

ДЕПОНИРОВАННЫЕ ФОРМЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ КЛОПИКСОЛ И ФЛЮАНКСОЛ: МЕСТО В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ ПСИХОЗОВ

Ключевые слова: депонированные нейролептики, шизофрения, психоз, поддерживающая терапия, КЛОПИКСОЛ–АКУФАЗ (зуклопентиксола ацетат), КЛОПИКСОЛ ДЕПО (зуклопентиксола деканоат), ФЛЮАНКСОЛ ДЕПО (флупентиксола деканоат), доказательная медицина.

Резюме. Представлены основные данные доказательной медицины о роли депонированных форм нейролептиков в фармакотерапии психозов, которая заключается в гарантированности соблюдения пациентом режима антипсихотического лечения. Приведена характеристика фармакологической и клинической эффективности дюрантных форм нейролептиков производства датской фармацевтической компании «Лундбек» — КЛОПИКСОЛА–АКУФАЗ (зуклопентиксола ацетата), КЛОПИКСОЛА ДЕПО (зуклопентиксола деканоата) и ФЛЮАНКСОЛА ДЕПО (флупентиксола деканоата). Уникальной особенностью этих депонированных форм является возможность комбинированной инъекции КЛОПИКСОЛА–АКУФАЗ и КЛОПИКСОЛА ДЕПО для оптимизации контроля психотической симптоматики как в острый период психоза, так и в качестве поддерживающей терапии. По выраженности дезингибирующего и антиаутистического («антидефицитарного») эффекта ФЛЮАНКСОЛ ДЕПО и КЛОПИКСОЛ ДЕПО превосходят широко используемые в практике другие нейролептики пролонгированного действия, а также отличаются хорошей переносимостью. Дюрантные формы КЛОПИКСОЛА и ФЛЮАНКСОЛА являются взаимодополняющими средствами фармакотерапии при шизофрении. Так, в острый период особенно эффективна депонированная форма КЛОПИКСОЛА кратковременного действия КЛОПИКСОЛ–АКУФАЗ. Поддерживающую терапию расторможенных пациентов оптимально осуществлять КЛОПИКСОЛОМ ДЕПО, а пациентов с доминирующей негативной симптоматикой — ФЛЮАНКСОЛОМ ДЕПО.

ДЕПОНИРОВАННЫЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ И ИХ МЕСТО В ЛЕЧЕНИИ ПСИХОЗОВ

Фармакокинетика депонированных форм антипсихотических препаратов такова, что одной внутримышечной инъекции нейролептика, выполняемой с интервалом от 1 до 4 нед, достаточно для обеспечения адекватной его концентрации в плазме крови в целях предотвращения рецидива психоза. Эти лекарственные формы особенно удобны для пациентов, которые отказываются от перорального приема нейролептиков. Основная роль депонированных нейролептиков заключается в гарантированности соблюдения пациентом режима антипсихотического лечения (Davis J.M. et al., 1994). Различная частота рецидивов психоза обусловлена степенью соблюдения режима применения нейролептика (Johnson D.A.W., Malik N.A., 1984) (рис. 1).

Некоторые пациенты не соблюдают режим приема лекарственных препаратов. Многие пациенты с психическим заболеванием не выздоравливают полностью, при этом резидуальная позитивная и негативная симптоматика различной степени вы-

раженности влияет на соблюдение режима последующего лечения. К сожалению, пациенты, не соблюдающие режим лечения, представляют собой популяцию, которую трудно исследовать. Те же

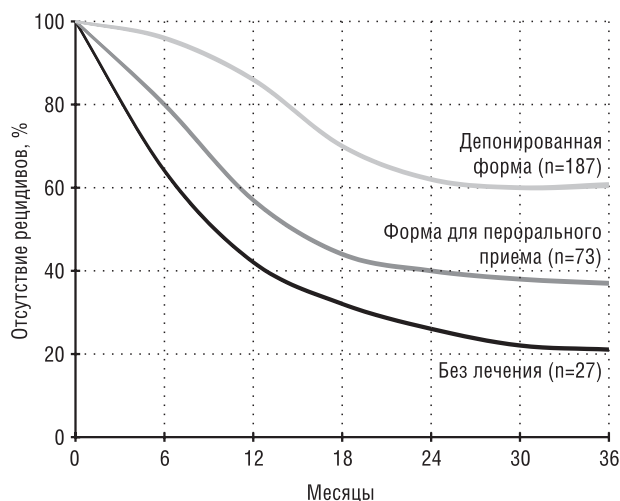


Рис. 1. Предотвращение рецидивов у пациентов с хронической шизофренией (Johnson D.A.W., Malik N.A., 1984)

причины, которые приводят к нарушению режима фармакотерапии этих пациентов, часто обуславливают и нежелание их сотрудничать во время исследований. Поэтому в испытаниях эффективности нейролептиков изучаются только те пациенты, которые доступны сотрудничеству. При этом следует напомнить, что лишь незначительная часть клинических решений принимается на основании контролируемых клинических испытаний. Большинство решений врача в клинической практике зависит от его образовательного уровня, здравого смысла, интуиции и клинического опыта (Davis J.M. et al., 1994).

Вскоре после открытия антипсихотиков во многих открытых клинических испытаниях было установлено и описано в литературе, что у большинства пациентов после прекращения фармакотерапии возникали рецидивы психоза. Эти клинические наблюдения были подтверждены результатами 35 рандомизированных двойных слепых исследований (Davis J.M., 1975). Метаанализ данных двойных слепых контролируемых исследований, в которых сравнивали действие антипсихотических препаратов и плацебо, применяемых для предотвращения рецидива шизофрении, подтвердил мнение о том, что поддерживающая терапия нейролептиками предотвращает рецидив психоза (Chalmers T.C., Lau J., 1993). Из 3720 пациентов рецидив психоза возник у 55% тех, кто получал плацебо, и только у 21% больных после проведения поддерживающей терапии нейролептиками. Установлена исключительно высокая статистическая значимость различий ($\chi^2=483$; $df=1$; $p<10^{-107}$). В период полной ремиссии антипсихотики оказывают профилактический эффект, частичной ремиссии — поддерживают состояние больных, при этом симптоматика существенно ухудшается после их отмены (Davis J.M. et al., 1994).

Из-за несоблюдения режима фармакотерапии у многих больных шизофренией возникает рецидив психоза. В целях снижения риска рецидива были разработаны депонированные препараты пролонгированного действия. Химически депонированный антипсихотик — это эстерифицированный жирной кислотой исходный нейролептик. Эти эфиры значительно более липофильны, чем соответствующий исходный антипсихотик, и применяются в виде инъекции масляного раствора. В связи с тем, что эти эфиры имеют высокий коэффициент разделения масло/вода, они очень медленно высвобождаются из места инъекции в кровоток. Попав в систему кровообращения, эстерифицированный нейролептик относительно быстро расщепляется эфирами, имеющимися во многих тканях, а также в крови и головном мозге, освобождая «родительское» вещество (Davis J.M. et al., 1994).

