

К вопросу о комбинированной терапии шизофрении

Н.Н. Петрова

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра психиатрии и наркологии, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзорной статье дана характеристика антипсихотической политерапии шизофрении на современном этапе, приведены данные о ее распространенности и возможных причинах. Выполнена сравнительная оценка комбинированной антипсихотической терапии и монотерапии шизофрении. Описаны особенности комбинированной антипсихотической терапии с применением инъекционных пролонгированных антипсихотиков второй генерации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, антипсихотическая политерапия, инъекционные антипсихотики второй генерации пролонгированного действия

КОНТАКТ: petrova_nn@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Петрова Н.Н. К вопросу о комбинированной терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 2. – С. 12–18. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.10.43.002

При назначении антипсихотической терапии важна оценка соотношения «риск – польза» для каждого пациента с шизофренией, причем с позиции безопасности, особенно при длительном применении, не вызывают сомнений преимущества антипсихотиков второй генерации [1]. Обычно для терапии шизофрении рекомендуется монотерапия антипсихотиками [2]. Антипсихотическая монотерапия считается научно обоснованной и рекомендуемой схемой лечения как для ярко выраженной симптоматики [3], так и для поддерживающего лечения в целях предотвращения рецидива [4, 5]. Например, не вызывает сомнений эффективность и безопасность длительной поддерживающей терапии шизофрении палиперидоном пальмитатом с применением 1 раз в месяц [6, 7], в том числе на ранних этапах течения заболевания [8]. Показано, что перевод с безуспешной в силу недостаточной эффективности, плохой переносимости терапии пероральными антипсихотиками на палиперидон пальмитат месячного действия позволяет существенно улучшить психическое состояние пациентов, повысить результативность лечения [9].

Тем не менее антипсихотическая политерапия распространена в клинической практике [10, 11]. Gallego и соавт. (2012) представили систематический обзор и мета-регрессионный анализ глобальных и региональных тенденций распространенности антипсихотической полипрагмазии на основе 147 исследований с 1970-х по 2009 год. Медианный показатель составил 19,6 % с большими колебаниями по странам (межквартильный диапазон 12,9–35,0 %). Коэффициенты антипсихотической полипрагмазии не отличались друг от друга в разные десятилетия, но различались между регионами, причем в Азии и Европе они были выше, чем в Северной Америке, а в Океании – ниже, чем в Азии. Распространенность антипсихотической политерапии в Северной Америке незначительно увеличилась с 1980 г. (12,7 %) до 2000 г. (17,0 %), в Азии значительно снизилась с 1980 г. (55,5 %) до 2000 г. (19,2 %) и незначительно изменилась в Европе. Применение антипсихо-

тической полипрагмазии было связано с большей потребностью в антихолинергических препаратах, более коротким временем наблюдения, большей тяжестью заболевания и более низким потреблением антидепрессантов [12].

По данным различных исследований, до 50 % больных шизофренией получают более одного антипсихотика, как правило, для улучшения терапевтического ответа, достигнутого на монотерапии [13]. Преимущества такого подхода не очевидны, так как он сопряжен с увеличением числа побочных эффектов (не считая снижения специфических побочных эффектов при добавлении частичных D₂-агонистов к D₂-антагонистам) и нарушением режима терапии. Именно метаболические побочные эффекты, ассоциированные с антипсихотической политерапией, стали камнем преткновения в современном лечении шизофрении, которое направлено не только на контроль симптомов, но и на улучшение качества жизни пациентов [14]. Однако анализ 12 систематических обзоров о взаимосвязи побочных эффектов (метаболического синдрома) и антипсихотической политерапии дал неоднозначные результаты. Были отмечены положительные эффекты комбинаций лекарств, включая арипипразол, для сахарного диабета и гиперлипидемии, и только в одном обзоре сообщалось о связи между антипсихотической полипрагмазией и гипертонией. Авторы не смогли прийти к окончательному выводу о том, что комбинированная терапия антипсихотиками повышает риск метаболического синдрома при шизофрении или что она является безопасной [15].

Часто упоминаемые причины применения антипсихотической полипрагмазии в клинической практике включают неудовлетворительную эффективность антипсихотиков, тяжелое течение заболевания, тяжелые или потенциально жизнеугрожающие побочные эффекты, непереносимость клозапина, перекрестное титрование при смене терапии, лечение сопутствующих заболеваний, экономическую составляющую и скептицизм врачей в отношении рекомендаций по лечению [16–20]. В качестве факторов антипсихо-

тической политерапии также приводят предшествующее лечение инъекционными антипсихотиками длительного действия, использование амбулаторных служб профилактики психического здоровья, социально-демографические факторы, в частности, молодой возраст [21].

