

УДК 616.893:616-08:614.2.

Г. М. Зильберблат, генеральный директор, Е. А. Ершова, зав. мужским отделением первичного психотического эпизода, Тимен М. Е., зав. женским отделением первичного психотического эпизода
 Коммунальное учреждение Киевского областного совета
 «Областное психиатрическое наркологическое медицинское объединение»
 (пгт. Глеваха, Киевская область)

«ЗЕЛДОКС — АНТИПСИХОТИК ДЛЯ УМА И ТЕЛА» — МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ? (Опыт применения в ОПНМО)

В работе приведены результаты применения препарата зелдокс у больных с различными психическими заболеваниями, различными осевыми синдромами. Отмечена эффективность применения препарата зелдокс в состоянии обострения и стабилизации психического состояния; выделены наиболее часто встречающиеся побочные действия препарата и оценка эффективности препарата самими пациентами.

Зелдокс можно активно использовать как антипсихотик широкого спектра действия в психиатрической практике.

Ключевые слова: зелдокс, шизофрения, когнитивные нарушения, побочные реакции, комплаенс-терапия

Интенсивный поиск и разработка эффективной терапии больных с психическими расстройствами являются одной из важнейших проблем современной психиатрии. Значительная распространенность, прогрессивность заболеваний, частая инвалидизация больных в трудоспособном возрасте обуславливают пристальное внимание исследователей к данной проблеме. С появлением атипичных антипсихотиков (ААП) сформировался определенный оптимизм в отношении курации дефицитарных нарушений и, соответственно, социального прогноза заболеваний. Многие клиницисты констатируют, что научившись в последней четверти двадцатого века осуществлять контроль над продуктивной симптоматикой, психиатрия пока остается малоэффективной в отношении дефицитарных расстройств и резидуальных синдромов.

На фоне интенсивного развития психофармакологии менялись отношения и требования к психотропным препаратам не только со стороны врача, но и со стороны пациентов и их родственников. В до-нейролептический период преобладали требования к контролю над агрессивным поведением. В начале нейролептического периода, начиная с 50-х годов — главным считалось добиться редукции психотических расстройств. С 60-х по 90-е годы терапия была ориентирована на минимизацию продуктивных проявлений психотических расстройств и предупреждение рецидивов. С появлением ААП существенно изменились взгляды на терапию. Основными целями терапии стали снижение побочных эффектов, редукция негативных симптомов, продление периодов ремиссии и восстановление социального функционирования больных. На первое место вышли те способы биопсихосоциального подхода к больным, которые способствуют ААП эффективно влиять на продуктивную и негативную симптоматику болезни; восстановление

или сохранение когнитивных функций; оптимальную переносимость препаратов; управляемое предупреждение рецидивов; удобство приёма и полный контроль над соблюдением режима терапии, который во многом определяется психообразовательной программой, работой всего медицинского персонала в единой команде с пациентами, их родственниками и близкими людьми.

Существует большое количество классификаций ААП по эффективности, спектру побочных действий, химической формуле и др. Например, по механизмам рецепторного действия ААП можно разделить следующим образом:

1-я группа — ААП — мультирецепторные блокаторы. В механизме их действия преобладает серотонин-дофаминовый антагонизм (5HT_{2A/D2}), который сочетается с выраженным аффинитетом к другим рецепторам, в частности холинергическим (M₁) и гистаминовым (H₁). К первой группе относятся клозапин (азалептин, лепонекс), оланзапин (зипрекса) и кветиапин (сероквель).

2-я группа — ААП с селективным механизмом действия. Эта группа включает следующие подгруппы: селективные серотонин-дофаминовые антагонисты — рисперидон (рисполепт) и зипрасидон (зелдокс); замещенные бензамиды — сульпирид (эглонил) и амисульприд (солиан). Бензамиды селективно блокируют дофаминовые рецепторы 2-го и 3-го типов (D₂/D₃), причем в префронтальной области — пресинаптические (усиливая высвобождение дофамина), а в лимбической — постсинаптические (блокируя дофаминовую трансмиссию). Продофаминергическое действие наиболее выражено при использовании этих препаратов в дозах до 600—800 мг/сут, оно сопровождается активацией лобной коры, антидефицитарным, тимоаналептическим, стимулирующим, вегетостабилизирующим клиническими эффектами. В более высоких дозах бензамиды оказывают антигаллюцинаторно-антибредовый и антикататонический эффекты, сохраняя при этом довольно слабые каталептогенные свойства. Ко второй группе ААП можно отнести также арипипразол.

Введение в клиническую практику атипичных антипсихотиков связано с низкой частотой развития экстрапирамидных симптомов (ЭПС) при их использовании. Однако антипсихотики, как типичные, так и атипичные, могут вызывать и другие побочные явления, некоторые из них существенно снижают качество жизни больных. В частности, некоторые атипичные антипсихотики при меньшей выраженности ЭПС чаще способствуют развитию седации, ортостатической гипотензии, нарушению сердечного ритма и увеличению

массы тела. Отказ от лечения вследствие увеличения массы тела является основной причиной рецидива и повторных госпитализаций (Weiden P. J. et al., 2004) и становится преобладающим побочным эффектом. Однако часто увеличение веса игнорируется практически врачами, так как по сравнению с другими побочными симптомами традиционных нейролептиков данное явление кажется неспецифическим и «нормальным». Основанием для такого подхода служит широкая распространенность ожирения в общей популяции. Например, в США каждый второй взрослый (это 97 миллионов человек!) страдает избыточным весом или ожирением (Yanovski J. A. Yanovski S. Z., 1999). Хорошо известно, что избыточная масса тела существенно повышает риск заболеваемости по следующим категориям: гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые болезни, инсульт, желчекаменная болезнь, остеоартриты, ночное апноэ и респираторные болезни, а также рак эндометрия, молочной железы, простаты и толстого кишечника. В частности, риск развития диабета 2 типа при ожирении повышается на 60%. Повышенная масса тела связана также с общей заболеваемостью и может способствовать определенной стигматизации и дискриминации человека в обществе.

