

НОВЫЙ АТИПИЧНЫЙ АНТИПСИХОТИК ЛУРАЗИДОН: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.Б. Шмуклер

Москва

Несмотря на более чем 65-летнюю историю применения антипсихотиков, ни один из них в полной мере не удовлетворяет клиническим потребностям, что стимулирует разработку новых препаратов для лечения расстройств психотического спектра. Многочисленные исследования, в том числе выполненные в соответствии со строгими требованиями принципов доказательной медицины, демонстрируют определенные различия по эффективности, некоторым нюансам психотропной активности антипсихотиков и особенностям спектра побочных эффектов и осложнений проводимой терапии [13]. Однако необходимо отметить, что большинство исследований, касающихся изучения эффективности препаратов, направлено на оценку глобального действия психотропных средств и редко касаются различных аспектов их избирательного действия на отдельные проявления сложных симптомокомплексов или дименсий.

Имеются лишь отдельные публикации, затрагивающие вопросы дифференцированного назначения антипсихотиков (например, при преобладании параноидной симптоматики или симптомов дезорганизации) [5]. При этом очевидно, что спектр различий в клинической картине заболевания достаточно обширен. Так, в принятой недавно Американской психиатрической ассоциацией классификации психических расстройств DSM-5 [1] выделяют 8 дименсий, которые могут выявляться у больных шизофренией: бред, галлюцинации, дезорганизация речи, дезорганизованное поведение, негативная симптоматика, когнитивные нарушения, депрессия, мания (и структура каждой из них может различаться). Естественно задать вопрос: в какой степени новые психотропные средства (для традиционных нейролептиков этот аспект их психотропного действия разработан значительно лучше) оказывают влияния на каждую из этих дименсий, и в какой степени их влияние является гармоничным или, наоборот, в спектре психотропной активности преобладают отдельные компоненты? Изучение нового антипсихотика луразидона в опре-

деленной степени позволяет ответить на некоторые из этих вопросов.

Луразидон был одобрен Администрацией США по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (US Food and Drug Administration – FDA) в октябре 2010 года [10]. Исследования *in vitro* показали, что препарат является антагонистом с высоким аффинитетом к D_2 , $5HT_{2A}$ и $5HT_7$ рецепторам; обладает умеренным сродством к α_{2C} адренергическим рецепторам и слабым сродством к α_{2A} адренергическим рецепторам [8]. Кроме того, луразидон действует как частичный агонист $5HT_{1A}$ рецепторов (аффинитет от умеренного до высокого) при отсутствии заметного аффинитета к гистаминовым H_1 и мускариновым M_1 рецепторам.

Луразидон исследован в обширной программе клинических испытаний, включавшей исследования как краткосрочной, так и долгосрочной противорецидивной эффективности препарата при терапии шизофрении, а также продемонстрировавшей его эффективность для лечения пациентов с большими депрессивными эпизодами, обусловленными биполярным аффективным расстройством I типа как в качестве монотерапии, так и дополнительной терапии с препаратами лития или вальпроевой кислоты. Эффективность луразидона для лечения острого рецидива шизофрении была показана в ходе пяти многоцентровых, плацебо-контролируемых, двойных слепых 6-недельных клинических исследований (КИ) в дозах от 40 до 160 мг один раз в день.

Так, в 6-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании 2-й фазы была изучена эффективность и безопасность луразидона (использовались две фиксированные дозы – 40 мг и 120 мг) при терапии больных с обострением шизофрении [25]. В 90,5% случаев включенные в исследование больные страдали параноидной шизофренией, в 8,1% случаев – недифференцированной (к критериям диагностики по DSM-IV [2] относится наличие симптомов шизофрении, которые, однако, не позволяют диагностировать ни один из других типов

заболевания) и только в 2-х наблюдениях (1,4%) был диагностирован дезорганизованный тип (преобладание в структуре расстройств дезорганизованной речи, дезорганизованного поведения, уплощенного или неадекватного аффекта). При этом тяжесть расстройств составляла $89,6 \pm 13,4$ балла по PANSS в группе больных, получавших луразидон в дозе 120 мг в сутки; $92,8 \pm 16,1$ балла в группе пациентов, принимавших луразидон 40 мг в сутки, и $93,3 \pm 16,4$ балла в группе плацебо, то есть соответствовала отчетливому обострению заболевания, что также подтверждалось оценкой по шкале общего клинического впечатления (тяжесть): $4,7 \pm 0,6$; $4,8 \pm 0,7$; $4,6 \pm 0,7$ баллов соответственно (4 балла – умеренно выраженное расстройство, 5 баллов – значительное расстройство). Следует также обратить внимание на индекс массы тела (ИМТ) участников исследования, который составлял соответственно $29,6 \pm 7,6$; $29,5 \pm 7,3$ и $29,4 \pm 5,6$; то есть был смещен в сторону избыточной массы тела.

Результаты исследования продемонстрировали статистически значимые преимущества применения обеих изучаемых доз луразидона по сравнению с плацебо («общая» оценка по BPRS, PANSS, редукция позитивной симптоматики по PANSS в сравнении с исходным уровнем, а также число респондеров, т.е. количество пациентов, показавших улучшение на двадцать и более процентов от исходного уровня). Пациенты, получавшие луразидон в дозе 120 мг в сутки, статистически значимо превосходили плацебо по влиянию на негативную и общую психопатологическую симптоматику, оцененную по PANSS. Число респондеров составляло 51,0% из получавших луразидон в дозе 40 мг в сутки и 44,7% из пациентов, принимавших 120 мг луразидона в сутки (для группы плацебо – 18,4%; $p < 0,005$). Редукция симптоматики происходила преимущественно в первые 4 недели терапии, достаточно плавно и в последующие 2 недели лечения менялась мало.

Среди побочных эффектов терапии наиболее часто встречались тошнота (16,2%), седация (16,2%), акатизия (11,1%), головокружение (11,1%) и головная боль (11,1%). Больше количество пациентов, получавших луразидон в дозе 120 мг в сутки, жаловались на тошноту и акатизию (22,4% и 14,3% соответственно) по сравнению с больными, принимавшими луразидон в дозе 40 мг в сутки (10,0% и 8,0% соответственно). Большинство побочных эффектов имели легкую или умеренную тяжесть. Прибавка массы тела в процессе терапии луразидоном практически не отличалась от плацебо (что особенно важно, учитывая исходно высокий ИМТ). Обращает на себя внимание снижение уровня холестерина во всех трех группах исследования (исходно данный показатель был несколько повышен, что возможно было связано с предшествующей терапией).

