# Переход к терапии атипичными антипсихотическими средствами - вопрос стратегии или тактики психофармакотерапии?

    В течение последних нескольких лет становится все более очевидным "наступление" новой генерации психофармакологических средств, так называемых атипичных антипсихотических препаратов (ААП) на фармакологический рынок. Об этом свидетельствует как возрастающее число научных публикаций, посвященных изучению этих препаратов, так и быстрый рост числа пациентов, которые переходят на лечение ААП. Причем это происходит несмотря на достаточно высокую стоимость данных лекарственных средств. Имеющийся мировой (в том числе и в нашей стране) клинический опыт подтверждает значительные преимущества ААП средств по сравнению с традиционными нейролептиками (НЛ), чем, видимо, и объясняется столь быстрый темп роста их применения в психиатрии.
   Однако если во всем мире внедрение ААП носит почти революционный характер, в нашей стране этот процесс идет гораздо более медленными темпами и прежде всего сдерживается экономическим фактором. В то же время мы имеем возможность изучить уже имеющийся начальный опыт клинического применения ААП, чтобы, по возможности, избежать тех ошибок, которые уже возникали у клиницистов.
   Несомненно, что причины, которые могут объяснить растущую "популярность" новых препаратов среди врачей должны быть достаточно обоснованными и серьезными. К ним прежде всего относятся следующие особенности ААП:

* Влияние не только па позитивные, но и на негативные расстройства при шизофрении. Под воздействием ААП происходит редукция считавшихся ранее некурабельными симптомов, а именно: социальной отгороженности, затрудненности межличностных контактов, пассивности, утраты интересов и др.
* Сочетание высокой терапевтической эффективности, сравнимой с действием традиционных НЛ, с высокой степенью безопасности. Так, по данным большинства авторов, применение ААП связано с минимальной выраженностью или полным отсутствием побочных явлений, в том числе таких серьезных осложнений, как экстрапирамидный синдром (ЭПС), поздняя дискинезия (ПД), холинолитические расстройства и др. Более того, имеются данные о том, что на фоне лечения ААП происходит уменьшение имевшихся ранее побочных явлений (ЭПС и ПД).
* Возможность терапевтического воздействия на психические расстройства, которые оказываются устойчивыми к терапии традиционными НЛ. Иной фармакологический профиль ААП позволяет предположить возможность влияния на психопатологические образования посредством подключения нейромедиаторных систем, которые не были задействованы на фоне терапии НЛ.
   Те значительные преимущества, которыми обладают ААП, делают их применение очень привлекательным для врача и пациента, однако необходимо принимать во внимание ряд важных положений, которые могут быть связаны с началом использования ААП в широкой практике.
   Одним из наиболее сложных и трудоемких для врача является период перевода со стандартной терапии НЛ на лечение ААП. Особенности этого периода определяются рядом стратегических и тактических позиций, решение по которым принимает врач совместно с пациентом и его родственниками. Под терапевтической стратегией в контексте этой статьи мы понимаем выбранное врачом основное направление фармакотерапии, нацеленное на достижение конкретных клинических результатов. В случае применения ААП такими целями или терапевтическими мишенями могут быть: - воздействие на продуктивную психопатологическую симптоматику, недоступную для влияния НЛ; - воздействие на негативные расстройства, инертные к терапии традиционными НЛ; - уменьшение выраженности побочных явлений, которые могли ранее возникнуть при использовании НЛ, лечение пациентов с высоким риском развития побочных эффектов, особенно ЭПС и ПД (пожилой возраст, наличие сопутствующих психоорганических, неврологических и других заболеваний, индивидуальная повышенная чувствительность к побочным эффектам НЛ и т.д.).
   Терапевтическая тактика включает в себя те конкретные клинические и фармакологические методы, которые могут обеспечить конечный успех лечения психического расстройства. Именно описание тех методических находок и выводов, которые подсказала практика использования ААП в нашей стране и за рубежом, и составит в основном материал данного сообщения.

