

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 615.038

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-6-13

## Применение антипсихотиков длительного действия при шизофрении

Ж.Б. Бибекова, Е.А. Стрельцов, А.С. Макаrchук

*Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан*

В настоящем обзоре литературы рассмотрены вопросы эффективности и безопасности терапии антипсихотиками длительного действия при шизофрении. Подробно освещены результаты рандомизированных исследований последних лет. Рассмотрена эффективность приема препаратов согласно шкалам общего клинического впечатления тяжести состояния (CGI-S), общего клинического впечатления изменения состояния в процессе терапии (CGI-I) и позитивных и негативных синдромов (PANSS). Системный поиск литературы проводился по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, elibrary и другим.

**Ключевые слова:** шизофрения, галоперидол деканоат, рисперидон, палиперидон пальмитат, арипипразол лауроцил, обзор.

**Для цитирования:** Бибекова Ж.Б., Стрельцов Е.А., Макаrchук А.С. Применение антипсихотиков длительного действия при шизофрении *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(1):6-13. DOI 10.21886/2219-8075-2020-1-6-13

**Контактное лицо:** Евгений Александрович Стрельцов, lidigi@mail.ru.

## Application of antipsychotics of long-term action in schizophrenia

Zh.B. Bibekova, E.A. Strel'cov, A.S. Makarchuk

*Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan*

This literature review addresses the effectiveness and safety of long-acting antipsychotic therapy for schizophrenia. The results of randomized trials of recent years are described in detail. The efficacy of taking drugs at the following key research points was examined: the general clinical impression of the severity of the condition (CGI-S), the general clinical impression of the change in state during treatment (CGI-I), and the positive and negative syndrome scale (PANSS). A systematic literature search was conducted using the Scopus, Web of Science, MedLine, elibrary, and other databases.

**Keywords:** schizophrenia, haloperidol decanoate, risperidone, paliperidone palmitate, aripiprazole lauroxyl, review.

**For citation:** Bibekova Zh.B., Strel'cov E.A., Makarchuk A.S. Application of antipsychotics of long-term action in schizophrenia *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(1):6-13. DOI 10.21886/2219-8075-2020-1-6-13

**Corresponding author:** Evgenij Aleksandrovich Strel'cov, lidigi@mail.ru.

### Введение

**Ш**изофрения – эндогенное полиморфное психическое расстройство, характеризующееся распадом процессов мышления и эмоциональных реакций. [1,2]. Во всем мире ею страдает более 21 миллиона человек.

Симптомы шизофрении делятся на следующие категории: позитивные, негативные и когнитивные. К позитивным симптомам относят галлюцинации, бред, нарушения мышления и двигательные расстройства.

Негативные симптомы включают апатию, абулию и обеднение речи. К когнитивным симптомам относятся нарушение способности понимать информацию, проблемы с концентрацией или переключением внимания, а также проблемы с памятью. К факторам, которые могут влиять на возникновение шизофрении относят генетическую предрасположенность, воздействие вирусов, факторы окружающей среды, проблемы во время родов и психосоциальные факторы [3]. Тем не менее, отсутствует специфическая характеристика шизофрении, из-за чего клиницистам сложно поставить точный диагноз на ос-

новании симптомов или лабораторных исследований. К примеру, были получены данные, что клинические симптомы шизофрении, такие как когнитивные нарушения, эмоциональная неустойчивость, изменения личности, бред, галлюцинации и неадекватное поведение, были похожи на симптомы общего пареза при нейросифилисе [4].

### Эпидемиология

Распространенность шизофрении в мире составляет 1 % от общей численности населения [5]. Средняя ожидаемая продолжительность жизни людей, страдающих от шизофрении, в развитых странах примерно на 20 лет меньше, чем среди общего числа населения, но на эти данные влияет возраст возникновения шизофрении и пол [6 – 7].

Основными причинами преждевременной смерти людей с шизофренией являются сердечно-сосудистые, респираторные и онкологические заболевания и травмы. Факторами риска развития данных состояний являются позднее выявление онкологической патологии, злоупотребление никотином, алкоголем и наркотическими веществами, частое наличие метаболического синдрома [8]. Также одной из основных причин смерти при шизофрении является самоубийство [9].

Шизофрения входит в 15 ведущих причин инвалидности во всем мире [10]. Средний возраст возникновения шизофрении составляет от 15 до 30 лет (от 20 до 30 лет у женщин и от 15 до 25 лет у мужчин) [11].

### Проблемы терапии шизофрении

Антипсихотические препараты (нейролептики) чаще всего используются при шизофрении, одном из самых изнурительных и серьезных психических заболеваний. Нейролептики позволяют нормально функционировать больному человеку в обществе. Механизм действия препаратов этой группы основывается на ингибировании  $\beta$ -адренергических, гистаминовых и мускариновых рецепторов. Начиная со второго поколения, нейролептики блокируют и серотониновые рецепторы [12]. Антипсихотические препараты являются основой лечения шизофрении на всех этапах. Нейролептики помогают добиться значительного положительного эффекта при лечении шизофрении, но их прием связан с высоким риском побочных эффектов, к основным проявлениям которых относятся антихолинергические эффекты, увеличения массы тела, экстрапирамидные симптомы, агранулоцитоз и судороги. Побочные эффекты на препараты и такие факторы, как плохое понимание пациентом своего заболевания, злоупотребление психоактивными веществами и неадекватно спланированные выписки из медицинских организаций, могут способствовать нарушению приема лекарств пациентом [13]. Для многих пациентов нарушение приема фармакологических препаратов служит поводом к началу декомпенсации и рецидиву заболевания. В свою очередь рецидивы шизофрении приводят к более частым госпитализациям. Рецидив и госпитализация являются основными факторами, из которых складывается стоимость лечения шизофрении [14].

