

Рисполепт Конста – 10 лет применения в России: некоторые итоги

Оленева Е.В., Капилетти С.Г., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я.

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии Минздрава РФ»

РЕЗЮМЕ: Статья представляет собой обзор современных зарубежных и отечественных исследований инъекционного рисперидона пролонгированного действия (РПД) (Рисполепт Конста). Обобщен 10-летний опыт применения препарата в России. РПД с уникальной технологией биополимерных микросфер первым объединил в себе преимущества дюрантной формы с эффективностью и безопасностью атипичных антипсихотиков. Гарантированный способ доставки и контролируемого высвобождения препарата позволяет достичь пациентам более глубокой ремиссии, которая ассоциируется со сниженным риском рецидива, сокращением числа госпитализаций, более высоким уровнем социального функционирования и качества жизни, а также лучшими исходами заболевания в целом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, антипсихотики, длительная поддерживающая терапия, инъекционный рисперидон пролонгированного действия, комплаентность амбулаторных больных, приверженность терапии, ремиссия.

КОНТАКТ: k_oleneva@mail.ru

Шизофрения устойчиво встречается у 0,8–1,0 % населения и в большинстве случаев характеризуется хроническим рецидивирующим течением заболевания с частыми психотическими обострениями, нарастающей негативной симптоматикой, когнитивными нарушениями и изменениями личности, а также высоким уровнем инвалидизации пациентов в трудоспособном возрасте (до 60 % больных). Заболеваемость в РФ в 2011 г. составила 12,2 на 100 тысяч населения, болезненность – 397,3 на 100 тысяч населения [1]. У 40–60 % больных шизофренией с рецидивирующим течением при прекращении терапии обострение психоза развивается в течение первых шести месяцев. У больных хронической шизофренией риск развития рецидива при применении плацебо составляет 10 % в месяц, а при применении нейролептиков – 1 % [2].

Основной целью лечения больных шизофренией является купирование актуальной психопатологической симптоматики с достижением ремиссии и последующее предотвращение рецидивов при восстановлении оптимального уровня функционирования, что служит главной предпосылкой для создания условий социального выздоровления больного [3]. Большинство больных шизофренией требует длительного медикаментозное лечение, которое проводится в амбулаторных условиях и включает следующие задачи: 1) сохранение достигнутой редукции психотической симптоматики, 2) влияние на негативные и когнитивные расстройства, 3) обеспечение противорецидивного эффекта, т. е. поддержание устойчивой ремиссии, 4) предотвращение прогрессивности процесса, включая усиление дефицитарной симптоматики и изменений личности, 5) сохранение или восстановление возможно более высокого уровня социального функционирования и качества жизни больного.

Еще на заре психофармакологической эры в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) было убедительно показано, что длительная амбулаторная (поддерживающая) терапия нейролептиками больных рецидивирующими формами шизофрении почти в 2 раза эффективнее плацебо (68 и 31 % соответственно) [4]. Без длительной антипсихотической терапии 60–70 % стабильных больных шизофренией обостряются в течение года и почти 90 % больных –

в течение двух лет [5]. Первое поколение антипсихотических средств (традиционные нейролептики), появившееся в 50–60-е годы прошлого века, в основном решило задачу купирования обострений шизофрении (коррекция острых нарушений поведения, психомоторного возбуждения и воздействие на позитивные симптомы) и поддержания эффекта в смысле непрерывного подавления актуальности продуктивной (галлюцинаторно-бредовой) симптоматики при хроническом течении заболевания. При этом происходило удлинение периодов ремиссий и уменьшалось число рецидивов. Вместе с тем качество жизни больных и уровень их социального функционирования оставались на достаточно низком уровне, отчасти в результате слабого влияния этих препаратов на негативную и аффективную симптоматику, а также на когнитивные нарушения, в некоторой степени вследствие частого развития хронических экстрапирамидных расстройств, которые в отдельных случаях способствовали усилению когнитивного дефицита и появлению так называемых нейролептических депрессий. Во многом эти недостатки антипсихотиков первого поколения (АПП) были преодолены с введением в практику в начале 90-х годов прошлого века атипичных нейролептиков, или антипсихотиков второго поколения (АВП). Обладая значительно лучшей неврологической переносимостью (в частности, в отношении развития хронических поздних дискинезий), а также положительным влиянием на дезадаптирующие негативные, депрессивные и когнитивные симптомы, АВП способствуют сохранению социального функционирования и качества жизни больных на более высоком уровне [5, 6]. Кроме того, они оказывают определенное нейропротективное действие, снижая темп дегенеративных изменений в лобно-височной коре [7, 8], и в целом, несмотря на появление более частых метаболических нарушений, способствуют несомненному прогрессу антипсихотической фармакотерапии [9–14].

Несмотря на прогресс в лечении шизофрении, прогноз заболевания в большинстве случаев традиционно расценивают как неблагоприятный, а рецидивы и повторные госпитализации рассматривают как естественные характеристики течения болезни. С каждым новым обострением становление ремиссии протекает медленнее, ремиссии становятся ко-

роче, прежний уровень функционирования не восстанавливается, растет устойчивость заболевания к терапии, падает качество жизни, увеличиваются бремя семьи и затраты системы здравоохранения. К сожалению, эти неблагоприятные тенденции связаны не только со спонтанным прогрессированием заболевания, но и с крайне низкой комплаентностью больных шизофренией и нерегулярностью амбулаторного приема антипсихотической фармакотерапии. По различным данным, 20–60 % больных шизофренией не придерживаются рекомендованной терапии. В годовом исследовании частоты возобновления рецептов только 50–55 % амбулаторных больных шизофренией вовремя обращались к врачу за новым рецептом [15]. Более 35 % пациентов начинают нарушать режим терапии в течение первых 4–6 недель лечения, а в течение двух лет только 75 % больных частично соблюдают рекомендованный режим [16].

В исследовании М. Vyeryl с соавторами [17] с помощью микроэлектронной мониторинговой системы (MEMS), вмонтированной в крышечку лекарственной упаковки, показано, что только 38 % аккуратно соблюдали режим терапии, тогда как по оценкам врачей 95 % пациентов были комплаентными. Низкая приверженность больных шизофренией к медикаментозной терапии приводит к более частым госпитализациям вследствие преждевременных рецидивов и увеличивает общую стоимость лечения [18–20]. Даже небольшие пропуски доз (от 1 до 10 дней) могут удвоить число госпитализаций [21]. Тем не менее показано, что хорошая комплаентность больных позволяет значительно снизить частоту рецидивов шизофрении. Большое значение для достижения этой цели имеет формирование приверженности пациентов к соблюдению режима и схемы лечения. Приверженность терапии и, следовательно, ее эффективность существенно повышают психообразование и другие методы психосоциального и психотерапевтического воздействия (прямая социальная поддержка, семейная терапия, реабилитационные, тренинговые программы и др.) [5, 22]. Однако наиболее эффективным способом контроля приема терапии и снижения частоты рецидивов является назначение больным инъекционных лекарственных форм пролонгированного действия [3, 23–25].

Первые подобные препараты для лечения шизофрении появились уже в конце 60-х годов прошлого века: в 1966 г. на американский рынок был выпущен энантат флуфеназина, а через год и его деканоат [26]. В 1981 г в Европе появился деканоат галоперидола [27]. Введение в практику этих препаратов существенно облегчило проведение длительной амбулаторной терапии и привело к значительному уменьшению востребованности стационарной помощи у больных шизофренией [26, 28–30]. При этом происходит не только снижение уровня рецидивирования с более полноценным контролем психотической симптоматики и уменьшение числа госпитализаций, но и повышение качества жизни больных с улучшением социального функционирования и исходов заболевания [25, 31, 32]. В этой лекарственной форме нейролептик обычно эстерифицирован в цепи масляной кислоты и растворен в стабилизированном масляном носителе. Такой препарат медленно достигает пика концентрации в крови и обладает дли-

тельным периодом полувыведения, особенно после нескольких инъекций [33], интервал между которыми обычно составляет 2–4 недели. При прямом сравнении традиционных депонированных и таблетированных форм нейролептиков у пациентов с хроническим течением шизофрении обнаружено, что пролонгированные формы не только не уступают в эффективности пероральным, но и обладают рядом преимуществ [31, 34–37]. В частности, имеются убедительные доказательства того, что дюрантные антипсихотики способствуют более строгому соблюдению режима и схемы лечения, а также снижают частоту рецидивов и госпитализаций [25, 36, 38–41]. Последние систематические анализы ретроспективных и проспективных исследований с когортным или так называемым зеркальным дизайном, когда у одного и того же больного оцениваются сопоставимые по времени периоды до и после назначения исследуемого препарата, показывают, что пролонгированные формы антипсихотических средств по сравнению с пероральными существенно снижают частоту рецидивирования и длительность госпитализаций [25, 33, 36, 42–45]. По сравнению с обычными лекарственными формами препараты пролонгированного действия позволяют обеспечить максимальную непрерывность действия, уменьшение суточных колебаний плазменной концентрации препарата, что, в свою очередь, способствует повышению эффективности и безопасности [34, 46, 47], обеспечивает надежный контроль приема антипсихотика и более низкую общую стоимость лечения [48]. К преимуществам пролонгированных лекарственных форм нейролептиков по сравнению с пероральными [34, 49, 50] относят:

- максимальную непрерывность терапевтического воздействия и более высокую эффективность при длительном применении;
- надежный контроль за приемом нейролептика, что устраняет необходимость контролировать врачом соблюдение режима терапии (нет необходимости в регулярных посещениях врача);
- в случае развития рецидива становится ясно, что это не связано с несоблюдением терапевтического режима (облегчается принятие правильного решения о дальнейшей терапии);
- более стабильную и низкую равновесную концентрацию нейролептика в крови (уменьшение риска развития «пиковых» побочных эффектов) и доступность препарата непосредственно в мозге [51];
- более безопасное достижение принципа минимальной эффективной дозы (поэтапное снижение);
- избегание проблем с абсорбцией в желудочно-кишечном тракте и эффектов, связанных с эффектом «первого прохождения через печень и кишечник», более предсказуемый метаболизм и редкие лекарственные взаимодействия;
- более низкую суммарную дозу препарата, необходимого для терапевтического воздействия, что снижает риск развития поздних дискинезий, требует значительно меньших доз корректоров и уменьшает общую стоимость лечения;
- уменьшение риска случайной или преднамеренной передозировки;
- более удобный для работающих больных лекарственный режим, что имеет важное психотерапевтическое значение, поскольку сглаживает ощущение привязанности к лекарственным средствам;

• более низкую курсовую стоимость лечения (фармакоэкономическая эффективность при длительном приеме с учетом снижения числа рецидивов и госпитализаций).

К недостаткам пролонгированных лекарственных форм традиционно относят уменьшение гибкости терапии, увеличение срока подбора оптимальной дозы, длительные периоды достижения равновесной концентрации препарата в плазме крови и период полувыведения, а также потенциальный риск развития тяжелых аллергических реакций и злокачественного нейролептического синдрома с неизбежным длительным присутствием провоцирующего препарата в организме [50, 52, 53]. Кроме того, инъекции масляных растворов довольно болезненны и могут вызывать местные воспалительные реакции [16]. Недавний опрос, проведенный среди 891 психиатров Европы, показал, что большинство (96 %) применяет их преимущественно у хронически больных и только 40 % готовы использовать эти препараты сразу после первого эпизода заболевания [54]. Больные также часто негативно первично относятся к инъекциям пролонгов, считая их дополнительным стигматизирующим фактором [55, 56]. Отчасти это связано с недостаточной информированностью пациентов о преимуществах такой терапии, что обычно случается, когда решение принимает врач без консультации с больным и его родственниками. Вместе с тем после начала терапии большинство больных изменяют свое негативное отношение к подобному лечению, отмечая лучшую эффективность, переносимость и удобство применения пролонгированных форм по сравнению с таблетками, и предпочитают эти инъекции в последующем лечении [57–61].