Ожирение и избыточный вес считаются мультифакторными заболеваниями, связанными с влиянием окружающей среды, наследственностью, психологическими и физиологическими факторами.

Появление атипичных антипсихотиков (или АВП) изменило подходы к лечению пациентов с шизофренией. В настоящее время для многих клиницистов атипичные антипсихотики являются препаратами первой линии терапии шизофрении, что связано с их возможностью контролировать позитивные и негативные симптомы при минимальном риске развития экстрапирамидных нарушений (ЭПС) и поздней дискинезии. Однако, применяя АВП, многие психиатры взвешенно подходят к различным представителям этого класса и пытаются дать ответы на вопросы, касающиеся рассмотрения фармакологических свойств и результатов клинических испытаний отдельных препаратов. Следует подчеркнуть, что внутри объединяемых общими свойствами групп и подгрупп каждый препарат остается уникальным по биохимическим характеристикам, особенностям терапевтического действия, профилю переносимости и безопасности. И в клинической практике подчас достаточно сложно подобрать оптимальный по всем характеристикам АВП для конкретного больного.

Таблица 1

Потенциальные клинические эффекты антипсихотиков при связывании с рецепторами

Рецепторы	Влияние на рецепторы	Клинические эффекты
D ₂ -дофаминовые	Антагонизм	Эффективность в отношении позитивных симптомов, ЭПС, эндокринные эффекты
5-HT _{2A} — серотониновые	Антагонизм	Эффективность в отношении негативных симптомов, ослабление ЭПС
Соотношение 5-HT _{2A} -рецепторов к D ₂ -рецепторам	Оптимальное соотношение	Антипсихотическая эффективность, снижение ЭПС (по сравнению с изолированным антагонизмом к D ₂ -рецепторам)
5-HT _{1A} — серотониновые	Агонизм	Антидепрессивное и анксиолитическое действие, улучшение когнитивных функций, ослабление ЭПС
5-HT _{1D} — серотониновые	Антагонизм	Антидепрессивное действие
5-HT _{2C} — серотониновые	Антагонизм	Антидепрессивное действие
5-HT/NE	Торможение обратного захвата	Антидепрессивное и анксиолитическое действие
α ₁ — Адренорецепторы	Антагонизм	Ортостатическая гипотония
H ₁ — гистаминовые	Антагонизм	Увеличение массы тела, седативное действие
M ₁ — мускариновые холинорецепторы	Антагонизм	Антихолинергические побочные эффекты (нарушение когнитивных функций, например ухудшение памяти)

Таблица 2

Сводная таблица о нежелательных явлениях атипичных антипсихотических средств

	Клозапин	Оланзапин	Рisperидон	Кветиапин	Зипрасидон	Арипипразол
Побочное явление ЭПС	+	+	+	+/-	+	+/-
Сексуальные нарушения	+	+/-	+	0	+/-	+/-
Удлинение интервала QTc	+	+/-	+/-	+	+	+/-
Увеличение массы тела	+++	+++	+	++	+/-	+/-
Риск развития сахарного диабета	++	++	+/-	+/-	+/-	+/-
Ухудшение липидного профиля	+++	+++	+/-	++	0	0

Примечания: 0 — отсутствовали; + — легкой степени; ++ — средней степени; +++ — тяжелой степени; +/- — минимальное количество

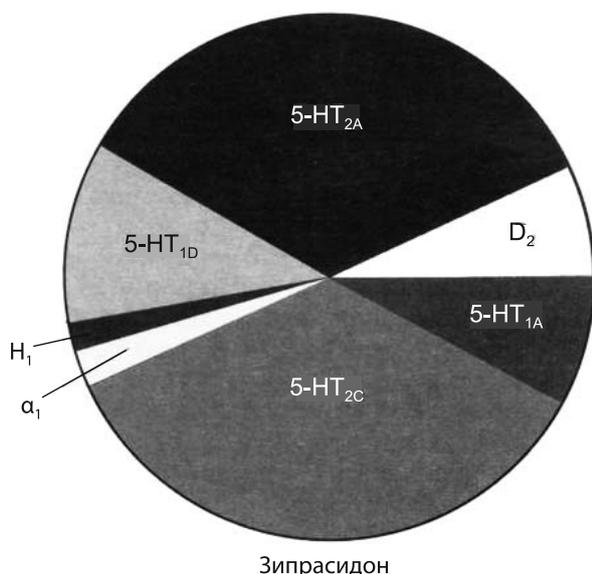
В свете изложенного особый, как клинический, так и экономический интерес представляет сравнительно новый АВП — Зелдокс (зипрасидон).