Уровень глюкозы крови у пациентов исследуемых групп либо не изменился, либо несколько снизился

(однако и здесь следует отметить несколько повышенные исходные показатели, особенно в группах луразидона). Уровень пролактина немного увеличился (однако по-прежнему находился в пределах нормальных значений) для пациентов, принимавших луразидон, и немного снизился в группе плацебо.

В другом краткосрочном (6 нед.) двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании [22] была изучена доза луразидона 80 мг в сутки (180 пациентов были рандомизированы в две группы по 90 чел. – принимавших соответственно луразидон или плацебо). Результаты в целом были аналогичными полученным в представленной выше работе. Луразидон в дозе 80 мг в сутки оказался статистически значимо эффективнее плацебо (причем улучшение отмечалось по всем трем субшкалам PANSS – позитивной, негативной и общей психопатологической симптоматике) при сходном профиле побочных эффектов.

Как отмечают авторы первой из цитируемых статей [25], определенным ограничением данного исследования является небольшая выборка участников (149 чел. в трех сравниваемых группах). Этот недостаток был исправлен в другом крупном мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности применения препарата [23], которое проводилось с привлечением 48 медицинских центров (21 в США, 7 в России, 6 в Индии, 6 на Украине, 5 в Румынии, 2 в Малайзии и 1 во Франции). Всего было скринировано 705 пациентов, из которых 500 человек было рандомизировано в 4 группы для участия в 6-недельном исследовании (получавшие 40, 80, 120 мг луразидона или плацебо – 122, 119, 124 и 124 чел. соответственно). Как и в первом исследовании около 90% больных страдали параноидной шизофренией. Недифференцированный тип был диагностирован у 8,2–12,1% больных, дезорганизованный – у 0,8–3,2% пациентов. Большинство пациентов (54,8%–63,3%) ранее неоднократно (не менее 4 раз) госпитализировались. Тяжесть расстройств по PANSS составляла $96,0 \pm 9,7$ – $96,8 \pm 11,1$ баллов; позитивная симптоматика – $25,7 \pm 4,3$ – $26,3 \pm 4,1$; негативная – $23,7 \pm 4,0$ – $24,3 \pm 4,5$; общая психопатологическая симптоматика – $46,1 \pm 6,6$ – $46,8 \pm 6,3$ (т.е. отмечалась относительно равномерная выраженность расстройств по субшкалам PANSS).

Динамика симптоматики в процессе терапии представлена в табл. 1. Как видно, луразидон во всех применяемых дозах оказывал положительное влияние как на продуктивную, так и на негативную и общую психопатологическую симптоматику. Однако статистически значимые отличия от плацебо наблюдались только для позитивной симптоматики при использовании препарата в дозе 80 мг в сутки, а также при суммарной оценке при применении луразидона в дозах 80 и 120 мг в сутки. По шкале общего клинического впечатления отличия

от плацебо наблюдались для дозы 80 мг в сутки. Следует отметить, что доза препарата, продемонстрировавшая наибольшую эффективность в данном исследовании (80 мг в сутки), обнаруживала статистически значимые отличия от плацебо по общей оценке по шкале PANSS, уже начиная со второй недели терапии.

Авторы отмечают [23], что отсутствие в данном исследовании статистически значимых различий эффективности препарата в дозах 40 мг и 120 мг в сутки от плацебо остается не вполне ясным. Пациенты по основным клинико-демографическим характеристикам не отличались в этих группах от пациентов, получавших луразидон в дозе 80 мг в сутки, для которых различия с группой плацебо были статистически значимы. В исследованиях со сходным дизайном различия в эффективности от плацебо достигали статистической значимости [20, 25], однако в данном исследовании [23] была более выраженная реакция на плацебо, что, по мнению авторов, в обсуждаемом расхождении сыграло ключевую роль. Все три дозы луразидона продемонстрировали сходную эффективность при анализе пула больных, принимавших участие в краткосрочных (6-недельных) плацебо-контролируемых исследованиях [3]. Еще одно исследование фиксированных доз луразидона 80 мг и 160 мг один раз в день выявило значимую эффективность по сравнению с плацебо в

обоих случаях [14]. Основываясь на результатах этих исследований, одобренные FDA дозы луразидона составляли 40–160 мг в день [10].

Наиболее частыми побочными эффектами были акатизия, головная боль, сомноленция, тошнота и седация. Большинство побочных эффектов выявлялись при назначении луразидона в дозе 120 мг в сутки и были легкими или умеренной тяжести. Чаще всего у больных наблюдалась акатизия: у 7,6% пациентов, получающих луразидон, тяжесть расстройств была определена как легкая, у 8,9% – умеренная и у 1,1% – тяжелая. Проявления паркинсонизма наблюдались у 6,5%, 4,1% и 9,7% получающих различные дозы луразидона и отсутствовали при приеме плацебо. Мышечная скованность была зарегистрирована у 0,8%, 5,0% и 2,4% принимавших луразидон по сравнению с 3,9% больных на плацебо.

Среднее изменение индекса массы тела было относительно невелико во всех группах и практически не отличалось от группы плацебо (табл. 2). Однако высокое стандартное отклонение (в 2,5–9 раз превышающее среднее значение) указывает на неоднородность выборки по данному показателю, что подтверждается заметным числом больных с прибавкой массы тела не менее 7% от исходной во всех группах, включая плацебо (различия между группами не являются статистически значимыми): даже в группе плацебо число этих пациентов состав-

Таблица 1

Редукция тяжести расстройств в процессе терапии луразидоном [23]

Тяжесть расстройств	Луразидон 40 мг/сут (n=121)		Луразидон 80 мг/сут (n=118)		Луразидон 120 мг/сут (n=123)		Плацебо (n=124)	
	М	СО	М	СО	М	СО	М	СО
Общая оценка по PANSS	-19,2	1,7	-23,4*	1,8	-20,5	1,8	-17,0	1,8
Позитивная симптоматика по PANSS	-6,5	0,6	-8,6**	0,6	-7,5*	0,6	-5,3	0,6
Негативная симптоматика по PANSS	-4,5	0,4	-4,8	0,4	-4,4	0,4	-4,2	0,4
Общая психопатологическая симптоматика по PANSS	-8,6	0,9	-10,3	0,9	-9,3	0,9	-8,4	0,9
Общее клиническое впечатление (CGI)	-1,1	0,1	-1,4*	0,1	-1,2	0,1	-1,0	0,1

Примечание: здесь и далее М – среднее значение; СО – стандартное отклонение; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ по сравнению с плацебо.