Очевидно также, что дюрантные формы традиционных нейролептиков обладают всеми недостатками этого класса, включающими низкую эффективность в отношении негативных симптомов и когнитивных нарушений, а также плохую неврологическую переносимость, ограничивающую их применение. АВП обладают несколько лучшим действием на негативную симптоматику и когнитивные нарушения и практически не вызывают экстрапирамидных побочных эффектов [43, 62]. Более того, активное введение их в клиническую практику в конце 90-х привело к снижению частоты использования пролонгированных форм нейролептиков первого поколения [60, 63]. Вместе с тем ожидания улучшения комплаенса и снижение уровня рецидивов при длительной терапии АВП нельзя считать оправданными.

Рисперидон пролонгированного действия (РПД) или Рисполепт Конста первым объединил в себе преимущества дюрантной формы с эффективностью и безопасностью АВП и является антипсихотиком с уникальной технологией длительного высвобождения препарата с поверхности постепенно биодеградирующих полимерных микросфер [64, 65]. Инъекции РПД представляют собой водную суспензию, содержащую рисперидон на матрице гликолик-лактатного кополимера. После глубокого введения в мышцу кополимер медленно разрушается, постепенно высвобождая рисперидон и создавая его стабильные концентрации в плазме крови. Конечными продуктами гидролиза и деградации полимера являются углекислый газ и вода. Однократное введение РПД вызывает повышение концентрации

активной фракции (рисперидон и его метаболит 9-оксирисперидон) в плазме через 3 недели, пик достигается через 4–6 недель после инъекции [66]. Поэтому оптимальный интервал между инъекциями для получения стабильной концентрации в плазме составляет 2 недели, а в первые 3 недели терапии необходимо «прикрытие» в виде приема таблеток рисперидона. Рисперидон метаболизируется в печени с помощью системы цитохромов Р-450, в основном изоферментов 2D6 и 3A4 [67, 68]. Плазменные концентрации рисперидона и его активного метаболита 9-оксирисперидона могут сильно изменяться в зависимости от особенностей индивидуального метаболизма [69]. В отличие от перорального рисперидона, при приеме которого концентрация метаболита в плазме в 22 раза выше, чем самого рисперидона, в случае РПД соотношение 9-оксирисперидон / рисперидон в плазме выражено не столь значительно [69]. Особая технология производства препарата требует специального режима его хранения и введения, иного, чем у масляных пролонгированных форм нейролептиков. Препарат хранится в холодильнике при температуре от +2 до +8 °С. При других условиях действующее вещество утрачивает свою эффективность через сутки после разведения. Неразведенный препарат может храниться при комнатной температуре не более недели. Непосредственно перед введением препарат вынимают из холодильника и, когда содержимое достигает комнатной температуры, разводят, тщательно встряхивают и полностью (без остатка) глубоко вводят в наружный квадрант ягодичной мышцы.

В настоящее время в России РПД зарегистрирован для лечения больных шизофренией и шизоаффективным психозом и представлен в трех лекарственных дозировках: 25, 37,5 и 50 мг. Согласно существующим клиническим рекомендациям, терапию РПД следует начинать с 25 мг каждые 14 дней [64, 70]. Считается, что данная доза может обеспечить оптимальный баланс между безопасностью и эффективностью, так как уровень нежелательных явлений при ее применении в 12-недельном исследовании был сопоставим с эффектом плацебо [71]. Несмотря на начальную инъекцию РПД, пациенты, получающие пероральный антипсихотик, и те, кто до этого не получал антипсихотической терапии, должны принимать таблетированную форму антипсихотика в течение трех недель. Именно эти три недели необходимы для того, чтобы первая доза РПД поступила в кровь [70].

За 12 лет клинического использования РПД в мире препарат был достаточно хорошо изучен. Так, в первых двух исследованиях – 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 370 пациентов [71] и 12-месячном открытом исследовании у 610 пациентов [72] с использованием шкалы PANSS было показано, что в соответствии с 5-факторной моделью шизофрении препарат положительно влияет на различные группы психопатологических симптомов: позитивные, негативные, аффективные (тревогу, маниакальную и депрессивную симптоматику), когнитивные и другие. При этом редукция общего балла шкалы PANSS наблюдалась во всех терапевтических группах (при инъекциях в дозах 25, 50 и 75 мг), а в группе больных, принимавших плацебо, симптоматика напротив усиливалась. Более

того, тяжесть симптомов прогрессивно уменьшалась на протяжении годового наблюдения: 65 % больных завершили исследование и только у 18 % отмечалась повторная госпитализация в связи с обострением. В других исследованиях с применением депонированных форм АПП число повторных госпитализаций варьировалось от 21 до 34 %. Хотя в этих первичных исследованиях присутствовала доза 75 мг, в дальнейшем производитель отказался от ее внедрения, поскольку эффективность всех трех дозировок была примерно одинаковой, а число экстрапирамидных и нейроэндокринных побочных эффектов оказалось выше при использовании максимальной дозы, т. е. увеличение дозы РПД свыше 50 мг не давало дополнительных преимуществ.

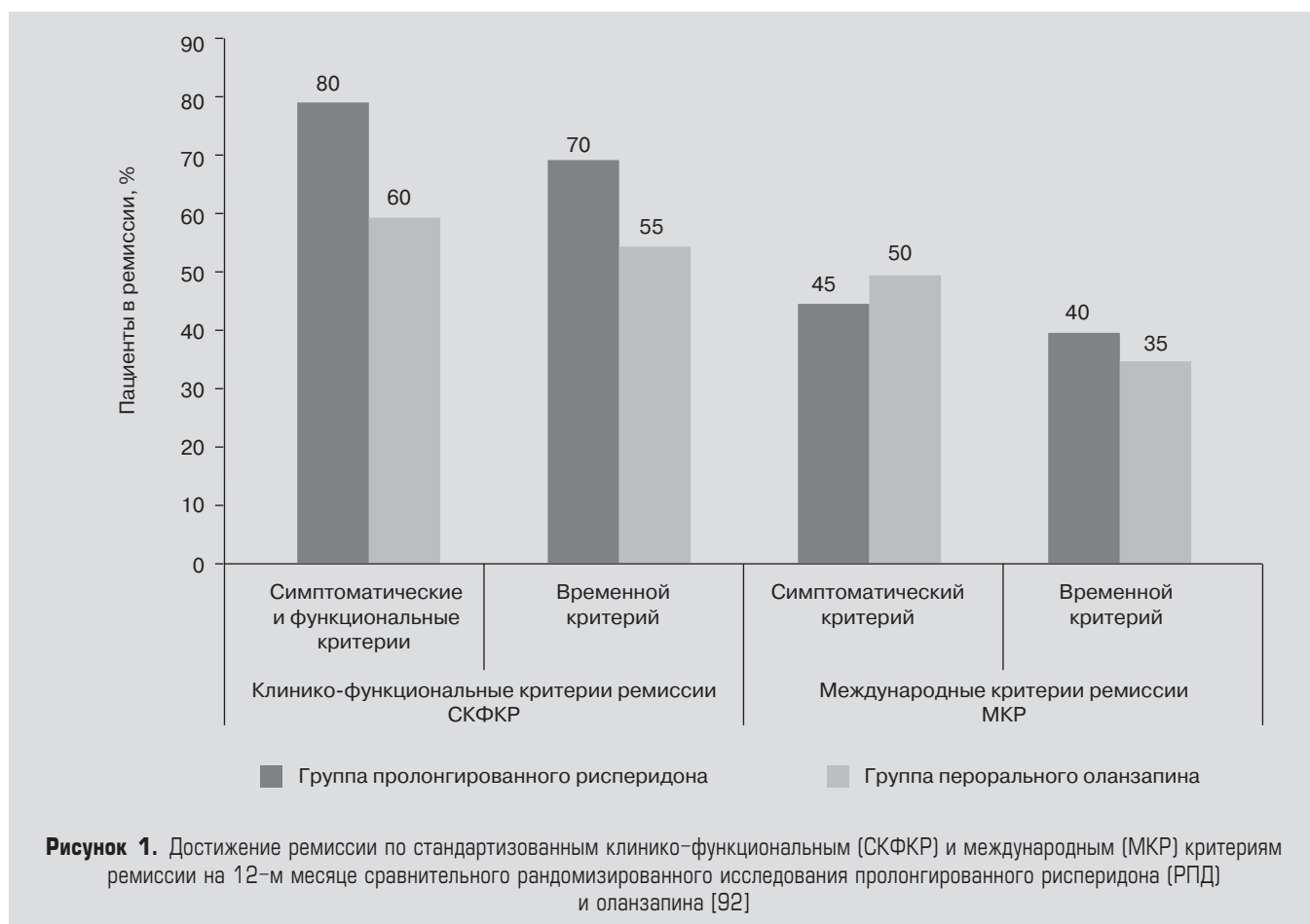
В целом все длительные исследования противорецидивной эффективности РПД у больных шизофренией можно разделить на пять больших групп: 1) РКИ, в том числе плацебо-контролируемые; 2) открытые сравнительные проспективные исследования (в сравнении с другими антипсихотиками); 3) когортные исследования с «зеркальным» дизайном и переводом больных на РПД с другой терапии; 4) большие неинтервенционные наблюдательные исследования (регистры применения препарата); 5) изучение РПД у больных особых категорий и с коморбидными расстройствами (например, при злоупотреблении ПАВ).

В нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых и открытых исследованиях подтверждено, что препарат уменьшает выраженность позитивных и негативных симптомов шизофрении, снижает число рецидивов (или облегчает их течение) и госпитализаций, повышает уровень социального функционирования и качество жизни больных и в целом улучшает исходы заболевания [71–76]. Кроме того, лечение РПД хорошо переносится, уровень отказа от терапии по причине нежелательных явлений или неудобства от инъекций относительно невелик и составляет 1–16 % [40, 77]. В 12-недельном РКИ показано, что пациенты, получавшие РПД, достигли достоверно значимого улучшения качества жизни по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, по пяти шкалам опросника SF-36 (интенсивность боли, общее состояние здоровья, социальное функционирование, ролевое функционирование и психическое здоровье) [78]. С фармакоэкономической точки зрения число пациентов, нуждающихся в госпитализации, после назначения РПД уменьшилось с 38 до 12 %, что привело к значительному сокращению расходов системы здравоохранения [79].

В проспективном исследовании с прямым сравнением РПД и таблетированного рисперидона было обнаружено преимущество пролонга в отношении приверженности терапии, клинического улучшения в состоянии больных, снижения числа рецидивов и госпитализаций, а также уменьшения выраженности экстрапирамидных побочных эффектов и гиперпролактинемии [80]. Сравнительные исследования с другими АВП показали более противоречивые результаты [81]. В двухлетнем сравнительном исследовании с кветиапином отмечалось статистически значимое снижение числа рецидивов и увеличивалась продолжительность периода до развития первого рецидива в пользу терапии РПД [82]. Близкие данные получены также при сравнении с арипипразолом

[83]. В проспективном сравнительном исследовании Llorca P.M., Jasso-Mosqueda J.G. [84] в течение двух лет на терапии РПД удержалось 82,7 %, на оланзапине – 76,3 % и на галоперидоле-деканоате – 57,3 % больных, при этом частота обострений в терапевтических группах составила соответственно 23,7, 30,4 и 52,3 % случаев. За счет более высокой частоты госпитализаций общие затраты на двухлетнее лечение при применении галоперидола-деканоата оказались выше, чем при использовании обоих АВП. В других сравнительных исследованиях РПД с пероральным оланзапином также отмечалась высокая приверженность лечению, вследствие чего пациенты, получающие пролонг, более длительно удерживались на терапии [85, 86].