Преимущества применения нейролептиков пролонгированного действия для пациентов, не соблюдающих режим фармакотерапии, очевидны. Наиболее целесообразно назначать депонированные

формы нейролептиков пациентам, у которых уже установлена эффективность и переносимость антипсихотика в пероральной форме. Также важно начинать лечение с уже установленной дозы, которая приводит к клиническому улучшению при пероральном приеме, и использовать эмпирические руководства для конвертации пероральной терапевтически эффективной дозы в эквивалентную дозу депонированной формы. Гериатрическим пациентам следует снижать стандартную дозу антипсихотика на 50%. Пациентам, которые курят, из-за повышения клиренса антипсихотика нейролептики следует применять в незначительно повышенной дозе (Davis J.M. et al., 1994).

В целом, применение депонированных нейролептиков считается относительно безопасным с редко развивающимися побочными эффектами, за исключением реакций экстрапирамидной системы. Злокачественный нейролептический синдром развивается редко, хотя может представлять трудности для лечения из-за увеличенного периода полувыведения антипсихотика пролонгированного действия (Addonizio G., Susman U., 1991).

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

В табл. 1 обобщены клинические фармакокинетические параметры ряда депонированных нейролептиков. Следует особо отметить клинические преимущества нейролептика датской фармацевтической компании «Лундбек» КЛОПИКСОЛ (зуклопентиксол), который выпускают как в форме таблеток (КЛОПИКСОЛ), так и в двух формах пролонгированного действия — КЛОПИКСОЛ—АКУФАЗ (зуклопентиксола ацетат) и КЛОПИКСОЛ ДЕПО (зуклопентиксола деканоат). Эти две лекарственные формы могут быть введены в виде комбинированной инъекции (так называемая ко-инъекция) (Hebenstreit G.F., 1990; Gravem A., Aaes-Jorgensen T., 1990), что устраняет дискомфорт, обусловленный количеством инъекций. Можно проводить первую инъекцию КЛОПИКСОЛА ДЕПО одновременно с последней инъекцией КЛОПИКСОЛА—АКУФАЗ для обеспечения эффективной концентрации препарата в плазме крови (рис. 2). Кроме того, использование формы депонированного нейролептика короткого действия (КЛОПИКСОЛ—АКУФАЗ), продолжительность действия которого составляет 2–3 дня, позволяет избежать необходимости предварительной стабилизации состояния пациента перед началом лечения КЛОПИКСОЛОМ ДЕПО. Такую ко-инъекцию проводят преимущественно при острых психотических эпизодах и обострениях хронических психотических расстройств (Davis J.M. et al., 1994).

Клопиксол

КЛОПИКСОЛ (зуклопентиксол) производства датской компании «Лундбек» является мощным

Клинические фармакокинетические параметры депонированных нейролептиков (Davis J.M. et al., 1994)

Препарат	Эфир	Носитель	Доза (мг) / кратность введения (нед)	t_{max} (дни)	$t_{1/2}$ (дни)		Источник
					при однократном введении	при многократном введении	
Флуфеназин	Деканоат	Кунжутное масло	12,5–100/2–5	0,3–1,5	6–9	14	Ereshefsky L. et al., 1994
Флуфеназин	Энантат	Кунжутное масло	12,5–100/1–4	2–3	3,5–4	—	Ereshefsky L. et al., 1994
Галоперидол	Деканоат	Кунжутное масло	20–400/4	3–9	—	21	Beresford R., Ward A., 1987
КЛОПИКСОЛ ДЕПО	Деканоат	Растительное масло с низкой вязкостью VISCOLEO	50–600/1–4	4–7	—	19	Jorgensen A., Overo K.F., 1980
ФЛЮАНКСОЛ ДЕПО	Деканоат или палмитат	Растительное масло с низкой вязкостью VISCOLEO	10–50/2–4	7	8	17	Reynolds J.E.F., 1993
Пипотиазин	Палмитат	Растительное масло с низкой вязкостью	50–200/4	10	—	14–21	Reynolds J.E.F., 1993
Бромперидол	Деканоат	Кунжутное масло	40–300/4	3–9	—	21	Parent M. et al., 1983
Перфеназин	Энантат	Кунжутное масло	25–200/2	2–3	—	4–6	Larsson M. et al., 1984
Флуспирилен		Водный раствор микрокристаллов	2–6/1	2	7	—	Janssen P.A.J. et al., 1970

Примечания: t_{max} — время достижения пиковой концентрации препарата в плазме крови; $t_{1/2}$ — период полувыведения.

седативным нейролептиком и относится к производным ксантена (тиоксантен). Нейролептически активным компонентом является Z-изомер. КЛОПИКСОЛ доступен в форме таблеток, покрытых оболочкой, по 2, 10 и 25 мг (№100) и двух депонированных формах: 5% раствора зуклопентиксола ацетата в растительном масле Viscoleo (КЛОПИКСОЛ–АКУФА3) в ампулах по 50 мг в 1 мл (№10) и 20% раствора зуклопентиксола деканоата в растительном масле Viscoleo (КЛОПИКСОЛ ДЕПО) в ампулах по 200 мг и 500 мг в 1 мл (№ 5 и № 10). КЛОПИКСОЛ является антагонистом дофаминовых D_1 - и D_2 -рецепторов и предназначен для лечения больных шизофренией и с психозами с ажитацией и агрессивным поведением. Дозы составляют 20–75 мг в сутки. Период полувыведения КЛОПИКСОЛА составляет 20,4 ч, КЛОПИКСОЛА ДЕПО — 19 дней. КЛОПИКСОЛ имеет линейную фармакокинетику,

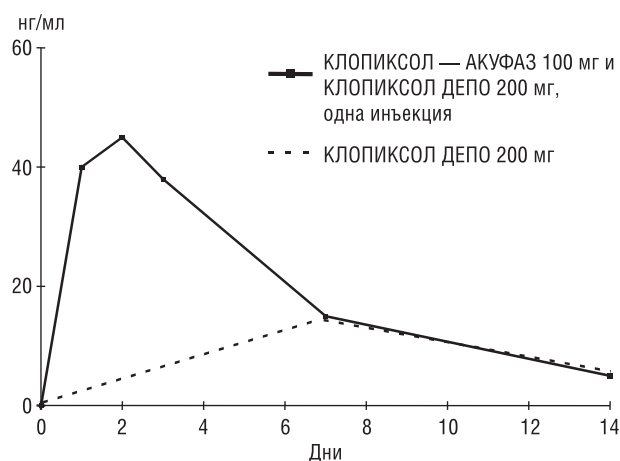


Рис. 2. Средняя концентрация в плазме крови КЛОПИКСОЛА ДЕПО и КЛОПИКСОЛА ДЕПО в сочетании с КЛОПИКСОЛОМ–АКУФА3 в виде ко-инъекции (Gravet A., 1989)

то есть концентрация препарата в плазме крови линейно пропорциональна дозе препарата (Psychotropics 2000/2001, 2000).

