения только частичной ремиссии или вообще при отсутствии редукции симптоматики, а также при незначительном улучшении уровня функционирования часто возникает потребность в смене нейролептической терапии. Другими причинами для замены антипсихотика могут являться возникающее, несмотря на соблюдение режима приема предшествующего препарата, обострение или непереносимость вследствие выраженных побочных эффектов. Основной целью перевода на новый антипсихотик является стремление улучшить или поддержать (у стабильных пациентов) достигнутый уровень симптоматики, функционирования и переносимости терапии (8, 11).

Известно всего 8 различных стратегий смены терапии, различающихся по скорости введения и отмены, соответственно, нового и прежнего препарата, и по наличию полного или частичного перекрытия в назначении обоих средств:

1. Резкая смена – начало приема нового антипсихотика с терапевтических доз и резкая отмена предшествующего антипсихотика.

2. Перевод с постепенным повышением доз – постепенное увеличение дозы нового антипсихотика и резкая отмена предшествующего антипсихотика.

3. Перевод с постепенным снижением дозы – начало приема нового антипсихотика с терапевтических доз и постепенная отмена предшествующего антипсихотика.

4. Перекрестное титрование – постепенное увеличение дозы нового антипсихотика и постепенная отмена предшествующего антипсихотика.

5. Замена препаратов после стадии плато – начало приема нового антипсихотика с терапевтических доз с последующим отставленным резким обрывом приема предшествующего антипсихотика.

6. Замена препаратов после стадии плато с постепенным увеличением дозы – постепенное увеличение дозы нового антипсихотика с отставленной резкой отменой прежнего.

7. Замена препаратов после стадии плато с постепенным снижением дозы – начало приема нового антипсихотика с терапевтических доз с последующим отставленным постепенным снижением доз предшествующего.

8. Замена препаратов после стадии плато с перекрестным титрованием – постепенное увеличение доз нового антипсихотика с последующим ретардированным постепенным снижением дозы предшествующего.

### Потенциальные преимущества и недостатки стратегий смены терапии с резким обрывом или с перекрестным приемом

В общем, стратегии, заключающиеся в резкой смене препаратов, ассоциированы с увеличением риска возникновения синдрома отмены, однако они позволяют избежать путаницы с динамикой доз одновременно назначаемых препаратов и позволяют быстрее избавиться от нежелательных эффектов прежнего препарата. Начало приема нового антипсихотика с терапевтических доз может привести к более быстрому проявлению необходимого терапевтического действия, однако может осложниться большим числом побочных эффектов.

Перекрестное титрование и, особенно, стратегии с трапециевидной сменой терапии могут снизить вероятность возникновения нежелательных физиологических эффектов, ассоциированных с быстрым повышением доз нового антипсихотика, и/или син-

\* Расширенный реферат статьи, опубликованной в J. Clin. Psychiatry. – 2006. – Vol. 67, N 1. – P. 160–161.

дрома отмены, связанного с резким обрывом предшествующего препарата. Данные стратегии могут запутать врача, кроме того, могут повышать вероятность возникновения побочных эффектов, особенно, если оба препарата имеют схожий профиль побочных эффектов (например, седация, ортостатическая гипотензия, экстрапирамидные побочные эффекты, гиперпролактинемия, удлинение интервала QT). Более того, при применении перекрестных стратегий пациенты с меньшей готовностью следуют инструкциям врача в связи с мнением, что одновременный прием 2 препаратов необязателен или даже вреден. Таким образом, пациентам необходимо давать специальные указания на то, что сопутствующее назначение двух антипсихотиков является временным и призвано минимизировать, а не увеличить вероятность возникновения побочных эффектов. Несмотря на данные намерения, стратегии с перекрестной сменой терапии могут приводить к увеличению частоты случаев ненужной полипрагмазии в тех случаях, когда состояние пациентов претерпевает положительную динамику в процессе перевода на новый препарат или при отказе от смены лекарств.

### **Сравнительные данные по различным стратегиям смены терапии**

В немногочисленных контролируемых исследованиях, сравнивавших различные стратегии смены антипсихотической терапии (3), изучались 4 метода. В этих исследованиях «постепенная» отмена или повышение доз в целом растягивались на 2-х или 3-недельный период, то есть 50–100% или 33,3–67–100% для пошагового повышения доз и 50–0% или 50–25–0% для отмены.