В частности, в небольшом рандомизированном открытом исследовании, проведенном в нашей клинике, в течение 12 месяцев сравнивалась эффективность и переносимость монотерапии РПД и оланзапином у 40 больных шизофренией и шизоаффективным расстройством [86]. Для оценки глобальной эффективности терапии РПД и оланзапином сравнивали число респондеров с 20 %-ной редукцией суммарного балла по русскоязычной версии шкалы PANSS [87] в процессе терапии и динамику психического состояния по шкале CGI [88]. В обеих группах эффект отмечался уже с 5-й недели терапии. В группе больных, принимавших оланзапин, респондеров было 8 (40 %), а среди получавших РПД – 5 (25 %). В процессе дальнейшей терапии число респондеров продолжало увеличиваться: максимальное число респондеров в группе РПД составило 15 (75 %) на 25-й неделе, а в группе оланзапина – 12 (60 %) на 37-й неделе и в последующее не менялось. Близкая динамика и отсутствие достоверных различий между терапевтическими группами наблюдалась и при оценке по шкале CGI, а также по критерию Каплана – Мейера, т. е. по числу больных, преждевременно выбывших из исследования по различным причинам. Однако средние сроки выбывания из исследования в группе РПД были больше на 67,7 дня, и значительная часть больных соблюдала режим терапии. Важнейшим интегративным параметром оценки эффективности терапии было достижение и удержание ремиссии. Поскольку общепризнанных стандартизованных критериев ремиссии при шизофрении не существует, мы провели оценку по международным критериям (МКР) [89], которые учитывают только редукцию симптоматики по восьми основным симптомам шизофрении длительностью не менее шести месяцев, и по разработанном нами дифференцированным критериям, дополнительно включающим квантифицированную оценку симптомов по отдельным клиническим формам и оценку социального функционирования по шкале PSP [90] – стандартизованные клинико-функциональные критерии ремиссии (СКФКР) [91, 92]. На момент начала исследования в группе РПД было 5 (25 %) пациентов, соответствующих ремиссии по международным критериям, и 1 (5 %) – временному критерию. В дальнейшем число больных, удовлетворяющих обоим критериям, продолжало увеличиваться и через 12 месяцев терапии составило 9 (45 %) и 8 (40 %) человек соответственно. В группе оланзапина на момент включения было 2 (10 %) пациента, соответствующих симптомати-



ческому критерию, и 1 (5 %) – временному. В конце исследования имелись 10 (50 %) пациентов, удовлетворяющих симптоматическому критерию, и 7 (35 %) – временному критерию ремиссии. По СКФКР через 12 месяцев терапии соответствующие значения для РПД составили 80 и 70 %, а для оланзапина – 60 и 55 % (рис. 1). Статистические различия между группами отсутствовали. Другими словами, 70 % больных на терапии РПД достигли симптоматического и функционального критериев ремиссии и удерживали их как минимум в течение шести месяцев.

Сравниваемые препараты статистически значимо не различались также по способности редуцировать психопатологическую симптоматику как по суммарному баллу шкалы PANSS, так и по отдельным подшкалам или факторам шкалы в рамках пятифакторной модели [93]. В обеих группах отмечалось выраженное статистически достоверное различие по этому показателю по сравнению с фоном, наиболее заметное в группе РПД. По влиянию препаратов на когнитивный фактор PANSS (P2, N5, G10, G11) статистической разницы между препаратами также выявлено не было. Однако в отличие от оланзапина в группе РПД было отмечено статистически достоверное различие по сравнению с фоном на 25-й и 37-й неделях. В целом проведенный анализ данных показал, что РПД более гармонично воздействует на все группы симптомов, в основном за счет лучшего влияния на позитивные симптомы, а также на тревожно-депрессивный компонент, моторную заторможенность

и нарушения внимания, и его эффективность постепенно нарастает в процессе терапии. При лечении обоими препаратами постепенно улучшалось социальное функционирование по шкале PSP. У некоторых пациентов в обеих группах, несмотря на отсутствие редукции психопатологической симптоматики, улучшалось социальное функционирование, что, возможно, связано со способностью АВП смягчать выраженность когнитивных нарушений, которые, по мнению ряда авторов, тесно связаны с уровнем социального функционирования [94–96].

Несколько открытых длительных когортных исследований с «зеркальным» дизайном и переводом стабильных больных на РПД с другой терапии (натуралистической, различных АВП или пролонгированных форм традиционных нейролептиков) показали разнообразные преимущества такой смены терапии: уменьшение числа рецидивов и госпитализаций, дополнительную редуцицию различной психопатологической симптоматики, уменьшение числа побочных эффектов, улучшение социального функционирования и качества жизни больных [97–113]. Динамика суммарного балла PANSS по трем из этих исследований представлена в табл. 1.

Но главным критерием глобальной эффективности препарата было удержание на терапии РПД в течение года большинства (70–80 %) больных и минимальное количество отказов от терапии по различным причинам. Кроме того, пациенты на РПД по сравнению с прежней терапией галоперидолом-деканатом высказывали большую удовлетворенность

Таблица 1. Динамика суммарных баллов по PANSS у пациентов, переведенных на РПД с терапии традиционными антипсихотиками, рисперидоном и дюрантными традиционными антипсихотиками

Время (недели)	Предшествующая терапия таблетированным традиционным антипсихотиком (N = 41) [105]	Предшествующая терапия таблетированным рисперидоном (N = 318) [103]	Предшествующая терапия дюрантным традиционным антипсихотиком (N = 173) [102]
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. Все показатели значимо отличались от исходных ($p < 0,001$).

состоянием своего здоровья и сна [112, 114], а также обнаружили улучшение когнитивных функций, включая память, внимание и скорость обработки информации [115]. Улучшение состояния по всем показателям шкалы PANSS отмечалось при переводе с одного из самых эффективных АВП оланзапина [106], а также у больных с преобладанием негативной симптоматики [111]. Вместе с тем при переводе на РПД несколько чаще наблюдались повышение массы тела и гиперпролактинемия [113, 116].

Гарантированный способ доставки препарата позволяет достичь пациентам ремиссии, которая ассоциируется со сниженным риском рецидива, более высоким уровнем социального и повседневного функционирования, а также лучшим осознанием собственного заболевания [107, 117–120]. Так, в исследовании R. Lasser с соавторами [121] показано, что при переводе на РПД у 20,8 % стабильных пациентов вне ремиссии в течение одного года терапии возможно достижение симптоматического критерия ремиссии. Поддерживающая антипсихотическая терапия и удержание ремиссии считается ключевым элементом в предупреждении рецидивов [3, 20].

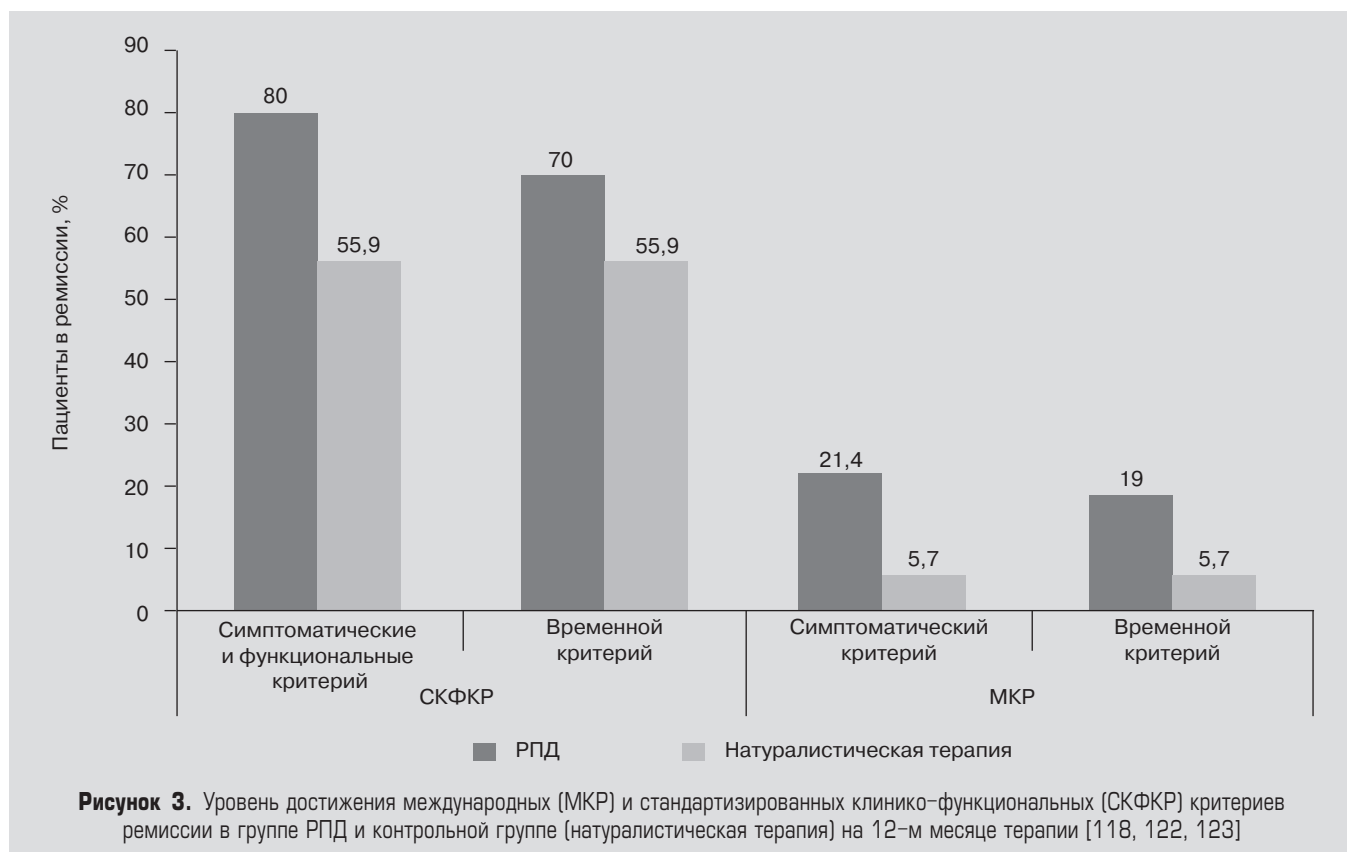
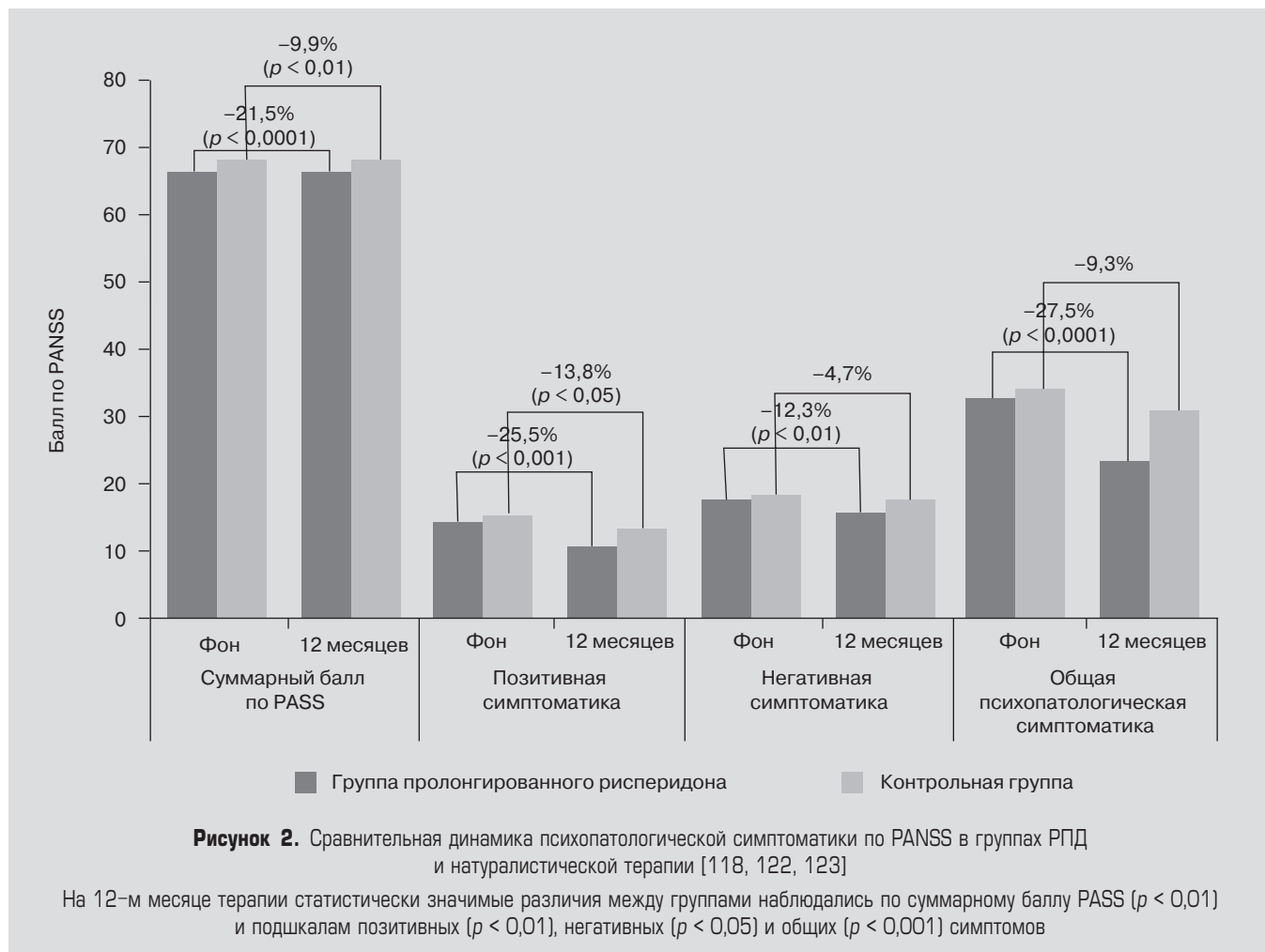
В отечественном проспективном когортном фармакотерапевтическом исследовании ремиссий у больных шизофренией [118, 122, 123] группе стабильных больных шизофренией, выявленных в процессе популяционного исследования в ПНД № 21 г. Москвы, на одном участке назначался РПД (42 больных), а на втором участке, который служил контрольным, терапия назначалась лечащими врачами и оставалась неизменной (35 больных). В этой группе в основном преобладала монотерапия АПП (68,6 %), включая 9 больных (25,7 %) с применением традиционных пролонгов. Группы были сопоставимы по основным клинко-демографическим показателям. В обеих группах преобладали больные с параноидной формой шизофрении. Оценка динамики психического состояния проводилась на момент включения в исследование и на 3, 6 и 12-м месяцах терапии с помощью валидизированной русскоязычной версии шкалы PANSS [87, 124], международных (МКР) [89] и стандартизированных клинко-функциональных (СКФКР) [125] критериев ре-