В настоящее время признано, что основной принцип применения нейролептиков — монотерапия. Практика лечения психозов должна заключаться в уменьшении использования полифармакотерапии. Поэтому клиническое применение становится более удобным при наличии различных лекарственных форм КЛОПИКСОЛА. Лечение КЛОПИКСОЛОМ способствует выраженной и быстрой редукции психотических симптомов, при этом около 80% пациентов не испытывают проблем в связи с его побочными эффектами. КЛОПИКСОЛ ДЕПО особенно эффективен при поддерживающей терапии в амбулаторных условиях. Показаниями к назначению КЛОПИКСОЛА являются: шизофрения и иные психотические расстройства, особенно с галлюцинаторно-параноидным синдромом, а также состояния ажитации, повышенного беспокойства, враждебности и агрессивности; маниакальная фаза маниакально-депрессивного психоза; умственная отсталость, сочетающаяся с психомоторным возбуждением, ажитацией и другими расстройствами поведения; сенильное слабоумие с параноидными идеями, спутанностью сознания, дезориентацией и нарушениями поведения (Clopixol and Fluanxol Monograph, 2001).

Депонированная форма кратковременного действия КЛОПИКСОЛА–АКУФА3 предназначена для начального лечения при острых эндогенных психозах (шизофрении), маниакальных состояниях и хронических психозах в стадии обострения, а также делирии, кататонических состояниях и реактивных психозах. Одной инъекции КЛОПИКСОЛА–АКУФА3 (1–3 мл (50–150 мг) в три дня) достаточно для

быстрого купирования симптомов острого психоза благодаря практически немедленному мощному антипсихотическому эффекту, который продолжается 2–3 дня по сравнению с таковым (3–6 ч) других антипсихотиков, используемых в порядке неотложной помощи (Clopixol and Fluanxol Monograph, 2001).

КЛОПИКСОЛ–АКУФАЗ обладает быстрым наступлением седативного эффекта, и, несмотря на это, продолжительность его действия составляет 2–3 дня (Amdisen A. et al., 1987) (рис. 3). Поскольку КЛОПИКСОЛ–АКУФАЗ оказывает седативный эффект, пациентам не рекомендуется выполнение деятельности, требующей повышенной концентрации внимания.



Рис. 3. Седативный эффект КЛОПИКСОЛА–АКУФАЗА после первой инъекции (Amdisen A. et al., 1987)
 Примечание. Достоверность различий по отношению к исходному уровню: ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,0001$

КЛОПИКСОЛ–АКУФАЗ уменьшает число случаев агрессивности, провоцируемых применением конвенциональных нейролептиков. Наиболее часто агрессивность возникала именно перед приемом обычного нейролептика (7–8 и 18–20 ч). С началом применения КЛОПИКСОЛА–АКУФАЗА (1988) количество случаев агрессивности уменьшалось, при-

ступы агрессивности возникали более равномерно на протяжении суток (Omerov M. et al., 1991) (рис. 4).

КЛОПИКСОЛ–АКУФАЗ обладает более выраженным седативным эффектом (который длится до 48 ч после инъекции), чем галоперидол (Bobon D., DeBleeker E., 1990) (рис. 5). КЛОПИКСОЛ–АКУФАЗ позволяет контролировать агрессивные действия психически больных, устраняет возбуждение и враждебность, резко уменьшает число случаев внутрибольничной агрессии, а также снижает частоту принудительного лечения (Bobon D., DeBleeker E., 1990).

КЛОПИКСОЛ–АКУФАЗ позволяет остаться пациенту в обществе, значительно сокращая длительность и частоту госпитализации даже при острых психозах. Кроме того, применение этого препарата позволяет уменьшить количество инъекций, случаев конфронтации с больными, улучшить контакт с больными, а также достичь седации при отсутствии гипнотического эффекта. Немаловажным фактором является безболезненность инъекций. КЛОПИКСОЛ–АКУФАЗ безопасен для больных, не повреждает ткани в месте инъекции, побочные эффекты возникают редко и быстро исчезают. Это позволяет заменить многократное введение нейролептиков одной инъекцией с продолжительностью действия 2–3 дня. КЛОПИКСОЛ–АКУФАЗ удобен в применении и безопаснее галоперидола, обуславливает незначительно выраженные экстрапирамидные расстройства, отличается хорошей переносимостью (Bobon D., DeBleeker E., 1990).

КЛОПИКСОЛ–АКУФАЗ — новая концепция лечения больных с острыми психозами. Ко-инъекция (совместное введение КЛОПИКСОЛА–АКУФАЗА (100 мг) и КЛОПИКСОЛА ДЕПО (200 мг) в одном шприце) облегчает переход от купирования психоза к поддерживающему лечению с соблюдением принципа монотерапии и непрерывности лечения (Hebenstreit G.F., 1990; Gravem A., Aaes-Jor-