**Позиция 1. Решение вопроса о переходе с терапии НЛ на терапию ААП в принципе** Данную позицию можно назвать стратегической, поскольку именно она определяет дальнейшие тактические действия врача. Наряду с накопленным положительным опытом применения ААП имеются отдельные указания на то, что терапия ААП иногда не давала ожидаемый клинический результат.
   Факторы "за" перевод на терапию ААП во многом схожи с теми причинами, которые определяют тактику смены традиционных НЛ в процессе рутинного подбора схемы лечения психического заболевания, однако они имеют и свои особенности.
   1. Неэффективность предшествующей терапии НЛ (как в отношении позитивных, так и негативных расстройств). Говоря о неэффективности антипсихотической терапии, мы имеем в виду весь спектр этих состояний - от лекарственной резистентности до неудовлетворительного качества профилактической поддерживающей терапии. В фармакологическом профиле ААП гораздо более равномерно по сравнению с традиционными НЛ проявляется активность в отношении различных групп нейрорецепторов при избирательной направленности на области их локализации. Существенное отличие в механизме фармакологического действия ААП выводит их в первый ряд препаратов выбора при лечении резис-тентных состояний. Однако особенности фармакодинамики ААП не только предоставляют дополнительные резервы для преодоления лекарственной резистентности, но и позволяют получить новые результаты в тех случаях, которые ранее (на терапии НЛ) расценивались как терапевтически успешные. Имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что ААП имеют высокую активность не только в отношении позитивных, но и негативных симптомов шизофрении. Особенно ярко это проявляется в обратной динамике расстройств, влияющих на уровень социальной и межличностной адаптации пациентов, что может существенно повысить показатели поддерживающего лечения и как следствие - качество жизни в ремиссии.
   Побочные эффекты терапии НЛ. Возникающие побочные эффекты НЛ , с одной стороны, ограничивают возможности врача, а с другой - негативно влияют на отношение больного к лечению, что в конечном итоге оказывает большое влияние как на сам процесс лечения, так и на его конечный результат. Как известно, наиболее распространенные и тяжелые из осложнений (ЭПС, ПД) развиваются вследствие феноменов блокады и гиперчувствительности дофамино-вых рецепторов в нигростриарной области головного мозга. Это происходит вследствие неизбирательной блокады дофаминергических структур головного мозга под воздействием типичных НЛ. В отличие от НЛ антипсихотические средства нового поколения (кроме рисперидона) практически не влияют на нигростриарную область и как следствие экстрапирамидные (ЭПС) и дискинетические (ПД) расстройства при их использовании минимальны или отсутствуют. В отношении применения рисперидона очень важно соблюдение диапазона средних рекомендуемых доз (2-8 мг), за пределами которого риск развития побочных эффектов возрастает. Для других ААП этот допустимый диапазон доз достаточно широк и намного превосходит терапевтическое окно. Здесь важно отметить, что, по ряду наблюдений и собственным данным, такой ААП, как оланзапин, не только не вызывает развития ЭПС и ПД, но, наоборот, имеющиеся ранее двигательные расстройства редуцируются и постепенно полностью исчезают в процессе лечения олан-запином.
   2. Активная готовность пациента к смене терапии и регулярному приему ААП. Правильное и по возможности полное понимание пациентом целей и особенностей назначаемого лечения является очень важным условием его успеха. Не всегда врачи учитывают значение этого фактора, а в то же время именно понимание пациентом того, что лечение поможет достичь улучшения его состояния, формирует у больного стремление к достижению цели, поставленной врачом, и во многом обеспечивает наилучший результат терапии. Сотрудничество пациента с врачом и соблюдение режима приема лекарственного средства особенно важно в тех случаях, когда речь идет о переходе с депонированных форм НЛ на ежедневный прием таблеток ААП. Многие авторы описывают обострение психического заболевания в период смены терапии и объясняют это нерегулярностью или прекращением приема ААП, поскольку именно в этих случаях другие факторы исключались.
   3. Согласие семьи и доступность препарата. Этот показатель во многом связан с вышеописанным и организационной стороной курации больного. Понимание пациентом и его родственниками целей, на которые будет направлено лечение ААП, и поддержка пациента не только со стороны врача, но и со стороны семьи, поможет добиться максимально возможных целей терапии. Необходимо также обязательно учитывать возможность приобретения лекарства, так как стоимость новых ААП достаточно высока и они не входят в список препаратов для бесплатного распространения по системе медицинского страхования в России.
   Факторы "против" являются разумной альтернативой назначению ААП и призваны предостеречь от использования "нового лекарства" в качестве панацеи. На это указывают многие исследователи, отмечая, что сам факт назначения ААП не является гарантией успешности терапии.
   1. Хороший терапевтический эффект при отсутствии побочных эффектов лечения депонированными формами НЛ. Депонированнная форма лекарственного средства для поддерживающего лечения несомненно является гораздо более удобной в использовании как для самого пациента, так и для медицинского персонала. К сожалению, на данный период времени депонированные формы ААП еще не внедрены в клиническую практику.
   2. Начальный этап стабилизации психического состояния после болезни. Общепринято, что о стабилизации состояния после острого периода болезни можно говорить не ранее, чем через 6 мес стабильного состояния после перенесенного обострения. Вероятность спонтанного обострения болезни в этот период достаточно высока, а процедура смены лекарства сама по себе является травматичной и может спровоцировать ухудшение состояния.
   3. Некомплаентностъ - отсутствие понимания больным причин и целесообразности перевода на новое лечение и как следствие нерегулярный прием ААП является одной из основных причин прекращения терапии.
   4. Высокая вероятность обострения в процессе смены терапии. Этот показатель является в большей мере собирательным и зависит от клинического опыта врача и правильной оценки тяжести состояния на конкретный момент времени.
   Таким образом, взвешенное принятие решения о переводе на терапию ААП с учетом всех факторов "за" и "против" поможет добиться наилучшего клинического результата при наибольшей безопасности для больного.