Антипсихотическая политерапия может быть вариантом лечения в острой фазе для пациентов, которые не реагируют ни на первый, ни на второй антипсихотик. Так, Hata и соавт. (Япония, 2019) сообщили о реальном опыте, который включал 1543 пациента с острым психозом, в том числе 87,6 % – с шизофренией. 42,8, 15,7 и 3,6 % пациентов продемонстрировали терапевтический ответ на первый, второй и третий антипсихотик соответственно. У остальных 552 пациентов частота ответа на терапию (шкала Клиническое глобальное впечатление-улучшение – Clinical Global Impression-Improvement, CGI-I \leq 3 балла) при применении комбинированной терапии антипсихотиками составила 89,8 %, без значимого увеличения побочных эффектов. Следует отметить, что для преодоления резистентности комбинации антипсихотиков рекомендуют применять после клозапина, и сегодня для клозапинрезистентной шизофрении комбинированная антипсихотическая терапия является обычной стратегией с постоянно растущей доказательной базой [22].

Теоретически трудно найти обоснование для комбинирования антипсихотических средств из-за их сходного механизма действия – антагонизма к D₂-рецепторам. Нет оснований ожидать повышения эффективности терапии при комбинировании двух антипсихотических препаратов по сравнению с тем, что достигается при увеличении дозы одного антипсихотика. В период с 2007 по 2009 год было опубликовано несколько обзоров клинических исследований, посвященных изучению различных комбинаций антипсихотиков, в которых был сделан один убедительный вывод: антипсихотическая политерапия не превосходит монотерапию, за исключением группы частично клозапин-чувствительных пациентов, где дополнительный антипсихотический эффект может быть получен путем добавления еще одного антипсихотического препарата [23–25]. Однако размер эффекта был в лучшем случае небольшим или умеренным. Мета-анализы, опубликованные после 2009 года, не смогли повторить положительные результаты лечения клозапином с помощью аугментации антипсихотиком, – полученные результаты неоднозначны [26–29]. При выборе комбинации двух антипсихотических соединений с целью получения дополнительной эффективности рациональным выбором может быть комбинация двух антипсихотиков с разными профилями действия [30].

Для пациентов, которые постоянно получали антипсихотическую политерапию, было проведено несколько клинических исследований, в которых изучалось течение заболевания при переходе от антипсихотической политерапии (два антипсихотика) к антипсихотической монотерапии. Essock и соавт. рандомизировали 127 пациентов с шизофренией для продолжения антипсихотической политерапии или перехода на монотерапию. К шестому месяцу лече-

ния 86 % пациентов ($n = 48$) из тех, кто был оставлен на комбинированном лечении, все еще принимали оба препарата, тогда как 69 % ($n = 40$) из тех, кто был переведен на монотерапию, продолжали ее прием. Отмечено, что большинство случаев прекращения монотерапии влечет за собой возврат к первоначальной антипсихотической полипрагмазии. Группы пациентов, получавших монотерапию и политерапию, не различались по выраженности психопатологической симптоматики и уровню госпитализаций, но если пациенты на монотерапии теряли вес, то на политерапии – прибавляли в весе. Прекращение приема одного из двух антипсихотиков чаще и быстрее приводило к отказу от терапии по сравнению с продолжающейся терапией двумя антипсихотиками. Полученные данные поддерживают целесообразность рекомендаций по переводу на антипсихотическую монотерапию для лиц, получающих комбинированную антипсихотическую терапию, допуская возможность вернуться к антипсихотической полипрагмазии, если результаты адекватной антипсихотической монотерапии окажутся неудовлетворительными. Это исследование не учитывало снижение дозы в группе монотерапии, что обусловило отклонение в пользу антипсихотической политерапии. Более половины пациентов смогли осуществить переход на монотерапию. Пациенты, у которых монотерапия оказалась недостаточно эффективной, вернулись к прежнему режиму антипсихотической политерапии [31].

Constantine и соавт. (2015) оценили риски и преимущества перехода от двух к одному антипсихотическому препарату в рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 140 пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством. Показано, что у пациентов, перешедших на монотерапию, ухудшение психического состояния в процессе наблюдения было выражено в большей степени, чем у пациентов, которые продолжили получать комбинированную антипсихотическую терапию. В течение года в группе переключения частота прекращения лечения по всем причинам была выше, чем в группе, оставшейся на комбинированной терапии. Авторы предложили клиницистам с осторожностью подходить к переключению пациентов с хронической шизофренией, которые стабильны на комбинированной антипсихотической терапии. Кроме того, смена терапии сопряжена с определенными трудностями, поэтому перед переходом к антипсихотической политерапии следует применить адекватные, имеющие доказательную базу методы лечения (применение клозапина и инъекционных антипсихотиков длительного действия) у пациентов с недостаточной эффективностью лечения [32].