Зипрасидона гидрохлорид — новое атипичное антипсихотическое средство, или АВП, со многими ценными свойствами тропности к рецепторам, которые создают его уникальный клинический профиль. Препарат был одобрен FDA в 2001 г., вначале для терапии шизофрении, в последующем — при острой мании и смешанных состояниях, затем — в качестве дополнения к поддерживающему лечению литием или вальпроатами у пациентов с биполярным расстройством. Позднее форму для внутримышечного введения одобрили к применению при острой ажитации при шизофрении.

Изучая многочисленные клинические данные, полученные при исследовании пациентов, получавших новый атипичный антипсихотик «Зелдокс» (зипрасидон, «Пфайзер»), можно было прийти к выводу о том, что с помощью препарата достигается быстрая редукция продуктивной симптоматики (уже на 1-й неделе лечения эффект очевиден), проявляется качественное и эффективное влияние на

основные симптомы заболевания (стойкое и быстро достигаемое снижение позитивной симптоматики, существенное уменьшение негативных симптомов, депрессии, тревоги, значительное улучшение когнитивных функций и социальной активности пациента), а также высокий профиль безопасности и переносимости (отсутствие прибавки массы тела, благоприятное влияние на липиды и метаболизм, низкая частота экстрапирамидных расстройств, отсутствие седации и сексуальных нарушений). Рассматривая отдельные особенности действия Зелдокса, хотелось бы остановиться на основных из них поподробнее.

Итак, Зелдокс (зипрасидон) — препарат, направленный на лечение и профилактику шизофрении и других психических расстройств, выпускается в виде капсул (40 мг, 60 мг и 80 мг — по 30 капсул в упаковке) и инъекционной форме (для внутримышечных инъекций — 20 мг/мл). Одной из важнейших отличительных черт препарата является его характер связывания с рецепторами, что лежит в основе клинических эффектов Зелдокса. Изучавшие зипрасидон A. W. Schmidt и соавт. (2001 г.) представляют нам особенности клинического профиля Зелдокса в виде рисунка (рис.).



Потенциальные клинические эффекты при связывании зипрасидона с рецепторами

Продуктивные симптомы

D₂-антагонизм

Эффективность при позитивных симптомах

Оптимальное соотношение 5-HT_{2A}-рецепторов к D₂-рецепторам
Антипсихотическая эффективность, снижение ЭПС
(в отличие от изолированного антагонизма к D₂-рецепторам)

Негативные симптомы

5-HT_{2A}-антагонизм

Эффективность при негативных симптомах

Общая симптоматика

5-HT_{2C}-антагонизм

Антипсихотическая эффективность

Когнитивные функции, симптомы депрессии и социальная активность

5-HT_{1A}-агонизм

Антидепрессивная и анксиолитическая активность, улучшение когнитивных функций

5-HT_{1D}-антагонизм

Эффективность в отношении симптомов депрессии

Если сравнить профиль зипрасидона с профилями других атипичных нейролептиков, то обращает на себя внимание тот факт, что зелдокс имеет одно из самых оптимальных соотношений серотониновых 5HT_{2A}-рецепторов к дофаминовым D₂-рецепторам, что обеспечивает высокую нейролептическую активность (эффективное снижение продуктивных симптомов), действенность в отношении негативных симптомов и при этом низкую частоту развития ЭПС (H. Rollema и соавт., 2000). Как отмечают A. W. Schmidt и соавт. (2001 г.), Зелдокс практически не взаимодействует с M₁-мускариновыми холинорецепторами (не ухудшает когнитивные функции) и обладает умеренным сродством к H₁-гистаминовым рецепторам (не увеличивает массу тела), что значительно улучшает профиль безопасности назначенного лечения (R. Tandon

и соавт., 1997). Таким образом, обладая уникальным профилем связывания с рецепторами, зипрасидон представляет значительный интерес для использования в клинической практике.

● Зипрасидон обладает уникальными фармакологическими свойствами, которые включают выраженный агонизм в отношении серотониновых 5-HT_{1A}-рецепторов, антагонизм в отношении 5-HT_{1D}, а также ингибирование обратного захвата серотонина, *in vitro* аналогичное таковому для имипрамина и открывающее перспективы его использования при лечении ряда нарушения настроения и тревожных расстройств.

● Эффективность воздействия зипрасидона на основные позитивные и негативные симптомы шизофрении аналогична таковой других атипичных антипсихотических средств.

- Опыт клинического применения, подтвержденный результатами оценки связывания с рецепторами с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), свидетельствует о необходимости достижения суточной дозы в пределах диапазона от 120 до 160 мг/сут, что требуется для обеспечения оптимального терапевтического эффекта.

- Зипрасидон способствует значительному улучшению со стороны когнитивной и социально-функциональной сферы при шизофрении.

Значимость этих наблюдений в отношении общего исхода и функционального статуса требует дальнейшего изучения.

- Для зипрасидона характерен благоприятный метаболический профиль, что включает низкую степень риска повышения массы тела и развития нежелательных явлений со стороны липидного спектра и параметров глюкозы. После перехода с других атипичных антипсихотических средств на зипрасидон наблюдали улучшение показателей массы тела и липидного профиля.

- Опыт применения зипрасидона при лечении более 1,25 млн. больных с момента регистрации препарата более 4 лет назад также подтверждает благоприятный профиль безопасности препарата.