**Позиция 2. Выбор ААП**Список ААП постоянно расширяется. К настоящему времени в России зарегистрированы и разрешены для клинического использования такие ААП, как хорошо известный клоза-пин (лепонекс) и более новые - оланзапин (зипрекса), рис-перидон (рисполепт) и кветиапин (сероквель). В стадии клинических испытаний находятся такие ААП, как сертиндол, зипразидон и другие.
   Объединение этих лекарственных средств в единую группу антипсихотических препаратов нового поколения (или атипичных антипсихотических средств) произошло, можно сказать, спонтанно, "исторически" и было основано на противопоставлении их клинического действия с традиционными НЛ. При этом преимущественно принималась во внимание низкая способность ААП по сравнению с НЛ вызывать побочные экстрапирамидные расстройства. В то же время ААП различаются между7 собой как по химическому строению, так и по особенностям фармакологического действия. Эти различия необходимо учитывать при выборе ААП в каждом конкретном случае.
   1.Кпозапин (лепонекс, азалептин) обладает низким аффинитетом в отношении В2-допаминовых рецепторов и действует избирательно на мезолимбические и кортикальные системы этих нейронов. При терапевтических дозировках препарата уровень связывания D 2-рецепторов оказывается до-пороговым для развития ЭПС. Более чем 20-летний опыт применения клозапина показал, что его применение практически не вызывает развития ЭПС. Препарат обладает высоким сродством к 5НТ2а серотониновым рецепторам. Клоза-пин эффективен в активной и поддерживающей терапии шизофрении, при лечении резистентных к НЛ состояний, имеются указания на его способность влиять на негативную симптоматику. Клозапин имеет выраженное седативное воздействие и высокую способность понижать артериальное давление. Описываются, хотя и в единичных случаях, такие побочные действия клозапина как агранулоцитоз (1%) и судорожные приступы (обычно при дозировках 500-600 мг). Начальные дозы клозапина составляют 12,5 мг 1-2 раза в день, а затем наращиваются постепенно до 25-50 мг в день в зависимости от переносимости лекарства. Лечебная доза 300 мг в день обычно достигается к 2-3-й неделе лечения.
   2. Олашапин (зипрекса) по строению химической формулы активного вещества очень близок к клозапину и кветиапи-ну, обладает высоким индексом 5HT2a/D2, что является основным признаком "атипичности". На фоне лечения оланза-пином побочные двигательные расстройства практически не развиваются даже на дозировках, в десятки раз превосходящих терапевтические. Более того, имеющиеся данные литературы и собственный клинический опыт свидетельствуют в пользу его способности купировать побочные двигательные расстройства и в том числе позднюю дискинезию. В небольшом проценте случаев развивается слабо выраженная акатизия (связь которой с ЭПС многими исследователями в последние годы обсуждается). Акатизия часто проходит самостоятельно, купируется дроблением суточной дозы на несколько приемов или временным снижением дозы на 5 мг, или назначением небольших доз диазепама. Назначения корректоров двигательных расстройств не требуется на всем протяжении лечения. Оланзапин является слабым антагонистом a1-адренорецепторов по сравнению с другими ААП. Таблетированная форма оланзапина редко вызывает гипо-тензию и почти не обладает (или в минимальной степени) седативной активностью. Вследствие этого терапию можно сразу начинать с лечебной дозы 10 мг. Увеличение дозы на 5 мг осуществляют в зависимости от клинического ответа. Антипсихотическое действие оланзапина сравнимо с таковым галоперидола. Оптимальные лечебные дозы находятся в интервале 10-20 мг. Он может применяться как в острой фазе болезни, так и в качестве профилактической терапии. Поддерживающая доза в 5-10 мг во многих случаях является достаточной. Из наиболее частых побочных эффектов отмечают легкие диспептические расстройства в начале терапии, увеличение массы тела. Пролактинемии не отмечено.