В 2006 г. в Великобритании было проведено национальное исследование, организованное POMH-UK (The Prescribing Observatory for Mental Health) с участием SLAM (the South London and Maudsley NHS Foundation Trust), направленное на оценку характера антипсихотической терапии, а именно на применение комбинированной терапии и высоких доз препаратов. Было выявлено, что более половины госпитализированных или получающих интенсивную психиатрическую помощь пациентов SLAM получали

высокие дозы антипсихотиков или комбинированную антипсихотическую терапию, назначаемые «по необходимости» и нередко сохраняющиеся после стабилизации пациентов. Целью исследования Массе и Тейлор (2015) явилась оценка результатов шестилетней программы улучшения качества психиатрической помощи, направленной на снижение показателей применения политерапии и высоких доз антипсихотиков у пациентов SLAM, при этом под комбинированной терапией понималось применение двух и более антипсихотиков. Было установлено снижение уровня антипсихотической политерапии с 57 до 16 %, что оказалось ниже общенационального показателя – 38 %. Сделан вывод, что следует считать рациональным и безопасным постепенный переход от антипсихотической политерапии к монотерапии у пациентов, у которых нет конкретных противопоказаний к данному переходу. При принятии решения о том, каким образом и когда следует перейти от антипсихотической политерапии к антипсихотической монотерапии, необходимо учитывать предполагаемые риски, связанные с возможным рецидивом [33].

В более ранних работах антипсихотическая политерапия подвергалась критике как метод более дорогой, имеющий недоказанную эффективность и вызывающий побочные эффекты. Однако в последние годы антипсихотическая политерапия стала более или менее приемлемой с точки зрения клиницистов и научных исследователей. Результаты недавних обзоров показали, что в общей практике антипсихотической политерапии отсутствуют качественные доказательства ее эффективности. В исследованиях с большим количеством пациентов при сравнении результатов антипсихотической политерапии и монотерапии было выявлено, что определенная часть пациентов может получить пользу от антипсихотической политерапии. Приведенные в таблице данные свидетельствуют, что влияние длительного применения антипсихотической политерапии на смертность остается неясным,

с ограниченными доказательствами, даже с учетом дозы препаратов. Исследователи не смогли прийти к окончательному выводу о том, что комбинированная терапия антипсихотиками увеличивает риск метаболического синдрома при шизофрении или что она является более безопасным по сравнению с монотерапией методом [34].

Считается, что нет доказательств того, что эффективность антипсихотической полипрагмазии превышает наблюдаемую при монотерапии [24, 35]. Вопрос о целесообразности одновременного назначения нескольких антипсихотиков остается спорным. Мета-анализ выявил, что большинство доказательств в отношении использования антипсихотических комбинаций получены из краткосрочных испытаний, что ограничивает возможность оценки в долгосрочной перспективе эффективности и безопасности такой терапии. Обнаружено очень низкое качество доказательств того, что комбинация антипсихотических препаратов может улучшить терапевтический ответ, а также что комбинация антипсихотических препаратов не отличается от монотерапии по показателям досрочного выбывания пациентов из исследования, предотвращения рецидива и/или развития серьезных нежелательных явлений [29].

Нет однозначного ответа, имеет ли комбинированная антипсихотическая терапия преимущества в отношении эффективности по сравнению с монотерапией (по критерию уменьшения как общих, так и специфических симптомов, в том числе ответ на лечение/ремиссию/рецидив), а безопасность ее применения не доказана. Galling и соавт. (2017) представили мета-анализ 31 исследования, в которых сравнивались антипсихотическая поли- и монотерапия, причем 20 из них включали сочетание клозапина с другими антипсихотиками. Главными ожидаемыми результатами были полное отсутствие симптоматики, а также достижение ответа на терапию. Полное исчезновение симптоматики было достигнуто быстрее, чем при монотерапии (16 исследований, $n = 694$, стандартизированная разность средних

Таблица. Краткое изложение крупномасштабных исследований, сравнивающих антипсихотическую политерапию и монотерапию (цит. по Lin S.K., 2020) [34]

Исследование	Страна	Число пациентов, всего или АПМ/АПП	Предмет исследования	Результаты и рекомендации
Baandrup et al., 2010	Дания	27 633	Риск естественной смерти	Риск естественной смерти не возрастает при АПП в зависимости от числа одновременно используемых антипсихотиков по сравнению с АПМ
Katona et al., 2014	Венгрия	5 480 / 7 901	Время прекращения лечения по всем причинам, смертность и госпитализация	АПМ более предпочтительна для длительной поддерживающей терапии с позиции прекращения лечения, чем АПП. АПП была связана с более низкой вероятностью смертности и госпитализации
Kadra et al., 2018	Великобритания	8 421 / 2 524	Смертность	Влияние АПП на смертность было неясным, даже после контроля эффекта дозы
Tiihonen et al., 2019	Финляндия	62 250	Повторная госпитализация	Сочетание арипипразола с клозапином ассоциировалось с наименьшим риском повторных госпитализаций
Kasteridis et al., 2019	Великобритания	17 255	Внеплановая госпитализация, смертность	Результаты свидетельствуют в пользу АПМ. АПП не влияют на нагрузку на систему здравоохранения и смертность

Примечание. АПП – антипсихотическая политерапия, АПМ – антипсихотическая монотерапия.