В настоящее время не хватает систематических данных для того, чтобы определить целесообразность стратегий с еще более медленным снижением доз традиционных антипсихотиков. В этом случае можно ожидать повышение экспрессии дофаминовых рецепторов, а для снижения не только их чувствительности, но и числа может потребоваться больше времени.

Обобщая все проведенные рандомизированные исследования смены терапии, в которых изучались оланзапин (9, 10), zipразидон (15) и арипипразол (3), можно сделать вывод, что все изученные стратегии примерно одинаково успешны. Однако каждое из этих исследований спонсировалось фирмой-производителем, которая могла внести поправки в дизайн исследования, чтобы показать применимость любой из стратегий применительно к антипсихотику, который эти фирмы выпускают.

С другой стороны, известна также необходимость «индивидуального подхода» (3, 5, 9–11, 15). Такой подход становится понятным, принимая во внимание проблему побочных эффектов, которые либо являются причиной смены терапии, либо могут возникнуть в процессе смены антипсихотика. Перевод с одного нейролептика на другой может быть ускорен в случае, если прием первого препарата вызывал тяжелые нежелательные эффекты, такие как диабе-

тический кетоацидоз, панкреатит, агранулоцитоз или злокачественный нейролептический синдром. С другой стороны, такое проявление синдрома резкой отмены, как дискинезия или следующая за постепенным снижением дозы/отменой отрицательная динамика состояния могут потребовать возобновления приема предшествующего антипсихотика с последующей его заменой методом постепенного снижения дозы, перекрестного титрования или любым способом после стадии плато.

Совершенные в проведенных исследованиях ошибки, связанные с отбором пациентов и их делением на группы, ограничивают применимость этих результатов у конкретных пациентов. Дополнительным фактом, исключающим возможность применения результатов этих исследований, является то, что в них содержалось недостаточно информации о причинах перевода пациентов на новый препарат, а информация о том, производилась ли смена терапии в связи с непереносимостью или из-за недостаточной эффективности прежнего препарата, может повлиять на исходы различных путей смены терапии.

Важнее всего то, что допущение применения дополнительных препаратов, облегчающих состояние (этот вопрос в исследованиях чаще всего плохо освещен), например, назначение бензодиазепинов в широком спектре доз в первые 7–10 дней, может оттенять такую проблему, как синдром отмены, возникающий во время резкой смены антипсихотической терапии в клинических условиях, связанный с дофаминовыми, гистаминовыми и/или холинергическими влияниями. Клинические проявления этих состояний могут заключаться в обострении симптоматики, ажитации, инсомнии, тревоге или ассоциированной с синдромом отмены дискинезией/акатизией, и они, в частности, возникают и в амбулаторных условиях, когда назначение бензодиазепинов требует особой осторожности. В конечном итоге, может потребоваться индивидуальная схема смены терапии с учетом не только особенностей пациентов, но и фармакологических характеристик отдельных представителей антипсихотиков второго поколения.

### **Соображения относительно повышения доз нового антипсихотика**

При смене старого препарата на клозапин, повышение доз последнего всегда должно производиться постепенно, поскольку быстрое наращивание его доз может увеличивать риск возникновения ортостатической гипотензии, побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой, кроветворной и вегетативной нервной систем. В случае, если прежний антипсихотический препарат обладает выраженным седативным эффектом или вызывает снижение давления, также нежелательно применение стратегии со стадией плато.

Аналогичным образом следует постепенно повышать дозу рисперидона ввиду того, что в противном случае возрастает риск экстрапирамидных побочных эффектов, в частности, дистонических ре-

акций (за исключением случаев профилактического комбинирования с антихолинергическими средствами). То же касается арипипразола, который при назначении сразу в больших дозах может потенциально вызывать тошноту, рвоту или неусидчивость.

Обратная картина наблюдается при переходе на оланзапин, кветиапин и зипразидон, когда можно сразу повышать дозы для более быстрого наступления эффекта и/или минимизации побочных эффектов. При более плавном повышении доз кветиапина (то есть, повышение до 400 мг в течение 5 дней) возрастает вероятность возникновения седации и ортостатической гипотензии (14). Кроме того, для достижения антипсихотического и антиманиакального действия, а также во избежание обострения психоза или возбуждения и возникновения остаточной дистонии после отмены или снижения дозы предшествующего антипсихотика дозы зипразидона и кветиапина должны достичь определенного значения, при котором наблюдается достаточная степень блокады дофаминовых рецепторов.