миссии. Уровень социальной адаптации оценивался по шкале PSP [90], а комплаентность больных с помощью шкалы ROMI [126]. Для оценки выраженности экстрапирамидных явлений использовалась шкала SAS [127].

В группе РПД редукция суммы баллов по PANSS на 12-м месяце терапии составила 21,5 % ($p < 0,0001$), в контрольной группе уменьшение суммарного балла PANSS на 12-м месяце было равно 9,9 % (межгрупповые различия $p < 0,01$). В группе РПД редукция балла PANSS по подшкалам позитивной, негативной и общей психопатологической симптоматики достигла статистической значимости в конце исследования, в то время как в контрольной группе статистически значимое уменьшение балла было зафиксировано только по подшкале позитивной симптоматики. Различия между группами по всем подшкалам PANSS на 12-м месяце исследования достигли статистической значимости (рис. 2). Улучшение социального и повседневного функционирования по шкале PSP на 12-м месяце терапии в группе РПД составило 15,6 %, а в контрольной – 4,5 % (межгрупповые различия $p < 0,0001$). При использовании различных критериев ремиссии как показателя эффективности терапии были получены следующие результаты. В группе РПД на 12-м месяце МКР соответствовали 19 % больных и 70 % – СКФКР, а в контрольной группе соответственно – 5,7 и 55,9 % (рис. 3). По обоим критериям между группами были обнаружены высоко статистически значимые различия ($p < 0,001$).

В группе РПД выраженность экстрапирамидных симптомов по шкале SAS на 12-м месяце исследования уменьшилась на 71,4 % ($p < 0,001$), в контрольной группе – только на 13,7 %. На РПД в повышение массы тела более чем на 7 % по сравнению с фоном наблюдалось у 23,8 % больных, в контрольной группе – только у 8,6 % ($p = 0,08$). В группе РПД снижение некомплаентности по шкале ROMI через год терапии составило 10,5 %, в контрольной группе – 2,4 % (статистические различия между группами $p < 0,001$).

В другом небольшом отечественном проспективном исследовании у 25 амбулаторных больных



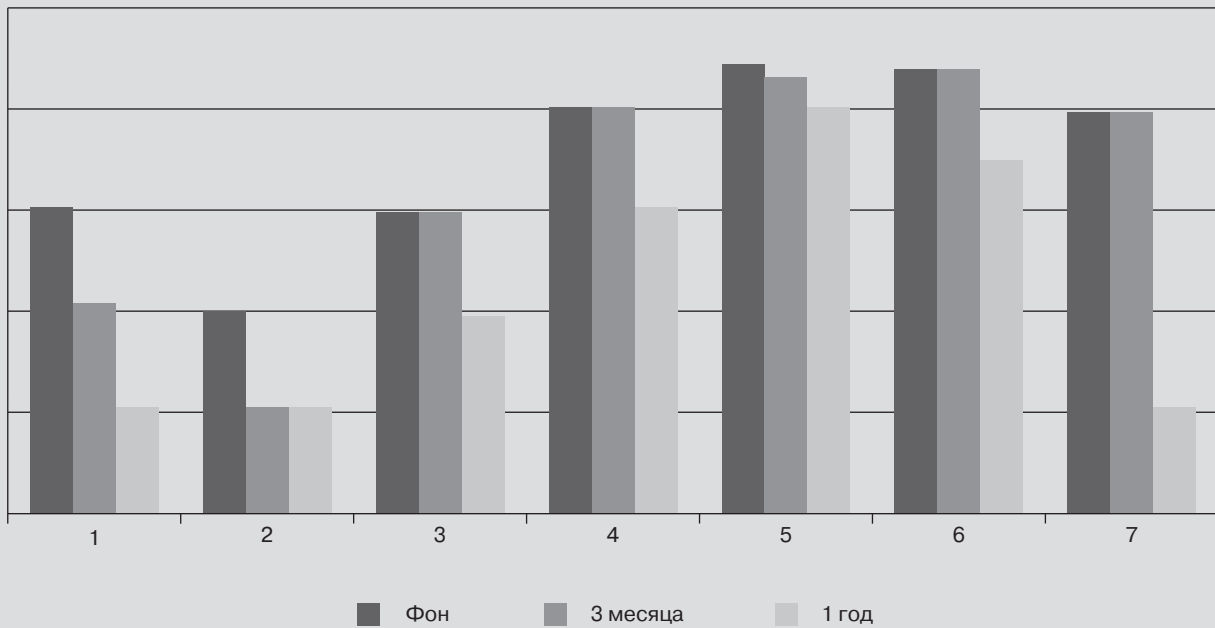


Рисунок 4. Динамика основных симптомов шизофрении по шкале PANSS в процессе терапии РПД [128]:

1 – P1 бред; 2 – P2 концептуальная дезорганизация; 3 – P3 галлюцинации; 4 – G9 необычное содержание мыслей; 5 – G5 манерность и позирование; 6 – N1 притупленный аффект; 7 – N4 социальная отгороженность; 8 – N6 нарушение спонтанность и плавности общения

шизофренией с неомлаентностью или недостаточной эффективностью различной антипсихотической терапии (10 пациентов находились на терапии пролонгированными АПП) при переводе на РПД положительная динамика отмечалась по всем доменам психопатологических симптомов: позитивным, негативным, депрессивным и когнитивным (по шкале CGI-SCH) [128]. Кроме того, наблюдалась прогрессирующая достоверная редукция всех восьми основных симптомов шкалы PANSS, входящих в МКР, включая негативные симптомы, как через три месяца, так через год терапии (рис. 4), а также общее улучшение функционирования и социальной активности, оцениваемых по шкалам GAF и PSP.

Необходимо отметить, что последние мета-анализы РКИ эффективности пролонгированных парентеральных форм АВП и таблетированных антипсихотиков показали противоречивые данные и не обнаружили преимущество дюранных форм [25, 129, 130]. Отчасти это объясняется методическими недостатками дизайна РКИ, недостаточной длительностью наблюдения, более частыми визитами к врачу, большим вниманием к жалобам больного по сравнению с обычной практикой, строгими критериями исключения набора больных и ограниченностью репрезентативности выборки по сравнению с генеральной совокупностью популяции больных шизофренией [45, 131, 132].

В неинтервенционных натуралистических наблюдательных исследованиях с большим количеством пациентов, которые представляют более широкую популяцию больных шизофренией, максимально приближенную к практике, результаты применения РПД были более однородными. Так, в когортном проспективном исследовании, включавшем 1859

больных шизофренией, при использовании монотерапии РПД через год терапии было обнаружено снижение риска повторных госпитализаций на 34 % по сравнению со всеми другими видами противоречивой фармакотерапии (относительный риск – 0,5) или только с другими депонированными формами нейролептиков (относительный риск – 0,49) [97]. В двухлетнем проспективном наблюдательном исследовании при переводе на РПД больные дольше удерживались на терапии, у них наблюдалась значительное смягчение различной психопатологической симптоматики, улучшение социального функционирования, снижение числа и длительности госпитализаций [133]. Аналогичные данные были получены и в других длительных (1–3 года) наблюдательных исследованиях, выполненных в различных странах [112, 134].

В обширных международных наблюдательных исследованиях e-STAR (electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry) [135–138] и InORS (International Observational Registry on Schizophrenia) [139], а также в других больших натуралистических и когортных исследованиях [42, 140], включавших тысячи наблюдений, при переводе больных на РПД также отмечалось достоверное уменьшение тяжести основных симптомов, числа и длительности госпитализаций, риска самопроизвольной отмены терапии и повышение уровня социального функционирования. В частности, в Финском когортном исследовании, включавшем наблюдение за 2588 больными с первым эпизодом шизофрении, терапия РПД по сравнению с пероральными антипсихотиками ассоциировалась со статистически более значимым удлинением времени пребывания на терапии и снижением числа госпитализаций [42].

Анализ данных исследования e-STAR по европейским странам (Испания, Бельгия, Чехия, Словакия, Нидерланды и Швеция) показал, что 85 % пациентов продолжали принимать препарат к моменту окончания исследования, т. е. через 24 месяца терапии [136]. Из них 74 % находились на монотерапии РПД. При этом основными причинами отказа от лечения были недостаточный ответ на терапию (28,5 % от числа пациентов, прекративших лечение), решение пациента/семьи (26,1 %), нежелательные явления (9,6 %) и явления непереносимости (6,0 %). За первый год терапии РПД число госпитализаций по сравнению с аналогичным предшествующим периодом сократилось более чем в 2 раза и составило 15,3 %, а длительность пребывания в стационаре уменьшилась в среднем на 9 дней. Через 2 года наблюдения только 11,8 % пациентов потребовалось стационарное лечение. Существенно улучшалось психическое состояние больных (оценка проводилась по шкале CGI-S), функционирование (шкала GAF) и удовлетворенность проводимой терапией со стороны пациентов [136].

