



## Преимущества атипичных антипсихотиков у пациентов с первым психотическим эпизодом



*9–12 ноября 2010 г. в Москве состоялся XV Съезд психиатров России. За пять лет, прошедших с предыдущего форума, у Российского общества психиатров скопилось немало организационных и профессиональных вопросов, требующих обсуждения, поэтому четырехдневная программа съезда была чрезвычайно разнообразной и насыщенной. Большой интерес вызвали и многочисленные сателлитные симпозиумы, представлявшие новые лекарственные средства, применяемые в психиатрии. Так, на симпозиуме «Преимущества атипичных антипсихотиков у пациентов с первым психотическим эпизодом» речь шла об опыте применения Рисполикса (рисперидона).*

Главной целью терапии на всех этапах является максимальная клиническая и социальная реабилитация пациентов. Многочисленные исследования показали, что при шизофрении негативные симптомы в значительно большей степени определяют нарушение социальной, трудовой и семейной адаптации по сравнению с позитивными расстройствами. Поэтому при выборе лекарственного средства надо руководствоваться не только силой терапевтического эффекта в отношении позитивных симптомов, но обязательно оценивать степень способности редуцировать негативную симптоматику, когнитивный дефицит и оказывать ресоциализирующее действие. Как показывает опыт, особенно важен такой подход при лечении больных с первым психотическим эпизодом.

Тактика оказания помощи больным с первым психотическим эпизодом предполагает максимальное сокращение времени начала терапии, комплексность вмешательства (сочетание психофармакотерапии с психосоциальным лечением и реабилитацией) и проведение длительного поддерживающего и противорецидивного лечения. Данные зарубежных и многих отечественных авторов показывают, что препаратами первой линии при лечении пациентов, впервые обратившихся за психиатрической помощью, следует рассматривать атипичные антипсихотики. Эти средства обладают явными преимуществами, такими как минимальная выраженность экстрапирамидных расстройств и седативного эффекта, они воздействуют не только на позитивную,

но и на негативную симптоматику, обладают активирующим (растормаживающим, дезингибирующим и антиаутистическим) действием, а также оказывают влияние на нейрокогнитивный дефицит, что при длительном лечении приобретает особую значимость.

### Гармония миров

Разобраться, почему выбор атипичных антипсихотиков в качестве препаратов первой линии оптимален, участникам семинара помогли специалисты ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава» **И. Я. Гурович** (д.м.н., проф., зам. директора по научной работе) и его коллега **А. Б. Шмуклер** (д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник), представив доклад «Значение ресоциализирующего эффекта антипсихотиков в комплексной тера-



Сателлитный симпозиум компании «Сандоз»

пии больных с впервые возникшими психотическими состояниями».

Хотя возможности современной лекарственной терапии психических расстройств позволяют в 75% случаев достигать ремиссии, избавляя пациентов от психопатологической симптоматики, врачей и фармакологов сегодня волнуют вопросы оценки функционального исхода и перспективы полноценной жизни больных.

И. Я. Гурович и А. Б. Шмуклер напомнили, что при назначении фармакотерапии психиатр должен учитывать весь спектр имеющихся у больного нарушений (рис. 1). Среди факторов, влияющих на социальное функционирование больных, первостепенное значение имеет, как это ни удивительно, не галлюцинозно-бредовая симптоматика, а социальный и нейрокогнитивный профиль, ятрогенность, то есть побочные эффекты, самой терапии.

Исследования, проведенные в Московском НИИ психиатрии Росздрава, убедительно показывают, что ресоциализирующие свойства (те, которые позволяют восстановить социальное функционирование пациента) очевидно выявлены у атипичных антипсихотиков. От классических типичных антипсихотиков их отличает более низкая степень средства

к D2-рецепторам и наличие мультирецепторного профиля связывания. Хорошая переносимость лечения (минимальный уровень побочных эффектов, в том числе отсутствие у большинства из них когнитивных побочных эффектов), активирующее действие и способность уменьшать выраженность когнитивного дефицита обуславливает приоритет перспективы применения этих препаратов.