Шизофрения – это хроническое психическое заболевание, которое требует пожизненной поддерживающей терапии препаратами антипсихотического действия. Прекращение терапии, происходящее часто из-за плохой приверженности, увеличивает риск рецидивов после первого и последующих эпизодов психоза. Антипсихотические препараты длительного действия были введены для повышения терапевтической приверженности, снижения вариабельности уровня препарата в крови по сравнению с соответствующими пероральными формами [15].

### Антипсихотики пролонгированного действия

#### *Галоперидол декааноат*

Галоперидол – это антипсихотический препарат первого поколения, который является производным бутирофенона. Галоперидол – липофилен, который легко всасывается и активно метаболизируется в печени [16]. Галоперидол декааноат – это препарат пролонгированного действия, много лет используемый в клинической практике [17].

В 2016 г. Taylor D.M., Sparshatt A., O'Hagan M. и др. провели исследование, целью которого было сравнить эффективность и безопасность применения галоперидол декааноата и палиперидон пальмитата на 300 пациентах. Результат исследования не выявил заметных различий в эффективности между этими двумя видами лечения. Галоперидол декааноат был назначен строго в терапевтической дозе, а поддерживающие дозы были ниже, чем традиционно на практике. Частота побочных эффектов варьировалась между препаратами, однако общая переносимость препаратов оказалось сопоставимой. Побочными эффектами при применении палиперидона стали: увеличением массы тела и увеличение уровня пролактина в сыворотке крови. Прием Галоперидола был связан, с таким побочным эффектом, как акатизия [18].

В ходе другого двойного слепого рандомизированного клинического исследования, проведенного McEvoy J.P., Byerly M., Hamer R.M. и др. с марта 2011 по июль 2013 гг. в 22 клинических исследовательских центрах США, в которых сравнивали лечение палиперидон пальмитатом и лечение галоперидол декааноатом среди взрослых с шизофренией или шизоаффективным расстройством, были получены данные, что значимые различия в эффективности препаратов отсутствуют. Результаты подтверждены предыдущими исследованиями, которые не обнаружили больших различий в эффективности новых и старых антипсихотиков [19].

Mace S., Dzahini O., O'Hagan M. и др. в ходе своего исследования выявили следующие побочные эффекты галоперидола декааноата: экстрапирамидные побочные эффекты (62 %), беспокойство (14 %), увеличение веса (10 %), гиперсаливация (10 %), недостаток сна (5 %), сексуальная дисфункция (5 %), запор (5 %), недержание мочи (5 %), прекращение менструации (5 %), дискомфорт (5 %), усталость (5 %), боль (5 %) абсцесс в месте инъекции (5 %), кожная аллергия (5 %), боль в груди (5 %), седативный эффект (5 %), снижение чувствительности в руках (5 %). Галоперидол декааноат служил частой причи-

ной прекращения лечения. Но в то же время количество госпитализаций в течение года снизилось после приема препарата, хотя не было никаких изменений в таком показателе, как койко-день. В ходе исследования получены результаты, что пациенты, страдающие более продолжительное время от болезни и пациенты, начавшие прием галоперидол деканоата по причинам, не связанным с плохой приверженностью к лечению, могут извлечь выгоду от лечения пролонгированной формой галоперидола [20].

#### *Рисперидон*

Рисперидон — первое антипсихотическое лекарственное средство нового поколения, которое стало доступно в виде инъекций длительного действия [21].

Mihaljevic-Peles A., Sagud M., Filipcic I.S. и др. провели годичное проспективное исследование, целью которого было изучить эффективность приема рисперидона длительного действия у пациентов с шизофренией по таким конечным точкам, как частота ремиссий и статус госпитализаций. В исследовании приняли участие 362 пациента со средним возрастом 37 лет. Эффективность и безопасность лечения оценивалась по таким шкалам, как CGI (1976 г. Национальный институт психического здоровья США), PANSS (1986 г., Kay S.R., Opler L.A., Fiszbein A.). Через 12 месяцев были получены следующие данные: у пациентов, получавших рисперидон длительного действия, были зафиксированы значительные улучшения в баллах по шкале CGI, статусе госпитализации, частоте ремиссии. Данные указывают на преимущества непрерывного лечения [22].

Рисперидон длительного действия хорошо переносится пациентами с шизофренией. Только 88 из 1491 пациентов (6 %), получавших препарат в течение 6 месяцев, сообщили, по крайней мере, об одном из побочных эффектов (беспокойство, бессонница, депрессия, головная боль) [23].

#### *Палиперидон пальмитат*

Палиперидон пальмитат — это антипсихотический препарат длительного действия, используемый для лечения пациентов с шизофренией с плохой приверженностью к лечению. Препарат сохраняется в терапевтической дозировке в плазме в течение четырех недель [24]. Палиперидон пальмитат продемонстрировал высокую эффективность, проявляемую в снижении психотических симптомов, улучшении функционального состояния и профилактике рецидивов, а также значительном сокращении госпитализаций [25].