#### **Соображения относительно отмены предшествующего антипсихотика**

Недостаточно широкое распространение стратегий со стадией плато является следствием того, что до недавнего времени большинство антипсихотиков обладало в той или иной степени выраженным седативным эффектом. Однако после появления зипразидона и арипипразола сообщалось, что эти препараты обладают «активирующим» действием или вызывают ухудшение психотического состояния (12, 14). Таким образом, термин «активация» не является точным. В этих случаях необходимо более тщательно отслеживать динамику состояния на предмет усиления психотических проявлений или ажитации, акатизии, тревоги или нарушений сна.

Другим или дополнительным объяснением, по крайней мере, некоторых из этих сообщений является то, что оба эти препарата по сравнению с другими антипсихотиками значительно слабее связываются с гистаминовыми и/или холинергическими рецепторами. При резком или слишком быстром переводе с обладающих седативными свойствами антихолинергических препаратов на зипразидон или арипипразол, может происходить индукция синдрома отмены, напоминающего обострение психотичес-

кой симптоматики или ажитации, акатизии, тревоги или бессонницы, однако точнее в этой ситуации употреблять термин возобновление психотической симптоматики, ажитации, акатизии, бессонницы или тревоги. Избежать этого помогут стратегии со сменной терапии после стадии плато, поскольку они позволяют постепенно достичь при приеме зипразидона или арипипразола достаточной дофаминовой блокады до того как отменяются антигистаминные или антихолинергические препараты.

#### **Заключение**

Особенности дизайна, отбора пациентов и процедуры, применяющиеся в исследованиях стратегии смены терапии, не предоставляют возможности использовать их результаты в общей практике, поскольку они изначально нацелены на получение равнозначных результатов вследствие разрешения применения свободных доз препаратов первой помощи в течение наиболее уязвимого периода (первые 7–10 дней от начала смены терапии). Однако, в частности, бензодиазепины не могут также свободно применяться в клинической практике, поскольку имеется вероятность злоупотребления, возникновения парадоксальной активации у лиц пожилого возраста или синдрома отмены (в случае быстрого перевода пациента на менее строгий режим наблюдения, когда не хватает времени на правильное снижение доз седативных препаратов).

Помимо этого, наряду с изменениями физиологии головного мозга, сам факт смены терапии может вызывать у пациентов тревогу, что может осложнять процесс перевода с одного антипсихотика на другой в случае невозможности адекватного применения бензодиазепинов или антигистаминных средств. Помимо особенностей личности пациентов и сопутствующей психотропной терапии, на выбор стратегии смены лечения могут влиять также и различия фармакологических профилей конкретных антипсихотиков второго поколения, например, относительная степень блокады дофаминовых, гистаминовых и холиновых рецепторов.

Для того, чтобы разработать рекомендации по терапии и ее наиболее безопасной и эффективной смене с учетом особенностей различных групп пациентов и антипсихотиков, необходимо проведение дополнительных исследований.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Burns T., Chabannes J.P., Demyttenaere K. // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2002. – Vol. 18. – P. 201–208.
2. Burris K.D., Molski T.F., Xu C. et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2002. – Vol. 302. – P. 381–389.
3. Casey D.E., Carson W.H., Saha A.R. et al. Aripiprazole Study Group // *Psychopharmacology.* – 2003. – Vol. 166. – P. 391–399.
4. Correll C.U. // *J. Clin. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66. – P. 1610–1611.
5. Cutler A.J., Goldstein J.M., Tumas J.A. // *Clin. Ther.* – 2002. – Vol. 24. – P. 209–222.
6. DeQuardo J.R. // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 65. – P. 132–133.
7. Edlinger M., Baumgartner S., Eltanaihi-Furtmuller N. et al. // *CNS Drugs.* – 2005. – Vol. 19. – P. 27–42.
8. Ganguli R. // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2002. – Vol. 59, Suppl. 8. – P. S22–S26.
9. Kinon B.J., Basson B.R., Gilmore J.A. et al. // *J. Clin. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 61. – P. 833–840.
10. Lee C.T., Conde B.J., Mazlan M. et al. // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63, N 5. – P. 69–76.
11. Peuskens J. // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2000. – Vol. 15, Suppl. 4. – P. S15–S19.
12. Ramaswamy S., Vijay D., William M. et al. // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 45–48.
13. Reeves R.R., Mack J.E. // *Am. J. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 161. – P. 1308.
14. Smith M.A., McCoy R., Hamer-Maansson J. et al. // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 331–335.
15. Weiden P.J., Simpson G.M., Potkin S.G. et al. // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64. – P. 580–588.