В отделении первого эпизода шизофрении, где работают авторы, на протяжении ряда лет проводились исследования по определению социальных характеристик и показателей когнитивного функционирования у больных с первыми психотическими проявлениями. Установлено, что влияние атипичных антипсихотиков на продуктивную симптоматику было примерно таким же, как при назначении традиционных нейролептиков. При этом нельзя не отметить и некоторые особенности атипичных антипсихотиков, а именно равномерное воздействие на разные компоненты сложных синдромальных состояний и, что очень важно во внебольничных условиях, упорядочивающий поведенческий эффект лечения. То есть при сохранении той или иной продуктивной симптоматики боль-



И. Я. Гурович



А. Б. Шмуклер

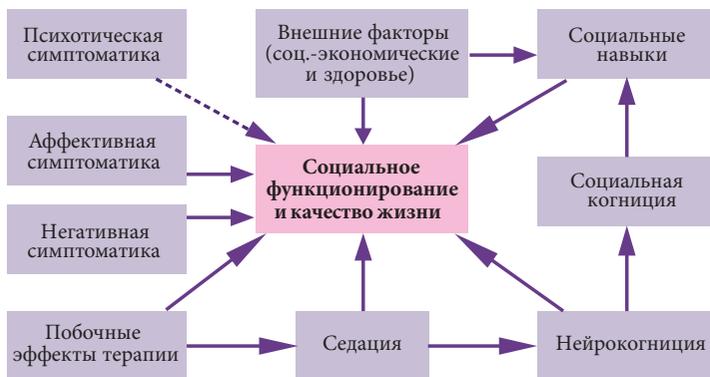


Рис. 1. Факторы, влияющие на социальное функционирование

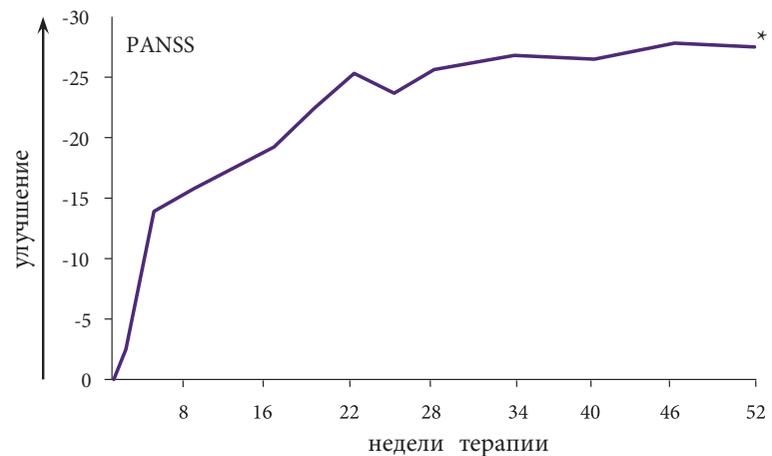
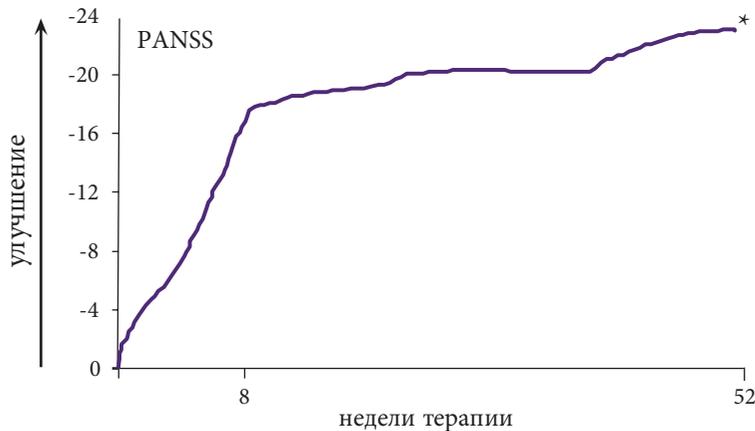


Рис. 2. Атипичные антипсихотики: улучшение состояния при длительном использовании у больных шизофренией

\* $p < 0,001$  по сравнению с исходным уровнем



\* $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем

Рис. 3. Атипичные антипсихотики: редукция негативной симптоматики на протяжении 52 недель терапии