Механизм действия

Зипрасидон обладает высокой аффинностью к рецепторам 5-HT_{2A}/D₂, что коррелирует с меньшей способностью вызывать экстрапирамидные симптомы также может проявляться влиянием на негативные симптомы шизофрении и обосновывает его доказанные антипсихотические, а также возможные антидепрессивные и анксиолитические эффекты. Кроме того, зипрасидон воздействует на многие серотониновые рецепторы — не только 5-HT_{2A}, но также является парциальным агонистом 5-HT_{1A} и антагонистом рецепторов 5-HT_{2C} и 5-HT_{1D}, обладает уникальной способностью блокировать переносчики моноаминов (захват серотонина и норадреналина) и слабовыраженным антагонизмом к рецепторам α₁, M₁ и H₁ (см. табл. 1). Мощное парциальное антагонистическое воздействие на рецепторы 5HT_{1A} и антагонистическое — на 5-HT_{2C} может прогнозировать не только потенциальные когнитивные и аффективные эффекты зипрасидона, но также потенциальные антидепрессивные и анксиолитические свойства, которые теоретически вызваны увеличением количества дофамина и норадреналина в префронтальной коре. Однако наличие этих свойств не доказано в контролируемых клинических испытаниях. Антагонистическим эффектом зипрасидона на 5-HT_{2C}-рецепторы можно объяснить активирующее действие субтерапевтических доз. Зипрасидон обладает в 10 раз большим сродством к 5-HT_{2C}, чем к D₂-рецепторам. Таким образом, низкие дозы (40 мг/сут) зипрасидона блокируют 5-HT_{2C}-рецепторы, но проявляют низкий антагонизм к D₂-рецепторам. В среднем, достаточный антагонизм к D₂-рецепторам не наступает и эффективное антипсихотическое действие не развивается, пока доза зипрасидона не достигает 120—160 мг/сут.

Различия, касающиеся воздействия на серотониновые и дофаминовые рецепторы при разных дозах, могут указывать на то, почему начальная «активация» у зипрасидона связана с низкими дозами; позднее, при приеме высоких дозировок (например, 120 мг/сут), этот эффект уменьшается благодаря антагонизму к D₂-рецепторам. Поэтому активирующее действие зипрасидона можно снизить путем повышения дозы, что, вероятно, обусловлено значительным «подключением» D₂-антагонизма (Stahl et al., 2003; Weiden et al., 2006).

Слабовыраженный антагонизм к H₁-рецепторам вызывает некоторую седацию, а низкое сродство к α₁-адренорецепторам свидетельствует о том, что зипрасидон в меньшей степени вызывает ортостатическую гипотензию и седацию, отсутствие же значимого сродства к мускариновым рецепторам прогнозирует небольшую способность появления холинергических побочных эффектов (сухость во рту, нарушения зрения, запоры, тахикардия и когнитивные дисфункции). Неизвестен механизм, посредством которого некоторые АВП приводят к увеличению массы тела и дислипидемии, но среди этих средств зипрасидон с меньшей вероятностью вызывает эти побочные явления и имеет репутацию «метаболически благоприятного» препарата (Stahl et al., 2003).

Метаболические эффекты

Недавно были проведены непосредственные сравнения метаболических побочных эффектов АВП (амисульприд, арипипразол, клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон, сертиндол, зипрасидон, зотепин) в рандомизированных клинических исследованиях, где первичными конечными точками были изменения массы тела, а вторичными — уровня глюкозы и холестерина. В этих исследованиях показано, что терапия зипрасидоном (и арипипразолом) связана с меньшим повышением массы тела и влиянием на гликемию/липидный профиль (Liebermann et al., 2005; Rummel-Kluge et al., 2010).

По данным CATIE, пациенты, принимавшие зипрасидон, теряли в массе по 0,1 кг в месяц. Во второй фазе этого исследования у 42 % пациентов, которые получали зипрасидон, масса тела уменьшилась более чем на 7 % (Greenberg et al., 2007). Поэтому назначение зипрасидона пациентам с ожирением и дислипидемией может привести к снижению массы тела и уровня триглицеридов натошак.

Лица с шизофренией и другими психотическими расстройствами имеют высокий риск развития нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета. Хотя прием всех представителей класса антипсихотиков сопряжен с риском повышения массы тела, развития дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе или сахарного диабета, этот риск представляется меньшим по сравнению с другими АВП для зипрасидона, арипипразола и, возможно, луразидона (Meyer et al., 2005; Stahl et al., 2009). Поскольку метаболические побочные явления особенно важны в связи с их долговременными последствиями, например сердечно-сосудистыми заболеваниями, пациентов необходимо информировать о различиях в эффективности и побочных действиях разных АВП.

Кардиологические эффекты

У пациентов с шизофренией отмечается в два раза большая вероятность смерти в результате сердечно-сосудистых заболеваний, чем в общей популяции. Всем больным, принимающим АВП, показан ЭКГ-мониторинг.

Наиболее частым предостережением при использовании zipрасидона является возможность пролонгации интервала QT, что может приводить к развитию аритмий, в частности вентрикулярной тахикардии *torsade de pointes* — серьезной и потенциально фатальной аритмии. Как правило, пациенты, принимающие антипсихотики, имеют пролонгированный интервал QT по сравнению с контролем. Все антипсихотические препараты могут удлинять QT. Однако больные, включенные в клиническое испытание, обычно принимают какой-либо препарат перед его началом, который также пролонгирует интервал QT (Meyer et al., 2009). Zipрасидон обычно удлиняет QT приблизительно на 10 мс больше, чем другие антипсихотики (Schwartz et al., 2010).