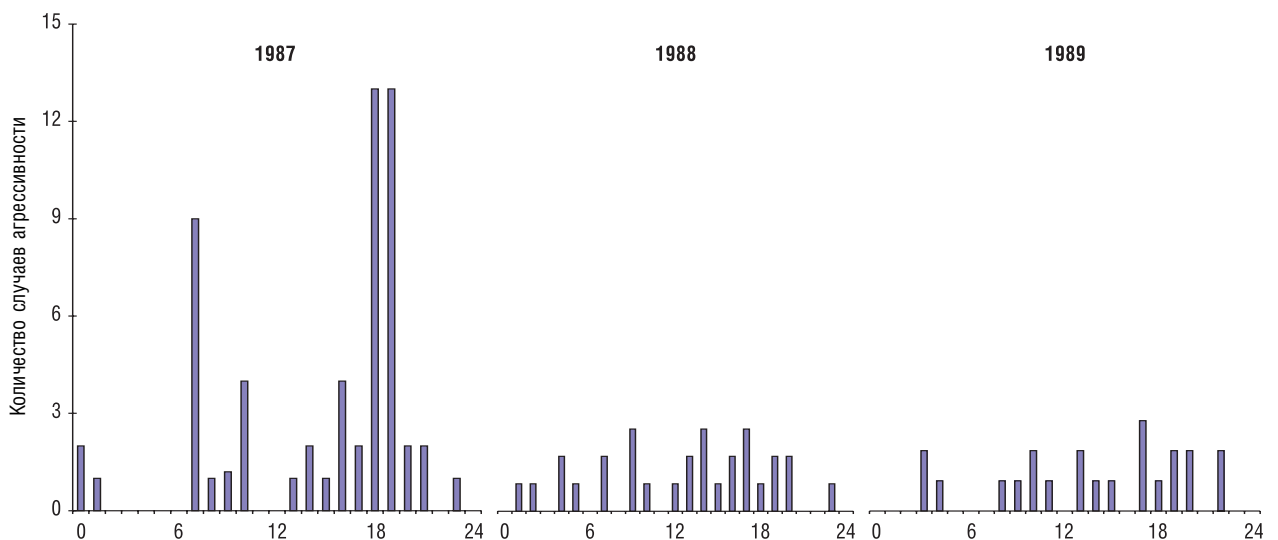
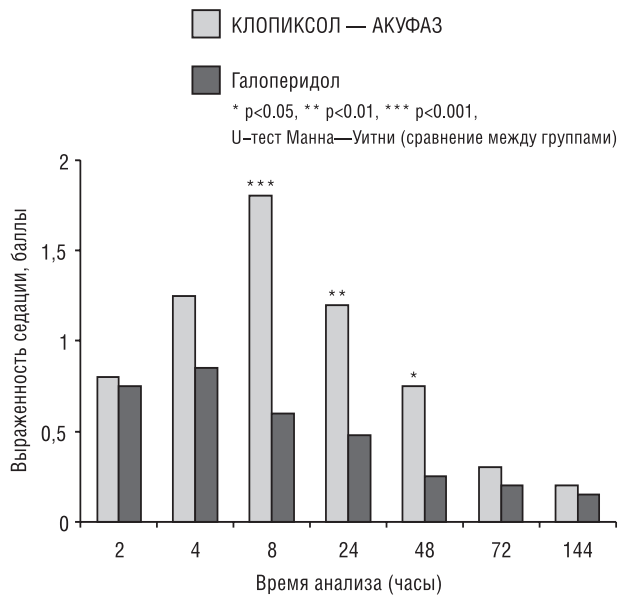


Рис. 4. Количество случаев агрессивности в течение суток до (1987) и после (1988 и 1989) введения в клиническую практику КЛОПИКСОЛА–АКУФАЗА (Omerov M. et al., 1991)



Дозирование

КЛОПИКСОЛ — АКУФАЗ: 50–200 мг (1 инъекция); суммарно 1–3 инъекции через 3 дня; большинство пациентов получали по 2 инъекции

Галоперидол: дозы — 7,8–9,8 мг/день; количество инъекций — 1–24, включая дополнительный пероральный прием препарата

Рис. 5. Сравнительная характеристика седативного эффекта КЛОПИКСОЛА-АКУФАЗ и галоперидола (Bobon D., DeBleeker E., 1990)

gensen T., 1990). КЛОПИКСОЛ ДЕПО предназначен прежде всего для снижения частоты рецидивов психоза, что способствует расширению круга пациентов, согласных на лечение (70% больных предпочитают депонированные формы). Кроме того, КЛОПИКСОЛ ДЕПО удобен в применении и снижает стоимость лечения. При использовании КЛОПИКСОЛА ДЕПО частота побочных явлений снижается, а галоперидола — повышается (Wistedt B. et al., 1991).

При поддерживающем лечении используют КЛОПИКСОЛ ДЕПО в дозе 200–400 мг (1–2 мл) каждые 2–4 нед. При переходе от перорального применения КЛОПИКСОЛА на поддерживающее лечение КЛОПИКСОЛОМ ДЕПО следует руководствоваться следующей схемой: суточная доза КЛОПИКСОЛА для перорального применения (мг) · 8 = КЛОПИКСОЛ ДЕПО (мг) внутримышечно с интервалом 2 нед.

КЛОПИКСОЛ ДЕПО эффективнее флуфеназина депо при амбулаторном лечении пациентов с хронической шизофренией (Walker С.А., 1983). Отмечается тенденция к более выраженному улучшению состояния пациентов при использовании КЛОПИКСОЛА ДЕПО по сравнению с галоперидолом депо (Wistedt B. et al., 1991). Действие КЛОПИКСОЛА ДЕПО и галоперидола депо сравнили в

двойном слепом исследовании у 64 больных с хронической шизофренией. Четырех пациентов, получавших галоперидол, исключили из исследования из-за возникновения рецидива. Редукцию баллов шкалы Общей клинической оценки (Clinical Global Impression, CGI) отмечали только у пациентов, получавших КЛОПИКСОЛ ДЕПО, что было также подтверждено показателями Краткой психиатрической оценочной шкалы (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) (Wistedt B. et al., 1991).

Результаты систематизированного Кокрановского обзора о КЛОПИКСОЛЕ ДЕПО свидетельствуют о том, что выбор депонированного антипсихотика всегда должен основываться на клиническом суждении и предпочтениях пациента и лечебного персонала. В то же время установлено, что существуют достоверные различия между КЛОПИКСОЛОМ ДЕПО и другими депонированными антипсихотиками, которые в большинстве случаев свидетельствуют о предпочтительности КЛОПИКСОЛА ДЕПО перед иными депонированными нейролептиками (Coutinho E. et al., 2000).

Флюанксол

ФЛЮАНКСОЛ (флюпентиксол) производства датской компании «Лундбек» является нейролептиком (тимонейролептиком) с антипсихотическим, активирующим и анксиолитическим действием и относится к производным ксантена (тиоксантен). ФЛЮАНКСОЛ является антагонистом D₁- и D₂-дофаминовых и 5-НТ₂-серотониновых рецепторов, что приближает его фармакологический профиль к атипичным антипсихотикам. ФЛЮАНКСОЛ доступен в форме таблеток по 0,5 и 5 мг (№ 100) и в виде депонированной инъекции 2% раствора флюпентиксола в растительном масле Viscoleo (ФЛЮАНКСОЛ ДЕПО) в ампулах по 20 мг в 1 мл (№ 10). Интервал между депонированными инъекциями — 2–4 нед. У ФЛЮАНКСОЛА линейная фармакокинетика.