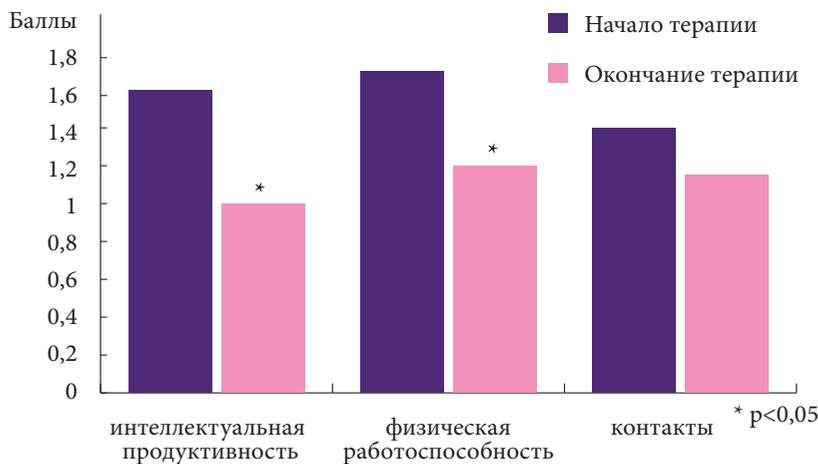


Рис. 4. Редукция нарушений социального функционирования больных в процессе терапии Риспoлюксом

ные становились более социализированными, у них исчезали те формы поведения, которые могли стать причиной госпитализации (рис. 2).

Обнаруживалась и редукция нейрокognитивного дефицита (рис. 3), больные в большей степени следовали предписанному режиму лечения. Врачи обратили внимание и на уменьшение (или даже полное исчезновение) психофизической индифферентности у этих пациентов – один из признаков, характерных для терапии нейролептиками. Не наблюдалась (или почти отсутствовала) нейролептическая дисфория. Авторы отметили, что при длительной терапии атипичными антипсихотиками уменьшалась выраженность продуктивной, негативной и экстрапирамидной симптома-

тики, причем не только на этапе купирующей терапии, но и в течение всего курса лечения. Таким образом, влияние атипичных и традиционных антипсихотиков на когнитивную функцию существенно различается, и не в пользу последних.

Докладчики представили промежуточные данные продолжающегося в настоящее время в НИИ психиатрии исследования эффективности купирующей терапии Риспoлюксом больных с первым психотическим эпизодом. Ведется наблюдение за 24 пациентами (10 мужчин, 14 женщин), средний возраст –  $27,3 \pm 9,2$  лет, возраст начала заболевания –  $23,3 \pm 9,6$  лет. Среди них работают 38,9%, инвалидность имеют 11,1%. Среднее количество госпитализаций –  $2,3 \pm 2,5$ , длительность настоящего обострения –  $6,0 \pm 4,8$  мес. Пациентам был поставлен следующий диагноз:

- шизоаффективное расстройство – 8;
- шизофрения параноидная со стабильным дефектом – 6;
- шизофрения параноидная с нарастающим дефектом – 3;
- шизофрения недифференцированная – 3;
- шизотипическое расстройство – 4.

Суммарный балл до начала терапии (90) свидетельствовал о достаточно выраженных расстройствах у больных. Терапия длительностью в 50 дней показала, что по всем субшкалам удалось достичь статистически значимых улучшений по продуктивной и негативной симптоматике, а также по общей психологической симптоматике, улучшение происходило и по показателям интеллектуальной продуктивности, физической работоспособности (рис. 4), уровню контактности больных (доза Риспoлюкса в среднем составляла  $7,2 \pm 2,0$  мг в сутки).

Особое внимание в докладе было уделено побочным эффектам (табл. 1).

