

Антипсихотики второго поколения в купирующей и профилактической терапии шизофрении: критический анализ научных данных

Г.М. Усов

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Появление антипсихотиков второго поколения (АВП) позволило расширить возможности терапии больных шизофренией, а также снизить риск развития экстрапирамидных побочных эффектов. Однако представления об их тотальном превосходстве над антипсихотиками первого поколения (АПП) не получили научного подтверждения. На сегодняшний день имеются убедительные доказательства того, что разница в эффективности между отдельными антипсихотиками «небольшая, но убедительная», в то время как различия в профиле побочных эффектов более выраженные.

Пролонгированный внутримышечный АВП палиперидона пальмитат превосходит пероральные формы антипсихотиков по степени редукции психопатологической симптоматики, качеству ремиссии и показателям социального функционирования. Палиперидона пальмитат для инъекций 1 раз в месяц (ксеплион) может назначаться на этапе обострения шизофрении, а форма для инъекций с интервалом в три месяца (тревикта) открывает уникальные возможности для профилактической терапии в амбулаторных условиях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антипсихотики, антипсихотики первого поколения, антипсихотики второго поколения, пролонгированные внутримышечные антипсихотики, лечение шизофрении

КОНТАКТ: Усов Григорий Михайлович, usovgm@list.ru, <https://ORCID:0000-0002-7619-1179>

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Усов Г.М. Антипсихотики второго поколения в купирующей и профилактической терапии шизофрении: критический анализ научных данных // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 4. – С. 28–35. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.94.92.004

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: не задекларирован.

Second Generation Antipsychotics in Acute and Long-Term Treatment of Schizophrenia: A Critical Review of Scientific Data

G.M. Usov

FGBI "Omsk state medical University" of Ministry of Health of Russian Federation, Omsk, Russia

SUMMARY:

Second generation antipsychotics (SGA) expended our abilities in treatment of schizophrenia and reduced risk of extrapyramidal side effects. But early understanding of SGAs' total superiority above first generation antipsychotics (FGA) were not confirmed. Nowadays we have strong evidences of some differences between antipsychotics, but most of them are gradual rather than discrete. Differences in side-effects are more marked.

Paliperidone palmitate is long-acting intramuscular SGA. It was found more effective than oral FGA and SGA in reduction of productive and negative symptoms of schizophrenia, quality of remission and social functioning. One-month paliperidone palmitate (xeplion) could be prescribed in acute-phase therapy. Three-month paliperidone palmitate (trevicta) discovered new unique options for long-term treatment.

KEY WORDS: antipsychotics, first generation antipsychotics, second generation antipsychotics, long-acting intramuscular antipsychotics, treatment of schizophrenia

CONTACT: Usov Grigory, usovgm@list.ru, <https://ORCID:0000-0002-7619-1179>

CITATION: Usov G.M. Second Generation Antipsychotics in Acute and Long-Term Treatment of Schizophrenia: a Critical Review of Scientific Data // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2020. – No. 4. – P. 28–35. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.94.92.004 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: non declared.

На протяжении нескольких десятилетий антипсихотики первого поколения (АПП) оставались единственной группой препаратов для купирующей и противорецидивной терапии шизофрении. Появление в арсенале психиатров клозапина и сульпирида скорее обозначило вектор дальнейшего развития антипсихотической терапии, чем кардинально изменило сложившуюся практику. Резкое увеличение количества антипсихотиков второго поколения (АВП), начавшееся в конце XX века, спровоцировало дискуссию о степени их отличия от предшественников. Несмотря на большое количество опубликованных результатов сравнительных исследований, систематических обзоров и метаанализов, к настоящему моменту эту дискуссию нельзя назвать исчерпанной. произошедшее

В обзорах начала 2000-х годов АВП называли препаратами, не уступающими традиционным нейрореплетикам в купировании продуктивной психотической симптоматики, однако превосходящими их в плане воздействия на негативную симптоматику и обладающими меньшей способностью вызывать экстрапирамидные побочные эффекты [1–3]. При длительной терапии в амбулаторных условиях на фоне приема АВП быстрее, чем на галоперидоле, восстанавливались показатели качества жизни и социального функционирования [4, 5]. Отмечалось, что перевод на АВП больных шизофренией, ранее получавших терапию АПП, способствовал значительному уменьшению вызванных ранее экстрапирамидных симптомов, полному отказу от применения антихолинэргических препаратов либо снижению их дозы [6]. При этом большинство исследователей указывали на необходимость дальнейшего уточнения различий между антипсихотиками двух поколений [7, 8].