ФЛЮАНКСОЛ применяют при шизофренических расстройствах с негативной симптоматикой (в дозе 15–60 мг в сутки) и как антидепрессант (в дозе 1–3 мг в сутки). Антипсихотическое действие ФЛЮАНКСОЛА проявляется при дозах выше 3 мг, анксиолитическое — при всех дозах. Характерным для ФЛЮАНКСОЛА является активирующее действие в виде коррекции негативной симптоматики (аутизм, апатия, абулия). В дозах до 25 мг ФЛЮАНКСОЛ не оказывает седативного действия

При шизофрении и других психотических расстройствах в начале лечения ФЛЮАНКСОЛ назначают по 5–15 мг в сутки в 2–3 приема. В дальнейшем, при необходимости, повышают дозу до 40 мг в сутки. Поддерживающая доза составляет 5–20 мг (однократно в сутки). Депо-инъекции применяют по 20–200 мг внутримышечно каждые 2–3 нед. При переходе от перорального приема ФЛЮАНКСОЛА на поддерживающее лечение ФЛЮАНКСОЛОМ

ДЕПО следует руководствоваться следующей схемой: суточная доза ФЛЮАНКСОЛА для перорального применения (мг) $\cdot 4 =$ ФЛЮАНКСОЛ ДЕПО (мг) внутримышечно через 2–3 нед (Clorixol and Fluaxhol Monograph, 2001).

ФЛЮАНКСОЛ ДЕПО особенно эффективен в качестве поддерживающего лечения невозбужденных пациентов с доминированием негативной психопатологической симптоматики, а также оказывает положительное влияние на симптомы депрессии. В отличие от иных типичных антипсихотиков, ФЛЮАНКСОЛ не вызывает фармакогенной депрессии (Bandelow B. et al., 1992; Bandelow B., 1998). Депрессию у больных шизофренией изучали в лонгитудинальном исследовании. Наряду с другими оценочными шкалами использовали субшкалу тревоги/депрессии BPRS. Лечение различными антипсихотиками в течение 2 лет было ассоциировано с более выраженными депрессивными симптомами, чем без применения нейролептиков, за исключением ФЛЮАНКСОЛА ДЕПО (рис. 6).

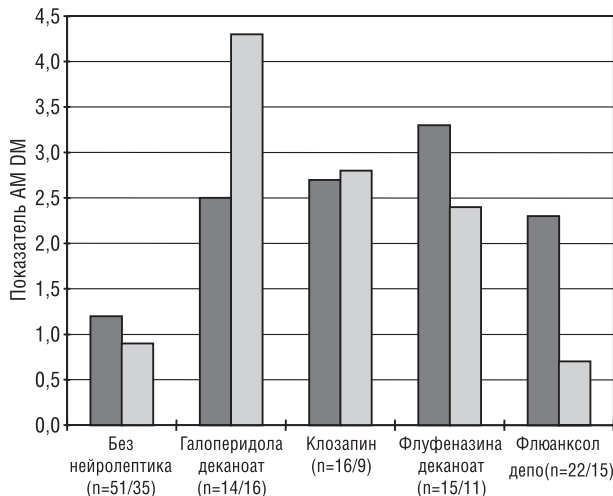


Рис. 6. Сравнение средних показателей депрессии при лечении различными нейролептиками. В исследовании участвовали 364 пациента: 122 из них лечили постоянно, 242 — с интервалом и ранним вмешательством (127) и вмешательством на пике кризиса (115) (Bandelow B. et al., 1992); ■ — уровень депрессии в 1-й год проведения терапии (наблюдения); □ — 2-й год.

Общепринято, что типичные антипсихотические препараты одинаково эффективны, а также мало- или вовсе неэффективны при негативной симптоматике шизофрении. ФЛЮАНКСОЛ и ФЛЮАНКСОЛ ДЕПО используют на протяжении многих лет для поддерживающего лечения при хронической шизофрении и установлено, что их применение повышает настроение (Gruber A.J., Cole J.O., 1991). При анализе данных сравнительных исследований ФЛЮАНКСОЛА и типичных антипсихотиков обнаружено, что флюанксол может играть особую роль в лечении больных шизофренией с преобладанием негативных и депрессивных симптомов. Кроме того, по данным недавно проведенных фармакологических исследований, ФЛЮАН-

КСОЛ имеет фармакологический профиль, отличающийся от такового типичных антипсихотиков.

Как и другие антипсихотики, ФЛЮАНКСОЛ имеет высокую аффинность к дофаминовым D_2 -рецепторам. При исследовании связи с рецепторами типичных антипсихотиков и клозапина установлено, что высокий коэффициент связи с дофаминовыми D_1 -рецепторами по отношению к дофаминовым D_2 -рецепторам и/или высокий коэффициент связи с 5-HT_2 -рецепторами по отношению к дофаминовым D_2 -рецепторам может обуславливать уникальные свойства клозапина. В табл. 2 приведены данные о профиле связи флупентиксола с рецепторами *in vitro* (Glaser T. et al., 1998). Отмечено, что флупентиксол имеет высокую аффинность как к дофаминовым D_1 -, D_2 - и D_3 -рецепторам, так и к 5-HT_{2A} -рецепторам.

Таблица 2
Данные о связи ФЛЮАНКСОЛА с рецепторами (Glaser T. et al., 1998)

Рецептор		Ki (нмоль/л) \pm SEM
Дофамин	D_1	3,8 \pm 3,1
	D_2	3,6 \pm 1,2
	D_3	2,5 \pm 0,1
	D_4	14,5 \pm 5,1
Серотонин	5- HT_{1A}	2823 \pm 376
	5- HT_{2A}	4,3 \pm 1,2
	5- HT_{2C}	33,0 \pm 3,2
Норадреналин	α_1	6,0 \pm 0,6
	α_2	1600
Ацетилхолин	M, M ₂	2500
Гистамин	H ₁	130

В табл. 3 отражена связь ФЛЮАНКСОЛА и некоторых других антипсихотиков с рецепторами *in vitro* (Bandelow B., 1998). Установлено, что ФЛЮАНКСОЛ, клозапин и рисперидон имеют большую аффинность к 5-HT_{2A} -рецепторам, чем к дофаминовым D_2 -рецепторам, тогда как галоперидол — почти в 18 раз большую аффинность к дофаминовым D_2 -рецепторам, чем к 5-HT_{2A} -рецепторам.

Таблица 3
Профили связи с рецепторами *in vitro* различных антипсихотиков (Bandelow B., 1998)

Антипсихотик	Рецептор				
	Дофаминовый	Дофаминовый	Кэффициент	Серотониновый	Кэффициент
	D_1	D_2	D_1/D_2	5- HT_{2A}	5- HT_{2A}/D_2
ФЛЮАНКСОЛ	2,50	6,40	0,39	2,50	0,39
Клозапин	540	150	3,60	3,30	0,02
Рисперидон	620	3,30	188	0,16	0,05
Галоперидол	270	1,40	193	25	18

Эти связи с рецепторами различных антипсихотиков *in vivo* особенно четко свидетельствуют о том, что ФЛЮАНКСОЛ, клозапин и рисперидон отличаются от галоперидола. Галоперидол быстрее связывается избирательно с дофаминовыми D_2 -рецепторами, тогда как ФЛЮАНКСОЛ, клозапин и рисперидон имеют значительно выраженную аффинность к 5-HT_2 -рецепторам (Arnt J., Skarsfeldt T., 1998).