Таблица 1. Побочные эффекты при терапии Риспoлюксом

Показатель	Начало терапии	Окончание терапии
ЭПС	38,9%	29,4%
Уровень глюкозы	$5,0 \pm 0,3$	$5,2 \pm 0,3$
QTc	$402,9 \pm 27,0$	$408,0 \pm 25,9$
Вес, кг	$66,8 \pm 18,2$	$70,4 \pm 14,3$ (прибавка менее 7%)
ИМТ	$23,6 \pm 4,1$	$23,7 \pm 4,1$

Риспoлюкс®  
Рисперидон

гармония миров



➤ Воздействует на все проявления шизофрении<sup>1,3,4,5</sup>

- позитивные симптомы
- негативные симптомы
- аффективные расстройства
- когнитивный дефицит

➤ Низкий риск развития экстрапирамидных расстройств<sup>4,6</sup>

➤ Не оказывает антихолинергического действия<sup>3,4,6</sup>

➤ Предотвращает возникновение рецидивов<sup>2,4,7,8</sup>

1. Аведисова А.С., Сласова С.А., Файзуллоев А.З. Рисполепт при терапии вялотекущей шизофрении и его влияние на когнитивные функции. Российский психиатрический журнал. 2002. №1. С. 42-46. 2. Бородин В.И. Атипичные антипсихотики — эффективная терапия шизофрении. Фармацевтический вестник, №15 (420) от 25 апреля 2006. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Риспoлюкс®. 4. Каледа В.Г. Место рисполепта в современной психофармакотерапии. Методическое руководство НЦПЗ РАМН, 2003. 5. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении. Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12, №10. С. 23-28. 6. Daniel Umbricht, John M. Kane. Risperidone: Efficacy and Safety. Schizophrenia Bulletin, 1995, vol. 21, no. 4, p.p. 593-606. 7. Gilbody SM, Bagnall AM, Duggan L, Tuunainen A. Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia (Review). The Cochrane Library, 2008, Issue 4. 8. Hunter RH, Joy CB, Kennedy E, Gilbody SM, Song F. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia (Review). The Cochrane Library, 2008, Issue 4.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

a Novartis company

 **SANDOZ**

РИСПОЛЮКС®  
Рисперидон

123317 Москва, Пресненская набережная  
дом 8, строение 1, комплекс «Город столиц»  
8-9 этаж, ЗАО «Сандоз», тел.: (495) 660-75-09

Рег. номер: ЛСР-007905/08

Реклама



С. К. Зырянов

Многие пациенты на момент поступления в отделение уже получали традиционную терапию, у них были зафиксированы проявления экстрапирамидной симптоматики. После назначения Рисполикса количество таких больных снизилось почти на 10% (с 39% до 29%). Уровень глюкозы не изменился, отмечена некоторая прибавка в весе (около 3 кг), которая не превышала 7% от исходного веса (важно: индекс массы тела практически не изменился).

Промежуточные результаты исследования позволяют сделать вывод, что препарат Рисполикс® обнаруживает высокую эффективность при терапии больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с первым психотическим эпизодом заболевания. Особенность действия препарата – гармоническое влияние на различные компоненты сложного синдрома с акцентом на галлюцинаторно-бредовую симптоматику. Рисполикс® – эффективный и безопасный антипсихотик, который обладает купирующим действием в отношении позитивной симптоматики, влияет на негативную симптоматику, хорошо переносится (низкий уровень побочных эффектов). Еще одно достоинство Рисполикса, отмеченное авторами, – его экономическая эффективность.

По выражению докладчиков, «это не только более дешевая помощь и сокращение денег на терапию, но еще и возможность получения максимального результата при имеющихся средствах и ресурсах».

#### Об оригиналах и копиях

Актуальность проблемы оценки эффективности и безопасности оригинальных и дженерических психотропных лекарственных средств в психиатрии специалистам очевидна. Об этом свидетельствует доклад С. К. Зырянова (д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии РГМУ) «Оценка эффективности и безопасности психотропных лекарственных средств (особенности дженерических препаратов)».

«Мы прекрасно понимаем, что в отличие, например, от рынка США, где объем продаж дженерических препаратов не превышает 35%, в России эта цифра достигает 78–80%. В связи с этим сопоставлять эффективность и безопасность оригинальных и дженерических препаратов в своей клинической деятельности нам, терапевтам, кардиологам, психиатрам, приходится постоянно», – сообщил он.

С. К. Зырянов напомнил участникам симпозиума, что дженерик – лекарственный препарат, обладающий свойствами, аналогичными оригинальному, что позволяет им быть взаимозаменяемыми. Врача в первую очередь интересуют доказательства эквивалентности оригинального и дженерического препарата, подчеркнул докладчик. В клинической фармакологии понятие эквивалентности сравниваемых лекарственных средств – достаточно сложное и комплексное, под этим подразумевается эквивалентность фармакокинетических, фармакодинамических и соответствующих терапевтических параметров.