Несмотря на сдержанно оптимистичные оценки ученых, в клинической практике АВП быстро завоевали популярность у психиатров. В первой половине 2000-х годов АВП занимали 90 % рынка антипсихотиков в США, что привело к удорожанию стоимости лечения больных шизофренией [9]. Опрос молодых специалистов, проходящих подготовку по психиатрии, показал, что, несмотря на отсутствие убедительных доказательств о превосходстве АВП над АПП в купирующей терапии шизофренических психозов, более 90 % из них выбрали бы АВП, если им пришлось назначить его себе (93 %) или своим пациентам (94 %) [10]. В свете этой тенденции возникли вопросы о соответствии клинических преимуществ и стоимости АВП, что стало важнейшей предпосылкой для проведения исследования CATIE.

Исследование CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness – Клиническое исследование эффективности применения антипсихотиков) было инициировано Национальным институтом психического здоровья США (NIMH), который полностью обеспечил его финансирование, исключив любое участие фармацевтических компаний [9]. В исследовании сравнивалась эффективность и переносимость четырех АВП (оланзапин, кветиапин, рисперидон и оланзапин), а также одного АПП (перфеназин). По мнению ряда психиатров, выбор перфеназина был обусловлен стремлением исследователей ми-

нимизировать различия между АВП и АПП в частоте развития и тяжести экстрапирамидных побочных эффектов, несмотря на заявленную в качестве первичной цели сравнительную оценку эффективности антипсихотиков различных генераций.

Исследование показало, что на фоне терапии оланзапином отмечалась наименьшая частота прерывания приема препарата по любым причинам, из чего был сделан вывод о его наибольшей эффективности среди пяти изучавшихся антипсихотиков. Это преимущество в эффективности оланзапина также нашло отражение в наибольшем регрессировании психопатологических проявлений, большей длительности успешного лечения и самой низкой частоте госпитализаций из-за обострения шизофрении. В целом результаты по другим изучавшимся АВП и перфеназину были схожи. Авторы также акцентировали внимание на том, что разница в эффективности между оланзапином и перфеназином была умеренной.

Практически сразу после публикации методология исследования была подвергнута серьезной критике. Во-первых, повлиять на результаты могло то, что большая часть из 1493 включенных в исследование пациентов до его начала уже получала оланзапин, т. е. для них участие в CATIE не сопровождалось сменой антипсихотической терапии (которая сама по себе является серьезным фактором риска развития обострения) [11]. Во-вторых, высказывалось мнение о заинтересованности в результатах исследования регулирующих органов, поскольку отсутствие значимых различий между АВП и АПП не только в эффективности, но и в переносимости позволило им требовать от фармацевтических компаний снижения стоимости производимых АВП. Об этом свидетельствовало использование различных методов статистической обработки данных при сравнении оланзапина с перфеназином и оланзапина с другими АВП [9], назначение АВП (кветиапина, рисперидона и зиприцидона) в дозах, которые были ниже применяемых в клинической практике, а также акцентированное указание на гораздо меньшую стоимость лечения перфеназином, хотя цели исследования не включали фармакоэкономический анализ проводимой терапии [12].

Сложившаяся после публикации CATIE практика презентации результатов других исследований антипсихотиков также косвенно свидетельствовала о заинтересованности регулирующих органов. Например, в одном из вторичных анализов, опубликованных по результатам исследования CATIE [13], акцент был сделан на том, что время до развития экстрапирамидных побочных эффектов было одинаковым на фоне приема АПП и АВП, однако не сообщалось, что частота отказов от терапии вследствие данного побочного эффекта была статистически значимо выше у пациентов, получавших перфеназин (8 % по сравнению с 2–4 %; $p = 0,002$). В резюме и заключении к метаанализу S. Leucht [14] указывалось на отсутствие разницы между АПП и АВП по частоте развития ЭПС, хотя в самой статье были представлены противоположные результаты. Еще одним показательным примером избирательного представления

результатов исследований является статья “Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death” (Атипичные антипсихотики и риск внезапной сердечной смерти) [15]. Из названия статьи следует, что риск внезапной сердечной смерти связан преимущественно с приемом АВП, хотя в исследовании не было выявлено разницы по этому показателю между двумя поколениями антипсихотиков. Единственным исключением из этого правила оказался тиоридазин – антипсихотик первого поколения, который в высоких дозах отличался от остальных препаратов более выраженной кардиотоксичностью.