Li N., Feng Y., Lu H. и др. провели исследование эффективности симптоматической и функциональной ремиссии пациентов с шизофренией, которые перешли от оральных антипсихотических препаратов к инъекциям палиперидон пальмитата 1 раз в месяц. У пациентов, получавших от 75 до 150 мг палиперидон пальмитата, наблюдалось улучшение на 5-й неделе терапии по показателям шкалы PANSS [26].

В шестинедельном исследовании эффективности и безопасности палиперидон пальмитата были выявлены следующие побочные реакции: тахикардия (9–22 %), ги-

перкинезы (3–11 %), гипертония (1–6 %) экстрапирамидные симптомы (3–10 %) и сонливость (4–13 %) [27].

В другом 18-месячном исследовании препарата, проведенном Si T., Zhuo J., Feng Y. и др., в котором приняли участие 118 пациентов, были выявлены следующие побочные эффекты: бессонница (13,9 %), боль в месте инъекции (13,9 %), инфекция верхних дыхательных путей (13,0 %), беспокойство (13,0 %) и акатизия (13,0 %). Также был зарегистрирован один случай суицида [28].

Имеется новая форма палиперидон пальмитата, которая сохраняет терапевтическую дозировку препарата в течение 3 месяцев. Препарат необходимо вводить всего 4 раза в год [29]. Трёхмесячная форма палиперидон пальмитата одобрена к применению в США для лечения шизофрении только после адекватного лечения палиперидон пальмитатом в форме месячного препарата в течение  $\geq 4$  месяцев. В ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования были получены данные о том, что пациенты с ранними клинически значимыми улучшениями симптомов и тяжести заболевания при установлении стабильной дозы препарата, поддерживающей терапевтическую дозировку в течение месяца, с большей вероятностью достигают ремиссии после последующего перехода на форму препарата с поддержанием терапевтической дозировки в течение трёх месяцев [30].

В 2018 г. Mathews M., Nuamah I., Savitz A.J. и др. провели исследование, оценивающее возникновение экстрапирамидных расстройств у трёхмесячной формы палиперидон пальмитата, по сравнению с месячной формой. Несмотря на различия в видимом периоде полувыведения и фармакокинетических профилях, препараты продемонстрировали сопоставимую частоту возникновения экстрапирамидных расстройств у пациентов с шизофренией [31]. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами, которые встречались при переходе с месячной формы палиперидон пальмитата на трёхмесячную форму, были головная боль и ринофарингит, реже встречались прибавка в весе и боль в спине [32].

#### *Арипипразол лаурокил*

Арипипразол лаурокил — препарат пролонгированного действия, применяемый для лечения шизофрении у взрослых [33].

В 2017 г. McEvoy J.P., Risinger R., Mykhnyak S. и др. провели исследование, целью которого было оценка длительности терапевтического эффекта после лечения арипипразол лаурокилом пролонгированного действия у пациентов с шизофренией после успешного лечения острого психотического эпизода. Эффективность оценивалась по показателям шкал PANSS, CGI-S и доле пациентов, окончивших однолетний курс терапии. Результаты исследования демонстрируют терапевтическую эффективность применения арипипразол лаурокила после успешного лечения острого эпизода шизофрении. Обе группы по 441 мг и 882 мг показали одинаковые результаты эффективности по шкалам PANSS, CGI-S и в вероятности возникновения ремиссии [34]. Препарат можно назначать каждые 8 недель в дозировке 1064 мг, что подтверждено исследованием его фармакокинетики

[35]. Обзор литературы, сравнивающий эффективность и безопасность применения арипипразол лауроксила и палиперидон пальмитата, показал, что нет значимых различий при лечении обоими препаратами у пациентов с острыми приступами шизофрении [36].

В 2019 г. Nasrallah H.A., Aquila R., Du Y. и др. провели 52-недельное многоцентровое исследование безопасности применения арипипразол лауроксила у пациентов с шизофренией, в котором приняло участие 478 пациентов. Учеными исследовался препарат в двух фиксированных дозировках: 441 и 882 мг. Конечными точками, по которым оценивалась безопасность препарата были экстрапирамидные симптомы, значимые изменения эндокринных и метаболических показателей, а также другие побочные эффекты. В исследовании приняли участие 478 пациентов, разделенных на три группы: I — с дозировкой 441 мг, II — с дозировкой 882 мг и III — с плацебо. Наиболее распространенными побочными эффектами были бессонница (8,4 %) и увеличение веса (5,0 %). Акатизия была зарегистрирована у 3,8 % пациентов. Экстрапирамидные расстройства — у 9,4 % пациентов, а побочные эффекты, связанные с метаболическими параметрами, отмечались у 4,6 % пациентов. Прибавка в весе была минимальной (0,8 кг), и не было отмечено клинически значимых изменений метаболических параметров [37].

#### *Флуфеназин деканоат*

Флуфеназин представляет собой трициклический фенотиазин, который действует путем постсинаптического ингибирования дофаминовых рецепторов в мезолимбическом, нигростриатальном и тубероинфундибулярном нервных путях [38].