По данным компании-производителя, внутримышечное введение zipрасидона в меньшей мере влияет на длительность QT, чем таковое галоперидола. Сообщается, что влияние zipрасидона на интервал QT существенно не изменяется при пероральном приеме доз более 80 мг/сут (Swainston Harrison et al., 2006; Rummel-Kluge et al., 2010; Meyer et al., 2005; McEvoy et al., 2005). Количество случаев внезапной смерти у пациентов, получавших zipрасидон *per os*, незначительно отличалось от такового при приеме плацебо или других активных препаратов сравнения (Greenberg et al., 2006). Обеспокоенность пролонгацией QT представляется неоправданной, так как zipрасидон не вызывает зависимость от дозы увеличения продолжительности QT, и никакие другие препараты потенциально не повышают концентрацию zipрасидона в плазме крови (Taylor et al., 2003; Levy et al., 2004; данные Pfizer, 2008).

Фармакокинетика, метаболизм и дозирование

Фармакокинетика zipрасидона прямолинейна и предсказуема, препарат обладает низким потенциалом к лекарственным взаимодействиям, он интенсивно метаболизируется после перорального приема, и лишь небольшое количество выделяется в неизменном виде с мочой (1 %) или калом (4 %). Препарат связывается с белками (99 %), период полувыведения составляет около 6—7 часов, стабильная концентрация поддерживается 1—3 дня.

Биодоступность после перорального приема натощак составляет 60 %; для практически 100 % биодоступности требуется прием пищи в количестве, эквивалентном 500 ккал (Ballas et al., 2009; Gandelman et al., 2009). Значимым представляется также количество пищи, поскольку в таком случае zipрасидон дольше задерживается в желудке, а это необходимо для оптимальной абсорбции препарата и достижения постоянного клинического эффекта.

Zipрасидон метаболизируется двумя основными путями: ферментами альдегидоксидазы и цитохромом P450. Приблизительно две трети zipрасидона метабо-

лизируются альдегидоксидазой, клинически значимые ингибиторы или активаторы которой неизвестны; около трети дозы — путем оксидации, катализируемой посредством CYP450 фермента CYP3A4. Ингибиторы обоих ферментов CYP450 3A4 и CYP450 2D6 значимо не воздействуют на концентрацию zipрасидона в плазме крови. Кроме этого, на метаболизм препарата мало влияют препараты, активирующие ферменты CYP450. Zipрасидон, в отличие от клозапина и оланзапина, не метаболизируется CYP1A2, и потому курение сигарет, приводящее к активации CYP1A2, вероятно, не воздействует на фармакокинетику zipрасидона (Rajiv Tandon, 2000).

По данным производителя, начальная доза zipрасидона у лиц с шизофренией должна составлять 20 мг два раза в день, но даже при повышении до 60—80 мг дважды в день препарат хорошо переносится многими пациентами. Наилучшая эффективность при шизофрении и биполярном расстройстве проявляется на фоне терапии в дозе 120 мг/сут, однако в клинической практике больные часто получают неадекватные дозы (Schwartz & Stahl, 2010).

Дозы в 20—40 мг дважды в день являются не только низкими для проявления антипсихотической эффективности, но часто оказывают активирующее действие и плохо переносятся, что, возможно, обусловлено мощным антагонистическим действием на 5-HT_{2C}-рецепторы. Такая активация часто уменьшается при повышении дозы до 60—80 мг два раза в день, что, вероятно, связано с увеличением антагонизма к D₂-рецепторам.

Даже если некоторые пациенты лучше отвечают на прием доз 160 мг/сут, до 320 мг/сут в два приема, повышение таковой более 80 мг дважды в день, как правило, не рекомендуется производителем, поскольку безопасность дозировок свыше 100 мг два раза в день систематически не оценивали. Несмотря на это, дозы выше 160 мг/сут часто применяют в условиях стационара у тяжело больных пациентов, а таковые свыше 160 мг/сут следует рассматривать как назначение, не указанное в инструкции и не одобренное FDA или другими регуляторными агентствами (Citrome et al., 2009). Для оптимального антипсихотического эффекта необходимо быстрое повышение дозы до оптимальной в 120—160 мг/сут в течение трех дней (Fagiolini et al., 2010).

Для внутримышечной формы рекомендуемая доза zipрасидона составляет 10—20 мг, препарат по 10 мг можно назначать каждые 2 часа, по 20 мг — каждые 4 часа. Максимальная суточная доза при внутримышечном введении составляет 40 мг, причем средство в этой форме не назначают более трех дней подряд. После введения препарат может уменьшить агитацию в течение 15 минут. Парентеральное введение можно назначать кратковременно с последующим переходом на пероральную форму.

Клинические исследования зелдокса в отделении первичного психотического эпизода ОПНМО

Работа с данным препаратом у нас стала возможной с февраля 2012 года, с его появлением в аптечной сети мед. объединения.