На рубеже 2000-х и 2010-х годов вновь возник интерес к поиску преимуществ АВП над АПП. Отправной точкой для возрождения этого интереса можно считать исследование EuFEST – The European First Episode Schizophrenia Trial [16]. Обосновывая актуальность работы, авторы указывали на отсутствие единства во взглядах на эффективность АВП по сравнению с АПП, несмотря на длительный опыт их применения. Для ответа на этот вопрос было проведено сравнительное исследование эффективности низких доз галоперидола с четырьмя АВП (амисульприд, оланзапин, кветиапин, zipразидон) у пациентов с первым в жизни эпизодом психоза при шизофрении, шизофреноформном и шизоаффективном расстройствах. Всего в исследование было включено 498 пациентов из 14 стран. Длительность терапии составила 1 год. Несмотря на отсутствие различий между препаратами в степени редукции психопатологической симптоматики, на фоне терапии галоперидолом значительно чаще отмечалась отмена терапии (выбывание из исследования) вследствие любых причин, а также вследствие недостаточной эффективности и из-за отказа пациента от терапии. Полученные результаты можно расценивать как подтверждение большей эффективности АВП при длительной терапии, которая может быть объяснена большей шириной их терапевтических эффектов (например, действие на депрессивную и вторичную негативную симптоматику) и более благоприятным профилем переносимости. Кроме того, на фоне терапии АВП были достигнуты лучшие показатели социального функционирования, чем на галоперидоле.

С 2009 г. дискуссия о различиях между АПП и АВП перешла в плоскость метаанализов, проведение которых фактически монополизировал Штефан Лёхт (S. Leucht) из Германии. В первом метаанализе девять АВП сравнивали с АПП (под которыми понимали, прежде всего, галоперидол в низких дозах) по широкому перечню параметров, характеризующих их эффективность и переносимость [14]. Несмотря на предельно сдержанные формулировки в резюме статьи, исследование показало, что как минимум четыре АВП (амисульприд, клозапин, оланзапин, рисперидон) превосходят АПП по «общей эффективности», т. е. способности редуцировать психопатологическую симптоматику в целом, а также по избирательному влиянию на продуктивную и негативную симптоматику. Кроме того, пять АВП (четыре перечисленных выше и арипипразол) продемонстрировали статистически значимое превосходство над АПП в отношении депрессивной симптоматики. Три

АВП (амисульприд, клозапин и сертиндол) обнаружили значимое превосходство над АПП по влиянию на показатель качества жизни. Сравнительный анализ переносимости терапии показал, что АВП обладают меньшей способностью вызывать экстрапирамидные побочные эффекты по сравнению с галоперидолом (даже в низких дозах), однако прием некоторых из них сопряжен с более частым увеличением массы тела.

Следующий метаанализ, результаты которого были опубликованы в 2013 г., был выполнен с применением принципиально иной методологии, позволяющей учитывать не только прямые, но и непрямые сравнения антипсихотиков (т. е. когда два или более препаратов никогда не сравнивались между собой напрямую – head to head, но изучались по отношению к общему препарату сравнения или к плацебо) [17]. По мнению авторов, использование классической методологии метаанализа, основанной исключительно на прямых сравнительных исследованиях, не позволяет выстроить антипсихотики в иерархической последовательности, отражающей их эффективность и переносимость, а также объединить данные, полученные при сопоставлении с разными препаратами сравнения. В исследовании оценивалась эффективность и переносимость 15 антипсихотиков (14 АВП и галоперидол) по сравнению с плацебо, что позволило авторам уйти от противопоставления АПП и АВП. Выразив количественно вероятность наступления того или иного события (степень редукции психопатологической симптоматики, развитие определенного побочного эффекта и т. д.) с помощью показателя соотношения рисков, авторы построили антипсихотики в иерархические ряды по всем изучаемым параметрам. В результате метаанализа было установлено, что все 15 препаратов эффективнее плацебо влияли на симптоматику психозов, развившихся при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра. Кроме того, на фоне терапии почти всеми препаратами (кроме незарегистрированного в России зотепина) значимо реже чем на плацебо происходил отказ от лечения вследствие любых причин. Исследование показало, что антипсихотики значительно различаются по профилю побочных эффектов, в то время как различия в эффективности между отдельными препаратами «небольшие, но убедительные». По мнению авторов, предложенный ими принцип построения иерархических рядов «бросает вызов прямолинейной классификации антипсихотиков на первое и второе поколения», а также обеспечивает более точный подбор препарата для конкретного пациента.