   3. Рисперидон (риспердал, рисполепт) имеет иное строение молекулы (сходное с сертиндолом и зипразидоном) по сравнению с клозапином и оланзапином. Обладает высоким индексом 5HT2a/D2. Рисперидон имеет выраженное антипсихотическое действие, которое большинством исследователей оценивается аналогично таковому галоперидола. Рисперидон по сравнению с остальными ААП обладает выраженной активностью в отношении а-адренергических и гис-таминовых рецепторов, и его применение часто сопровождается развитием седации и постуральной гипотензии. Вопрос развития ЭПС на фоне приема рисперидона является одним из наиболее сложных для оценки. Так, с одной стороны, фармакологический профиль препарата с относительно низкой активностью блокировать допаминергические структуры (по сравнению с серотонинергическими) предполагает безопасность рисперидона в плане развития ЭПС. Однако, с другой стороны, и это отмечается многими авторами, в клинической практике порог доз, за которым могут развиться двигательные расстройства, минимален, т.е. повышение дозы на 1 -2 мг выше терапевтической уже может вызвать развитие ЭПС. Высказываются предположения, что индивидуальная чувствительность к терапевтическим дозам рисперидона значительно варьируется, что требует особой осторожности и тщательности наблюдения в период наращивания доз препарата. Из других побочных эффектов отмечается гиперпро-лактинемия, с которой связано нарушение менструального цикла, и иногда - появление выделений из молочных желез, увеличение массы тела, артериальная гипотензия, сексуальная дисфункция. Во избежание быстрого развития этих побочных действий и связанных с ними осложнений рекомендуется постепенное увеличение дозировок, начиная с 2 мг в день (0,5 мг дважды в день для пожилых) с постепенным повышением доз на 2 мг ежедневно в зависимости от клинического ответа и развития побочных действий. Интервал лечебных доз находится в среднем в диапазоне 2 - 8 мг.
   4. Сертиндол (сердолект) по сравнению с другими ААП обладает значительной избирательностью рецепторной блокады и сочетает в своем действии антагонистический эффект в отношении допаминергических нейронов мезолим-бической области, серотонинергических и а-адренергических нейронов, не имеет высокого сродства к гистаминовым рецепторам. В исследованиях подтверждается высокая антипсихотическая активность сертиндола при отсутствии развития ЭПС и седации. Указывается на необходимость постепенного наращивания доз во избежание гипотензивных эффектов. Рекомендуется начальное назначение дозы 4 мг в день с последующим увеличением на 4 мг через день до 16-24 мгв день.
   5. Кветиапин (сероквелъ) обладает типичным для ААП индексом 5HT2a/D2, имеет относительно низкий уровень аффинитета к холинергическим мускариновым и а-адренерги-ческим рецепторам. В исследованиях была показана высокая эффективность кветиапина как в отношении позитивных, так и негативных расстройств при шизофрении в дозах 250-800 мг в день. Применение кветиапина не связывается с развитием ЭПС, повышением уровня пролактина и антихо-линергическими эффектами (табл. 1).