Таблица 2

Метаболические и эндокринные побочные эффекты при терапии луразидоном [23]

Побочный эффект	Показатель для соответствующей дозы препарата			
	Луразидон 40 мг	Луразидон 80 мг	Луразидон 120 мг	Плацебо
Прибавка в весе $\geq 7\%$ (% больных)	9,0	9,3	6,5	3,2
Снижение веса $\geq 7\%$ (% больных)	2,5	1,7	2,4	0,8
Изменение индекса массы тела (М±СО)	0,3±1,0	0,4±1,0	0,2±1,0	0,1±0,9
Общий холестерин (медиана изменений), мг/дл	-3,0*	-7,0	-6,0*	-12,0
Холестерин высокой плотности (медиана изменений), мг/дл	-1,0**	-2,0*	0**	-3,0
Холестерин низкой плотности (медиана изменений), мг/дл	-1,0	-4,0	-4,0	-8,0
Триглицериды (медиана изменений), мг/дл	-5,5	0	-5,0	-6,0
Глюкоза натощак (медиана изменений), мг/дл	2,0	-2,5	0	2,0
Пролактин – все пациенты (медиана изменений), нг/дл	-0,9	1,3*	2,4**	0,4
Пролактин – мужчины (медиана изменений), нг/дл	0,3	0,4	1,4	0,2
Пролактин – женщины (медиана изменений), нг/дл	-2,2	2,0*	6,4**	0,8
Систолическое артериальное давление сидя (медиана изменений), мм рт.ст.	0	-0,5	0	0
Диастолическое артериальное давление сидя (медиана изменений), мм рт.ст.	0	0	0	0
Частота сердечных сокращений (медиана изменений)	0	0	0	0

ляло 3,2%, а в группах больных, получающих луразидон, достигало 6,5 – 9,3%. С другой стороны, у 0,8% больных из группы плацебо и 1,7–2,5% пациентов на луразидоне отмечалось заметное (не менее, чем на 7%) снижение веса.

Уровень общего холестерина крови в процессе терапии снижался во всех группах (табл. 2). Максимальное снижение отмечалось в группе плацебо, что, скорее всего, указывает на эффект предшествующей психотропной терапии, приводящей к повышению концентрации холестерина в крови (средние значения были исходно повышены во всех группах, включая группу плацебо: 185,2–193,9 мг/дл). При этом, статистически значимые отличия от плацебо отмечались в группах луразидона 40 мг и 120 мг.

Уровень холестерина высокой плотности в группах пациентов, получавших луразидон, не изменился или немного снизился, однако максимальное уменьшение отмечалось в группе плацебо (различия во всех случаях сравнения с плацебо статистически значимы). Холестерин низкой плотности также снизился во всех исследуемых группах (различия с плацебо ни в одном случае не достигали статистически значимого уровня).

Уровень триглицеридов снизился на близкую величину во всех группах, включая плацебо, за исключением значений у больных, получающих луразидон 80 мг в сутки. Уровень глюкозы в крови в группе плацебо и луразидона 40 мг немного увеличился, в группе луразидона 120 мг не изменился, в группе луразидона 80 мг снизился.

Ни один из больных не выбыл из исследования вследствие повышения уровня пролактина, и пациенты не предъявляли жалоб на побочные эффекты, связанные с гиперпролактинемией. Лечение луразидоном не оказывало влияние на менструальный цикл.

Использование луразидона практически не оказывало влияния на частоту сердечных сокращений и артериальное давление, а также на показатели ЭКГ: QTc_F по сравнению с исходным уровнем изменился мало как в группах пациентов, получающий активный препарат (1,9 мсек, 1,2 мсек, 1,8 мсек), так и плацебо (2,1 мсек). Число больных, у которых увеличение интервала QTc_F составила ≥ 60 мсек, было крайне невелико (0; 1,7%; 0 vs 0,8%); > 500 мсек – отсутствовало во всех группах.

В упоминавшемся уже выше 6-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании луразидона сравнение кроме плацебо осуществлялось также и с активным контролем, в качестве которого выступал оланзапин [20]. Изучаемые дозы луразидона составляли 40 мг и 120 мг в сутки, оланзапина – 15 мг в сутки. Скринирован в исследование был 781 пациент, из которых 478 человек рандомизированы в двойной слепой период. Обе группы луразидона и группа оланзапина обнаруживали статистически значимые отличия от плацебо по шкале PANSS (суммарная оценка, субшкалы позитивных, нега-

тивных и общих психопатологических симптомов, а также по когнитивной (модифицированной) субшкале). При этом увеличение дозы луразидона не сказывалось на средних показателях по шкале PANSS. Более того, статистически значимые отличия от плацебо при использовании луразидона в дозе 40 мг в сутки (и оланзапина) отмечались на первой неделе терапии, а в дозе 120 мг – только на третьей. Этот парадокс авторы объясняли различиями между группами пациентов, получавших луразидон: в частности, более ранним началом заболевания и его длительностью у больных, получавших луразидон в дозе 120 мг в сутки, более высоким относительным числом пациентов, у которых тяжесть расстройств перед госпитализацией составляла ≥ 4 баллов (54% и 43% соответственно) и несколько большим суммарным баллом по PANSS.

Наиболее частыми по сравнению с плацебо побочными эффектами в группе луразидона 40 мг были акатизия (11,8%), агитация (11,8%), тошнота (10,9%) и паркинсонизм (9,2%); в группе луразидона 120 мг – акатизия (22,9%), сонливость (15,3%), седация (13,6%) и паркинсонизм (11,0%); в группе оланзапина – прибавка в весе (20,5%), седация (14,8%), сухость во рту (9,8%) и акатизия (7,4%). Изменения по шкале Симпсона-Ангуса (SAS) и шкале Барнса (BARS) для оценки индуцированной препаратами акатизии были нерезко выражены и, по оценкам врачей-исследователей, не имели клинической значимости у большинства больных. В группах луразидона 40 мг и оланзапина отличия от плацебо по изменению уровня акатизии в сравнении с исходных уровнем не достигали статистической значимости, однако у больных, получавших луразидон в дозе 120 мг в сутки, данный показатель значимо отличался от такового в группе плацебо.

Прибавка в весе в обеих группах больных, получавших луразидон, не отличалась от плацебо (как по среднему показателю, так и по количеству больных, прибавивших не менее 7% от исходного уровня), в отличие от группы оланзапина, в которой прибавка в весе значимо превышала данный показатель в группе плацебо. Аналогичные результаты были выявлены и по изменениям показателей глюкозо-жирового обмена (триглицериды, холестерин, липопротеины низкой и высокой плотности, глюкоза).