В России в исследовании e-STAR принимали участие 2456 пациентов, из которых через 12 месяцев 1128 (45,9 %) удержалось на терапии РПД [141]. У 58,5 % применялась доза 25 мг, у 35 % – 37,5 мг и только у 10 % использовалась доза 50 мг. При этом у 74,2 % больных доза не менялась на протяжении исследования. К сожалению, большинство больных наряду с РПД принимали сопутствующую терапию, включая другие антипсихотики (40,3 %), антидепрессанты (27,2 %), нормотимики (11 %), бензодиазепиновые препараты (27,5 %), антихолинергические средства (23 %) и др. Вместе с тем доля пациентов, получающих монотерапию РПД, в процессе наблюдения постепенно возрастала от 24 % в начале терапии до 36 % через 3 месяца, 39,3 % через 6 месяцев и 43 % через 12 месяцев терапии. После перевода больных на терапию РПД уменьшалась тяжесть заболевания (по шкале CGI) и увеличилось число больных, находящихся в ремиссии (5,7 % через 6 месяцев, 11,5 % через 9 месяцев и 15,3 % через 12 месяцев терапии). На фоне терапии РПД снижались риск госпитализации, частота и длительность эпизодов стационарного лечения (табл. 2).

При назначении РПД в первые 3 месяца терапии число госпитализированных пациентов снизилась

почти в 2 раза – до 54 %. Статистически значимое снижение числа госпитализаций достигалось уже после трех месяцев терапии: среднее число госпитализаций за 3 месяца терапии РПД составляло 0,04 госпитализации на пациента по сравнению с аналогичным ретроспективным периодом до начала терапии РПД – 0,28 госпитализаций на пациента. Число пациентов с длительностью пребывания в стационаре более 50 дней (обычный срок эпизода острого лечения шизофрении в РФ) снижалось более чем в 5 раз – с 32,1 до 6,1 %. Доля пациентов, ни разу не госпитализированных за 12 месяцев, достигла 86,2 против 57,8 % в ретроспективном периоде. При переводе больных на РПД также значительно снижался риск агрессии, суицидального поведения и/или самоповреждений. Отмечались и отчетливые ресоциализирующие эффекты препарата. Примерно в 2 раза увеличилось число работающих пациентов, последовательно повышался уровень социального функционирования по шкале GAF как у амбулаторных, так и у стационарных больных (рис. 5).

В недавно законченном крупномасштабном исследовании International Observational Registry on Schizophrenia (InORS) сравнение ретроспективного и проспективного в течение года периодов при смене терапии на РПД (561 пациент) или на любые пероральные формы антипсихотиков (522 пациента) было показано существенное уменьшение длительности госпитализаций ($p = 0,002$) и тяжести состояния по шкале CGI-SCH [142] ($p < 0,05$) в группе РПД (рис. 6), хотя число госпитализаций и доля госпитализированных больных в обеих группах были примерно одинаковыми [139].

Кроме того, средний уровень социального функционирования больных по шкале GAF в группе РПД также оказался выше ($p < 0,001$). В целом, исследование показало, что более частая смена терапии приводила к худшим исходам (рис. 7).

В нескольких исследованиях показана эффективность РПД у трудно курабельной категории больных шизофренией, страдающих также расстройствами зависимости (так называемых микстах). В частности, при сравнении с пролонгированной формой зуклопентиксола (клопиксол-депо) через шесть месяцев терапии в группе больных, принимавших РПД, была зарегистрирована более выраженная

Таблица 2. Исследование e-STAR: длительность и число госпитализаций (адаптировано из [141])

Период (мес.)	Количество эпизодов стационарного лечения*		Длительность госпитализаций (дни) в пересчете на одного больного*	
	Ретроспективный период	Проспективный период	Ретроспективный период	Проспективный период
3	0,24 ± 0,45	0,04 ± 0,19	46,5 ± 25,1	33,2 ± 21,6
6	0,36 ± 0,55	0,07 ± 0,28	65,3 ± 41,3	43,9 ± 29,0
9	0,47 ± 0,85	0,11 ± 0,34	70,3 ± 50,1	52,4 ± 33,7
12	0,58 ± 0,73	0,14 ± 0,40	75,2 ± 57,2	50,3 ± 33,2
3–12	0,48 ± 0,66	0,13 ± 0,38	86,2 ± 51,3	43,7 ± 31,6

* Все $p < 0,001$.

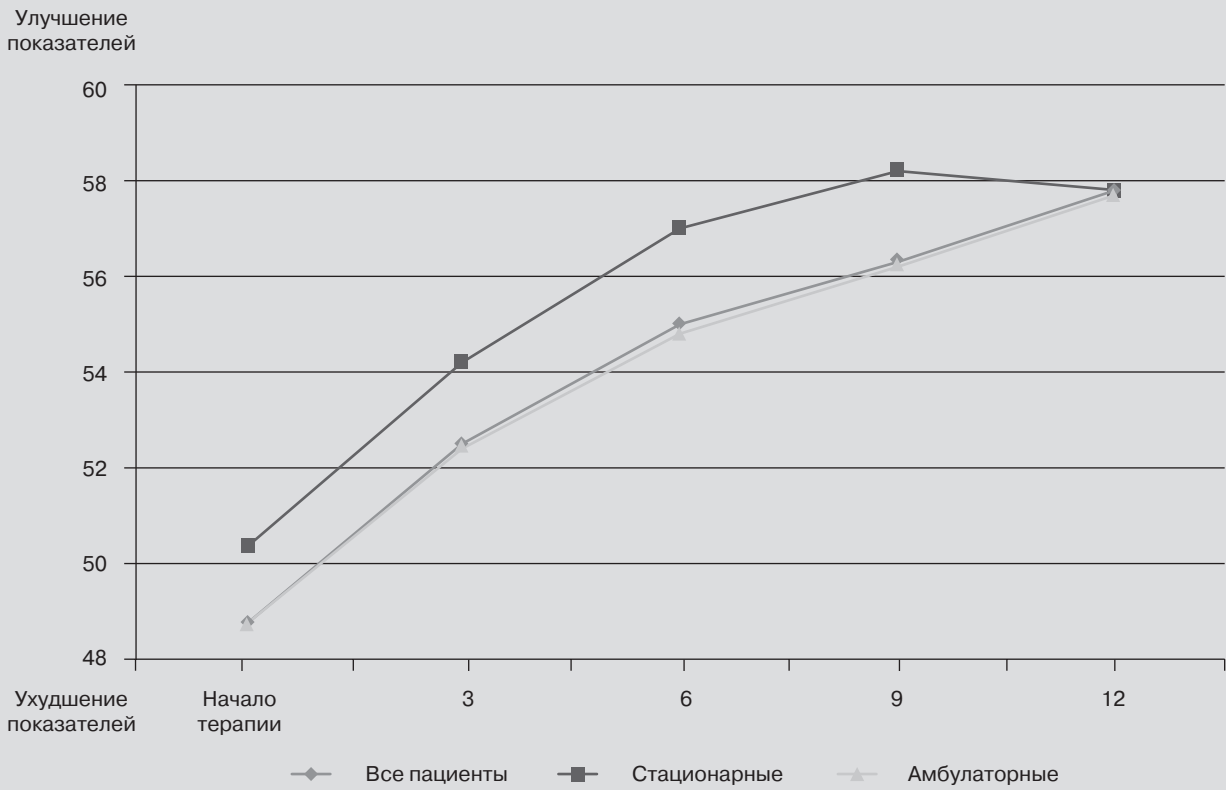


Рисунок 5. Исследование e-STAR: динамика показателей по шкале глобального функционирования (GAF) в процессе терапии РПД (адаптировано из [141])

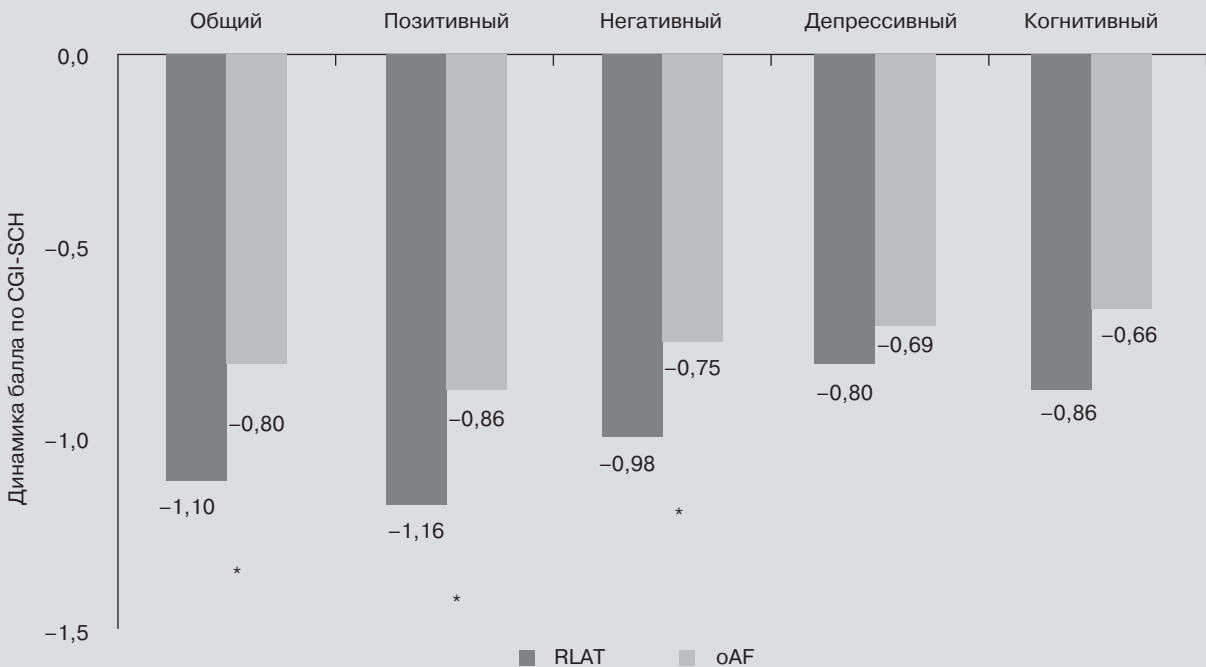


Рисунок 6. Динамика среднего балла по шкале CGI-SCH за год терапии РПД (RLAT) или пероральными антипсихотиками (oAP) * $p < 0,05$ [139]