SMD = -0,53, 95 % ДИ: от -0,87 до -0,19, $p = 0,002$), однако этот результат наблюдался только в открытых и сомнительных исследованиях, в двойных слепых исследованиях такой исход не был выявлен. Других различий между монотерапией и комбинированной терапией антипсихотиками обнаружено не было (14 исследований, $n = 938$, соотношение рисков 1,19, 95 % ДИ: от 0,99 до 1,42, $p = 0,061$), в том числе относительно причин прекращения терапии, показателя общего клинического впечатления, а также позитивных и депрессивных симптомов. Негативная симптоматика лучше купировалась при комбинированной терапии (18 исследований, $n = 931$, SMD = -0,38 95 % ДИ: от -0,63 до -0,13, $p < 0,003$), но только в исследованиях с применением арипипразола (8 исследований, $n = 532$, SMD = -0,41, 95 % ДИ от -0,79 до -0,03, $p = 0,036$).

Таким образом, результаты показали, что комбинированная терапия антипсихотиками превосходила монотерапию по эффективности, но этот результат был очевиден только в открытых исследованиях. Авторы предположили, что общепринятой практике применения антипсихотической полипрагмазии при шизофрении по-прежнему не хватает двойных слепых контролируемых исследований и качественных доказательств эффективности [36].

Антипсихотическая полипрагмазия коррелирует с наличием диагноза «шизофрения» и более частым использованием пролонгированных форм антипсихотиков [12, 37].

Эффективность инъекционных пролонгированных антипсихотиков второй генерации, с которыми связывают возможность достижения качественной ремиссии шизофрении с оптимизацией функционирования пациентов, установлена в рандомизированных контролируемых исследованиях, однако их применение в реальной клинической практике нередко отличается от рекомендаций, которые, в частности, указывают на перспективность монотерапии этими препаратами. Так, по нашим данным, 40 % амбулаторных пациентов с шизофренией получали поддерживающую монотерапию палиперидона пальмитатом месячного действия [38]. В исследовании, как правило, не включаются тяжелые пациенты с коморбидными психическими расстройствами, которые нуждаются в сочетанной терапии. Кроме того, на примере 427 пациентов было показано, что в клинической практике нужно более гибкое, чем в исследованиях, дозирование препаратов [39].

Несмотря на то что инъекционные пролонги рекомендуются для монотерапии с целью улучшения комплаенса, они нередко применяются с одновременным назначением пероральных антипсихотиков. Для оценки частоты и продолжительности комбинированной терапии инъекционных пролонгов и пероральных антипсихотиков обследовали 340 пациентов с проблемами приверженности терапии, которым были назначены депо антипсихотиков первого поколения (флуфеназин деканоат, галоперидол деканоат) и инъекционные пролонги второй генерации (рисперидон, палиперидон пальмитат). Установлено, что пероральный антипсихотик одновременно применялся у 75,9 % пациентов через 6 месяцев после

выписки из больницы. В рамках комбинированной терапии пациенты часто получали таблетированный аналог, однако многие пациенты, получавшие депо-препараты первого поколения получали параллельно пероральные антипсихотики второго поколения. Самый низкий уровень одновременного назначения таблетированных форм антипсихотиков (58,8 %) был обнаружен при терапии палиперидоном пальмитатом, тогда как самый высокий показатель – при терапии рисперидоном Конста (88,9 %). Комбинированная терапия обычно проводилась в течение значительного периода времени (более 30 дней) и занимала значительную долю дней терапии инъекционными пролонгами (часто 50 % и более). Авторы делают заключение о необходимости изучения причин такой комбинированной терапии [40].

До 50 % пациентов, находящихся на лечении инъекционными пролонгами, получают сопутствующую терапию пероральными антипсихотиками [13, 41]. Причиной, по-видимому, является не отсутствие эффективности лечения, а неготовность психиатров прекратить предшествующую назначению инъекционных пролонгов таблетированную терапию. Это соответствует мнению о том, что врачи не склонны переходить от комбинированной антипсихотической терапии к монотерапии [42].

Иллюстрацией возможностью комбинированной терапии может служить применение в клинической практике палиперидона пальмитата. Молекула палиперидона является активным метаболитом рисперидона. Ксеплион – сложный эфир палиперидона и пальмитиновой кислоты, центральный антагонист D_2 , 5-HT_{2A}, α_1 и α_2 , H₁-рецепторов. Сохраняя высокую эффективность, палиперидон приобрел некоторые отличительные свойства, которые обеспечивают улучшенный профиль переносимости и безопасности, в частности, препарат не имеет клинически значимого печеночного метаболизма. Исследования с использованием микросом печени человека *in vitro* показали, что палиперидон существенно не ингибирует метаболизм лекарственных средств изоферментами CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5. Это в значительной степени определяет возможности применения препарата в рамках комбинированной терапии. Не ожидается, что палиперидон будет проявлять клинически значимое фармакокинетическое взаимодействие с препаратами, метаболизируемыми изоферментами системы цитохрома P450, и проявлять свойства индуктора изоферментов, так как в исследованиях *in vitro* палиперидон не индуцировал активность изоферментов CYP2A2, CYP2C19 или CYP3A4 [43].