Целью нашего исследования (10 мес.) было изучение эффективности и переносимости зелдокса у больных с психозами в реальной клинической практике. Учитывая, что в мире выполнено большое количество исследований в рамках доказательной медицины 1—2 уровня по изучению эффективности и переносимости зелдокса, по уточнению спектра показаний, способов применения и продолжительности лечения, мы построили свою работу на принципах натуралистического исследования, то есть назначали зелдокс всем тем пациентам, которые имели показания и не имели противопоказаний к назначению препарата согласно инструкции к применению и многочисленным клиническим данным, полученным при исследовании пациентов, получавших новый атипичный антипсихотик «Зелдокс». Критериями для назначения или перехода с предшествующей терапии на зелдокс были:

- позитивные и негативные симптомы, не контролируемые предшествующей терапией;
 - психомоторное возбуждение различного генеза;
 - экстрапирамидные нарушения;
 - чрезмерное увеличение массы тела;
 - ухудшение когнитивных функций;
 - антихолинергические побочные эффекты.
- множественная резистентность и/или непереносимость антипсихотиков

В исследовании включались пациенты с психозами (табл. 3), мужчины (24 чел.) в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст $35 \pm 3,7$ лет).

Таблица 3

Нозологическая принадлежность обследованных больных

Диагноз	Количество обследованных больных (n = 24)
Шизофрения параноидная	5
Шизотипическое расстройство	2
Острое полиморфное психотическое расстройство	2
Шизоаффективное расстройство	4
Биполярное аффективное расстройство, маниакальный эпизод	2
Органическое биполярное расстройство, маниакальный тип	2
Коморбидные расстройства (шизофрения + аддиктивные расстройства)	3
Состояние отмены ПАВ с психопатизацией (эксплозивная реакция)	4

Психическое состояние больных оценивали клинически и по критериям МКБ-10. Динамику выраженности клинической симптоматики оценивали по шкалам оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) и общего клинического впечатления для оценки тяжести заболевания (CGI-S). Ответ оценивали с помощью шкал SADS, GAF, и шкалы акатизии Барнса (BAS). Пациенты находились на стационарном лечении в мужском отделении первичного психотического эпизода коммунального учреждения «Областное психонаркологическое мед. объединение» и на амбулаторном поддерживающем лечении. Продолжительность приема зелдокса не менее 1 мес. — 24 человека, из них более 3-х месяцев — 11 пациентов.

Начальная доза препарата составляла 40 мг/сут с последующей титрацией в течение 2—3 дней до 80 мг/сут (в два приема, во время еды или после приема пищи). В случаях психомоторного возбуждения использовали в/м форму (по 20 мг каждые 4 часа, не более 40 мг в сутки в течение 2—3 дней), с последующим подбором доз согласно осевой симптоматике, в течение 2—3 дней от 120 мг/сут до 160 мг/сут. Предшествующую терапию антипсихотиками получали 7 пациентов. Для них мы проводили постепенную отмену предшествующей терапии (галоперидол, трифлуоперазин, оланзапин, рисполепт, клозапин) в течение 2 недель, в том числе и корректоров нейрорепетической терапии.

Наши исследования показали, что клинически у всех больных имела место выраженность симптоматики по шкале PANSS от 70 до 138 баллов, по шкале CGI от 3 до 6 баллов, что позволило разделить их на 3 клинические подгруппы в зависимости от этапа лечения (табл. 4).

Оценку выраженности клинической симптоматики проводили еженедельно для коррекции лечения в разных подгруппах. Для окончательного анализа использовали показатели до начала лечения, а также спустя 4 недели после начала лечения.

Наши исследования показали, что фармакотерапия зелдоксом на протяжении 4 недель оказалась эффективной для 20 пациентов (83 %), что потребовало продолжения терапии для тех пациентов, клиническая симптоматика которых оставалась резистентной к проводимой терапии.

В 1 клинической подгруппе (активная терапия) отмечалась редукция средней суммарной выраженности симптоматики в среднем на 48,3 % (табл. 5).

Таблица 4

Распределение больных по клиническим подгруппам

№ подгруппы	Этап лечения	Выраженность по шкале PANSS, баллы	Выраженность по шкале CGI, баллы	Количество больных
1	Активная терапия	Не менее 100	Не менее 5	7
2	Стабилизирующая терапия	Не менее 90	Не менее 4	11
3	Поддерживающая и профилактическая терапия	Не менее 70	Не менее 3	6

Динамика выраженности клинических показателей в процессе фармакотерапии зелдоксом

Показатели PANSS	1 подгруппа		2 подгруппа		3 подгруппа	
	до начала лечения	спустя 4 недели	до начала лечения	спустя 4 недели	до начала лечения	спустя 4 недели
Продуктивные	34 ± 0,30	20 ± 0,21	24 ± 0,31	15 ± 0,54	14 ± 0,12	10 ± 0,13
Негативные	21 ± 0,21	16 ± 0,13	19 ± 0,52	14 ± 0,13	15 ± 0,21	11 ± 0,11
Общие	57 ± 0,59	28 ± 0,21	47 ± 0,43	22 ± 0,21	37 ± 0,37	14 ± 0,17
Сумма	112 ± 1,1	64 ± 0,55	90 ± 1,26	51 ± 0,88	66 ± 0,60	35 ± 0,41

При этом наибольшая степень редуции (47,8 %) отмечалась среди общих симптомов шкалы PANSS, таких как необычное содержание мыслей, напряженность и тревога, загруженность психическими переживаниями, активная социальная отстраненность. Контроль за импульсивностью, уменьшение ажитации, седация наступали достаточно быстро (при правильном подборе доз и форм применения). Так психомоторное возбуждение купировалось в течение суток при приеме инъекционной формы до 40 мг/сут. Редукция острой продуктивной симптоматики наблюдалась уже со 2 недели лечения. В течение 4 недель восстанавливалась в той или иной степени критичность больных в оценке своего состояния. В наименьшей степени (22,7 %) отмечалась редуция негативных показателей за счет уменьшения выраженности так называемых «вторичных негативных симптомов», в том числе за счет отмены предшествующей терапии.