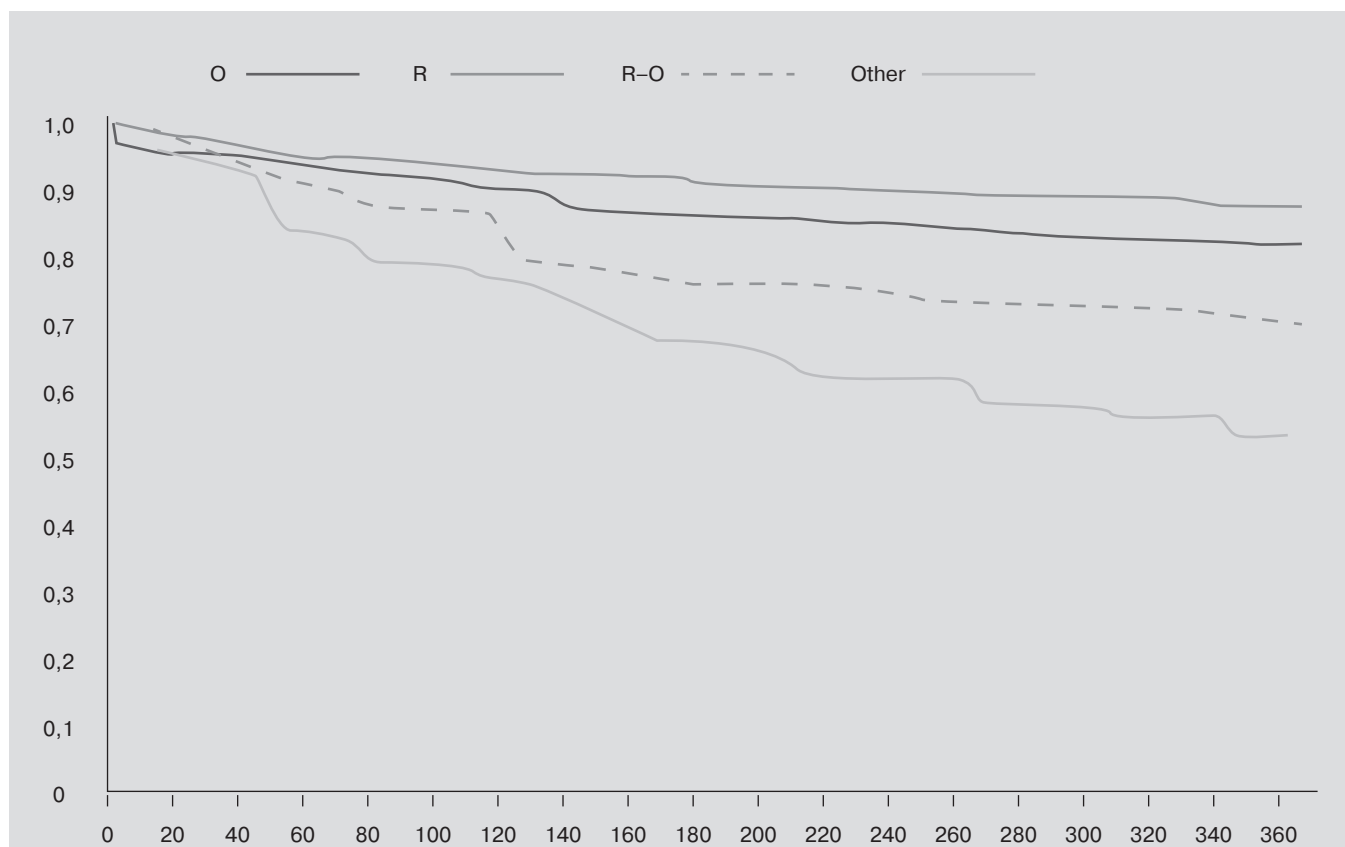


Рисунок 7. Анализ Каплана – Мейера: время до первой госпитализации при различной терапии (адаптировано из [139]):

R – РПД (рисперидон пролонгированного действия);
 O – терапия всеми другими антипсихотиками (т. е. не РПД);
 R-O – перевод на с РПД на любую другую терапию;
 Other – любые другие варианты смены терапии

редукция симптоматики и снижение числа эпизодов злоупотребления психоактивными веществами (ПАВ), хотя число госпитализаций в группах было примерно одинаковым [143]. В другом исследовании при переводе таких больных на РПД в связи с их некомплаентностью при проведении другой терапии было обнаружено, что 47,5 % пациентов удержались на терапии в течение 12 месяцев; при этом отмечалась положительная динамика по шкалам CGI и GAF [144]. Авторы пришли к выводу, что РПД в сочетании с психообразованием и другими методами психосоциальной коррекции является эффективным средством формирования приверженности у некомплаентных больных. При длительной терапии РПД у больных шизофренией по сравнению с другой терапией также реже наблюдались суицидальные мысли, агрессивное поведение и склонность к самоповреждающим действиям [145]. Еще в одном открытом Российском исследовании у 13 стабильных больных псевдоневротической шизофренией, находившихся на терапии таблетированным рисперидоном, перевод на РПД в течение 12 недель приводил к дополнительной редукции негативной симптоматики и уменьшению выраженности побочных эффектов [146].

Интересные морфологические данные положительного нейропротективного влияния РПД на

мозговые структуры были недавно получены в исследовании G. Bartzokis с соавторами [147], в котором длительное лечение РПД в сравнении с таблетированным рисперидоном не снижало объем белого вещества. Эти данные позволили авторам сделать предположение, что модификация приверженности к терапии и стабильное присутствие препарата в проводящих путях могут положительно сказываться на процессах миелинизации и приводить к более благоприятным отдаленным исходам, чем при применении пероральных форм антипсихотиков.

Таким образом, рисперидон пролонгированного действия (Рисполепт Конста®) с технологией биополимерных микросфер первым объединил в себе преимущества дюрантной формы с эффективностью и безопасностью атипичных антипсихотиков. Гарантированный способ доставки препарата позволяет достичь пациентам более глубокой ремиссии, которая ассоциируется со сниженным риском рецидива, сокращением числа госпитализаций, более высоким уровнем социального функционирования и качества жизни. Мировые данные и 10-летний опыт применения РПД в России показывают, что препарат безусловно расширил возможности длительной терапии больных шизофренией. Этому способствовало прежде всего повышение приверженности длительной

амбулаторной терапии хронических больных с недостаточной комплаентностью и плохой переносимостью прежней терапии. Наряду с этим опыт перевода больных с различной антипсихотической терапии показал, что у ряда больных РПД позволяет добиться качественно лучших исходов с достижением более глубоких ремиссий, более высокого уровня адаптации

и качества жизни. Поэтому использование пролонгированных форм антипсихотических средств второго поколения позволяет ставить врачу новые амбициозные цели длительной терапии шизофрении, заключающиеся в достижении более качественных и устойчивых ремиссий вплоть до социального выздоровления больных.

Список литературы

1. Творогова Н.А., Николаева Т.А. Справка о распространенности психических расстройств в населении Российской Федерации за 2011 г. // Психическое здоровье. – 2013. – № 6. – С. 14–37.
2. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association. – 1994.
3. Мосолов С.Н., Капилетти С.Г., Цуккарзи Э.Э. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / Под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 11–60.
4. Klein D.F., Davis J.M. Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders. – Baltimore: The Williams and Wilkins Company, 1969. – 480 p.
5. Tandon R., Nasrallah H., Keshavan M.S. Schizophrenia. "Just the facts": 5. Treatment and prevention, Past, present and future // Schizophr Res. – 2010. – Vol. 122. – P. 1–23.
6. Naber D., Moritz S., Lambert M. et al. Improvement of schizophrenic patients' well-being under atypical antipsychotic drugs // Schizophr Res. – 2001. – Vol. 50. – P. 79–88.
7. Keefe R., Seidman L., Christensen B. et al. Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol // Am J Psychiatry. – 2004. – Vol. 161. – P. 985–995.
8. Robinson D., Woerner M., Napolitano V., Patel R., Sevy S., Gunfey-Bruce H. et al. Randomized comparison of olanzapine versus risperidone for the treatment of first-episode schizophrenia: 4-month outcomes // Am J Psychiatry. – 2006. – Vol. 163. – P. 2096–2102.
9. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении: руководство для врачей / Под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон. 2004.
10. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, № 10. – С. 646–652.
11. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В. и др. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 1, № 3. – С. 75–90.
12. Джонс П.Б., Бакли П.Ф. Шизофрения. Клиническое руководство (перевод с английского) / Под ред. С. Н. Мосолова. – М., 2008.
13. Meyer J., Stahl S. The metabolic syndrome and schizophrenia // Acta Psychiatr Scand. – 2009. – Vol. 119. – P. 4–14.
14. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // World J Biol Psychiatry. – 2012. – Vol. 13, No 5 – P. 318–378.
15. 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 Psychiatr. – 2002. – Vol. 159. – P. 103–108.
16. Bloch Y., Mendlovic S., Strupinsky S. et al. Injections of depot antipsychotic medications in patients suffering from schizophrenia: do they hurt? // J Clin Psychiatr. – 2001. – Vol. 62. – P. 855–859.
17. Byerly M., Fisher R., Rush A.J. et al. Comparison of clinician vs electronic monitoring of antipsychotic adherence in schizophrenia (poster) // Presented at the 41st annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. – 2000, Dec. 10. – San Juan, Puerto Rico.
18. Weiden P.J., Olsson M. Cost of relapse in schizophrenia // Schizophr Bull. – 1995. – Vol. 21, No 3 – P. 419–429.
19. Lacro J.P., Dunn L.B., Dolder C.R. et al. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of the recent literature // J Clin Psychiatry. – 2002. – Vol. 63, No 10. – P. 892–909.
20. Marder S.R. Overview of partial compliance // J Clin Psychiatr. – 2003. – Vol. 64 (Suppl. 16). – P. 3–9.
21. Weiden P.G., Kozma C., Grogg A. et al. Partial compliance and risk of rehospitalization in among California Medicaid patients with schizophrenia // Psychiatr Serv. – 2004. – Vol. 55. – P. 886–891.
22. Краснов В.Н., Гурович И.Я., Мосолов С.Н. с соавт. Психиатрическая помощь больным шизофренией. Клиническое руководство. – 2-е изд. / Под ред. В.Н. Краснова, И.Я. Гуровича, С.Н. Мосолова, А.Б. Шмуклера. М., 2007.
23. Мосолов С.Н. Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М., 2002. – С. 622.
24. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 6. – С. 4–11.
25. Leucht C., Heres S., Kane J.M. et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia: a critical systematic review and meta-analysis of randomized long-term trials // Schizophr Res. – 2011. – No 127 (1–3). – P. 83–92.
26. Johnson D. Historical perspective on antipsychotic long-acting injections // Br J Psychiatry. – 2009. – Vol. 195. – P. 7–12.
27. Knudsen P. Chemotherapy with neuroleptics: clinical and pharmacokinetic aspects with a particular view to depot preparations // Acta Psychiatr Scand. – 1985. – Vol. 72 (Suppl. 322). – P. 51–75.
28. Rifkin A., Quitkin F., Rabiner C. Fluphenazine decanoate, fluphenazine hydrochloride given orally and placebo in remitted schizophrenia: relapse rate over one year // Arch Gen Psychiatry. – 1977. – Vol. 34. – P. 43–47.
29. Schooler N., Levine J., Severe J. et al. Prevention of relapse in schizophrenia: an evaluation of fluphenazine decanoate // Arch Gen Psychiatry. – 1980. – Vol. 37. – P. 16–24.
30. Hogarty G.E., Schooler N.R., Ulrich R. et al. Fluphenazine and social therapy in the aftercare of schizophrenia patients: Relapse analyses of a two-year controlled study of fluphenazine decanoate and fluphenazine hydrochloride // Arch General Psychiatr. – 1979. – No 36. – P. 1283–1294.
31. Schooler N. Relapse and rehospitalization: comparing oral and depot antipsychotics // J Clin Psychiatry. – 2003. – Vol. 64. – P. 14–17.
32. Kaplan G., Casey J. and Zummo J. Impact of long-acting injectable antipsychotics on medication adherence and clinical, functional, and economic outcomes of schizophrenia // Patient Prefer Adherence. – 2013. – Vol. 4. – P. 1171–1180.
33. Davis J., Metalon L., Watanabe M. et al. Depot antipsychotic drugs: place in therapy // Drugs. – 1994. – Vol. 47. – P. 741–773.
34. Kane J.M., Aguglia E., Altamura A.C. et al. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia: Consensus Conference in Siena, Italy // Eur Neuropsychopharmacol. – 1998. – No 8. – P. 55–66.
35. Мосолов С.Н., Вильянов В.М., Гамбург А.Л. Сравнительная эффективность влияния длительной терапии дюранными и традиционными нейролептиками на выраженность негативных проявлений у больных параноидной шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. – 1999. – Т. 9, № 1. – С. 57–61.
36. Adams C.E., Fenton M.K., Guraishi S., David A.S. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia // Brit J Psychiatr. – 2001. – No 179. – P. 290–299.
37. Altamura A.C., Sassella F., Santini A. et al. Intramuscular preparations of antipsychotics: Uses and relevance in clinical practice // Drugs. – 2003. – No 63. – P. 493–512.
38. Falkai P., Wobrock T., Lieberman J. et al. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia. – Part 2: long-term treatment of schizophrenia // World J Biol Psychiatry. – 2006 – Vol. 7, No 1. – P. 5–40.
39. Nasrallah H.A. The case for long-acting antipsychotic agents in the post-CATIE era // Acta Psychiatr. Scand. – 2007. – Vol. 115. – P. 260–267.
40. Fleischhacker W.W. Second-generation antipsychotic long-acting injections: systematic review // Br J Psychiatry. – 2009. – Vol. 52 (Suppl.), – P. S29–S36.
41. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al.: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects // World J Biol Psychiatry. – 2013. – Vol. 14, No 1. – P. 2–44.
42. Tiitonen J., Haukka J., Taylor M. et al. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia // Am J Psychiatry. – 2011. – Vol. 168, No 6 – P. 603–609.
43. Leucht S., Tardy M., Komossa K. et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // Lancet. – 2012. – Vol. 379. – P. 2063–2071.
44. Kishimoto T., Nitta M., Borenstein M. et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image and cohort studies // Eur Neuropsychopharmacol. – 2012. – No 22 (Suppl. 2). – P. 5335–5336.