Сетевой метаанализ М. Huhn и соавт. (2019) практически полностью воспроизвел методологию исследования 2013 г., став самой масштабной работой в области изучения антипсихотиков [18]. В него были включены результаты 402 рандомизированных плацебо-контролируемых и прямых сравнительных исследований 32 пероральных антипсихотиков (17 АПП и 15 АВП) в купировании обострений шизофрении у 53 463 взрослых пациентов. Сетевой метаанализ основан на результатах краткосрочных (3–13 недель) опубликованных и неопубликованных исследований антипсихотиков, применявшихся во всех одобренных

дозах. От своих предшественников (исследования 2009 и 2013 гг.) настоящий сетевой метаанализ отличается не только существенным увеличением числа исследуемых препаратов, но и расширением перечня оцениваемых исходов, а также некоторыми нюансами методологии. В результате резкого расширения перечня исследуемых антипсихотиков за счет АПП и своеобразному алгоритму включения исследований в метаанализ, различия между препаратами первой и второй генерации, а также между отдельными антипсихотиками были окончательно размыты. Основным выводом этого масштабного исследования практически не отличается от работы шестилетней давности: различия в эффективности между антипсихотиками являются незначительными, в то время как различия в побочных эффектах более заметны. По мнению авторов, полученные результаты помогут врачам более обоснованно назначать препараты, опираясь на соотношение их терапевтических свойств и побочных эффектов.

Несмотря на то что окончательные ответы о различиях между АПП и АВП так и не были получены, на сегодняшний день острота дискуссии об их противопоставлении практически исчезла. Всемирная Организация Здравоохранения включила в перечень основных лекарственных средств три АПП (хлорпромазин, флуфеназин, галоперидол) и лишь один АВП (рисперидон) [19], а в США для лечения шизофрении препараты обеих генераций доступны в равной пропорции (зарегистрировано по десять АПП и АВП) [20]. В большинстве современных рекомендаций указано, что препаратами первого выбора для купирования психозов (в том числе у пациентов с первым эпизодом шизофрении) могут быть как АПП, так и АВП (категория доказательности А). Однако в связи с меньшим риском развития экстрапирамидных симптомов в случае первого эпизода шизофрении предпочтение должно быть отдано АВП (категория доказательности С) [21–24]. В России сложилась практика замены классического нейролептика после купирования острого психотического состояния на АВП с целью профилактики первичных и вторичных негативных расстройств, а также уменьшения тяжести экстрапирамидных побочных эффектов [25, 26].

С драматической историей противопоставления пероральных форм антипсихотиков двух поколений резко контрастирует ситуация с внутримышечными препаратами длительного действия. Действительно, пролонгированные формы АПП и АВП сравнивались между собой в незначительном количестве исследований, результаты которых указывают на «отсутствие различий» между ними. При этом сопоставление антипсихотиков проводилось с опорой на второстепенные показатели: время до наступления госпитализации, отмена терапии вследствие любых причин и продолжительность наступившей госпитализации [27–29]. Различия между пролонгированными внутримышечными АПП и АВП по влиянию на психопатологическую симптоматику, частоте развития побочных эффектов и влиянию на показатели социального функционирования оценивали в немногих открытых пострегистрационных исследованиях. При прямом сравнении палиперидона пальмитата с галоперидо-

ла деканоатом было показано, что на фоне терапии внутримышечным АВП длительного действия отмечается более полная редукция психопатологической симптоматики с формированием более качественной и продолжительной ремиссии в сочетании с лучшей переносимостью и безопасностью [30, 31].

Основной целью создания внутримышечных пролонгированных антипсихотиков было повышение степени соблюдения режима терапии пациентами с низким уровнем комплаентности [32–34]. Однако особенности фармакокинетики длительно действующих инъекционных антипсихотиков определили их важное преимущество над пероральными формами препаратов. При длительном лечении пролонгированным антипсихотиком достигается его стабильная концентрация в плазме крови без резких подъемов вскоре после инъекции и значительных спадов в конце периода действия препарата [35, 36]. В результате удается достичь лучшей переносимости и большей эффективности терапии по сравнению с аналогичными антипсихотиками для перорального приема [31].