Средняя суммарная выраженность по шкале CGI-S до начала лечения составляла $5,9 \pm 0,35$ балла, спустя 4 недели — $4,3 \pm 0,31$ балла.

Следовательно, зелдокс оказался достаточно эффективным антипсихотическим препаратом для лечения на стадии активной психофармакотерапии больных с психозами.

Среди пациентов 2 подгруппы (стабилизирующая терапия) средняя степень редуции симптомов по шкале PANSS составила 43 %, что лишь ненамного опережает скорость редуции в 1 подгруппе. При этом степень редуции негативных (20,8 %) и продуктивных симптомов (41,5 %) была практически сходной с аналогичными показателями у пациентов из 1 подгруппы. Несколько в большей степени имела место редуция общих симптомов (53,7 %), что может быть объяснено воздействием на коморбидную психозу аффективную симптоматику на данном этапе лечения. Средняя суммарная выраженность по шкале CGI-S до начала лечения составляла $4,6 \pm 0,7$ балла, спустя 4 недели — $3,7 \pm 0,24$ балла. Следовательно, зелдокс оказался достаточно эффективным антипсихотическим препаратом для лечения на стадии долечивающей психофармакотерапии больных с психозами.

У больных из 3 клинической подгруппы степень редуции продуктивной симптоматики была ниже (22,5 %), а негативных (27,4 %) и общих симптомов (57 %) выше, чем у больных из 1 и 2 подгрупп, что может быть объяснено более продолжительным лечебным воздействием психофармакотерапии (лечение до

начала исследования плюс прием зелдокса). Средняя суммарная выраженность по шкале CGI-S до начала лечения составляла $3,5 \pm 0,37$ балла, спустя 4 недели — $4,7 \pm 0,76$ балла. Следовательно, зелдокс оказался достаточно эффективным антипсихотическим препаратом для лечения на стадии поддерживающей психофармакотерапии больных с психозами.

После окончания 4-недельного курса фармакотерапии зелдоксом часть больных продолжала принимать препарат. Для 9 пациентов удалось проследить результаты лечения спустя 3 месяца. Препарат зелдокс оказался эффективным при субхроническом приеме на протяжении нескольких месяцев, хорошо переносился больными (средняя доза 80—120 мг/сут) в качестве монотерапии. Соматоневрологическое состояние больных оставалось стабильным на протяжении всего исследования. Значимых побочных реакций не наблюдалось. Данные последующего анализа подтверждают эффективность зипрасидона в плане индукции устойчивой ремиссии негативных симптомов и адекватного психосоциального функционирования в фазе поддерживающей терапии, с улучшением когнитивного функционирования (вербальной и оперативной памяти, внимания, скорости психомоторных процессов, исполнительных функций, а также беглости речи).

Кроме того, следует отметить следующие наблюдения: зипрасидон был значимо эффективен в улучшении общей оценки, оценок депрессии и апатии, значимо более низок баллами по индексу нарушения движений, отсутствием гиперпролактинемии и клинически значимым увеличением массы тела (изменение массы тела по сравнению с исходным уровнем было наименьшим), что подтверждает благоприятный метаболический профиль препарата. Зипрасидон редко вызывал ЭПС, что способствовало лучшей переносимости и соблюдению предписанного лечения по сравнению с другими препаратами, которые с большей вероятностью вызывают ЭПС. ЭПС также связаны с усугублением негативных и когнитивных симптомов, и, таким образом, профилактика ЭПС сама по себе приводит к повышению эффективности терапии, если пациенты способны длительное время принимать зипрасидон. Основными нежелательными реакциями чаще были сонливость (12 %), сексуальная расторможенность (17 %), тошнота (8 %), запоры (6 %), акатизия (9 %), головокружение (7 %) и явления ЭПС (5 %). Влияние зипрасидона на интервал QT существенно не изменялось при пероральном приеме доз более

80 мг/сут, що не вимагало 100 % ЕКГ-моніторингу в час терапії.

Таким образом, обобщая данные, полученные в результате 10-месячного наблюдения, следует остановить внимание на следующих моментах: ziprasidon обеспечивает быструю седацию, редукцию продуктивной симптоматики уже на 2-й неделе терапии, причем данное снижение остается стабильным в процессе последующего лечения. Зелдокс, безусловно, влияет на депрессивную симптоматику, понижая уровень тревоги. Важным аспектом эффективности терапии Зелдоксом является улучшение когнитивных функций. Все это совместно с достоверным снижением негативной симптоматики приводит к значительному улучшению социальной активности пациента. Максимальный терапевтический эффект достигается при дозировке ziprasidona 120—160 мг в день. Зелдокс обладает улучшенным профилем безопасности и переносимости, была отмечена крайне низкая частота развития ЭПС и гиперпролактинемии, отсутствие увеличения массы тела. Очевидно, что Зелдокс оказывает благоприятное влияние на метаболизм и липиды, сводит к минимуму риск развития сахарного диабета. Таким образом, ziprasidon снижает общий риск сердечно-сосудистых заболеваний в целом. Была подтверждена и кардиологическая безопасность препарата — Зелдокс не вызывал клинически значимого удлинения интервала QT, не было зарегистрировано случаев мерцания желудочков. Именно данные преимущества ziprasidona открывают широкие перспективы использования его в лечении коморбидной патологии, наиболее чувствительной к антипсихотикам.