Казалось бы, ответ на самый важный вопрос – каким образом доказать сопоставимость оригина-

льных и дженерических препаратов – очевиден: провести сравнительные исследования. Однако он вызывает массу возражений у производителей дженериков, поскольку клинические исследования требуют больших финансовых вложений, что приводит к повышению затрат и, соответственно, цены на препарат. А меньшая (по сравнению с оригиналом) цена на дженерик – одно из главных его преимуществ.

Поэтому на сегодняшний день взаимозаменяемыми признаются препараты, которые содержат ту же активную субстанцию или лекарственное вещество и терапевтически эквиваленты оригинальным, то есть обладают такой же эффективностью и безопасностью, как и препарат сравнения. Другими словами, если предлагаемый дженерический препарат обеспечивает ту же максимальную концентрацию в плазме крови, выводится из организма тем же путем и за то же самое время, то, соответственно, можно предполагать, что он будет оказывать аналогичное терапевтическое действие.

Не отрицая ценность исследований биоэквивалентности, докладчик обратил внимание на следующий факт: как в РФ, так и во многих других странах при доказательстве биоэквивалентности существует достаточно широкий диапазон колебаний изучаемых параметров, в пределах которых могут находиться фармакокинетические характеристики ЛС. Так, дженерик может быть признан эквивалентным оригинальному препарату, если, например, он создает максимальную концентрацию от 70 до 143% максимальной концентрации оригинального препарата. Этот параметр чрезвычайно важен, поэтому столь широкий диапазон не может не вызывать у врачей целого ряда вопросов, особенно если речь идет о препаратах с узким терапевтическим индексом, в том числе психотропных.



## Сателлитный симпозиум компании «Сандоз»

В 2007 году закончился срок патентной защиты на Рисполепт (рисперидон), что привело к созданию целого ряда его более доступных аналогов. Отрадным событием назвал Зырянов С. К. регистрацию в конце 2008 г. в РФ дженерического препарата Рисполиукс® производства компании «Сандоз»: «Бренд этой компании – второго в мире производителя дженерических препаратов – уже сам по себе является гарантией качества и эффективности. Еще до регистрации препарата в России компания провела целый ряд исследований, в том числе исследование биоэквивалентности».

Клиницисты получают в руки атипичный антипсихотик, производный бензизоксазола, с хорошо изученными свойствами, подтвержденными целым рядом экспериментальных исследований. Рисполиукс® обладает высокой тропностью к дофаминергическим D2-рецепторам и серотонинергическим 5-HT2-рецепторам, хорошо связывается с α-1-адренорецепторами и значительно слабее – с H1-гистаминергическими и α-2-адренергическими рецепторами, проникает через гематоэнцефалический барьер и создает в ЦНС оптимальную концентрацию (что очень важно, так как даже небольшое изменение концентрации приводят к меньшей блокаде дыхательных рецепторов и к снижению антипсихотического эффекта).

Это значит, что наряду со значительным антипсихотическим и антиагрессивным действием и способностью редуцировать негативную симптоматику препарат обладает слабо выраженным седативным, а также гипотензивным эффектом. Поскольку у Рисполиукса нет тропности к холинергическим рецепторам, он не оказывает отрицательного воздействия на когнитивные функции. Кроме того, отсутствуют атропиноподобные побочные эффекты со стороны периферической НС (брадикардия, изме-

нение тонуса мочевого пузыря или изменение тонуса кишечника). Определена биоэквивалентность таблеток рисперидона 2 мг, покрытых оболочкой, компании «Сандоз-Новартис» и таблеток рисперидона 2 мг, покрытых оболочкой (Янссен-Силаг), у 26 здоровых добровольцев.