Изменения уровня пролактина по сравнению с исходным уровнем по сравнению с плацебо не отличались у больных, получавших луразидон в дозе 40 мг, но были значимо выше в группах луразидона 120 мг и оланзапина. Ни один из пациентов не выбыл из исследования вследствие повышения уровня пролактина. Заметного влияния на показатели ЭКГ ни одна из изучаемых доз луразидона не оказывала.

Еще в одном клиническом исследовании [14] сравнивались дозировки препарата 80 и 160 мг в сутки для купирования обострений шизофрении (длительность терапии составляла 6 нед.). Обе дозы

препарата (а также показатели в группе активного контроля – кветиапина XR) обнаруживали статистически значимые преимущества по эффективности (общая оценка, а также оценка по всем трем субшкалам PANSS; число респондеров, т.е. пациентов, у которых улучшение было не менее 20% от исходного уровня) к окончанию 6-недельного курса лечения по сравнению с плацебо. Во всех трех группах больных, получавших активный препарат, статистически значимые отличия от плацебо выявлялись уже на 4-й день терапии, сохраняясь весь последующий период лечения.

Эффективность терапии депрессивных расстройств по шкале MADRS во всех трех группах, в которых использовались активные препараты, была выше, чем в группе плацебо ($p < 0,001$). Аналогичные результаты были получены по шкале самооценки благополучия (QWB-SA) и опроснику удовлетворенности лечением (MSQ). Кроме того, в этом исследовании лечение кветиапином XR ассоциировалось со статистически достоверным усилением дневной сонливости в сравнении с обеими дозами лurasидона и с плацебо.

Лечение лurasидоном в дозе 80 мг в сутки было связано с небольшим, но статистически значимым увеличением веса и ИМТ по сравнению с плацебо, хотя и не отличались по данным показателям при терапии лurasидоном в дозе 160 мг (в группе пациентов, получавших кветиапин XR, увеличение веса и ИМТ статистически значимо отличалось от плацебо). Число больных с увеличением веса на $\geq 7\%$ не отличалось от плацебо в группах лurasидона, но было выше в группе кветиапина XR. Подобные же результаты были выявлены и при оценке динамики уровня липидов. Изменения показателей глюкозы не отличались от плацебо во всех трех группах больных, принимающих активный препарат. В группе лurasидона 160 мг отмечалось повышение уровня пролактина (в остальных группах динамика этого показателя не отличалась от плацебо). Не было выявлено влияние активной терапии на длительность интервала QT. Экстрапирамидная симптоматика наблюдалась у 11,2% больных, получавших лurasидон в дозе 80 мг в сутки, у 13,2% пациентов, принимавших препарат в дозе 160 мг в сутки, и у 5,9% больных на кветиапине (в группе плацебо – 0,8%). Паркинсонизм развивался у 5,6%, 6,6%, 3,4% пациентов соответственно (при отсутствии данного осложнения в группе плацебо), акатизия – у 8,0%, 7,4%, 1,7% и 0,8% пациентов.

Таким образом, лurasидон в терапевтических дозах 40–160 мг в сутки демонстрирует хорошую эффективность и переносимость при купирующей терапии больных шизофренией. Однако кроме общей эффективности чрезвычайно важно определить спектр психотропной активности препарата. A.Loebel и соавт. [18] осуществили *post-hoc* анализ пула больных шизофренией с использова-

нием 5-факторной модели PANSS [19]. Лurasидон в различных дозах (40–160 мг) получали 1 029 человек, плацебо – 496 человек. Мужчины составляли 73% всей выборки, средний возраст пациентов – 38 лет; более половины больных (53,8%) имели 4 и более госпитализаций в анамнезе. Средняя тяжесть расстройств по PANSS составляла 96,1 балла; по CGI-S – 4,9 балла.

Результаты продемонстрировали эффективность лurasидона по сравнению с плацебо по общей оценке по шкале PANSS, а также по всем 5 факторам (позитивные симптомы, негативные симптомы, симптомы дезорганизации, враждебность/возбуждение, депрессия/тревога), то есть можно констатировать относительную равномерность действия лurasидона на все составляющие психотической симптоматики (галлюцинаторно-бредовую, когнитивную, поведенческую, апато-абулическую и депрессивную). Таким образом, при применении препарата для купирующей терапии у него выявляется не только избирательное антипсихотическое действие, но влияние на острую дезорганизацию мышления, проявления возбуждения и агрессивности, а также аффективную составляющую сложных психопатологических образований.

При этом следует отметить высокую скорость наступления терапевтического эффекта. Так, при назначении любой из изучаемых дозировок препарата терапевтический эффект статистически значимо отличался от плацебо в отношении позитивной симптоматики, симптомов дезорганизации, враждебности/возбуждения уже к концу первой недели лечения. Для негативной симптоматики изменения от исходного уровня тяжести расстройств по сравнению с плацебо были статистически значимы для доз 40 мг и 80 мг в сутки в течение первой недели терапии; для доз 120 мг и 160 мг в сутки – к концу второй недели терапии. Динамика депрессивной симптоматики обнаруживала статистически значимые отличия от плацебо к концу первой недели терапии для доз 80 мг и 160 мг, для дозы 40 мг – концу второй недели и для дозы 160 мг – на третьей неделе лечения.

Величина эффекта (суммарно для всех доз лurasидона) составляла 0,31–0,43 и была наибольшей для максимальной дозы – 160 мг в сутки. Зависимость терапевтического действия лurasидона не являлась в полной степени линейной, однако в целом можно констатировать дозозависимый эффект.

Специального внимания заслуживает исследование, посвященное терапевтической динамике депрессивной симптоматики у больных шизофренией, получавших лurasидон [24]. Работа базировалась на анализе пула данных четырех исследований лurasидона (40 мг, 80 мг, 120 мг, 160 мг – всего 898 чел.) в сравнении с плацебо (432 чел.), в которых применялась шкала депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS). Среднее значение тяжести депрессии в группе лurasидона составляла $11,4 \pm 7,2$ балла, в

группе плацебо – 11,9±7,1 балла; медиана 10 (0–40) и 11 (0–46) соответственно. Не менее 12 баллов по MADRS имели 42,3% больных, получавших луразидон, и 49,1% пациентов, принимавших плацебо; не менее 18 баллов было зарегистрировано у 18,4% и 18,8% больных соответственно. В конце 6-й недели терапии тяжесть расстройств по MADRS в группе пациентов, получавших луразидон, составляла 8,4 балла, в группе плацебо – 10,2 балла ($p<0,001$). Относительное количество больных-респондеров (уменьшение тяжести расстройств не менее, чем на 50%) для пациентов, получавших луразидон, с исходной тяжестью расстройств ≥ 12 баллов по MADRS составляло 39,2%, постепенно возрастая при увеличении глубины депрессивной симптоматики (для больных с исходной выраженностью симптоматики ≥ 18 баллов – 43,0%), однако по этому показателю, несмотря на заметно лучшие результаты, различия с плацебо не имели статистической значимости. Процент больных, достигших ремиссии, наоборот, уменьшался при увеличении выраженности депрессивных расстройств (≥ 12 баллов – 45,0%, $p<0,05$; ≥ 18 баллов – 33,3%, $p>0,05$).