45. Kirson N., Weiden P., Yermakov S. et al. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs // *J Clin Psychiatry*. – 2013. – Vol. 74. – P. 568–575.
46. Ereshefsky L., Mascarenas C.A. Comparison of the effects of different routes of antipsychotic administration on pharmacokinetics and pharmacodynamics // *J Clin Psychiatr*. – 2003. – Vol. 64 (Suppl. 16). – P. 18–23.
47. Eerdeken M., Van Hove I., Remmerie B., Mannaert E. Pharmacokinetics and tolerability of long-acting risperidone in schizophrenia // *Schizophr Res*. – 2004. – Vol. 70, No 1. – P. 91–100.
48. Edwards N.C., Locklear J.C., Rupnow M.F., Diamond R.J. Cost effectiveness of long-acting risperidone injection versus alternative antipsychotic agents in patients with schizophrenia in the USA // *Pharmacoeconomics*. – 2005. – Vol. 23 (Suppl. 1). – P. 75–89.
49. Мосолов С.Н. Психофармакологические и противозепитические препараты, разрешенные к применению в России. – 2-е изд., испр. и доп. / Под ред. С.Н. Мосолова. М., 2004.
50. Brissos S., Veguilla M.R., Taylor D., Balanzá-Martinez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2014. – Vol. 4, No 5. – P. 198–219.
51. McEvoy J. Risks versus benefits of different types of long-acting injectable antipsychotics // *J Clin Psychiatry*. – 2006. – Vol. 67 (Suppl. 5). – P. 15–18.
52. Jaeger M., Rossler W. Attitudes towards long-acting depot antipsychotics: a survey of patients, relatives and psychiatrists // *Psychiatry Res*. – 2010. – Vol. 175. – P. 58–62.
53. Novakovic V., Adel T., Peselow E., Lindenmayer J. Long-acting injectable antipsychotics and the development of postinjection delirium/sedation syndrome (PDSS) // *Clin Neuropharmacol*. – 2013. – Vol. 36. – P. 59–62.
54. Geerts P., Martinez G., Schreiner A. Attitudes towards the administration of long-acting antipsychotics: a survey of physicians and nurses // *BMC Psychiatry*. – 2013. – Vol. 13. – P. 58–64.
55. Perkins D. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63. – P. 1121–1128.
56. Patel M., Haddad P., Chaudhry I. et al. Psychiatrists' use, knowledge and attitudes to first and second generation antipsychotic long-acting injections: comparison over five years // *J Psychopharmacol*. – 2010. – Vol. 24. – P. 1473–1482.
57. Olsson M., Mechanic D., Hansell S. et al. Prediction of homelessness within three months of discharge among inpatients with schizophrenia // *Psychiatr Serv*. – 1999. – Vol. 50. – P. 667–673.
58. Walburn J., Gray R., Gournay K. et al. Systematic review of patient and nurse attitudes to depot antipsychotic medication // *Br J Psychiatry*. – 2001. – Vol. 179. – P. 300–307.
59. Svedberg, B., Backenroth-Ohsako G., Lützen K. On the path to recovery: patients' experiences of treatment with long-acting injections of antipsychotic medication // *Int J Ment Health Nurs*. – 2003. – Vol. 12. – P. 110–118.
60. Patel M., David A. Why aren't depot antipsychotics prescribed more often and what can be done about it? // *Adv Psychiatr Treatment*. – 2005, No 11. – P. 203–213.
61. Caroli, F., Raymondet, P., Izard I. et al. Opinions of French patients with schizophrenia regarding injectable medication // *Patient Prefer Adherence*. – 2011. – No 5. – P. 165–171.
62. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении (мета-анализ оригинальных исследований оланзапина, рисперидона, кветиапина, клозапина и галоперидола) // Новые достижения в терапии психических заболеваний / Под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2002. – С. 82–94.
63. Patel M., Nikolaou V., David A. Eliciting psychiatrists' beliefs about side effects of typical and atypical antipsychotic drugs // *Int J Psychiatry Clin Pract*. – 2003. – Vol. 7. – P. 117–120.
64. Мосолов С.Н., Кузавкова М.В. Конста (рисперидон – микросферы) – первый атипичный антипсихотик пролонгированного действия (обзор литературы) // Психиатрия и психофармакотерапия – 2004. – Т. 6, № 5. – С. 228–232.
65. Cañas F., Möller H.J. Long-acting atypical injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability review // *Expert Opin Drug Saf*. – 2010. – Vol. 9. – P. 683–697.
66. Ramstack J., Grandolfi G., D'Hoore P. et al. Risperdal CONSTA: prolonged-release injectable delivery of risperidone using Medisorb microsphere technology // *Schizophrenia Res*. – 2003. – Vol. 60. – P. 314.
67. Scordo M.G., Spina E., Facciola G. et al. Cytochrome P450 2D6 genotype and steady state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone // *Psychopharmacology*. – 1999. – No 147. – P. 300–305.
68. Bork J.A., Rogers T., Wedlund P.J., de Leon J. A pilot study on risperidone metabolism: the role of cytochromes P450 2D6 and 3A // *J Clin Psychiatr*. – 1999. – Vol. 60. – P. 469–476.
69. Aravagiri M., Marder S.R., Nuechterlein K.H., Gitlin M.J. Intra- and interindividual variations in steady-state plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in schizophrenic patients treated chronically with various doses of risperidone // *Ther Drug Monit*. – 2003. – Vol. 25. – P. 657–664.
70. Marder S.R., Conley R., Ereshefsky L. et al. Clinical guidelines: Dosing and switching strategies for long-acting risperidone // *J Clin Psychiatr*. – 2003. – Vol. 64 (Suppl. 16). – P. 41–46.
71. 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 Psychiatr*. – 2003. – No 60. – P. 1125–1132.
72. Fleischhacker W.W., Eerdeken M., Karcher K. et al. Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic // *J Clin Psychiatr*. – 2003. – No 64 (10). – P. 1250–1257.
73. Taylor D.M., Young C.L., Mace S., Patel M.X. Early clinical experience with risperidone long-acting injection: a prospective, 6-month follow-up of 100 patients // *J Clin Psychiatr*. – 2004. – Vol. 65, No 8. – P. 1076–1083.
74. Lauriello J., McEvoy J.P., Rodriguez S. et al. Long-acting risperidone vs. placebo in the treatment of hospital inpatients with schizophrenia // *Schizophr Res*. – 2005. – Vol. 72, No 2–3. – P. 249–258.
75. Parellada E., Andrezina R., Milanova V. et al. Patients in the early phases of schizophrenia and schizoaffective disorders effectively treated with risperidone long-acting injectable // *J Psychopharmacol*. – 2005. – Vol. 19, No 5 (Suppl.). – P. 5–14.
76. Simpson G.M., Mahmoud R.A., Lasser R.A. et al. A 1-year double-blind study of 2 doses of long-acting risperidone in stable patients with schizophrenia or schizoaffective disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2006. – Vol. 67. – P. 1194–203.
77. Möller H.J. Long-acting risperidone: focus on safety // *Clin Ther*. – 2006. – Vol. 28, No 5. – P. 633–651.
78. 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.
79. Leal A., Rossillon D., Mehnert A. et al. Healthcare resource utilization during 1-year treatment with long-acting, injectable risperidone // *Pharmacoeconom Drug Saf*. – 2004. – Vol. 13. – P. 811–816.
80. Chue P., Eerdeken M., Augustyns I. et al. Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2005. – Vol. 15. – P. 111–117.
81. Olivares J., Pinal B. and Cinos C. Comparison of long-acting antipsychotic injection and oral antipsychotics in schizophrenia // *Neuropsychiatry*. – 2011. – Vol. 1. – P. 275–289.
82. Gaebel W., Schreiner A., Bergmans P. et al. Relapse prevention in schizophrenia and schizoaffective disorder with risperidone long-acting injectable vs quetiapine: results of a long-term, open-label, randomized clinical trial // *Neuropsychopharmacology*. – 2010. – Vol. 35. – P. 2367–2377.
83. MacFadden W., Ma Y., Haskins J. et al. A prospective study comparing the long-term effectiveness of injectable risperidone long-acting therapy and oral aripiprazole in patients with schizophrenia // *Psychiatry*. – 2010. – Vol. 7. – P. 23–31.
84. Llorca P.M., Jasso-Mosqueda J.G. Long-acting risperidone injection in patients with schizophrenia compared with oral olanzapine and haloperidol decanoate: results of a cost-effectiveness model // Abstracts at the 16-th ECNP. – Prague, 20–24 Sept 2003.
85. Keks N.A., Ingham M., Khan A., Karcher K. Long-acting injectable risperidone v. olanzapine tablets for schizophrenia or schizoaffective disorder. Randomised, controlled, open-label study // *Br J Psychiatr*. – 2007. – No 191. – P. 131–139.
86. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Потапов А.В. Сравнительная эффективность, переносимость и влияние на социальное функционирование пролонга рисперидона (Конста) и оланзапина при длительном лечении шизофрении и шизоаффективного расстройства (рандомизированное контролируемое исследование) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2010. – Т. 10, № 5. – С. 12–19.
87. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 237 с.
88. Guy W. Clinical Global Impression (Severity) and Clinical Global Impression (Change). ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised. – Washington, DC: US Department of Health, Education and Welfare, 1976.
89. Andreasen N.C., Carpenter W.T.Jr., Kane J.M. et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rational for consensus // *Am J Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162. – P. 441–449.
90. Morosini P.L., Magliano L., Brambilla L. et al. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning // *Acta Psychiatr Scand*. – 2000. – Vol. 101. – P. 323–329.
91. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Шафаренко А.А. и др. Валидизация стандартизованных клинико-функциональных критериев ремиссии при шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. – 2011 – Т. 21, № 3. – С. 36–42.
92. Mosolov S.N., Potapov A.V., Ushakov U.V., Shafarenko A.A., Kostukova A.B. Design and validation of standardized clinical and functional remission criteria in schizophrenia // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2014. – No 10. – P. 167–181.
93. Мосолов С.Н., Кузавкова М.В., Калинин В.В. и др. Анализ влияния атипичных антипсихотиков на 5-факторную модель шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13, № 3. – С. 45–51.
94. Green M.F. What are functional consequences of neurocognitive deficit in schizophrenia? // *Am J Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153. – P. 321–330.
95. Green M.F., Kern R.S., Braff D., Mintz J. Neurocognition and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the right stuff? // *Schizophr Bull*. – 2000. – Vol. 26. – P. 119–136.