Zhao Y.J., Lin L., Teng M. и др. провели метаанализ, антипсихотической монотерапии, направленной на снижение риска рецидивов при шизофрении. В метаанализ вошли 10 177 пациентов. Были получены следующие результаты: деканоат флуфеназина был более эффективным, чем хлорпромазин в снижении рецидивов шизофрении. Деканоат флуфеназина, галоперидол, деканоат галоперидола и трифлуоперазин часто вызывали экстрапирамидные побочные эффекты [39].

Maayan N., Quraishi S.N., David A. провели исследование эффективности применения и профиля безопасности флуфеназин деканоата и энантата. Ни одно исследование, сравнивающее деканоат флуфеназина с плацебо, не сообщало о клинически значимых изменениях общего состояния или количества госпитализаций. Деканоат флуфеназина не уменьшает рецидив в большей степени, чем оральные нейролептики в среднесрочной перспективе. Экстрапирамидные побочные эффекты встречались значительно реже у пациентов, получавших деканоат флуфеназина, по сравнению с пероральными нейролептиками [40].

#### *Зуклопентиксол деканоат*

Coutinho E., Fenton M., Quraishi S. провели исследование по сбору информации о рандомизированных испытаниях длительных форм зуклопентиксола, в ходе которого сравнили эффективность и безопасность применения зуклопентиксола деканоата, оральной формы

зуклопентиксола и других антипсихотических препаратов для лечения шизофрении и подобных серьезных психических заболеваний. Ученые получили данные о том, что зуклопентиксол деканоат предотвращает или откладывает рецидивы, по сравнению с другими препаратами депо. Но в то же время в этой группе чаще встречались побочные эффекты. Авторы исследования заявляют о необходимости проведения исследования для оценки экономической и клинической эффективности применения зуклопентиксола деканоата. Продолжительность таких испытаний должна быть более длительной, чем включенные исследования (12 месяцев и более) [41].

#### *Флупентиксол деканоат*

Mahapatra J., Quraishi S.N., David A. и др. провели обзор 15 рандомизированных контролируемых исследований с 626 участниками. Ни одно из исследований не сравнивало флупентиксол деканоат с плацебо. В одном небольшом исследовании сравнивали деканоат флупентиксола с пероральным антипсихотическим препаратом (пенфлуридомом). В этом исследовании не было продемонстрировано четких различий между двумя препаратами в отношении раннего выхода из исследования и необходимости антихолинергической терапии. Десять исследований в целом сравнивали деканоат флупентиксола с другими препаратами депо. Не было никаких существенных различий между препаратами депо ни в виде клинического улучшения в краткосрочной перспективе, ни по количеству участников, покидающих исследование на ранней стадии в краткосрочной / среднесрочной перспективе, ни по количеству людей, нуждающихся в антихолинергическом лечении в краткосрочной / среднесрочной перспективе. В трёх исследованиях сравнивали высокие дозы (100 – 200 мг) деканоат флупентиксола со стандартными дозами (~40 мг) на инъекцию. В двух исследованиях было установлено, что рецидивы в среднесрочной перспективе были сходными между группами. Однако люди, получавшие высокую дозу, имели несколько более благоприятные результаты среднесрочного психического состояния, по Короткой психиатрической оценочной шкале (BPRS). Также не было значительных различий в использовании антихолинергических препаратов для лечения побочных эффектов в краткосрочной перспективе. В одном исследовании, сравнивающим очень низкую дозу деканоата флупентиксола (6 мг) с низкой дозой (9 мг) на инъекцию, сообщалось об отсутствии различий в частоте рецидивов заболевания [42].

#### *Оланзапин длительного действия*

Оланзапин является атипичным антипсихотическим препаратом, впервые одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в сентябре 1996 г. для лечения шизофрении [43].

Fefeu M., De Maricourt P., Cachia A. и др. провели одноплетное исследование экономической эффективности применения оланзапина длительного действия у пациентов с тяжелой шизофренией. Конечными результатами

стали следующие: количество госпитализаций, койко-дни, амбулаторные посещения и расчеты затрат на стационарное обслуживание. По истечении года применение оланзапина длительного действия было связано со значительным снижением количества госпитализаций, числа койко-дней и расходов на стационарное обслуживание. Не было никаких существенных различий в количестве амбулаторных посещений и частоте развития побочных эффектов [44].