Продолжая логику предыдущего исследования, помимо изучения луразидона у пациентов с шизофренией, препарат широко исследован при больших депрессивных эпизодах, обусловленных биполярным аффективным расстройством I типа как в качестве монотерапии, так и дополнительной терапии с препаратами лития или вальпроевой кислоты [16, 17]. Эффективность луразидона изучалась в ходе 6-недельных, многоцентровых, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований у взрослых пациентов, в которых основным инструментом оценки депрессивных симптомов была шкала Монтгомери-Асберг для оценки депрессии (MADRS); для оценки вторичной конечной точки была использована шкала CGI-S. Луразидон как в качестве монотерапии, так и в качестве дополнительной терапии с препаратами лития и вальпроевой кислоты превосходил плацебо по степени снижения баллов по шкалам MADRS и CGI-S к 6-й неделе лечения [16, 17].

Возможности луразидона купировать депрессивную симптоматику у больных с биполярным аффективным расстройством I типа в качестве монотерапии были изучены в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [16]. Луразидон назначался в качестве монотерапии в течение 6 недель в гибкой дозе 20–60 мг или 80–120 мг в сутки. Скринировано было 818 человек, из которых 505 было рандомизировано в двойную слепую фазу исследования. Тяжесть расстройств по MADRS в различных группах больных достигала 30,3–30,6 баллов. Средняя доза луразидона составляла 31,8 мг (интервал доз 20–60 мг) и 82,0 (интервал 80–120 мг).

Через 6 недель терапии уменьшение тяжести депрессии при применении активного препа-

рата была статистически значимо ниже (в обеих группах -15,4 балла), чем при назначении плацебо (-10,7 баллов, $p<0,001$). При этом статистически значимые отличия регистрировались уже к концу 2 недели терапии. Динамика улучшения состояния в группах активного препарата была очень близкой, практически не отличаясь во всех контрольных точках измерения.

Существенно большее число пациентов, получавших луразидон (51% и 53% при различных дозировках), являлись респондерами (снижение тяжести расстройств не менее, чем на 50% от исходного уровня) по сравнению с плацебо (30%, $p<0,001$). Медиана времени достижения терапевтического ответа составляла 34 и 30 дней соответственно для различных доз луразидона и 42 дня для плацебо (для обеих групп активного препарата $p<0,01$). Ремиссии достигли 42% больных, получавших луразидон в дозе 20–60 мг, 40% пациентов из группы луразидона 80–120 мг и только 25% в группе плацебо ($p=0,001$ и $p=0,004$ соответственно). Статистически значимые отличия от плацебо также были выявлены по шкале тревоги Гамильтона, по субъективному восприятию пациентами уровня депрессии, оцененному по Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self Report, краткому опроснику качества жизни (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire – Short Form) и шкале дезадаптации Шихана (Sheehan Disability Scale).

К наиболее часто ($>5\%$) встречающимся побочным эффектам терапии относились тошнота, головная боль, акатизия, сонливость, седация, сухость во рту, рвота. Побочные эффекты были преимущественно легкие или умеренной тяжести (выраженные побочные эффекты отмечались менее, чем в 10% всех выявленных случаев). Инверсия аффекта с развитием маниакальных состояний наблюдались у 3,7% из группы луразидона 20–60 мг, 1,9% больных из группы луразидона 80–120 мг и 1,9% пациентов на плацебо. Число пациентов, у которых отмечался как минимум один случай суицидальных мыслей (по Колумбийской шкале тяжести суицидальных мыслей – Columbia Suicide Severity Rating Scale) составляло 13,7%, 14,8% и 13,6% соответственно (т.е. различия с плацебо практически отсутствовали).

Отдельного рассмотрения заслуживает длительное применение луразидона. Одна из таких работ представляла собой 6-месячное открытое исследование эффективности препарата [26] – продолженную фазу обсуждаемого выше краткосрочного (6-недельного) сравнения луразидона с оланзапином и плацебо [20]. Из 254 человек, включенных в открытую фазу (все больные на этом этапе были переведены на лечение луразидоном), завершили ее 113 пациентов (44,5%). Средняя доза луразидона составляла 86,3 мг в сутки (интервал 40–120 мг в сутки), медиана длительности приема – 152,0 дня. Пациенты, включенные в исследование, обнаруживали дальнейшую положи-

тельную динамику на протяжении 6-месячного курса терапии (-8,7 по шкале PANSS). Этот вывод был справедлив и для пациентов, которые на этапе купирующей терапии [20] принимали оланзапин, перейдя в открытой фазе на прием луразидона (-5,8 по шкале PANSS).

Безопасность и переносимость препарата соответствовала результатам, полученным ранее в краткосрочных исследованиях. Продолжение лечения луразидоном после этапа 6-недельной купирующей терапии не приводило к прибавке веса и было связано с улучшением показателей липидного профиля. Пациенты, изначально получавшие плацебо или луразидон, испытывали небольшое повышение веса и минимальные изменения метаболических параметров в течение последующего лечения в открытой фазе в течение 6 месяцев, тогда как у пациентов, изначально набравших вес на оланзапине, наблюдалось сокращение массы тела и улучшение уровня липидов после переключения на луразидон. Уровень экстрапирамидных расстройств оставался стабильным по сравнению с предшествующим этапом купирующей терапии. При этом авторы, основываясь на результатах одного из исследований [14], высказывают предположение, что вечернее назначение луразидона вызывает меньше экстрапирамидных расстройств по сравнению с его утренним приемом. Уровень пролактина в период открытой фазы лечения у больных немного снизился (медиана изменений составляла -1,3 нг/мл; максимальное уменьшение имело место у пациентов, ранее принимавших оланзапин - 4,2 нг/мл).