**Позиция 3. Возможные осложнения в период отмены НЛ и назначения ААП**   Ситуация смены лекарственной терапии достаточно трав-матична, даже когда происходит замена одного НЛ на другой. Однако замена одного НЛ другим не влечет за собой структурной перестройки нейрофармакологических взаимодействий, поскольку фармакологический профиль всех НЛ по основным характеристикам достаточно един и преимущественно определяется способностью неизбирательно блокировать допаминовые рецепторы мезолимбической и нигро-стриарной областей. В случае же перехода с терапии традиционными НЛ на терапию ААП новым дополнительным фактором становится принципиальное отличие фармакологического профиля, т.е. соотношения потенциальной способности блокировать те или иные группы нейрорецепторов у НЛ и ААП. Лечебное действие ААП определяется прежде всего избирательной блокадой серотонинергических структур мозга и допаминовых рецепторов мезолимбической и пре-фронтальной областей. Таким образом, замена терапии НЛ на терапию ААП связана со сложной перестройкой лекарственной нейрорегуляции ЦНС, и на первом месте по клинической значимости здесь находится феномен "разблокирования допаминергических рецепторов" различных отделов головного мозга. Именно с этим феноменом связано развитие комплекса расстройств, который обозначается как синдром отмены НЛ.
   Пациенты по-разному реагируют на отмену или снижение дозы НЛ - одни легко переносят резкое прекращение терапии НЛ, у других тяжелые осложнения развиваются даже при постепенном снижении доз. Многие факторы оказывают влияние на то, как будет протекать период смены лекарственного средства, а именно: стационарное или амбулаторное лечение, доза и тип НЛ, длительность предшествующего курса лечения, наличие сопутствующего лечения антипаркинсо-ническими, седативными средствами или антидепрессантами, анамнестические сведения о предшествующих сменах лекарств, возраст пациента, диагноз и длительность заболевания.
   Синдром отмены НЛ может развиться в течение дней или недель после снижения доз или прекращения лечения НЛ, этот синдром включает в себя ряд расстройств.
   Психоз гиперчувствительности или психоз "отдачи". Предполагается, что длительное назначение традиционных НЛ приводит к увеличению плотности постсинаптических допа-миновых рецепторов в ЦНС и в том числе - в мезолимбичес-кой области. В результате отмены или снижения доз НЛ проявляется так называемый феномен гиперчувствительности допаминовых структур мезолимбической области. Клиническим выражением этого феномена становится возвращение прежней или даже появление новой психотической симптоматики вскоре после начала снижения дозировок или отмены НЛ. Часто психозы гиперчувствительности могут сопровождаться другими симптомами допаминовой гиперчувствительности (поздняя дискинезия), повышением уровня про-лактина в плазме крови. Наиболее успешно психозы гиперчувствительности можно купировать возвращением прежней дозы НЛ, отмена которого вызвала ухудшение состояния. В свете рассматриваемой нами темы правильная оценка психоза гиперчувствительности как результата отмены предшествующей терапии особенно важна. В практике нередко возникают ситуации, когда ухудшение психического состояния на начальных этапах смены терапии связывается с неэффективностью вновь назначенного лекарства, что приводит к ошибочной трактовке клинического действия вновь назначенного ААП.
   Дискинезия отдачи или демаскированная дискинезия
  Гиперчувствительность допаминовых рецепторов нигро-стриарной области нередко является причиной дискинезии после отмены НЛ. Это осложнение становится особенно