Devrimci-Ozguven с соавт. (2019) осуществили ретроспективное исследование терапии палиперидоном пальмитатом месячного действия (PP) в 18 центрах Турции. В исследование были включены взрослые пациенты с шизофренией, получавшие лечение ($n = 205$). Оценивали данные пациентов за последние 12 месяцев до начала терапии PP и период до окончания исследования, по крайней мере, 12 месяцев после старта терапии. Число пациентов, получавших комбинированную терапию до перевода на PP и в период терапии PP, составило 52,2 и 56,2 %

соответственно. Наиболее распространенной была комбинация атипичный + атипичный антипсихотик (28,2 % пациентов до перевода на РР и 39,3 % во время терапии РР). Среднее число антипсихотиков, получаемых больными, составило $1,64 \pm 0,72$ (диапазон 1–5) до РР и $1,73 \pm 0,74$ (диапазон 1–4) в период терапии РР. Распределение пациентов в зависимости от количества антипсихотиков до и во время терапии РР было следующим: 47,8 и 43,8 % соответственно на монотерапии; 42,2 и 40,8 % – два антипсихотика; 8,9 и 14,4 % – три антипсихотика; 0,6 и 1,0 % – четыре препарата; 0,6 и 0,0 % – пять препаратов. Поскольку пациенты получали различные антипсихотики как в период до РР, так и во время лечения РР, при сравнении применялась эквивалентная хлорпромазиновая доза: в целом по группе исследования 500 мг/день (50–2300 мг/день) до РР и 600 мг/день (130–2000 мг/день) во время лечения РР ($p = 0,001$). Средняя эквивалентная доза у пациентов, получавших комбинированную антипсихотическую терапию, составила 725 мг/день (200–2300 мг/день) до РР и 800 мг/день (400–2000 мг/день) во время применения РР. У пациентов на монотерапии этот показатель составил 400 мг/день (50–1060 мг/день) до РР и 400 мг/день (130–630 мг/день) на фоне РР. Число пациентов, получавших LAI + пероральный антипсихотик, составило 23,3 % до РР, в то время как после назначения РР оно достигло 52,2 % ($p < 0,001$). Выявлено, что общая эквивалентная антипсихотическая доза была заметно выше у пациентов, получающих сочетанную терапию, по сравнению с получающими монотерапию. Несмотря на успешную терапию РР, врачи часто не отказываются от политерапии, не прекращают применение пероральных антипсихотиков после начала терапии РР, что не позволяет достичь ожидаемых преимуществ [44].

Поскольку палиперидон является активным метаболитом рисперидона, следует соблюдать осто-

рожность при одновременном применении в течение длительного периода времени препарата Ксеплион и рисперидона или пероральной формы палиперидона. При одновременном назначении рисперидона и палиперидона существенно возрастает риск повышения уровня пролактина [29].

Заключение

Антипсихотическая политерапия является предметом дискуссий много лет. Два десятилетия назад эта методика подверглась критике как более дорогая, имеющая недоказанную эффективность и вызывающая больше побочных эффектов [45], однако в последние годы она стала рассматриваться как более приемлемая в клинической практике и научных исследованиях [46, 47]. Если сравнить монотерапию и комбинированное применение антипсихотиков, то монотерапия представляется не менее эффективным, но при этом более простым и безопасным методом. Однако в рутинной психиатрической практике использование одного антипсихотика часто недостаточно, в частности, при решении проблемы резистентности. При этом комбинированная терапия требует большего внимания со стороны врача из-за риска лекарственных взаимодействий и, как следствие, появления нежелательных явлений, усложнения режима приема препаратов и проблем комплаенса. В то же время на основании результатов двух масштабных исследований из Азии и Европы можно предположить целесообразность применения антипсихотической политерапии в рамках поддерживающего лечения шизофрении в 30 % случаев [34]. Современные исследования позволяют предположить, что имеющиеся рекомендации, препятствующие всем видам применения в амбулаторном лечении шизофрении комбинированной антипсихотической терапии, нуждаются в коррекции в направлении большей гибкости терапевтических алгоритмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tebeka S., Airagnes G., Limosin F. When and how prescribe antipsychotics? [Article in French] // *Rev Med Interne.* – 2017. – Vol. 38, No. 5. – P. 328–336. – DOI: 10.1016/j.revmed.2016.12.007
2. National Collaborating Center for Mental Health (UK). *Psychosis and Schizophrenia in Adults.* – London, United Kingdom: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2014.
3. Huhn M., Nikolakopoulou A., Schneider-Thoma J. et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet.* – 2019. – Vol. 394. – P. 939–951.
4. Kahn R.S., Sommer I.E., Murray R.M. et al. Schizophrenia // *Nat Rev Dis Primers.* – 2015. No. 1. – P. 15067. – DOI: 10.1038/nrdp.2015.67
5. Tiitonen J., Tanskanen A., Taipale H. 20-Year nationwide follow-up study on discontinuation of antipsychotic treatment in first-episode schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 2018. – Vol. 175. – P. 765–773.
6. Петрова Н.Н., Серазетдинова Л.Г., Баранов С.Н., Вишневецкая О.А., Малёваная О.В., Москоцева О.Р. Ксеплион в решении актуальных проблем лечения больных шизофренией // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2013. – Т. 23, вып. 1. – С. 85–90.
7. Park S-C., Choi M.Y., Choi J. et al. Comparative efficacy and safety of long-acting injectable and oral second-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience.* – 2018. – Vol. 16, No. 4. – P. 361–375. – DOI: 10.9758/cpn.2018.16.1361