Подтверждение и расширение спектра действия зелдокса требует дальнейшего изучения, что и планирует наше отделение.

Список литературы

1. Ушкалова Е. А. Ziprasidon — высокоэффективный атипичный нейролептик с улучшенным профилем безопасности / Е. А. Ушкалова, А. В. Ушкалова // Фарматека. — 2005. — № 17. — С. 10—19.
2. Меллер Х. И. Об атипичном антипсихотике ziprasidone / Х. И. Меллер // Обзор психиатрии и медицинской психологии. — 2006. — № 1. — С. 46—48.
3. От клинико-научных исследований к клинической практике: обзор данных 4-летнего применения ziprasidona (расширенный реферат) / [С. В. Nemeroff, J. W. Newcomer, J. A. Lieberman, et al.]. Часть I, II // Consilium medicum Психиатрия и психофармакология. — 2006. — Т. 08. — № 5, 6.
4. Ziprasidone: a novel antipsychotic with unique pharmacology and therapeutic potential / Tandon R., Harrihan E., Zorn S. H. // J. Serotonin Res. — 1997; 4: 159—77.
5. Ziprasidone: a novel atypical agent with a unique human receptor binding profile / [Schmidt A. W., Lebel L. A., Howard H. R., Zorn S. H.] // Eur J. Pharmacol. — 2001; 425: 197—201.
6. 5-HT_{1A}-receptor activation contributes to ziprasidone-induced dopamine release in the rat prefrontal cortex / [Rollema H., Lu Y., Schmidt A. W., Sprouse J. S., Zorn S. H.] // Biol. Psychiatry. — 2000; 48: 229—37.
7. Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial / [Daniel D. G., Zimbroff D. L., Potkin D. G., Reeves K. R., Harrigan E. P., Lakshminarayanan M.,

and the Ziprasidone Study Group] // Neuropsychopharmacology. — 1999; 20: 491—505.

8. Ziprasidone vs olanzapine in schizophrenia / [Simpson G., Weiden P. J., Pigott T., et al.]. Presented at: American Psychiatric Association Annual Meeting, May 2001; New Orleans, La.

9. Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder / [Simpson G. M., Glick I. D., Weiden P. J. et al.] // Am J. Psychiatry. — 2004; 161: 1837—1847.

10. Intervention in the schizophrenic prodrome: the prevention through risk identification, management, and education initiative / [Thomas H. McGlashan, Tandy J. Miller, Robert B. Zipursky, et al.] // Presenter at: 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 17—22, 2003; San Francisco, Calif. — № 39B. — P. 96.

11. Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone in patients with acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder: an 8-week, double-blind, multicenter trial / [Addington D. E., Pantelis C., Dineen M. et al.] // J Clin Psychiatry. — 2004 Dec; 65 (12): 1624—33.

12. Ziprasidone in schizophrenia / [Addington D., Pantelis C., Dineen M., et al.]: 52-week continuation study. In: Essentials of Clinical Psychopharmacology, Third Edition. — 2005. — P. 350.

13. Murray S. et al. Optimal dosing of oral ziprasidone: analysis of clinical trial data [abstract] // Presented at the 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 17—22, 2003; San Francisco, Calif.

Надійшла до редакції 17.05.2013 р.

Г. М. Зільберблат, О. А. Єршова, Тимен М. Є.

КЗ Київської обласної ради

*«Обласне психіатрично-наркологічне медичне об'єднання»
(смт. Глеваха, Київська область)*

**«Зелдокс — антипсихотик для розуму та тіла» —
міф чи реальність?
(Досвід застосування в ОПНМО)**

В роботі наведені результати застосування препарату зелдокс у пацієнтів з різноманітними психічними захворюваннями, різними осьовими синдромами. Відмічена ефективність застосування препарату зелдокс в стані загострення і стабілізації психічного стану; виділені побічні дії препарату, які найчастіше виникають, та наведена оцінка ефективності препарату самими пацієнтами.

Зелдокс може активно використовуватися як антипсихотик широкого спектра дії в психіатричній практиці.

Ключові слова: зелдокс, шизофренія, когнітивні порушення, побічні реакції, комплаєнс-терапія.

G. Zilberblat, O. Yershova, Timen M. E.

*Kyiv regional psychiatric-narcological medical Association
(Glevakha, Kyiv region)*

**"Zeldox — antipsychotic for the mind and body" —
Myth or Reality?
(Tested by KRPNMU)**

The paper presents the results of the drug zeldox with different group of mental illnesses, different axial syndromes. Efficiency of zeldox is shown during exacerbation of the illness and stabilization of the mental condition; the most common side effects of the drug and the evaluation of the drug by patients are noted.

Zeldox can be actively used as a broad-spectrum antipsychotic in psychiatric practice.

Keywords: zeldox, schizophrenia, cognitive disorders, side reactions, compliance therapy.