**Таблица 1.**

**Основные терапевтические характеристики ААП**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **ААП** | **Начальная доза** | **Лечебная доза** | **Побочные эффекты** |
| Клозапин | 12,5 мг 1 -2 раза в день | 300 мг в день | Седативное действие Снижение АД Агранулоцитоз Судорожные припадки |
| Оланзапин | 5-10 мг1 раз в день | 10-20 мг 1 раз в день | Слабая акатизия Увеличение массы тела |
| Рисперидон | 2 мг в день. Для пожилых -0,5 мг 2 раза в день | 2-8 мг в день | Седативное действие Снижение АД ЭПС в малом диапазоне доз Гиперпролактинемия Увеличение массы Сексуальная дисфункция |
| Сертиндол | 4 мг в день | 16-24мг в день | Выраженная гипотензияУдлинение интервала QT |
| Кветиапин | 250 мг | 250-750 мг в день | Сравнимо с плацебо |

грозным, если речь идет о ПД. Приводятся клинические данные о том, что при одновременной отмене НЛ и антихо-линергических средств риск развития дискинетических расстройств возрастает. В то же время в сравнительных и в том числе плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях показано, что прием антихолинергических средств в течение 1-2 нед после отмены НЛ значительно снижает риск развития дискинетических расстройств.
   Синдромхолинергической "отдачи" Предполагается, что в основе механизма синдрома отмены НЛ лежит гиперчувствительность не только допаминовых, но также и мускариновых холинергических рецепторов. Особенно часто симптомы холинергической гиперчувствительности развиваются после отмены низкопотентных НЛ (хлорпромазин), поскольку препараты этой группы обладают большим по сравнению с высокопотентными НЛ сродством к мускариновым рецепторам. Синдром холинергической отдачи включает в себя гриппоподобные сипмтомы, бессонницу, возбуждение, спутанность.
   Другими симптомами синдрома отмены НЛ могут являться такие непецифические расстройства, как желудочно-кишечные расстройства (тошнота, диарея), потливость, головная боль и др.
   Развитие синдрома отмены НЛ приводит к ряду нежелательных последствий, которые могут значительно осложнить переход па лечение новыми ААП. На первом месте по своему значению стоит объективное и субъективное ухудшение состояния больного. Требуется подключение дополнительных методов диагностики и лечения, нередко (особенно в случае развития психоза отдачи или демаскированной дискинезии) лечение этих осложнений представляет собой уже отдельную проблему и затягивается на длительный период, что приводит к удорожанию и увеличению сроков лечения. Другим не менее значимым последствием может явиться негативное отношение больного к новому лечению и отказ от дальнейших попыток смены терапии.
   Как уже говорилось, первый опыт применения ААП врачом может быть ошибочно ассоциирован с развитием синдрома отмены, что также приводит к негативным выводам в отношении ААП.
   Имеющийся к настоящему времени клинический и исследовательский опыт свидетельствует о том, что можно успешно избежать или свести к минимуму развитие осложнений переходного периода. Этого можно достичь, во-первых, назначением различной сопутствующей терапии. Так, временное назначение на период перевода на новую терапию бен-зодиазепинов значительно смягчит симптомы психотической отдачи, антихолинергические средства купируют симптомы дискинезии и холинергической отдачи, седативные гипнотики помогут справиться с бессонницей. Однако наиболее действенным и с фармакодинамической позиции безопасным подходом к решению этой проблемы несомненно является соблюдение режима перевода с терапии НЛ на терапию ААП

**Позиция 4. Выбор режима замены**

В мире проведены многочисленные исследования, посвященные именно проблеме режима перевода на новое лечение. Компании — разработчики новых ААП предлагают собственные схемы перевода с учетом особенностей каждого ААП. Как показывает анализ этих данных, проведенные исследования были посвящены сравнению двух основных принципиальных схем, а именно: а) постепенной плавной замены НЛ на ААП и б) одномоментной отмены НЛ и назначения ААП.
  **Таблица 2.
Возможные интеракции при одновременном назначении ААП и НЛ и рекомендации по их предупреждению**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ААП** | **Возможное взаимодействие с НЛ** | **Рекомендации** |
| Клозапин | Традиционные НЛ в таблетированной и депо-формах -нейтропения, судорожные припадки | Основная рекомендация - избегать сочетания клозапина с НЛ, в том числе с депо-формами Предпочтительно постепеное снижение доз НЛ и его полная отмена до назначения клозапина |
| Оланзапин | Не отмечено | - |
| Рисперидон | Фенотиазины и галоперидол - увеличение концентрации отдельных фракций рисперидона (но не обладающих антипсихотическим действием) и как следствие - возрастание риска побочных явлений без увеличения антипсихотического эффекта | Аналогично клозапину. Необходима периодическая оценка потребности в антипаркинсонической терапии |
| Сертиндол | Тиоридазин, пимозид и другие НЛ, вызывающие удлинение интервала QT | Отмена или плавное замещение предшествующих НЛ |
| Кветиапин | Не отмечено | - |