REFERENCES

1. Tebeka S., Airagnes G., Limosin F. When and how prescribe antipsychotics? [Article in French] // *Rev Med Interne.* – 2017. – Vol. 38, No. 5. – P. 328–336. – DOI: 10.1016/j.revmed.2016.12.007
2. National Collaborating Center for Mental Health (UK). *Psychosis and Schizophrenia in Adults.* – London, United Kingdom: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2014.
3. Huhn M., Nikolakopoulou A., Schneider-Thoma J. et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet.* – 2019. – Vol. 394. – P. 939–951.
4. Kahn R.S., Sommer I.E., Murray R.M. et al. Schizophrenia // *Nat Rev Dis Primers.* – 2015. No. 1. – P. 15067. – DOI: 10.1038/nrdp.2015.67
5. Tiitonen J., Tanskanen A., Taipale H. 20-Year nationwide follow-up study on discontinuation of antipsychotic treatment in first-episode schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 2018. – Vol. 175. – P. 765–773.
6. Petrova N.N., Serazetdinova L.G., Baranov S.N., Vishnevskaya O.A., Malevanaya O.V., Moskovtseva O.R. Kseplion v reshenii aktual'nykh problem lecheniya bol'nykh shizofreniei // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2013. – T. 23, vyp. 1. – S. 85–90.
7. Park S-C., Choi M.Y., Choi J. et al. Comparative efficacy and safety of long-acting injectable and oral second-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience.* – 2018. – Vol. 16, No. 4. – P. 361–375. – DOI: 10.9758/cpn.2018.16.1361

8. Salgueiro M., Segarra R. Long-acting injectable second generation antipsychotics in first episode psychosis: a narrative review // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2019. – Vol. 34, No. 2. – P. 51–56. – DOI: 10.1097/YIC.000000000000249
9. Schreiner A., Bergmans P., Cherubin P. Et al. A Prospective flexible-dose study of Paliperidone Palmitate in nonacute but symptomatic patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with oral antipsychotic agents // *Clinical Therapeutics*. – 2014. – Vol. 36, No. 10. – P. 1372–88.e1. – DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.08.014
10. Barnes T.R., Paton C. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: benefits and risks // *CNS Drugs*. – 2011. – No. 25. – P. 383–399.
11. Paton C., Barnes T.R., Cavanagh M.R. et al. High-dose and combination antipsychotic prescribing in acute adult wards in the UK: the challenges posed by p.r.n. prescribing // *Br J Psychiatry*. – 2008. – No. 192. – P. 435–439.
12. Gallego J.A., Bonetti J., Zhang J., Kane J.M., Correll C.U. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009 // *Schizophrenia Research*. – 2012. – Vol. 138, No. 1. – P. 18–28.
13. Aggarwal N.K., Sernykh M.J., Rosenheck R.A. Prevalence of concomitant oral antipsychotic drug use among patients treated with long-acting, intramuscular, antipsychotic medications // *J Clin Psychopharmacol*. – 2012. – No. 32. – P. 323–328.
14. Jeon S-W., Kim Y-K. Unresolved issues for utilization of atypical antipsychotics in schizophrenia: Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome // *Int J Mol Sci*. – 2017. – Vol. 18, No. 10. – P. 2174. – DOI: 10.3390/ijms18102174/
15. Ijaz S., Bolea B., Davies S., Savović J., Richards A., Sullivan S., Moran P. Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome in schizophrenia: a review of systematic reviews // *BMC Psychiatry*. – 2018. – No. 18. – P. 275.
16. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Оленева Е.В., Алфимов П.В. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении // *Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 102–117.*
17. Tapp A., Wood A.E., Secret L. et al. Combination antipsychotic therapy in clinical practice // *Psychiatr Serv*. – 2003. – No. 54. – P. 55–59.