Эффективность луразидона в качестве противорцидивной терапии больных шизофренией (доза 40–160 мг в сутки) изучалась в 12-месячном двойном-слепом сравнении препарата с кветиапином длительного высвобождения (200–800 мг в сутки) [15] у пациентов, ранее принимавших участие в двойном слепом исследовании эффективности купирующей терапии луразидоном [14]. Луразидон принимали 207 человек (151 пациент, ранее получавший луразидон, и 56 чел., на этапе купирующей терапии принимавших плацебо), кветиапин XR – 85 больных. Модальная доза луразидона составляла 40 мг у 2,6% больных, 80 мг – у 11,9%, 120 мг – у 57,6% и 160 мг в сутки – у 27,8% больных. Модальная доза кветиапина XR у 1,2% пациентов была 200 мг, у 10,6% – 400 мг, у 56,5% – 600 мг и у 31,8% больных – 800 мг в сутки.

Вероятность обострения в течение 12 месяцев терапии достигала 23,7% в группе луразидона и 33,6% – в группе кветиапина XR. Вероятность госпитализаций составляла 9,8% vs 23,1% соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, риск госпитализации при обострении симптоматики у больных из группы луразидона был лишь 34,5% по сравнению с группой кветиапина XR – 61,9% ($p < 0,05$).

Изменения за период 12-месячного курса терапии луразидоном демонстрировали сохраня-

ющуюся положительную динамику уменьшения выраженности психопатологической симптоматики, причем по общей оценке по шкале PANSS, а также по субшкале позитивной симптоматики различия с группой кветиапина XR достигали статистической значимости в пользу исследуемого препарата. Изменения по шкале MADRS с момента рандомизации до окончания исследования также достигали статистической значимости по сравнению с кветиапином XR. Значительно большее число больных достигли ремиссии (в т.ч., включая такой параметр, как длительность ремиссионного состояния не менее 6 мес.) при назначении луразидона по сравнению с кветиапином XR (61,9% vs 46,3%; $p < 0,05$).

В целом авторы указывают, что вероятность обострения симптоматики при 12-месячном применении луразидона составляет 23,7%, что лучше данных мета-анализа рандомизированных клинических исследований для атипичных антипсихотиков (31%) и традиционных нейролептиков (37%) [9] и сопоставимо с результатами мета-анализа плацебо контролируемых исследований применения антипсихотиков в течение 1 года (27%) [12].

При применении луразидона отмечались лишь минимальные изменения веса, ИМТ, окружности талии. Прибавка массы тела $\geq 7\%$ от исходного уровня через 12 месяцев лечения наблюдалась у 12,1% больных, завершивших исследование из группы луразидона, и у 15,2% пациентов, получавших кветиапин XR. Отмечалось лишь минимальное влияние 12-месячной терапии луразидоном на показатели глюкозо-жирового обмена, а также уровня пролактина и изменений на ЭКГ. Экстрапирамидная симптоматика после 12 месяцев терапии наблюдалась у 11,9% больных, получавших луразидон весь период лечения (включая 6-недельный этап купирующей терапии), у 3,5% пациентов из группы кветиапина XR и у 21,4% больных, на этапе купирующей терапии получавших плацебо и переведенных на луразидон в период противорцидивной терапии. Акатизия наблюдалась у 12,6%, 2,4% и 10,7% пациентов соответственно.

Существенный интерес представляет исследование, в котором пациентам с обострением психической симптоматики (общий балл по PANSS ≥ 80 ; ≥ 4 баллов по одной или нескольким пунктам позитивной субшкалы PANSS; не менее 4 баллов по шкале общего клинического впечатления) в течение 12–24 недель назначался луразидон в гибкой дозе 40–80 мг в сутки до стабилизации состояния (общая оценка по PANSS < 70 баллов; по всем пунктам позитивной субшкалы PANSS – менее 4 баллов; менее 4 баллов по шкале общего клинического впечатления) в течение 12 недель открытой фазы на стабильной дозе препарата на протяжении 4 недель [27]. Эти пациенты были рандомизированы в две группы (луразидона и плацебо) для продолжения терапии на протяжении 28 недель (слепая фаза исследования)

с возможностью корректировки дозы луразидона в пределах 40–80 мг в сутки.

В общей сложности 676 пациентов были включены в открытую фазу; 285 пациентов (42,2%) соответствовали установленным протоколом критериям стабилизации и были рандомизированы для получения луразидона (N=144) или плацебо (N=141). Луразидон значительно увеличивал время до наступления рецидива в сравнении с плацебо ($p=0,039$); снижение риска рецидива составляло 33,7%. На 28 неделе двойной слепой фазы вероятность рецидива составляла 42,2% для пациентов, получавших луразидон, в сравнении с 51,2% для пациентов группы плацебо. Среднее изменение по PANSS составляло +12,4 в группе плацебо в сравнении с +8,3 в группе луразидона ($p=0,029$); динамика показателей по шкале общего клинического впечатления (тяжесть): +0,7 и +0,4 соответственно ($p=0,015$). Частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений (включая отнесенное к нежелательным явлениям обострение симптомов шизофрении) во время двойной слепой фазы составляла 13,9% для луразидона и 15,6% для плацебо.

Кроме клинического состояния чрезвычайно важным при длительной поддерживающей терапии шизофрении является уровень социального функционирования и оказывающий на него наибольшее влияние когнитивный статус больных. В одном из двойных слепых рандомизированных клинических исследований [6] было показано, что изменение композитного индекса, полученного при проведении компьютеризированной нейрокогнитивной батареи тестов CogState, оказалось статистически значимо более выраженным при использовании луразидона в дозе 160 мг в сравнении как с группой плацебо ($p=0,038$), так и с группой кветиапина XR ($p=0,018$); в расширенной 12-месячной фазе этого исследования улучшение данного показателя от исходного уровня было также статистически значимо более выражено для объединенной группы луразидона в сравнении с группой кветиапина XR как на 19-й ($p=0,05$), так и на 32-й неделях терапии ($p=0,008$) [6]. В проведенном ретроспективном анализе этого исследования улучшение когнитивного функционирования по композитному нейрокогнитивному Z-баллу было достоверно выше в группе пациентов, получавших луразидон в финальной дозе 120 мг/сут ($p=0,02$) и 160 мг/сут ($p=0,05$). Кроме того, наблюдалась тенденция к статистической значимости для меньших доз луразидона (40–80 мг/сут) в сравнении с объединенной группой кветиапина XR ($p=0,06$) [7].