  1. Постепенное замещение НЛ ААП. Все авторы отмечают безусловную предпочтительность данного варианта переходного периода, так как именно он обеспечивает наибольшую безопасность для больного. Процедура перевода с терапии НЛ на терапию ААП методом постепенного замещения характеризуется постепенным и медленным снижением доз НЛ и одновременным постепенным наращиванием доз ААП (за исключением, возможно, только оланзапина). Здесь встает вопрос о полном прекращении приема НЛ к моменту назначения ААП или о возможном наложении периодов завершения приема НЛ и начала приема ААП. С фармакологической точки зрения предварительное прекращение НЛ желательно, однако в клинических условиях большинство психиатров применяют комбинацию постепенной отмены НЛ с одновременной титрацией доз ААП. Однако необходимо учитывать особенности фармакологического действия различных ААП и их возможную интеракцию с НЛ. Для клозапи-на такими ограничивающими его сочетание с НЛ факторами являются: потенциальная возможность развития судорожных припадков и агранулоцитоза; для рисперидона - развитие постуральной гипотензии и усиление экстрапирамидных расстройств; для сертиндола - высокий риск выраженной гипотензии и удлинение интервала QT и развитие сердечной аритмии. Исключение в этом ряду составляют олан-запин и кветиапин, которые практически не вызывают побочных эффектов и не вступают во взамодействие с другими препаратами. Замещение таблетированных форм НЛ производится при постепенном снижении их доз и может составить период от 1 -2 нед до 1 мес, в то время как при переходе с депонированных форм назначение АП происходит в срок очередной инъекции депо-формы НЛ (табл. 2).
   2. Резкая отмена НЛ и одномоментное назначение ААП. В сравнительных исследованиях показано, что риск развития синдрома отмены НЛ в данных условиях резко возрастает. В единичных публикациях указывается на возможность проведения смены терапии по данной схеме в условиях стационара.

**Заключение**   Широкое внедрение ААП в психиатрическую практик предоставляет новые возможности для фармакотерапии психических расстройств, расширяет наши представления о достижимых целях лекарственного лечения. Применение ААП сочетает в себе высокую терапевтическую эффективность при относительно высокой (в сравнении с традиционными НЛ) безопасности лечения. Начавшийся в настоящее время в клинической практике процесс перевода многих пациентов с терапии НЛ на терапию ААП ставит перед врачами ряд конкретных клинических задач. Одной из этих задач является проблема переходного периода при смене терапии. Соблюдение ряда основных принципов обеспечивает успешность смены терапии НЛ на ААП и дальнейшего лечения в целом.

Литература

1. Taylor D. Switching from typical to atypical antipsychotics. CNS Drags 1997 Oct; 8(4): 285- 92.
2. Luchins DJ, Freed WJ, Wyatt RJ. The role of cholinergic suprsensitivity in the medical symptoms assosiated with withdrawal of antipsychotic drugs. Am J Psych 1980;137: 1395- 8.
3. Wyatt RJ. Risks of withdrawing antipsychotic medication. Arch Gen Psych 1995;52: 205- 8.
4 Kirov GK, Murray RM, Seth RV.et al, Observations of switching patients with schizophrenia to risperidone treament. Acta Psych Scand 1997; 95: 439- 43.
5. KahneG. Rebound psychoses following the discontinuation of a high potency neuroleptic. Can J Psych 1989; 34: 227- 9.
6 Alphs L, Lee H. Comparison of withdrawal of typical and atypical antipsychotic drugs: a case study. J Clin Psych 1991; 52: 346- 8.
7 Borison R. Changing antipsychotic medication. Clinical therapeutics 1996; 18(4).
8 Chouinard G., Bradwein J. et al. Withdrawal symptoms after long-term treatment with low-potency neuroleptics. J Clin Psych 1984; 45: 500- 2.
9 Gardos G, Cole JO et al, Withdrawal syndromes associated with antipsychotic drugs. Am J Psych 1978; 135: 1321- 4.
10 Henderson DC, Nasrallah RA et al Switchig from closapine to olansapine in treatment-refractory scizophrenia. J Clin Psych Nov 1998; 59: 585- 8.
11 Meltzer H. Serotonin-related strategies for treatment of schizophrenia. Eur Neuropsychpharmacol 1996; 6(Suppl 4): Abstr S 09- 02, S4- 20.
12 Kane J. The treatment of the schizophrenic patient: how far have we come in meeting the challenge. Eur Neuropsychpharmacol 1996; 6(Suppl 4): Abstr S 06- 01, S4- 12.
13 Verghese C, DeLeon J. et al, Clozapine withdrawal effects and receptor profiles of typical and atypical neuroleptics. Biol Psych 1996, Jan 15; 39(2): 135- 8.
14 Dilsaver SC, Withdrawal phenomena associated whith antidepressant and antipsychotic agents. Drug Safety 1994 Feb; 10(2): 103- 14.
15. Gilbert PL et al. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. Arch Gen Psych 1995; 52: 173- 88.
16. Small JG, Hirsch SR et al. Quetiapine in patients with schizophrenia. Arch Gen Psych 1997; 54: 549- 57.