18. Kishimoto T., Watanabe K., Uchida H. et al. Antipsychotic polypharmacy: a Japanese survey of prescribers' attitudes and rationales // *Psychiatry Res*. – 2013. – No. 209. – P. 406–411.
19. Lin C.H., Wang F.C., Lin S.C. et al. Antipsychotic combination using low-dose antipsychotics is as efficacious and safe as, but cheaper, than optimal-dose monotherapy in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind study // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2013. – No. 28. – P. 267–274.
20. Malandain L., Thibaut F., Grimaldi-Bensouda L. et al. Correlates and predictors of antipsychotic drug polypharmacy in real-life settings: Results from a nationwide cohort study // *Schizophr Res*. – 2018. – No. 192. – P. 213–218.
21. Kadra G., Stewart R., Shetty H. et al. Predictors of long-term (≥ 6 months) antipsychotic polypharmacy prescribing in secondary mental healthcare // *Schizophr Res*. – 2016. – No. 174. – P. 106–112.
22. Hatta K., Hasegawa H., Imai A. et al. Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy and polytherapy in 1543 patients with acute-phase schizophrenia // *Asian J Psychiatr*. – 2019. – No. 40. – P. 82–87. – DOI: 10.1016/j.ajp.2019.02.005
23. Paton C., Whittington C., Barnes T.R. Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis // *J Clin Psychopharmacol*. – 2007. – No. 27. – P. 198–204.
24. Correll C.U., Rummel-Kluge C., Corves C. et al. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Schizophr Bull*. – 2009. – No. 35. – P. 443–457.
25. Barbui C., Signoretti A., Mule S. et al. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? // *Schizophr Bull*. – 2009. – No. 35. – P. 458–468.
26. Barber S., Olotu U., Corsi M., Cipriani A. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2017. – No. 3. – Art. No.: CD006324. – DOI: 10.1002/14651858.CD006324.pub3
27. Porcelli S., Balzarro B., Serretti A. Clozapine resistance: augmentation strategies // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2012. – Vol. 22, No. 3. – P. 165–182.
28. Sommer I.E., Begemann M.J., Temmerman A., Leucht S. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review // *Schizophr Bull*. – 2012. – No. 38. – P. 1003–1011.
29. Ortiz-Orendain J., Castiello-de Obeso S., Colunga-Lozano L.E. et al. Antipsychotic combinations for schizophrenia // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. – No. 6. – Art. No.: CD009005. – DOI: 10.1002/14651858.CD009005.pub2
30. Baandrup L. Polypharmacy in schizophrenia // *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. – 2020. – No. 126. – P. 183–192.
31. Essock S.M., Schooler N.R., Stroup T.S. et al. Effectiveness of Switching from Antipsychotic Polypharmacy to Monotherapy // *Am J Psychiatry*. – 2011. – Vol. 168, No. 7. – P. 702–708. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.10060908
32. Constantine R.J., Andel R., McPherson M., Tandon R. The risks and benefits of switching patients with schizophrenia or schizoaffective disorder from two to one antipsychotic medication: a randomized controlled trial // *Schizophr Res*. – 2015. – No. 166. – P. 194–200.
33. Mace S., Taylor D. Reducing the rates of prescribing high-dose antipsychotics and polypharmacy on psychiatric inpatient and intensive care units: results of a 6-year quality improvement programme // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2015. – No. 5. – P. 4–12. – DOI: 10.1177/2045124558055314
34. Lin S.K. Antipsychotic Polypharmacy: A dirty little secret or a fashion? // *Int J of Neuropsychopharmacology*. – 2020. – Vol. 23, No. 2. – P. 125–131. – DOI: 10.1093/ijnp/pyz068