Аффинность ФЛЮАНКСОЛА к 5-НТ₂-рецепторам обнаружена также у человека (Nyberg S. et al., 1996).

Негативный и депрессивный синдромы у больных шизофренией не всегда можно дифференцировать и, действительно, существует некоторое перекрытие этих двух синдромов. Так, эмоциональное отчуждение, недостаток мотивации и недостаточная заинтересованность возможны при обоих синдромах. В ряде клинических исследований отмечено, что применение ФЛЮАНКСОЛА при депрессивном синдроме более эффективно, чем типичных антипсихотиков (табл. 4). Результаты 7 из 10 двойных слепых сравнительных исследований ФЛЮАНКСОЛА ДЕПО и флуфеназина-депо свидетельствуют о существенных различиях в пользу ФЛЮАНКСОЛА в отношении влияния на симптомы депрессии. В трех остальных исследованиях различия не обнаружены. Результаты 6 из 10 этих исследований свидетельствуют о существенных различиях в пользу ФЛЮАНКСОЛА в отношении появления экстрапирамидных симптомов. В четырех остальных исследованиях различия не выявлены (Clopixol and Fluanxol Monograph, 2001).

J. Pash и соавторы (1998) изучили влияние ФЛЮАНКСОЛА ДЕПО на позитивные и негативные симптомы у 62 пациентов с хронической шизофренией в течение 12 мес. Авторы сообщили, что ФЛЮАНКСОЛ ДЕПО, подобно наиболее современным атипичным антипсихотикам, оказывает благоприятное действие как на позитивные, так и на негативные симптомы шизофрении. В течение нескольких последних лет получены данные о том, что ФЛЮАНКСОЛ, в отличие от других типичных антипсихотиков, оказывает благоприятный эффект на депрессивные и негативные симптомы при шизофрении, однако вплоть до настоящего времени объяснить данный эффект нельзя. T. Glaser и соавторы (1998) отмечают, что профиль связи с рецепторами ФЛЮАНКСОЛА имеет много общего с атипичными антипсихотиками, например с рисперидоном. Высокий коэффициент аффинности 5-НТ₂-/D₂-рецепторов может частично это объяснять. Более высокая аффинность к дофаминовым D₁-рецепторам ФЛЮАН-

КСОЛА, подобно клозапину, может также иметь значение.

Таким образом, ФЛЮАНКСОЛ связывается с дофаминовыми D₁-, D₂- и D₃-рецепторами, а также с серотониновыми 5-НТ_{2A}-рецепторами, а профиль связи с рецепторами ФЛЮАНКСОЛА отличается от такового галоперидола и имеет сходство с атипичными антипсихотиками. ФЛЮАНКСОЛ оказывает подобно атипичным антипсихотикам благоприятный эффект на негативные и депрессивные симптомы при шизофрении, что может быть частично объяснено атипичным профилем связи с рецепторами.

Результаты систематизированного Кокрановского обзора о ФЛЮАНКСОЛЕ ДЕПО свидетельствуют о сопоставимой эффективности ФЛЮАНКСОЛА ДЕПО и других депонированных нейролептиков. Выбор депонированного антипсихотика должен основываться на клиническом суждении и предпочтениях пациента и лечебного персонала (Quraishi S., David A., 2000).

КЛОПИКСОЛ И ФЛЮАНКСОЛ ПРИ МНОГОЛИКОЙ ШИЗОФРЕНИИ

По выраженности дезингибирующего и антиаутистического («антидефицитарного») эффекта ФЛЮАНКСОЛ ДЕПО и КЛОПИКСОЛ ДЕПО превосходят широко используемые модифицированные депо (флуфеназина деканоат), пипортил L4 и галоперидола деканоат, а также имеют хорошую переносимость (Мосолов С.Н., 1996).

Результаты первых открытых исследований эффективности и безопасности КЛОПИКСОЛА и ФЛЮАНКСОЛА в Украине подтвердили, что они являются одними из наиболее эффективных и безопасных нейролептиков, которые рекомендуются для широкого клинического применения (Напреенко О.К., 1999). Результаты исследований российских психиатров свидетельствуют об эффективности дюранных форм КЛОПИКСОЛА и ФЛЮАНКСОЛА при лечении больных шизофренией в амбулаторной практике по клинико-социальным и экономическим показателям. Значительный потенци-

Таблица 4

Двойные слепые сравнительные исследования влияния ФЛЮАНКСОЛА ДЕПО и флуфеназина деканоата на настроение и частоту экстрапирамидных симптомов у больных шизофренией (Clopixol and Fluanxol Monograph, 2001)

Исследование	Количество пациентов	Продолжительность лечения	Различия между результатами лечения			
			Настроение		Экстрапирамидные симптомы	
			В пользу ФЛЮАНКСОЛА ДЕПО	Нет различий	В пользу ФЛЮАНКСОЛА ДЕПО	Нет различий
Haslam M.T. et al., 1975	24	4 мес		+	+	
Johnson D.A.W., Malik N.A., 1975	40	56 дней	+			+
Kelly H.B. et al., 1977	60	9 мес		+	+	
Hamilton M. et al., 1979	51	4-8 мес	+			+
Knights A. et al., 1979	57	6 мес		+		+
Pinto R. et al., 1979	64	Мес	+		+	
Chowdhury M.E.H., Chacon C., 1980	30	18 мес	+		+	
Wistedt B., Ranta J., 1983	32	12 нед	+			+
Javed M.A., Chaudhry M.R., 1991	45	6 мес	+		+	
Lundin L. et al., 1992	58	1 год	+		+	

ал в предупреждении повторных госпитализаций с возможностью ресоциализации больных, а также более низкая частота побочных действий по сравнению с обычно применяемыми нейролептиками приближает КЛОПИКСОЛ ДЕПО и ФЛЮАНКСОЛ ДЕПО к современным требованиям, предъявляемым к лекарственным средствам для поддерживающей психофармакотерапии (Гурович И.Я. и соавт., 1999).

Дюрантные формы КЛОПИКСОЛА и ФЛЮАНКСОЛА являются взаимодополняющими средствами фармакотерапии при шизофрении. Так, в острый период особенно эффективна депонированная форма КЛОПИКСОЛА кратковременного действия КЛОПИКСОЛ — АКУФАЗ. Поддерживающую терапию раторможенных пациентов оптимально осуществлять КЛОПИКСОЛОМ ДЕПО, а пациентов с доминирующей негативной симптоматикой — ФЛЮАНКСОЛОМ ДЕПО (Clopixol and Fluanxol Monograph, 2001).