Еще два исследования были посвящены побочным эффектам при длительном применении луразидона. В первом из них [4] изучена безопасность и переносимость луразидона при 12-месячном двойном слепом сравнении препарата (40–120 мг в сутки) с рисперидоном (2–6 мг в сутки). В исследовании принимали участие 68 медицинских центров по всему миру: США (40 исследовательских центров),

Южная Америка (Аргентина – 5 центров, Бразилия – 4 центра, Чили – 5 центров), Южная Африка (7 центров), Азия (Таиланд – 3 центра), Европа (Хорватия – 3 центра), Ближний Восток (Израиль – 1 центр). В исследование включались больные от 18 до 75 лет с диагнозом шизофрении или шизоаффективное расстройство и длительностью заболевания не менее 1 года. Пациенты должны были быть клинически стабильны на протяжении не менее 8 недель перед рандомизацией, получать постоянную терапию 6 и более недель накануне включения в исследование и не госпитализироваться в течение 8 недель перед скринированием. Тяжесть расстройств по пунктам шкалы PANSS бред, концептуальная дезорганизация, галлюцинации, необычное содержание мыслей не должна была превышать умеренную (≤ 4 баллов).

Из скринированных 1 090 больных 629 пациентов были рандомизированы в двойную слепую фазу (427 чел. получали луразидон, 202 чел. – рисперидон). Длительность приема луразидона составляла $196,8 \pm 147,5$ дней, рисперидона – $220,5 \pm 155,1$ дней. Средняя доза луразидона – $84,7 \pm 21,8$ мг, рисперидона – $4,3 \pm 1,0$ мг в сутки.

Обострение симптоматики в течение 12-месячного периода наблюдения отмечалось у 20% больных, получавших луразидон, и 16% пациентов, принимавших рисперидон. Общая оценка по шкале PANSS для группы луразидона снизилась через 12 месяцев лечения на 4,7 баллов (95% доверительный интервал -6,4; -3,0), для группы рисперидона – на 6,5 баллов (95% доверительный интервал -8,8; -4,3; $p>0,05$). В обеих группах отмечалось улучшение по всем трем субшкалам PANSS, а также по пунктам шкалы, отражающим когнитивные нарушения больных. У 1,4% пациентов, принимавших луразидон, и у 1,5%, получавших рисперидон, были зарегистрированы суицидальные мысли; за весь период исследования произошли две суицидальные попытки (по одной в каждой из групп).

Число пациентов, обнаруживавших экстрапиримидную симптоматику (ЭПС), было близким в обеих группах (12,9% и 15,8% соответственно). Из ЭПС наиболее часто наблюдался паркинсонизм (4,3% и 5,4% соответственно); дистония (3,1% и 5,9%), тремор (3,1% и 3,0%). Уровень пролактина за время терапии практически не изменился в группе луразидона и существенно увеличился у больных, получавших рисперидон ($p<0,001$).

Меньшее число больных, получавших луразидон по сравнению с рисперидоном, обнаруживали метаболические нарушения (11,7% и 20,8% соответственно). У больных из группы луразидона за время терапии произошло некоторое уменьшение массы тела ($-0,97 \pm 5,06$ кг, ИМТ= $-0,33 \pm 1,71$), в то время как при назначении рисперидона вес увеличился ($1,47 \pm 5,03$ кг, $p<0,001$; ИМТ= $0,53 \pm 1,76$, $p<0,001$). Также статистически значимо ($p<0,001$) различалась динамика показателей окружности талии

(-0,58±6,17 см и 1,62±5,85 см соответственно). Прибавка веса свыше 7% от исходного уровня отмечалась у 7% больных и группы лurasидона и у 14% пациентов, получавших рисперидон. Снижение веса имело место у 13% и 6% больных соответственно.

Кроме того, в специальном исследовании, посвященном изучению динамики массы тела при 12-месячной терапии лurasидоном (*post-hoc* анализ пула больных, доза 40–160 мг) в сравнении с рисперидоном (2–6 мг в день) и кветиапином XR (200–800 мг) были показаны преимущества лurasидона [21]. Так, изменения веса при завершении 12-месячного курса терапии составили -0,4 кг, +2,6 кг и +1,2 кг соответственно. Изменения средней массы тела в группе рисперидона статистически отличались от группы лurasидона для каждого измерения после исходной оценки ($p < 0,001$). Прибавка массы тела $\geq 7\%$ выявлялась у 16,0%, 25,8% и 15,2% больных. Сдвиг от сниженного/нормального ИМТ к показателю, оцениваемому как избыточный вес/ожирение, наблюдался у 10,2%, 27,6% и 15,0% больных соответственно. Наоборот, изменение показателя ИМТ от «избыточный вес/ожирение» к «сниженный/нормальный вес» отмечалось у 14,3%, 1,7% и 7,7% пациентов соответственно.

Ни в одном из осуществленных краткосрочных и долгосрочных клинических исследований при назначении лurasидона [11] не наблюдалось нежелательных явлений, связанных с удлинением интервала QT: не сообщалось об его увеличении свыше

500 мсек, не отмечалось также случаев аритмии, желудочковой тахикардии, фибрилляции или трепетания желудочков. В специально проведенном изучении влияния лurasидона на интервал QT с участием 73 пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством, получавших лurasидон 120 мг/сут или 600 мг/сут (сверхтерапевтическая доза), ни один из пациентов не продемонстрировал удлинение интервала QTc > 60 мсек от исходного уровня или QTc > 480 мсек [11].