Kane J.M., Detke H.C., Naber D. провели 24-недельное рандомизированное двойное слепое исследование поддерживающей терапии у пациентов с шизофренией. Пациенты, которые стабильно принимали оланзапин перорально в дозах 10, 15 или 20 мг/день в течение 4–8 недель, были случайным образом распределены на группы, принимающие препарат в разных дозах перорально и инъекционно. В ходе исследования были получены данные о том, что эффективность поддерживающей терапии шизофрении является аналогичным у пероральной и инъекционной формы оланзапина. В профиле безопасности не наблюдались существенные различия между инъекционной и пероральной формой оланзапина. У двух пациентов был седативный эффект и бред, что соответствует передозировке препарата после возможной случайной внутрисосудистой инъекции [45].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Karam C.S., Ballon J.S., Bivens N.M., Freyberg Z., Girgis R.R., et al. Signaling pathways in schizophrenia: emerging targets and therapeutic strategies. // *Trends Pharmacol Sci.* – 2010. – V.31(8). – P.381–90. doi: 10.1016/j.tips.2010.05.004
2. Xu Y., Ren J., Ye H. Association between variations in the disrupted in schizophrenia 1 gene and schizophrenia: A meta-analysis. // *Gene.* – 2018. – V.651. – P.94–99. doi: 10.1016/j.gene.2018.01.069.
3. *National Institute of Mental Health Schizophrenia.* Available online: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/schizophrenia/index.shtml>. (accessed on 1 February 2016)
4. Zhong X., Shi H., Hou L., Chen B., Peng Q., et al. Neuropsychiatric features of Neurosyphilis: frequency, relationship with the severity of cognitive impairment and comparison with Alzheimer disease. // *Dement Geriatr Cogn Disord.* – 2017. – V.43(5–6). – P.308–319. doi: 10.1159/000476060.
5. Owen M.J., Sawa A., Mortensen P.B. Schizophrenia. // *Lancet.* – 2016. – V.388(10039). – P.86–97. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01121-6
6. Laursen T.M. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. // *Schizophr Res.* – 2011. – V.131(1–3). – P.101–4. doi: 10.1016/j.schres.2011.06.008
7. Leng C.H., Chou M.H., Lin S.H., Yang Y.K., Wang J.D. Estimation of life expectancy, loss-of-life expectancy, and lifetime healthcare expenditures for schizophrenia in Taiwan. // *Schizophr Res.* – 2016. – V.171(1–3). – P.97–102. doi: 10.1016/j.schres.2016.01.033
8. Olfson M., Gerhard T., Huang C., Crystal S., Stroup T.S. Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States. // *JAMA Psychiatry.* – 2015. – V.72(12). – P.1172–81. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.1737
9. Walker E.R., McGee R.E., Druss B.G. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. // *JAMA Psychiatry.* – 2015. –

#### Заключение

Антипсихотики длительного действия показали эффективность, по сравнению с пероральными формами, по таким критериям, как снижение количества госпитализаций и увеличении продолжительности ремиссии. Профиль безопасности инъекционных и пероральных форм антипсихотиков находится на одном уровне.

Значительной разницы в эффективности между галоперидол деканоатом, палиперидон пальмитатом и арипипразол лаурокилом отмечено не было.

Рisperидон показал лучший профиль безопасности, среди представленных антипсихотиков длительного действия.

Деканоат флуфеназина и оланзапин длительного действия показали сходную с пероральной формой препаратов эффективность и безопасность применения.

Зуклопентиксол деканоат показал большую эффективность в сравнении с другими препаратами депо. Но его прием связан с высокой частотой побочных эффектов.

Деканоат флупентиксола показал эффективность только в высоких дозах, что затрудняет его применение.

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### REFERENCES

1. Karam CS, Ballon JS, Bivens NM, Freyberg Z, Girgis RR, et al. Signaling pathways in schizophrenia: emerging targets and therapeutic strategies. *Trends Pharmacol Sci.* 2010;31(8):381–90. doi: 10.1016/j.tips.2010.05.004
2. Xu Y, Ren J, Ye H. Association between variations in the disrupted in schizophrenia 1 gene and schizophrenia: A meta-analysis. *Gene.* 2018;651:94–99. doi: 10.1016/j.gene.2018.01.069.
3. *National Institute of Mental Health Schizophrenia.* Available online: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/schizophrenia/index.shtml>. (accessed on 1 February 2016)
4. Zhong X, Shi H, Hou L, Chen B, Peng Q, et al. Neuropsychiatric features of Neurosyphilis: frequency, relationship with the severity of cognitive impairment and comparison with Alzheimer disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2017;43(5–6):308–319. doi: 10.1159/000476060.
5. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet.* 2016;388(10039):86–97. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01121-6
6. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res.* 2011;131(1–3):101–4. doi: 10.1016/j.schres.2011.06.008
7. Leng CH, Chou MH, Lin SH, Yang YK, Wang JD. Estimation of life expectancy, loss-of-life expectancy, and lifetime healthcare expenditures for schizophrenia in Taiwan. *Schizophr Res.* 2016;171(1–3):97–102. doi: 10.1016/j.schres.2016.01.033
8. Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(12):1172–81. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.1737
9. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(4):334–41. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2502