ЛИТЕРАТУРА

Гурович И.Я., Любов Е.Б., Шмуклер А.Б., Винидиктова Г.Н., Алсаков А.А., Куренков В.П., Нарышкин А.В. (1999) Дюрантные формы клопиксола (деканоат зуклопентиксола) и флюанксола (деканоат флупентиксола) в амбулаторной психиатрической практике: клинико-социальные и экономические аспекты. Соц. и клин. психиатрия, 9 (4): 60–67.

Мосолов С.Н. (1996) Основы психофармакотерапии. Москва, 288 с.

Напресно О.К. (1999) Клопиксол, флуанксол і ципрамил в лікуванні основних форм психічних розладів. Укр. вісн. психоневрології, 7 (4): 76–78.

Addonizio G., Susman U. (1991) Neuroleptic malignant syndrome: a clinical approach. Mosby-Year Book Inc., St. Louis, pp. 7–10.

Amdisen A., Nielsen M.S., Dencker S.J. et al. (1987) Zuclo-penthixol acetate in Viscoleo — a new drug formulation. Acta Psychiatr. Scand., 75: 99–107.

Arnt J., Skarsfeldt T. (1998) Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. Neuropsychopharmacology, 18: 63–101.

Bandelow B. (1998) Wirkung von Flupentixol auf negativsymptomatik und depressive syndrome bei schizophrenen patienten. In: T. Glaser, M. Soyka (Eds.) Flupentixol. Typisches oder Atypisches Wirkspektrum? Steinkopff. Darmstadt, Germany, 1998, pp. 67–77.

Bandelow B., Muller P., Frick U. et al. (1992) Depressive syndromes in schizophrenia patients under neuroleptic therapy. Eur. Arch. Clin. Neurosci., 241: 291–295.

Beresford R., Ward A. (1987) Haloperidol decanoate: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in psychosis. Drugs, 33: 31–49.

Bobon D., DeBleeker E. (1990) Zuclo-penthixol acetate and haloperidol in acute psychotic patients — a randomized multicenter study. In: B. Wistedt (Ed.) New strategies in the treatment of aggressive, acutely psychotic patients. Proceeding of a symposium, 14th October 1989, 8th World Congress of Psychiatry, Athens, Greece. Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 47–59.

Chalmers T.C., Lau J. (1993) Meta-analytic stimulus for changes in clinical trials. Statistical Methods in Medical Research, 2: 161–172.

Chowdhury M.E.H., Chacon C. (1980) Depot fluphenazine and flupentixol in the treatment of stabilized schizophrenics. A double-blind comparative trial. Compr. Psychiatry, 21: 135–139.

Clopi-xol and Fluanxol Monograph (2001). Adelphi Communications Ltd on behalf of H. Lundbeck A/S, UK, 40 p.

Coutinho E., Fenton M., Quarishi S. (2000) Zuclo-penthixol decanoate for schizophrenia and other serious mental illnesses. Cochrane Database Syst. Rev., 2: CD001164.

Davis J.M. (1975) Overview: maintenance therapy in psychiatry. 1: schizophrenia. Amer. J. Psychiat., 132: 1237–1245.

Davis J.M., Matalon L., Watanabe M.D., Blake L. (1994) Depot antipsychotic drugs. Place in therapy. Drugs, 47 (5): 741–773.

Ereshefsky L., Saklad S.R., Jann M.W. et al. (1984) Future of depot neuroleptics therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches. J. Clin. Psychiat., 45(Suppl.): 50–59.

Glaser T. et al. (1998) Das Rezeptorbindungsprofil von cis-Flupentixol. In: T. Glaser, M. Soyka (Eds.) Flupentixol. Typisches oder atypisches Wirkspektrum? Steinkopff. Darmstadt, Germany, 1998, pp. 9–21.

Gravem A. (1989) An open pharmacokinetic study of zuclo-penthixol decanoate in patients with exacerbations of chronic psychosis. 30th Annual Meeting Scandinavian Society of Psychopharmacology. Copenhagen, April 1989.

Gravem A., Aaes-Jorgensen T. (1990) Co-injection of zuclo-penthixol acetate and zuclo-penthixol decanoate. Nord. Psykiatr. Tidsskr., 44: 403–405.

Gruber A.J., Cole J.O. (1991) Antidepressant effect of flupentixol. Pharmacotherapy, 11: 450–459.

Hamilton M., Card I.R., Wallis G.G., Mahmoud M.R. (1979) A comparative trial of the decanoates of flupentixol and fluphenazine. Psychopharmacology, 64: 225–229.

Haslam M.T., Bromham B.M., Schiff A.A. (1975) A comparative trial of fluphenazine decanoate and flupentixol decanoate. Acta Psychiatr. Scand., 51: 92–100.

Hebenstreit G.F. (1990) Zuclo-penthixol acetate and co-injection of zuclo-penthixol acetate and zuclo-penthixol decanoate in relapse cases. In: B. Wistedt, J. Gerlach (Eds.) Depot antipsychotics in chronic schizophrenia. Proceedings of a symposium 9th November, Copenhagen, Denmark. Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 60–68.

Janssen P.A.J., Niemegeers J.E., Schellekens H.J. et al. (1970) The pharmacology of fluspirilene R 6218, a potent, long-acting and injectable neuroleptic drug. Arzneimittel-Forsch., 20: 1689–1698.

Javed M.A., Chaudhry M.R. (1991) Double-blind comparison of flupentixol decanoate and fluphenazine decanoate in the treatment of chronic schizophrenia. Pakistan J. Clin. Psychiat., 1: 69–74.

Johnson D.A.W., Malik N.A. (1975) A double-blind comparison of fluphenazine decanoate and flupentixol decanoate in the treatment of acute schizophrenia. Acta Psychiatr. Scand., 51: 257–267.

Jorgensen A., Overo K.F. (1980) Clo-penthixol and flupentixol depot preparations in outpatients schizophrenics III: serum levels. Acta Psychiatr. Scand., 279(Suppl. 61): 41–54.

Kelly H.B., Freeman H.L., Banning B., Schiff A.A. (1977) Clinical and social comparison of fluphenazine decanoate and flupentixol decanoate in the community maintenance therapy of schizophrenia. Int. Pharmacopsychiatry, 12: 54–64.

Knights A., Okasha M.S., Salih M.A., Hirsch S.R. (1979) Depressive and extrapyramidal symptoms and clinical effects: a trial of fluphenazine versus flupentixol in maintenance of schizophrenic outpatients. Brit. J. Psychiat., 135: 515–523.

Larsson M., Axelsson R., Forsman A. (1984) On the pharmacokinetics of perphenazine: a clinical study of perphenazine enanthate and decanoate. Curr. Ther. Res., 36: 1071–1088.

Lundin L., Dencker S.J., Malm U. (1992) Community-based rehabilitation of schizophrenia. Nord. J. Psychiatry, 46: 121–127.