На сегодняшний день созданы пролонгированные формы четырех АВП: рисперидона, палиперидона, оланзапина и арипипразола. В России только первые два антипсихотика доступны в виде внутримышечных инъекций длительного действия. Выбор именно этих антипсихотиков для создания пролонгированных лекарственных форм представляется обоснованным в силу их благоприятного соотношения эффективности и переносимости. Например, по данным метаанализа М. Huhn [18], пероральный палиперидон входит в первую десятку препаратов с наиболее мощным глобальным антипсихотическим действием. По избирательному влиянию на продуктивные, негативные и депрессивные симптомы он выглядит еще более предпочтительным (5, 8 и 7-е в места в соответствующих иерархических рядах). Кроме того, палиперидон является одним из немногих препаратов, обладающих доказанным положительным влиянием на показатели социального функционирования больных шизофренией. Палиперидон оказывает сопоставимое с плацебо влияние на внутрисердечную проводимость (интервал QT), а также обладает низким седативным потенциалом. Препарат характеризуется средним риском развития экстрапирамидных побочных эффектов. Несмотря на способность вызывать увеличение массы тела и уровня пролактина, он оказался одним из антипсихотиков с оптимальным балансом эффективности и переносимости, что подтверждается низкой частотой отказов пациентов от терапии. Уникальной особенностью палиперидона длительного действия (палиперидона пальмитата – ПП) является наличие у него двух лекарственных форм: для инъекций с частотой 1 раз в месяц (ксеплион) и 1 раз в 3 месяца (тревикта). Такое разнообразие способов доставки одного и того же действующего вещества позволяет решать широчайший спектр задач, связанных с терапией больных шизофренией – от купирования психотических состояний до длительной поддерживающей терапии.

С учетом упомянутого выше отказа от прямых сравнений пролонгированных форм АПП и АВП длительно действующие внутримышечные риспери-

дон и палиперидон в первую очередь сопоставлялись с пероральными антипсихотиками. В частности, у пролонгированного инъекционного рисперидона была установлена большая способность уменьшать общую выраженность психопатологической симптоматики, а также тяжесть продуктивных и негативных симптомов по сравнению с пероральными антипсихотиками. Терапия пролонгированным рисперидоном сопровождалась сокращением продолжительности госпитализаций и большей степенью функционального улучшения [37]. При переводе больных шизофренией с пероральных антипсихотиков на ПП для ежемесячных инъекций или на заново выбранные пероральные антипсихотики время до развития рецидива было значимо большим в группе пациентов, получавших ксеплион. При завершении исследования критериям рецидива соответствовали 14,8 % пациентов в группе ПП и 20,9 % – в группе пероральных антипсихотиков ($p = 0,0323$, точный критерий Фишера). Снижение относительного риска рецидива в группе ПП составило 29,4 % по сравнению с группой перорального АП. Палиперидона пальмитат начинал значимо превосходить пероральные антипсихотики по степени редукции суммарного балла PANSS с 8-го дня терапии и сохранял это превосходство до конца исследования [38]. Перевод на ПП больных шизофренией, находящихся вне обострения, но с сохраняющимися симптомами заболевания, сопровождался уменьшением выраженности проявлений заболевания и улучшением показателей личностного и социального функционирования через 6 месяцев терапии [39].

Традиционно пролонгированные внутримышечные антипсихотики ассоциируются с применением для поддерживающей терапии в амбулаторных условиях пациентам после купирования психотического состояния. Однако в отношении ПП для ежемесячных инъекций была доказана возможность начала терапии на этапе обострения шизофрении. Это связано с тем, что лечение ПП начинается с инициальной дозы, исключающей необходимость параллельного назначения терапии прикрытия пероральным антипсихотиком. Перевод пациентов с обострением на ПП в гибкой дозировке 50–150 мг после неудачной терапии пероральными антипсихотиками позволил добиться 30%-ной редукции симптоматики у 66,7 % обследованных и 50%-редукции – у 43,5 %. Терапия ПП ассоциировалась со значимым улучшением и по другим показателям: хорошее самочувствие, удовлетворенность лечением, улучшение нарушенных болезнью активности и социального функционирования. При этом ПП хорошо переносился и после его назначения уменьшалась выраженность экстрапиримидной симптоматики, развившейся на фоне приема других антипсихотиков [40]. Кроме того, была доказана эффективность трех доз (50, 100 и 150 мг) месячного пролонга палиперидона в купировании тяжелых обострений при шизофрении. Инициация терапии путем введения 150 мг ПП (или плацебо) в дельтовидную мышцу с повторной инъекцией на 8-й день и последующими введениями препарата 1 раз в месяц позволяет быстро достичь стабильного терапевтического уровня палиперидона в плазме крови.