35. Zink M, Englisch S, Meyer-Lindenberg A. Polypharmacy in schizophrenia // *Curr Opin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 23, No. 2. – P. 103–111.
36. Galling B, Roldan A, Hagi K. et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis // *World Psychiatry*. – 2017. – Vol. 16, No. 1. – P. 77–89.
37. Uttaro T., Finnerty M., White T. et al. Reduction of concurrent antipsychotic prescribing practices through the use of PSYCKES // *Adm Policy Ment Health*. – 2007. – Vol. 34, No. 1. – P. 57–61. – DOI: 10.1007/s10488-006-0075-x
38. Петрова Н.Н., Иванов М.В., Костерин Д.Н. и др. Характеристика ремиссии у больных шизофренией на фоне лечения антипсихотическими препаратами пролонгированного действия // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 24–29.
39. Netley J., Gaul J., Ferguson C. Evaluation of prescribing patterns of long-acting injectable antipsychotics within a community health system // *J Clin Psychopharmacol*. – 2019. – Vol. 39, No. 5. – P. 494–498. – DOI: 10.1097/JCP.0000000000001095
40. Doshi J., Pettit A.R., Stoddard J. J. et al. Concurrent oral antipsychotic drug use among schizophrenia patients initiated on long-acting injectable antipsychotics post-hospital discharge // *J Clin Psychopharmacol*. – 2015. – No. 35. – P. 442–446. – DOI: 10.1097/JCP.0000000000000353
41. Koen L., Magni P., Niehaus D.J. et al. Antipsychotic prescription patterns in Xhosa patients with schizophrenia or schizoaffective disorder // *Afr J Psychiatry (Johannesbg)*. – 2008. – No. 11. – P. 287–290.
42. Correll C.U., Shaikh L., Gallego J.A. et al. Antipsychotic polypharmacy: a survey study of prescriber attitudes, knowledge and behavior // *Schizophrenia Research*. – 2011. – Vol. 131, No. 1–3. – P. 58–62. – DOI: 10.1016/j.schres.2011.02.016
43. Vermeir M., Naessens I., Remmerie B. et al. Absorption, metabolism, and excretion of paliperidone, a new monoaminergic antagonist, in humans // *Drug Metabolism and Disposition*. – 2008. – Vol. 36, No. 4. – P. 769–779. – DOI: 10.1124/dmd.107.018275
44. Devrimci-Ozguven H., Atmaca M., Baran Z. et al. Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate Treatment in Patients With Schizophrenia A Real-World Multicenter, Retrospective, Mirror-Image Study // *J Clin Psychopharmacology*. – 2019. – Vol 39, No. 6. – P. 604–610.
45. Stahl S.M. Antipsychotic polypharmacy: squandering precious resources? // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – No. 63. – P. 93–94.
46. Moore B.A., Morrisette D.A., Meyer J.M., Stahl S.M. Drug information update. Unconventional treatment strategies for schizophrenia: polypharmacy and heroic dosing // *Bipsych Bull*. – 2017. – No. 41. – P. 164–168.
47. Stahl S.M. Antipsychotic polypharmacy: never say never, but never say always // *Acta Psychiatr Scand*. – 2012. – No. 125. – P. 349–351.
35. Zink M, Englisch S, Meyer-Lindenberg A. Polypharmacy in schizophrenia // *Curr Opin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 23, No. 2. – P. 103–111.
36. Galling B, Roldan A, Hagi K. et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis // *World Psychiatry*. – 2017. – Vol. 16, No. 1. – P. 77–89.
37. Uttaro T., Finnerty M., White T. et al. Reduction of concurrent antipsychotic prescribing practices through the use of PSYCKES // *Adm Policy Ment Health*. – 2007. – Vol. 34, No. 1. – P. 57–61. – DOI: 10.1007/s10488-006-0075-x
38. Petrova N.N., Ivanov M.V., Kosterin D.N. i dr. Karakteristika remisii u bol'nykh shizofreniei na fone lecheniya antipsikhoticheskimi preparatami prolongirovannogo deistviya // *Psikhatriya i psikhofarmakoterapiya*. – 2015. – T. 17, № 5. – S. 24–29.
39. Netley J., Gaul J., Ferguson C. Evaluation of prescribing patterns of long-acting injectable antipsychotics within a community health system // *J Clin Psychopharmacol*. – 2019. – Vol. 39, No. 5. – P. 494–498. – DOI: 10.1097/JCP.0000000000001095
40. Doshi J., Pettit A.R., Stoddard J. J. et al. Concurrent oral antipsychotic drug use among schizophrenia patients initiated on long-acting injectable antipsychotics post-hospital discharge // *J Clin Psychopharmacol*. – 2015. – No. 35. – P. 442–446. – DOI: 10.1097/JCP.0000000000000353
41. Koen L., Magni P., Niehaus D.J. et al. Antipsychotic prescription patterns in Xhosa patients with schizophrenia or schizoaffective disorder // *Afr J Psychiatry (Johannesbg)*. – 2008. – No. 11. – P. 287–290.
42. Correll C.U., Shaikh L., Gallego J.A. et al. Antipsychotic polypharmacy: a survey study of prescriber attitudes, knowledge and behavior // *Schizophrenia Research*. – 2011. – Vol. 131, No. 1–3. – P. 58–62. – DOI: 10.1016/j.schres.2011.02.016
43. Vermeir M., Naessens I., Remmerie B. et al. Absorption, metabolism, and excretion of paliperidone, a new monoaminergic antagonist, in humans // *Drug Metabolism and Disposition*. – 2008. – Vol. 36, No. 4. – P. 769–779. – DOI: 10.1124/dmd.107.018275
44. Devrimci-Ozguven H., Atmaca M., Baran Z. et al. Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate Treatment in Patients With Schizophrenia A Real-World Multicenter, Retrospective, Mirror-Image Study // *J Clin Psychopharmacology*. – 2019. – Vol 39, No. 6. – P. 604–610.
45. Stahl S.M. Antipsychotic polypharmacy: squandering precious resources? // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – No. 63. – P. 93–94.
46. Moore B.A., Morrisette D.A., Meyer J.M., Stahl S.M. Drug information update. Unconventional treatment strategies for schizophrenia: polypharmacy and heroic dosing // *Bipsych Bull*. – 2017. – No. 41. – P. 164–168.
47. Stahl S.M. Antipsychotic polypharmacy: never say never, but never say always // *Acta Psychiatr Scand*. – 2012. – No. 125. – P. 349–351.

On the Subject of Combination Therapy of Schizophrenia

N.N. Petrova

Saint-Petersburg State University, Department of Psychiatry and Narcology, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY:

The review article describes the antipsychotic polytherapy of schizophrenia at the present stage, provides data on its prevalence and possible causes. A comparative assessment of combined antipsychotic therapy and monotherapy for schizophrenia is given. The features of combined antipsychotic therapy using injectable prolonged second-generation antipsychotics are described.

KEY WORDS: schizophrenia, antipsychotic polypharmacy, long-acting injectable antipsychotics, LAI SGAs

CONTACT: petrova_nn@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

CITATION: Petrova N.N. On the subject of combination therapy of schizophrenia // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv*. – 2020. – No. 2. – P. 12–18. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.10.43.002