В заключении С. К. Зырянов заметил, что «рассматривая вопрос о взаимозаменяемости оригинальных и дженерических препаратов, мы должны делать выбор обдуманно и осторожно, поскольку подтверждение биоэквивалентности, которое требуется нормативными документами, далеко не всегда является гарантией того, что дженерик будет давать тот же терапевтический эффект, что и оригинальный препарат. Чтобы быть уверенными в правильном выборе, наряду с исследованиями биоэквивалентности нам нужны и другие исследования – клинической эффективности, безопасности, фармакоэкономической приемлемости использования этого лекарственного средства. В связи с этим хотелось бы обратить внимание на брендированные дженерики, которые достаточно хорошо изучены. Данные клинической эффективности, фармакоэкономической приемлемости применения Рисполиукса, представленные сегодня на нашем симпозиуме, позволяют убедиться в том, что выбор данного дженерического препарата был действительно адекватным как с позиции его эффективности и безопасности, так и соответствия потребностям Российского здравоохранения».

### Зачем платить больше?

О том, насколько препарат отвечает «потребностям Российского здравоохранения», сообщалось в докладе «Фармакоэкономическая оценка помощи в клинике первого психотического эпизода: применение Рисполиукса», сделанном **Е. Б. Любовым** (д.м.н.,



*Е. Б. Любов*

ведущий научный сотрудник ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»).

К сожалению не только психиатров, но и экономистов, пациенты с первым психотическим эпизодом в нашей стране часто теряются в общей массе хронических больных. К тому времени, как эти пациенты появляются в поле зрения психиатра, они уже вполне «созрели» для получения группы инвалидности. Зачастую на этом и заканчивается мероприятия по их лечению – считается, что гораздо выгоднее человека «держать» в группе инвалидности, чем применять реабилитационные психосо-



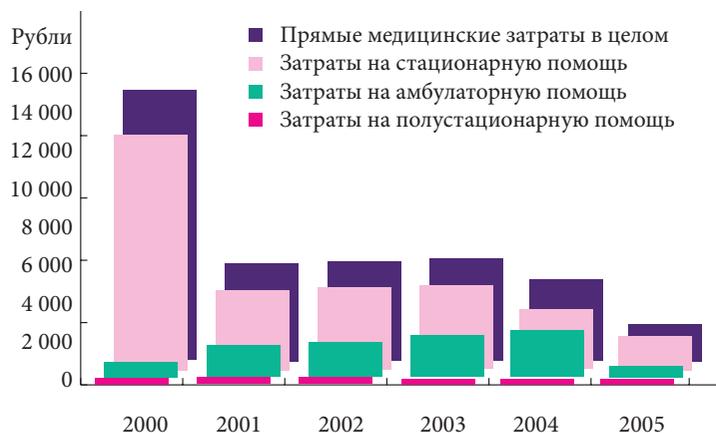


Рис. 5. Динамика медицинских затрат (в среднем) на пациента в год (©А.А. Бессонова, 2007)

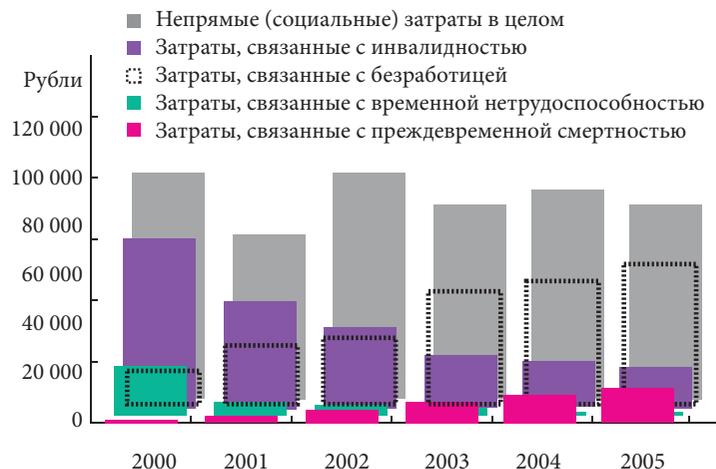


Рис. 6. Динамика социальных затрат в пересчете на пациента (©А.А. Бессонова, 2007)

циальные мероприятия (к тому же мы знаем, что инвалиду сегодня легче получить качественную помощь). По данным повседневной практики, почти 80% больных после первого эпизода психоза снова и снова возвращаются в больницу. А часто госпитализируемые больные потребляют в 5–10 раз больше медицинских ресурсов, чем остальные пациенты (рис. 5, 6).