Поэтому терапия ПП была эффективной во всем диапазоне доз и хорошо переносилась [41].

Палиперидон, как и другие антипсихотики, проявляет более высокую эффективность при назначении на ранних сроках заболевания. С учетом данного правила было проведено сравнение эффективности и безопасности ПП в виде месячного пролонга (ПП-1) у пациентов с недавно установленным диагнозом шизофрении (до 3 лет включительно) и длительно болеющих (более 3 лет). У всех включенных в исследование пациентов предварительно добивались стабилизации состояния с помощью пероральной лекарственной формы палиперидона с последующим переводом на ПП-1. Респонс (20 % и более редукция симптоматики) был достигнут у 71,4 % пациентов, болеющих менее трех лет, и у 59,2 % длительно болеющих. Улучшение состояния по шкале PANSS (подшкалы продуктивных, негативных и общепсихопатологических симптомов, фактор Мардера) и доля пациентов с высоким уровнем социального и личностного функционирования по шкале PSP были значимо выше в группе пациентов с недавно установленным диагнозом [42].

ПП в двух формах для инъекций с частотой 1 раз в месяц и 1 раз в 3 месяца с успехом применяется в профилактике обострений шизофрении. Через год после назначения ПП-1 его продолжают принимать 65 % пациентов. Основными факторами, определяющими длительную приверженность терапии, являются правильно проведенная инициация, назначение препарата в амбулаторных условиях, положительный опыт лечения пролонгированным рисперидоном в прошлом и перевод на ПП с рисперидона или перорального палиперидона [43].

Обязательным условием назначения трехмесячной пролонгированной формы палиперидона (ПП-3) – тревикты – является предварительный успешный опыт лечения ПП-1 на протяжении четырех месяцев. Результаты исследований и клиническая практика свидетельствуют о простоте и безопасности перевода пациентов на препарат более длительного действия без потери достигнутого эффекта. Обе лекарственные формы ПП обладают равной способностью предотвращать развитие рецидива заболевания – разница в частоте обострений составила 1,2 % [44]. В исследовании M.P. Garcia-Portilla и соавт. (2020) после 12-месячного курса терапии ПП-3 пациентов, чье состояние было стабилизировано с помощью ксеплиона, приверженность лечению сохранили 95,4 % пациентов, 56,8 % пациентов к концу исследования достигли симптоматической ремиссии, а 31,8 % – симптоматической и функциональной ремиссии. Количество пациентов, нуждающихся в госпитализации, снизилось с 13,5 % в предыдущие 12 месяцев на ПП-1 до 4,6 % на ПП-3 [45].

Плацебо-контролируемое исследование эффективности и переносимости ПП-3 у пациентов, предварительно получавших ПП-1, подтвердило гораздо большую продолжительность периода времени до развития обострения на фоне назначения ПП-3. Таким образом, назначение 4 раза в год трехмесячной формы ПП значимо увеличивает длительность ремиссии. ПП-3 хорошо переносится и имеет бо-

лее благоприятный профиль переносимости по сравнению с другими формами палиперидона [46].

Таким образом, существенное расширение арсенала антипсихотиков за счет препаратов второго поколения не оказало значительного влияния на сложившуюся практику купирования психотических состояний при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра. Популярное в прошлом мнение о принципиальном отличии АВП от АПП не подтвердилось. Разница между антипсихотиками двух поколений прослеживается в профиле побочных эффектов и воздействии на отдельные компоненты симптомов, однако эти особенности могут оказать влияние на эффективность антипсихотической терапии только при длительном ее проведении (что было показано в исследовании EuFEST). Данные положения были учтены при составлении клинических рекомендаций по лечению шизофрении, закрепивших за

АПП и АВП статус эквивалентных средств купирования психозов.