96. Мосолов С.Н., Кабанов С.О., Сулимов Г.Ю. Коррекция нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией при длительной антипсихотической терапии // Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М., 2002. – С. 110–126.
97. Grimaldi-Bensouda L., Rouillon F., Astruc B. et al. Does long-acting injectable risperidone make a difference to the real-life treatment of schizophrenia? Results of the Cohort for the General Study of Schizophrenia (CGS) // *Schizophr Res.* – 2012. – Vol. 134. – P. 187–194.
98. Lindenmayer J.P., Eerdeken E., Berry S.A., Eerdeken M. Safety and efficacy of long-acting risperidone in schizophrenia: a 12-week, multicenter, open-label study in stable patients switched from typical and atypical oral antipsychotics // *J Clin Psychiatr.* – 2004. – Vol. 65, No 8. – P. 1084–1089.
99. Bai Y., Ting Chen T., Chen J. et al. Equivalent switching dose from oral risperidone to risperidone long-acting injection: a 48-week randomized, prospective, single-blind pharmacokinetic study // *J Clin Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68. – P. 1218–1225.
100. Jones R., Lasser A., Bossie C. et al. Clinical improvement with long-acting risperidone in patients previously receiving oral olanzapine // Abstracts at the 16-th ECNP. – Prague, 20–24 Sept, 2003.
101. Moeller H.J., Schmaub M., Kissling W. et al. Switch to long-acting risperidone microspheres: results of a prospective trial // Abstracts at the 16-th ECNP. – Prague, 20–24 Sept, 2003. – P. 2341.
102. Turner M., Eerdeken M., Jacko M. et al. Long-acting injectable risperidone: safety and efficacy in stable patients switched from conventional depot antipsychotics // *Inter Clin Psychopharmacol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 241–249.
103. 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 // Abst. 175. Presented at the annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. – San Juan, Puerto Rico, 8–12 Dec, 2002.
104. Lasser R., Bossie C., Turner M. et al. Patients with schizophrenia previously on conventional depot antipsychotics experience risperidone // *Eur Psychiatry.* – 2004. – Vol. 19. – P. 219–225.
105. 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 Psychopharmacol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 229–232.
106. Gastpar M., Masiak M., Latif M. A. et al. Sustained improvement of clinical outcome with risperidone long-acting injectable in psychotic patients previously treated with olanzapine // *J Psychopharmacology.* – 2005. – Vol. 19, No 5 (Suppl. 1). – P. 32–38.
107. Kissling W., Heres S., Lloyd K. et al. Direct transition to long-acting risperidone – analysis of long-term efficacy // *J Psychopharmacol.* – 2005. – Vol. 19, No 5 (Suppl. 1). – P.15–21.
108. Chue P., Llorca P-M., Duchesne I. et al. Hospitalization Rates in Patients During Long-Term Treatment With Long-Acting Risperidone Injection // *J Appl Res.* – 2005. – Vol. 5, No 2. – P. 266–274.
109. Schmauss M., Sacchetti E., Kahn J-P., Medori R. Efficacy and safety of risperidone long-acting injectable in stable psychotic patients previously treated with oral risperidone // *Inter Clin Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 86–92.
110. Llorca P-M., Sacchetti E., Lloyd K. et al. Long-term remission in schizophrenia and related psychoses with long-acting risperidone: results obtained in an open-label study with an observation period of 18 months // *Inter J Clin Pharm Therap.* – 2008. – Vol. 46, No 7. – P. 14–22.
111. Curtis V.A., Katsafourous K., Moller H-J. et al. Long-acting risperidone improves negative symptoms in stable psychotic patients // *J Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 22, No 3. – P. 254–261.
112. Marinis T., Saleem P., Glue P. et al. Switching to long-acting injectable risperidone is beneficial with regard to clinical outcomes, regardless of previous conventional medication in patients with schizophrenia // *Pharmacopsychiatry.* – 2007. – Vol. 40. – P. 257–263.
113. Lai Y., Huang M., Chen C. et al. Pharmacokinetics and efficacy of a direct switch from conventional depot to risperidone long-acting injection in Chinese patients with schizophrenic and schizoaffective disorders // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2009. – Vol. 63. – P. 440–448.
114. Mihajlovic G., Jovanovic -Mihajlovic N., Radmanovic B. et al. Quality of life of schizophrenic patients treated with haloperidol depot and injection preparation of long-lasting risperidone // *Srp Arh Celok Lek.* – 2011. – Vol. 139. – P. 36–40.
115. Suzuki H., Gen K. The influence of switching from haloperidol decanoate depot to risperidone long-acting injection on the clinical symptoms and cognitive function in schizophrenia // *Hum Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 27. – P. 470–475.
116. Covell N., McEvoy J., Schooler N. et al. Schizophrenia Trials Network Effectiveness of switching from long-acting injectable fluphenazine or haloperidol decanoate to long-acting injectable risperidone microspheres: an open-label, randomized controlled trial // *J Clin Psychiatry.* – 2012. – Vol. 73. – P. 669–675.
117. Sarosi A. Maintenance pharmacotherapy of schizophrenia: remission and the effectiveness of long-acting risperidone therapy // *Neuropsychopharmacol Hung.* – 2006. – Vol. 8, No 4. – P. 179–187.
118. Потапов А.В., Дедюрина Ю.М., Ушаков Ю.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Ремиссии при шизофрении: результаты популяционного и фармакотерапевтического исследования // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т. 20, вып. 3. – С. 5–12.
119. De Hert M., van Winkel R., Wampers M. et al. Remission criteria for schizophrenia: evaluation in a large naturalistic cohort // *Schizophr Res.* – 2007. – Vol. 92 (1–3). – P. 68–73.
120. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / Под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – 1076 с.
121. Lasser R.A., Bossie C.A., Gharabawi G.M., Kane J.M. Remission in schizophrenia: Results from a 1-year study of long-acting risperidone injection // *Schizophr Res.* – 2005. – Vol. 77, No 2–3. – P. 215–227.
122. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Дедюрина Ю.М. и соавт. Валидизация международных критериев на популяции амбулаторных больных // Журнал неврологии и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 5. – С. 71–75.
123. Mosolov S.N., Potapov A.V., Ushakov U.V. Remission in schizophrenia: results of cross-sectional with 6-month follow-up period and 1-year observational therapeutic studies in an outpatient population // *Annals of General Psychiatry.* – 2012. – No 11. – P. 1–11.
124. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1987. – Vol. 13. – P. 261.
125. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Ушаков Ю.В. и соавт. Стандартизированные клинико-функциональные критерии терапевтической ремиссии при шизофрении: разработка и валидизация // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 9–19.
126. Weiden P., Rapkin B., Mott T. et al. Rating of medication influences (ROMI) scale in schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1994. – Vol. 20. – P. 14–20.
127. Simpson G.M., Angus J.W.S. A rating scale for extrapyramidal side effects // *Acta Psychiatr Scand.* – 1970. – Vol. 212, No 1. – P. 11–19.
128. Серазетдинова Л.Г., Петрова Н.Н. Оценка эффективности поддерживающей терапии шизофренией // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 18–21.
129. Fusar-Poli P., Kempton M.J., Rosenheck R.A. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2013. – Vol. 28. – P. 57–66.
130. Kishimoto T., Robenzadeh A., Leucht C. et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials // *Schizophr Bull.* – 2014. – Vol. 40. – P. 192–213.
131. Stahl S. Does evidence from clinical trials in psychopharmacology apply in clinical practice? // *J Clin Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62. – P. 6–7.
132. Kane J., Kishimoto T., Correll C. Assessing the comparative effectiveness of long-acting injectable versus oral antipsychotic medications in the prevention of relapse provides a case study in comparative effectiveness research in psychiatry // *J Clin Epidemiol.* – 2013. – Vol. 66 (Suppl. 8). – P. 37–41.
133. Young C., Taylor D. Health resource utilization associated with switching to risperidone long-acting injection // *Acta Psychiatr Scand.* – 2006. – Vol. 114. – P. 14–20.
134. Niaz O.S., Haddad P.M. Thirty-five months experience of risperidone long-acting injection in a UK psychiatric service including a mirror-image analysis of in-patient care // *Acta Psychiatr Scand.* – 2007. – Vol. 116, No 1. – P. 36–46.
135. Apiquian R., Cordoba R., Lauza M. Clinical outcomes of long-acting injectable risperidone in patients with schizophrenia: six-month follow-up from the Electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry in Latin America // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2010. – Vol. 7. – P. 19–26.
136. Peuskens J., Olivares J.M., Pecenek J. et al. Treatment retention with risperidone long-acting injection: 24-month results from the Electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR) in six countries // *Curr Med Res Opin.* – 2010. – Vol. 26. – P. 501–509.
137. Lambert T., Emmerson B., Hustig H. et al. Long acting risperidone in Australian patients with chronic schizophrenia: 24-month data from the e-STAR database // *BMC Psychiatry.* – 2012. – Vol. 12. – P. 25–29.
138. Olivares J.M., Cinos C., Pinal B. et al. Long-term outcomes in patients with schizophrenia treated with risperidone long-acting injection or oral antipsychotics in Spain: results from the electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR) // *Eur Psychiatry.* – 2009. – Vol. 24, No 5. – P. 287–296.
139. Schreiner A., Svensson A., Wapenaar R. et al. Long-acting injectable risperidone and oral antipsychotics in patients with schizophrenia: results from a prospective, 1-year, non-interventional study (InORS) // *World J Biol Psychiatry.* – 2014. – Vol. 15. – P. 534–545.
140. Asseburg C., Willis M., Löthgren M. et al. Hospitalisation utilisation and costs in schizophrenia patients in Finland before and after initiation of risperidone long-acting injection // *Schizophr Res Treatment.* – 2012. – Article ID 791468. – P. 1–9.
141. Любов Е.Б. Многосторонний анализ эффективности длительного лечения шизофрении Рисполептом Конста в повседневной психиатрической практике (данные 12 месяцев лечения пациентов Российской когорты международного исследования e-STAR) // Социальная и клиническая психиатрия. – 2011. – Т. 21, № 3. – С. 66–73.

142. Haro J.M, Kamath S.A, Ochoa S. et al. The Clinical Global Impression–Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia // Acta Psychiatr Scand. – 2003. – Vol. 416 (Suppl.). – P. 16–23.
143. Rubio G., Martínez I., Ponce G. et al. Long-acting injectable risperidone compared with zuclopenthixol in the treatment of schizophrenia with substance abuse comorbidity // Can J Psychiatry. – 2006. – Vol. 51. – P. 531–539.
144. Viala A., Beghelli F., Benathzmane N. et al. Long-term follow-up of psychotic patients treated with risperidone long acting injectable: clinical evolution, treatment adherence and reintegration // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2010. – № 4. – С. 62–66.
145. Pecenek J., Tuma I., Povey M. et al. Reduced suicidal ideation, violent behaviour and self-injury after treatment with RLAI // Poster presented at the 59th Institute on Psychiatric Services. – New Orleans, LA., 11–14 Oct, 2007.
146. Сюняков Т.С., Телешова Е.С., Сюняков С.А. и др. Особенности терапевтического действия и эффективности рисполепта консты у больных псевдоневротической шизофрени (результаты открытого исследования) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 13–16.
147. Bartzokis G., Lu P., Raven E. et al. Impact on intracortical myelination trajectory of long acting injection versus oral risperidone in first-episode schizophrenia // Schizoph Res. – 2012. – Vol. 140. – P. 122–128.

Rispolept Consta — 10 years of practice in Russia: some conclusions

Oleneva E.V., Kapiletti, S.G., Ryvkin P.V., Ladyzhenskii M.J.

Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology

SUMMARY. The article presents a literature review of the new world research on risperidone long-acting injectable (RLAI) (Rispolept CONSTA) and summarizes a 10-year experience of its use in Russia. RLAI was the first long-acting antipsychotic with the unique technology of biopolymeric microspheres, which combined advantages of long-term action with the efficacy and safety of the second-generation antipsychotics. The guaranteed and controlled release drug delivery provide better adherence and achievement of more stable and deep remissions, which are associated with less exacerbations, drop in hospitalization rate, higher levels of functioning and quality of life and with better outcomes in general.

KEY WORDS: schizophrenia, antipsychotics, long-term maintenance treatment, risperidone long-acting injectable (RLAI), outpatients' compliance, treatment adherence, remission.

CONTACTS: k_oleneva@mail.ru

Бланк бесплатной подписки на журнал «Современная терапия психических расстройств»					
Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Должность					
Телефон					
Почтовый адрес					
индекс		республика, край область			
город			улица		
дом №		корп.		кв. №	
Адрес электронной почты					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ Психиатрии, проф. Мосолову С.Н. или по e-mail: ekostukova@gmail.com					