В целом следует отметить, что, исходя из данных клинических исследований, новый антипсихотик лurasидон является эффективным препаратом как при проведении купирующей, так и поддерживающей и противорецидивной терапии, что наряду с хорошей переносимостью и благоприятным профилем побочных эффектов открывает широкие возможности для его применения в психиатрической практике. Вместе с тем, результаты, полученные на случайных выборках больных, позволяя с позиций доказательной медицины оценивать изучаемые показатели эффективности и переносимости препарата с помощью статистических методов для больших групп пациентов, в меньшей степени пригодны для индивидуализированного выбора лечения на уровне отдельного больного. Определение более индивидуализированных показаний для применения психотропных (в т.ч. антипсихотических) средств – насущная задача дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. 992 p.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV). – Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 1994. 886 p.
3. Citrome L. Lurasidone for the acute treatment of adults with schizophrenia: what is the number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed? // Clin. Schizophr. Related Psychoses. 2012. Vol. 6. P. 76–85.
4. Citrome L., Cucchiario J., Sarma K., Phillips D., Silva R., Tsuchiya S., Loebel A., Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study // Int. Clin. Psychopharmacol. 2012. Vol. 27, N. 3. P. 165–176.
5. Corves C., Engel R.R., Davis J., Leucht S. Do patients with paranoid and disorganized schizophrenia respond differently to antipsychotic drugs? // Acta Psychiatr. Scand. 2014. Vol. 130, N 1. P.40–45.
6. Harvey P.D., Siu C., Hsu J., Cucchiario J., Maruff P., Loebel A. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: A short-term placebo-and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension // Eur. Neuropsychopharmacol. 2013 Vol. 23. P. 1373–1382.
7. Harvey P.D., Siu C.O., Ogasa M., Loebel A. Effect of lurasidone dose on cognition in patients with schizophrenia: Post-hoc analysis of a long-term, double-blind continuation study // Schizophr. Res. 2015. Vol. 166. P. 334–338.
8. Ishibashi T., Horisawa T., Tokuda K., Ishiyama T., Ogasa M., Tagashira R., Matsumoto K., Nishikawa H., Ueda Y., Toma S., Oki H., Tanno N., Saji I., Ito A., Ohno Y., Nakamura M. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT7) and 5-HT1A receptor activity // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2010. Vol. 334. P. 171–181.
9. Kishimoto T., Agarwal V., Kishi T. Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics // Mol. Psychiatry. 2011. Vol. 18, N 1. P. 53–66.
10. Latuda (lurasidone HCl). Tablets US prescribing information, <http://www.latuda.com/LatudaPrescribingInformation.pdf>; May 2012.
11. Latuda Assessment report (EMA/113836/2014) Rev05.13 Page 124-136/147
12. Leucht S., Tardy M., Komossa K., Heres S., Kissling W., Salanti G., Davis J.M. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // Lancet. 2012. Vol. 379. P. 2063–2071.
13. Leucht S., Cipriani A., Spinelli L., Mavridis D., Orey D., Richter F., Samara M., Barbui C., Engel R.R., Geddes J.R., Kissling W., Stapf M.P., Lässig B., Salanti G., Davis J.M. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis // Lancet. 2013. Vol. 382. N 9896. P. 951–962.
14. Loebel A., Cucchiario J., Sarma K., Xu L., Hsu J., Kalali A.H. et al. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial // Schizophr. Res. 2013. Vol. 145, N 1–3. P. 101–109.
15. Loebel A., Cucchiario J., Xu J., Sarma K., Pikalov A., Kane J.M. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: A 12-month, double-blind, noninferiority study // Sch. Res. 2013. Vol. 147. P. 95–102.
16. Loebel A., Cucchiario J., Silva R., Kroger H., Hsu J., Sarma K., Sachs G. Lurasidone Monotherapy in the Treatment of Bipolar I Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study // Am. J. Psychiat. 2014. Vol. 171. P. 160–168.
17. Loebel A., Cucchiario J., Silva R. et al. Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Am. J. Psychiat. 2014. Vol. 171. P. 169–177.
18. Loebel A., Cucchiario J., Silva R., Mao Y., Xu J., Pikalov A., Marder S.R. Efficacy of lurasidone across five symptom dimensions of schizophrenia: Pooled analysis of short-term, placebo-controlled studies

- // Eur. Psychiat. 2015. Vol. 30. P. 26–31.
19. Marder S.R., Davis J.M., Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials // J. Clin. Psychiat. 1997. Vol. 58. P. 538–546.
 20. Meltzer H.Y., Cucchiari J., Silva R., Ogasa M., Phillips D., Xu J., Kalali A.H., Schweizer E., Pikalov A., Loebel A. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo and olanzapine-controlled study // Am. J. Psychiatry. 2011. Vol. 168 P. 957–967.
 21. Meyer J.M., Mao Y., Pikalov A., Cucchiari J., Loebel A. Weight change during long-term treatment with lurasidone: pooled analysis of studies in patients with schizophrenia // Int. Clin. Psychopharmacol. 2015. Vol. 30. P. 342–350.
 22. Nakamura M., Ogasa M., Guarino J., Phillips D., Severs J., Cucchiari J., Loebel A. Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial // J. Clin. Psychiatry. 2009. Vol. 70. P. 829–836.
 23. Nasrallah H.A., Silva R., Phillips D., Cucchiari J., Hsu J., Xu J., Loebel A. Lurasidone for the treatment of acutely psychotic patients with schizophrenia: A 6-week, randomized, placebo-controlled study // J. Psychiatr. Res. 2013. Vol. 47. P. 670–677.
 24. Nasrallah H.A., Cucchiari J.B., Mao Y., Pikalov A.A., Loebel A.D. Lurasidone for schizophrenia depressive symptoms // CNS Spectrums. 2015. Vol. 20. P. 140–147.
 25. Ogasa M., Kimura T., Nakamura M., Guarino M. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a 6-week, placebo-controlled study // J. Psychopharmacology. 2013. Vol. 225. P. 519–530.
 26. Stahl S.M., Cucchiari J., Simonelli D., Hsu J., Pikalov A., Loebel A. Effectiveness of Lurasidone for patients with schizophrenia following 6 weeks of acute treatment with Lurasidone, Olanzapine, or Placebo: A 6-month, open-label, extension study // J. Clin. Psychiat. 2013. Vol. 74, N 5. P. 507–515.
 27. Tandon R., Cucchiari J., Phillips D., Hernandez D., Mao Y, Pikalov A., Loebel A. A double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal study of lurasidone for the maintenance of efficacy in patients with schizophrenia // J. Psychopharmacol. 2016. Vol. 30, N 1. P. 69–77.

НОВЫЙ АТИПИЧНЫЙ АНТИПСИХОТИК ЛУРАЗИДОН: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.Б. Шмуклер

В статье представлен обзор рандомизированных клинических исследований нового антипсихотика луразидона для лечения шизофрении и биполярного аффективного расстройства. Результаты проведенных исследований убедительно демонстрируют высокую эффектив-

ность и хорошую переносимость препарата.

Ключевые слова: шизофрения, биполярное аффективное расстройство, антипсихотики, луразидон, купирующая терапия, поддерживающая терапия.

NEW ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC LURASIDONE: RESULTS OF RANDOMISED CLINICAL TRIALS

A.B. Shmukler

The paper deals with randomised clinical trials of new antipsychotic Lurasidone for schizophrenia and bipolar disorder treatment. Results of clinical trials show good efficacy and tolerability of Lurasidone.

Key words: schizophrenia, bipolar disorder, antipsychotics, acute treatment, maintenance treatment.

Шмуклер Александр Борисович – доктор медицинских наук, профессор; e-mail: ashmukler@yandex.ru