- V.72(4). – P.334–41. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2502
10. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016. // *Lancet*. – 2017. – V.390(10100). – P.1211–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
  11. Robertson L. *Mental Health Matters. Volume 4*. - Health Service; Gauteng, South Africa; 2017.
  12. Stringer J.L. *Antipsychotics or Neuroleptics*. In: Stringer J.L., ed. *Basic Concepts in Pharmacology: What You Need to Know for Each Drug Class. 5th ed.* McGraw-Hill; New York, NY, USA: Available at: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2147&sectionid=161351718>. [accessed on 7 March 2019].
  13. Lacro J.P., Dunn L.B., Dolder C.R., Leckband S.G., Jeste D.V. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – V.63(10). – P.892–909. doi: 10.4088/jcp.v63n1007
  14. Ascher-Svanum H., Zhu B., Faries D.E., Salkever D., Slade E.P., et al. The cost of relapse and the predictors of relapse in the treatment of schizophrenia. // *BMC Psychiatry*. – 2010. – V.10. – P.2. doi: 10.1186/1471-244X-10-2.
  15. Di Lorenzo R., Ferri P., Cameli M., Rovesti S., Piemonte C. Effectiveness of 1-year treatment with long-acting formulation of aripiprazole, haloperidol, or paliperidone in patients with schizophrenia: retrospective study in a real-world clinical setting. // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2019. – V.15. – P.183–198. doi: 10.2147/NDT.S189245.
  16. Gabriel R., Wojtanowicz T., Farokhpay R., Bota R. Acute transaminitis after initial days of starting haloperidol. // *Ment Illn*. – 2019. – V.11(1). – P.8113. doi: 10.4081/mi.2019.8113.
  17. European Medicines Agency. *Haldol Decanoate and Associated Names: Assessment Report. 2017*. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). (EMA/217985/2017). Available at: <http://www.ema.europa.eu> [accessed on 7 March 2019].
  18. Taylor D.M., Sparshatt A., O'Hagan M., Dzahini O. Effect of paliperidone palmitate on hospitalisation in a naturalistic cohort - a four-year mirror image study. // *Eur Psychiatry*. – 2016. – V.37. – P.43–48. doi: 10.1016/j.eurpsy.2016.04.009
  19. McEvoy J.P., Byerly M., Hamer R.M., Dominik R., Swartz M.S., et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. // *JAMA*. – 2014. – V.311(19). – P.1978–87. doi: 10.1001/jama.2014.4310.
  20. Mace S., Dzahini O., O'Hagan M., Taylor D. Haloperidol decanoate long-acting injection (HDLAI): Results of a 1-year mirror-image study. // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2018. – V.8(9). – P.241–249. doi: 10.1177/2045125318767587
  21. Hori H., Katsuki A., Atake K., Yoshimura R. Effects of Continuing Oral Risperidone vs. Switching from Risperidone to Risperidone Long-Acting Injection on Cognitive Function in Stable Schizophrenia Patients: A Pilot Study. // *Front Psychiatry*. – 2018. – V.9. – P.74. doi: 10.3389/fpsy.2018.00074.
  22. Mihaljevic-Peles A., Sagud M., Filipic I.S., Grosic V., Pedisic I., Emsley R. Remission and employment status in schizophrenia and other psychoses: One-year prospective study in Croatian patients treated with risperidone long acting injection. // *Psychiatr Danub*. – 2016. – V.28(3). – P.263–272. PMID: 27658835
  23. Giraud-Baro E., Dassa D., De Vathaire F., Garay R.P., Obeid J. Schizophrenia-spectrum patients treated with long-acting injectable risperidone in real-life clinical settings: functional recovery in remitted versus stable, non-remitted patients (the EVerEST prospective observational cohort study). // *BMC Psychiatry*. 2016;16:8. doi: 10.1186/s12888-016-0712-1.
  24. Jang S., Woo J. Five month-persistent extrapyramidal