Nyberg S. et al. (1996) Positron emission tomography of in-vivo binding characteristics of typical antipsychotic drugs. Brit. J. Psychiat., 168(Suppl. 29): 40–44.

Omerov M., Wistedt B., Durling U. (1991) Aggressive incidents in psychiatric wards. *Nord. J. Psychiat.*, 45 (Suppl. 25): 13–16.

Pach J., Finkbeiner T., Glasser T., Haug J., Osterheider M., Tegeler J. (1998) Positiv und negativsymptomatik bei chronisch schizophrenen patienten unter erhaltungstherapie mit Flupenthixol-Decanoat im 12-monats-verlauf. *Forsch. Neurol. Psychiat.*, 66: 442–449.

Parent M., Toussaint C., Gilson H. (1983) Long-term treatment of chronic psychotics with bromperidol decanoate: clinical and pharmacokinetic evaluation. *Curr. Ther. Res.*, 34 (1): 1–6.

Pinto R., Bannerjee A., Ghosh N. (1979) A double-blind comparison of flupenthixol decanoate and fluphenazine decanoate in the treatment of chronic schizophrenia. *Acta Psychiat. Scand.*, 60: 313–322.

Psychotropics 2000/2001 (2000). Lundbeck, Copenhagen, 771 p.

Quraishi S., David A. (2000) Depot flupenthixol decanoate for schizophrenia or other similar psychotic disorders. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2: CD001470.

Reynolds J.E.F. (1993) Anxiolytic sedatives, hypnotics and neuroleptics. In: J.E.F. Reynolds (Ed.) *Martindale: the extra pharmacopoeia*, 30th ed., Pharmaceutical Press, London, pp. 364–623.

Walker C.A. (1983) A double-blind comparative trial of the decanoates of clopenthixol and fluphenazine in the treatment of chronic schizophrenic outpatients. *Pharmacotherapeutica*, 3: 289–293.

Wistedt B., Koskinen T., Thelander S. et al. (1991) Zuclopenthixol decanoate and haloperidol decanoate in chronic schizophrenia: a double-blind multicentre study. *Acta Psychiat. Scand.*, 84: 14–21.

Wistedt B., Ranta J. (1983) Comparative double-blind study of flupenthixol decanoate and fluphenazine decanoate in the treatment of patients relapsing in a schizophrenic symptomatology. *Acta Psychiat. Scand.*, 67: 378–388.

ДЕПОНОВАНІ ФОРМИ НЕЙРОЛЕПТИКІВ КЛОПІКСОЛ І ФЛЮАНКСОЛ: МІСЦЕ У СУЧАСНІЙ ТЕРАПІЇ ПСИХОЗІВ

К. М. Логановський

Резюме. Подані основні дані доказової медицини про роль депонованих форм нейролептиків у фармако-терапії психозів, яка полягає у гарантованості до-тримання пацієнтом режиму антипсихотичного лікування. Наведена характеристика фармаколог-ічної і клінічної ефективності дюрантних форм ней-ролептиків виробництва датської фармацевтичної компанії «Лундбек» — КЛОПІКСОЛУ–АКУФАЗ (зуклопентиксолу ацетату), КЛОПІКСОЛУ ДЕПО (зуклопентиксолу деканоату) і ФЛЮАНКСОЛУ ДЕПО (флупентиксолу деканоату). Унікальною особливістю цих депонованих форм є можливість комбінованої ін'єкції КЛОПІКСОЛУ–АКУФАЗ і КЛОПІКСОЛУ ДЕПО для оптимізації контролю за психотичною симптоматикою як у гострий період психозу, так і для підтримувальної терапії. За ви-раженістю дезінгібууючого та антиаутистичного («антидефіцитарного») ефекту ФЛЮАНКСОЛ ДЕПО і КЛОПІКСОЛ ДЕПО перевершують інші ней-ролептики пролонгованої дії, які широко використо-вують у практиці, а також відрізняються доброю переносимістю. Дюрантні форми КЛОПІКСОЛУ і ФЛЮАНКСОЛУ є взаємодоповнюючими засобами

фармако-терапії при шизофренії. Так, у гострий пе-ріод особливо ефективна депонована форма КЛОП-ІКСОЛУ короткочасної дії КЛОПІКСОЛ–АКУФАЗ. Підтримувальну терапію розгальмованих пацієнтів оптимально здійснювати КЛОПІКСОЛОМ ДЕПО, а пацієнтів з домінуванням негативної симптома-тики — ФЛЮАНКСОЛОМ ДЕПО.

Ключові слова: депоновані нейролептики, ши-зофренія, психоз, підтримувальна терапія, КЛО-ПІКСОЛ–АКУФАЗ (зуклопентиксолу ацетат), КЛОПІКСОЛ ДЕПО (зуклопентиксолу декано-ат), ФЛЮАНКСОЛ ДЕПО (флупентиксолу де-каноат), доказова медицина.

DEPOT NEUROLEPTICS CLOPIXOL AND FLUANXOL: CURRENT MANAGEMENT OF PSYCHOSES

K.N. Loganovsky

Summary. *The main evidence-based data on depot neuroleptics for the pharmacotherapy of psychoses are outlined in the review. The principal role of depot medication is to ensure patient compliance. Clinical and pharmacological efficacy of depot antipsychotic preparations — CLOPIXOL — ACUPHASE (Zuclopenthixol Acetate), CLOPIXOL DEPOT (Zuclopenthixol Decanoate), and FLUANXOL DEPOT (Flupenthixol Decanoate) — produced by Danish pharmaceutical company Lundbeck is characterised. The unique opportunity of this depot medication is a possibility of the co-injection of CLOPIXOL–ACUPHASE together with CLOPIXOL DEPOT for an improving of management of psychotic symptoms both in the acute phase of psychosis and as a maintenance therapy. FLUANXOL DEPOT and CLOPIXOL DEPOT have more powerful activating effect than wide using another depot neuroleptics, as well as the formers is well tolerated. The depot forms of CLOPIXOL and FLUANXOL are integrative pharmacotherapy of schizophrenia. Thus, in the acute phase the shorter-acting depot antipsychotic CLOPIXOL–ACUPHASE is the best choice. The maintenance therapy for disinhibited patients should be provided with CLOPIXOL DEPOT, and for inhibited — with FLUANXOL DEPOT.*

Key words: depot neuroleptics, schizophrenia, psychosis, maintenance therapy, CLOPIXOL–ACUPHASE (Zuclopenthixol Acetate), CLOPIXOL DEPOT (Zuclopenthixol Decanoate), FLUANXOL DEPOT (Flupenthixol Decanoate), evidence-based medicine.

Адрес представительства компании «Х. Лундбек Аб» в Украине:

01001, Киев, ул. Крещатик, 19А
Тел.: (044) 490–2910
Факс: (044) 490–2911
e-mail: lundbeck@svitonline.com