Без сомнения, медицинские затраты в психиатрии высоки, особенно при первом эпизоде, когда больным рекомендуются дорогие атипичные антипсихотики. Поэтому проблема удешевле-

ния помощи без потери качества терапии, к примеру, за счет снижения расходов при сокращении длительности пребывания в стационаре (или лечения амбулаторно), чрезвычайно актуальна. Клинико-экономические исследования показывают, что правильно подобранная терапия психотропными препаратами позволяет значительно оптимизировать расходы. Несмотря на высокую (по сравнению, например, с лечением галоперидолом) среднюю стоимость медикаментозного лечения атипичными антипсихотиками за один день госпитали-

зации, общая стоимость лечения оказывается в итоге более низкой за счет сокращения длительности пребывания в клинике. К этому необходимо добавить, что пациенты, получающие поддерживающую терапию атипичными антипсихотиками, в 9 раз реже госпитализируются в психиатрические больницы.

Е.Б. Любов обратил внимание участников симпозиума на то, что сегодня необходимо вычленил те клинические случаи, для которых лечение атипичными антипсихотиками является наиболее предпочтительным как по эффек-





Сателлитный симпозиум компании «Сандоз»

тивности, так и по фармакоэкономическим показателям. Объективные данные свидетельствуют о том, что пациенты с первым психотическим эпизодом реже госпитализируются, ремиссия у них более стойкая – «происходит экономический сдвиг социальных затрат в сторону обеспечения лекарств, а не госпитализации» (табл. 2).

Таким образом, «джерениковая политика» позволяет меньшими средствами сохранить высокое качество психиатрической помощи, в том числе и в нашей стране, где оригинальные атипичные антипсихотики получают пока не более 10% больных. В заключении Е. Б. Любов остановился на экономической выгоде использования Рисполекса (табл. 3).

«Препарат очевидно выигрывает на фоне других дженериков. Его производитель – фирма, которая много лет существует на рынке терапевтических препаратов и гарантирует европейское качество. Поэтому появление дженерика, который значительно дешевле оригинала, при этом его эффективность и безопасность не вызывает сомнений, действительно можно только приветствовать». ✱

Подготовила  
Н. Токарева

Таблица 2. Экономические показатели медицинских и социальных затрат

Показатели	Экспериментальная группа	Контрольная группа
<b>Медицинские затраты (руб, %)</b>		
Больничная помощь	129 751 105,96 (37,7)	35 145 610,56 (91,8)
Дневной стационар	3 309 621 (9,6)	2 854 202,4 (7,45)
Амбулаторные визиты	35 166,96 (0,1)	26 628,48 (0,07)
Амбулаторная психофармакотерапия	18 110 460,5 (52,6)	261 951,98 (0,6)
Суммарные затраты	34 430 354,42	38 294 393,42
Затраты на одного пациента (медиана)	400 352,96	351 324,71
Затраты на один день внебольничной ремиссии	255,53	275,95
Затраты на дополнительный день внебольничной ремиссии	-13 143	
Социальные затраты (руб. 2002 г.)	10 850 166,8	22 193 523
Соотношение медицинские/социальные затраты	76/24	63/37
Суммарные затраты в пересчете на пациента	526 517,7	3 716 861,6

Таблица 3. Стоимость Рисполекса и оригинального препарата (цены за упаковку из списка предельных отпускных цен производителей на ЖНВЛС, 2010)

Препарат	Форма выпуска (табл.)	Цена упаковки (руб.)	Компания-производитель
Рисполекс®	1 мг N20	168,86	Лек д. д. (Словения), произведено Новартис
Рисполекс®	2 мг N20	336,67	
Рисполекс®	3 мг N20	505,53	
Рисполекс®	4 мг N20	749,20	
Стоимость дневной дозы (4–6 мг) Рисполекс® 30,60–45,90 руб.			
Рисполепт	2 мг N20	1284,76	Янссен-Силаг (JANSSEN Pharmaceutica, N. V.), произведено JANSSEN -CILAG, S. p.A
Рисполепт	4 мг N20	2467,30	
Стоимость дневной дозы (4–6 мг) Рисполепт 123,37–185,05 руб.			