- EVeREST prospective observational cohort study). // *BMC Psychiatry*. – 2016. – V.16. – P.8. doi: 10.1186/s12888-016-0712-1.
24. Jang S., Woo J. Five month-persistent extrapyramidal symptoms following a single injection of paliperidone palmitate: a case report. // *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. – 2017. – V.15(3). – P.288–291. doi: 10.9758/cpn.2017.15.3.288
  25. Emsley R., Parellada E., Bioque M., Herrera B., Hernando T., Garcia-Dorado M. Real-world data on paliperidone palmitate for the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: a systematic review of randomized and nonrandomized studies. // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2018. – V.33(1). – P.15–33. doi:10.1097/YIC.000000000000019
  26. Li N., Feng Y., Lu H., Cai S.L., Zhuo J., et al. Factors related to improvement of symptoms, function, and caregiver burden in Chinese patients with schizophrenia after switching to paliperidone palmitate once-monthly from oral antipsychotics. // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2018. – V.14. – P.825–837. doi: 10.2147/NDT.S158353
  27. Fernández-Miranda J.J., Díaz-Fernández S. Tolerability of effective high doses of paliperidone palmitate in patients with severe resistant schizophrenia. // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2017. – V.32(1). – P.6–12. doi: 10.1097/YIC.0000000000000151
  28. Si T., Zhuo J., Feng Y., Lu H., Hong D., Zhang L. Long-term efficacy and safety of paliperidone palmitate once-monthly in Chinese patients with recent-onset schizophrenia. // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2019. – V.15. – P.1685–1694. doi: 10.2147/NDT.S191803
  29. Mathews M., Gopal S., Nuamah I., Hargarter L., Savitz A.J., et al. Clinical relevance of paliperidone palmitate 3-monthly in treating schizophrenia. // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2019. – V.15. – P.1365–1379. doi: 10.2147/NDT.S197225
  30. Nash A.I., Turkoz I., Savitz A.J., Mathews M., Kim E. Predictors of achieving remission in schizophrenia patients treated with paliperidone palmitate 3-month formulation. // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2019. – V.15. – P.731–737. doi: 10.2147/NDT.S194264
  31. Mathews M., Nuamah I., Savitz A.J., Hough D.W., Najarian D., et al. Time to onset and time to resolution of extrapyramidal symptoms in patients with exacerbated schizophrenia treated with 3-monthly vs once-monthly paliperidone palmitate. // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2018. – V.14. – P.2807–2816. doi: 10.2147/NDT.S175364
  32. Gopal S., Vermeulen A., Nandy P., Ravenstijn P., Nuamah I., et al. Practical guidance for dosing and switching from paliperidone palmitate 1 monthly to 3 monthly formulation in schizophrenia. // *Current Medical Resident Opinion*. – 2015. – V.31(11). – P.2043–2054. doi: 10.1185/03007995.2015.1085849
  33. Hard M.L., Wehr A.Y., Du Y., Weiden P.J., Walling D., von Moltke L. Pharmacokinetic evaluation of a 1-day treatment initiation option for starting long-acting aripiprazole lauroxil for schizophrenia. // *J Clin Psychopharmacol*. – 2018. – V.38(5). – P.435–441. doi: 10.1097/JCP.0000000000000921
  34. McEvoy J.P., Risinger R., Mykhnyak S., Du Y., Liu C.C., Stanford A.D. Durability of Therapeutic Response With Long-Term Aripiprazole Lauroxil Treatment Following Successful Resolution of an Acute Episode of Schizophrenia. // *J Clin Psychiatry*. – 2017. – V.78(8). – P.1103–1109. doi: 10.4088/JCP.17m11625.
  35. Risinger R., Hard M., Weiden P.J. A Phase-1 Study Comparing Pharmacokinetic and Safety Profiles of Three Different Dose Intervals of Aripiprazole Lauroxil. // *Psychopharmacol Bull*. – 2017. – V.47(3). – P.26–34. PMID: 28839337
  36. Cameron C., Zummo J., Desai D.N., Drake C., Hutton B., Kotb A. Aripiprazole Lauroxil Compared with Paliperidone symptoms following a single injection of paliperidone palmitate: a case report. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2017;15(3):288–291. doi: 10.9758/cpn.2017.15.3.288
  25. Emsley R., Parellada E., Bioque M., Herrera B., Hernando T., Garcia-Dorado M. Real-world data on paliperidone palmitate for the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: a systematic review of randomized and nonrandomized studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 2018;33(1):15–33. doi:10.1097/YIC.000000000000019
  26. Li N., Feng Y., Lu H., Cai S.L., Zhuo J., et al. Factors related to improvement of symptoms, function, and caregiver burden in Chinese patients with schizophrenia after switching to paliperidone palmitate once-monthly from oral antipsychotics. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:825–837. doi: 10.2147/NDT.S158353
  27. Fernández-Miranda J.J., Díaz-Fernández S. Tolerability of effective high doses of paliperidone palmitate in patients with severe resistant schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*. 2017;32(1):6–12. doi: 10.1097/YIC.0000000000000151
  28. Si T., Zhuo J., Feng Y., Lu H., Hong D., Zhang L. Long-term efficacy and safety of paliperidone palmitate once-monthly in Chinese patients with recent-onset schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:1685–1694. doi: 10.2147/NDT.S191803
  29. Mathews M., Gopal S., Nuamah I., Hargarter L., Savitz A.J., et al. Clinical relevance of paliperidone palmitate 3-monthly in treating schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:1365–1379. doi: 10.2147/NDT.S197225
  30. Nash A.I., Turkoz I., Savitz A.J., Mathews M., Kim E. Predictors of achieving remission in schizophrenia patients treated with paliperidone palmitate 3-month formulation. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:731–737. doi: 10.2147/NDT.S194264
  31. Mathews M., Nuamah I., Savitz A.J., Hough D.W., Najarian D., et al. Time to onset and time to resolution of extrapyramidal symptoms in patients with exacerbated schizophrenia treated with 3-monthly vs once-monthly paliperidone palmitate. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:2807–2816. doi: 10.2147/NDT.S175364
  32. Gopal S., Vermeulen A., Nandy P., Ravenstijn P., Nuamah I., et al. Practical guidance for dosing and switching from paliperidone palmitate 1 monthly to 3 monthly formulation in schizophrenia. *Current Medical Resident Opinion*. 2015;31(11):2043–2054. doi:10.1185/03007995.2015.1085849
  33. Hard M.L., Wehr A.Y., Du Y., Weiden P.J., Walling D., von Moltke L. Pharmacokinetic evaluation of a 1-day treatment initiation option for starting long-acting aripiprazole lauroxil for schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2018;38(5):435–441. doi: 10.1097/JCP.0000000000000921
  34. McEvoy J.P., Risinger R., Mykhnyak S., Du Y., Liu C.C., Stanford A.D. Durability of Therapeutic Response With Long-Term Aripiprazole Lauroxil Treatment Following Successful Resolution of an Acute Episode of Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(8):1103–1109. doi: 10.4088/JCP.17m11625.
  35. Risinger R., Hard M., Weiden P.J. A Phase-1 Study Comparing Pharmacokinetic and Safety Profiles of Three Different Dose Intervals of Aripiprazole Lauroxil. *Psychopharmacol Bull*. 2017;47(3):26–34. PMID: 28839337
  36. Cameron C., Zummo J., Desai D.N., Drake C., Hutton B., Kotb A. Aripiprazole Lauroxil Compared with Paliperidone

- Palmitate in Patients with Schizophrenia: An Indirect Treatment Comparison. // *Value Health*. – 2017. – V.20(7). – P.876–885. doi: 10.1016/j.jval.2017.03.010
37. Nasrallah H.A., Aquila R., Du Y., Stanford A.D., Claxton A., Weiden P.J. Long-term safety and tolerability of aripiprazole lauroxil in patients with schizophrenia. // *CNS Spectr*. – 2019. – V.24(4). – P.395–403. doi: 10.1017/S1092852918001104
  38. Mogwitz S., Buse J., Wolff N., Roessner V. Update on the Pharmacological Treatment of Tics with Dopamine-Modulating Agents. // *ACS Chem Neurosci*. – 2018. – V.9(4). – P.651–672. doi: 10.1021/acscchemneuro.7b00460
  39. Zhao Y.J., Lin L., Teng M., Khoo A.L., Soh L.B., et al. Long-term antipsychotic treatment in schizophrenia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. // *BJPsych Open*. – 2016. – V.2(1). – P.59–66. doi: 10.1192/bjpo.bp.115.002576
  40. Maayan N., Quraishi S.N., David A., Jayaswal A., Eisenbruch M., et al. Fluphenazine decanoate (depot) and enanthate for schizophrenia. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2015. – V.(2). – P.CD000307. doi: 10.1002/14651858.CD000307.pub2
  41. Coutinho E., Fenton M., Quraishi S. Zuclopenthixol decanoate for schizophrenia and other serious mental illnesses. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2000. – V.(2). – P.CD001164. doi: 10.1002/14651858.CD001164
  42. Mahapatra J., Quraishi S.N., David A., Sampson S., Adams C.E. Flupenthixol decanoate (depot) for schizophrenia or other similar psychotic disorders. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2014. – V.(6). – P.CD001470. doi: 10.1002/14651858.CD001470.pub2
  43. *Zyprexa [package Insert]*. Indianapolis (IN): Eli Lilly and Company; 2018.
  44. Fefeu M., De Maricourt P., Cachia A., Hoertel N., Vacheron MN, et al. One-year mirror-image study of the impact of olanzapine long-acting injection on healthcare resource utilization and costs in severe schizophrenia. // *Psychiatry Res*. – 2018. – V.270. – P.205–210. doi: 10.1016/j.psychres.2018.09.041
  45. Kane J.M., Detke H.C., Naber D., Sethuraman G., Lin D.Y., Bergstrom R.F. Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. // *Am J Psychiatry*. – 2010. – V.167(2). – P.181–9. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.07081221.
- lauroxil in patients with schizophrenia. *CNS Spectr*. 2019;24(4):395–403. doi: 10.1017/S1092852918001104
38. Mogwitz S, Buse J, Wolff N, Roessner V. Update on the Pharmacological Treatment of Tics with Dopamine-Modulating Agents. *ACS Chem Neurosci*. 2018;9(4):651–672. doi: 10.1021/acscchemneuro.7b00460
  39. Zhao YJ, Lin L, Teng M, Khoo AL, Soh LB, et al. Long-term antipsychotic treatment in schizophrenia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BJPsych Open*. 2016;2(1):59–66. doi: 10.1192/bjpo.bp.115.002576
  40. Maayan N, Quraishi SN, David A, Jayaswal A, Eisenbruch M, et al. Fluphenazine decanoate (depot) and enanthate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD000307. doi: 10.1002/14651858.CD000307.pub2
  41. Coutinho E, Fenton M, Quraishi S. Zuclopenthixol decanoate for schizophrenia and other serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001164. doi: 10.1002/14651858.CD001164
  42. Mahapatra J, Quraishi SN, David A, Sampson S, Adams CE. Flupenthixol decanoate (depot) for schizophrenia or other similar psychotic disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD001470. doi: 10.1002/14651858.CD001470.pub2
  43. *Zyprexa [package Insert]*. Indianapolis (IN): Eli Lilly and Company; 2018.
  44. Fefeu M, De Maricourt P, Cachia A, Hoertel N, Vacheron MN, et al. One-year mirror-image study of the impact of olanzapine long-acting injection on healthcare resource utilization and costs in severe schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2018;270:205–210. doi: 10.1016/j.psychres.2018.09.041
  45. Kane JM, Detke HC, Naber D, Sethuraman G, Lin DY, Bergstrom RF. Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2010;167(2):181–9. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.07081221.

## Информация об авторах

**Жазира Бектурсыновна Бибекова** — ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии, психиатрии и реабилитологии, Медицинский Университет Караганды, Караганда, Казахстан. ORCID: 0000-0002-2743-3223. E-mail: zhaz88@bk.ru.

**Евгений Александрович Стрельцов** — врач-резидент кафедры неврологии, нейрохирургии, психиатрии и реабилитологии Медицинский Университет Караганды, Караганда, Казахстан. ORCID: 0000-0002-5129-0402. E-mail: lidigi@mail.ru.

**Антон Сергеевич Макаrchук** — врач-резидент кафедры неврологии, нейрохирургии, психиатрии и реабилитологии, Медицинский Университет Караганды, Караганда, Казахстан. ORCID: 0000-0001-8077-365X. E-mail: Anton95-boss@mail.ru.

Получено / Received: 18.11.2019

Принято к печати / Accepted: 09.12.2019

## Information about the authors

**Zhazira B. Bibekova** — assistant of Neurology, neurosurgery, psychiatry and rehabilitology department, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. ORCID: 0000-0002-2743-3223. E-mail: zhaz88@bk.ru.

**Evgeny A. Strel'tsov** — resident doctor of Neurology, neurosurgery, psychiatry and rehabilitology department, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. ORCID: 0000-0002-5129-0402. E-mail: lidigi@mail.ru.

**Anton S. Makarchuk** — resident doctor of Neurology, neurosurgery, psychiatry and rehabilitology department, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. ORCID: 0000-0001-8077-365X. E-mail: Anton95-boss@mail.ru.