Создание длительно действующих внутримышечных форм АВП позволило, в первую очередь, улучшить отдаленные исходы терапии за счет большей безопасности и эффективности пролонгированных форм по сравнению с пероральными антипсихотиками. Терапия длительно действующими формами ПП позволяет достичь ремиссий высокого качества за счет более полной редукции психопатологической симптоматики, улучшения показателей социального функционирования и снижения риска развития обострений. Кроме того, благодаря особой технологии, обеспечивающей длительное действие ПП, ПП-1 может использоваться на этапе купирования психоза, а ПП-3 открывает уникальные возможности для профилактической терапии, позволяя контролировать заболевание с помощью всего лишь четырех инъекций в год.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Жаркова Н.Б. Переход к терапии атипичными антипсихотическими средствами – вопрос стратегии или тактики психофармакотерапии? // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001. – № 1. – С. 12–16.
2. Калинин В.В., Рыбкин П.В. Атипичные нейролептики в психиатрии: правда и вымысел // Психиатрия и психофармакотерапия. – 1999. – № 1. – С. 15–19.
3. Калинин В.В. К проблеме ограничения новых нейролептиков от классических. Сопоставление клинического и нейрохимического подходов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001. – № 4. – С. 129–132.
4. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении (мета-анализ оригинальных исследований оланзапина, рисперидона, кветиапина, клозапина и галоперидола) // Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М.: БИНОМ, 2002. – С. 82–94.
5. Четвертных И.И., Мосолов С.Н., Калинин В.В. и др. Сравнительная эффективность и переносимость длительного применения рисперидона, кветиапина и оланзапина в сравнении с галоперидолом у больных с впервые выявленной шизофренией (открытое рандомизированное исследование) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2005. – № 4. – С. 189–192.
6. Бородин В.И., Ахалкин Р.В. Преимущества замены традиционных нейролептиков на оланзапин при терапии больных шизофренией // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2005. – № 4. – С. 270–273.
7. Мазаева Н.А. Риски и преимущества применения атипичных антипсихотиков в психиатрии (по данным зарубежных публикаций последних лет) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – № 5. – С. 3–11.
8. Снедков Е.В. Атипичные антипсихотики: поиск решения старых и новых проблем // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – № 4. – С. 45–50.
9. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia // N Engl J Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 1209–1223. – DOI: 10.1056/NEJMoa051688
10. Jauhar S., Guloksuz S., Andlauer O. et al. Choice of antipsychotic treatment by European psychiatry trainees: are decisions based on evidence? // BMC Psychiatry. – 2012. Vol. 12. – P. 27. – DOI: 10.1186/1471-244X-12-27
11. Мосолов С.Н. Спорные и малоизученные вопросы практического использования антипсихотической фармакотерапии у больных шизофренией (анализ результатов интерактивного опроса врачей) // Современная терапия психических расстройств. – 2006. – Vol. 1. – P. 41–48.
12. Manschreck T.C., Boshes R.A. The CATIE Schizophrenia Trial: Results, Impact, Controversy // Harvard Review of Psychiatry. – 2007, Sept.–Oct. – Vol. 15, No. 5. – P. 245–58. – DOI: 10.1080/10673220701679838
13. Miller D.D., Caroff S.N., Davis S.M. et al. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial // Br J Psychiatry. – 2008, Oct. – Vol. 193 (4). – P. 279–88.
14. Leucht S., Corves C., Arbter D. et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis // Lancet. – 2009, Jan 3. – Vol. 373 (9657). – P. 31–41. – DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61764-X
15. Ray W.A., Chung C.P., Murray K.T. et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death // N Engl J Med. – 2009, Jan 15. – Vol. 360 (3). – P. 225–235.
16. Kahn R.S., Fleischhacker W.W., Boter H. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial // Lancet. – 2008, Mar 29. – Vol. 371 (9618). – P. 1085–1097.
1. Zharkova N.B. Perekhod k terapii atipichnymi antipsikhoticheskimi sredstvami – vopros strategii ili taktiki psikhofarmakoterapii? // Psikhatriya i psikhofarmakoterapiya. – 2001. – № 1. – S. 12–16.
2. Kalinin V.V., Rykin P.V. Atipichnye neuroleptiki v psikhiiatrii: pravda i vymysel // Psikhatriya i psikhofarmakoterapiya. – 1999. – № 1. – S. 15–19.
3. Kalinin V.V. K probleme otgranicheniya novykh neuroleptikov ot klassicheskikh. Sopostavlenie klinicheskogo i neirokhimicheskogo podkhodov // Psikhatriya i psikhofarmakoterapiya. – 2001. – № 4. – S. 129–132.
4. Mosolov S.N., Kalinin V.V., Eremin A.V. Cravnitel'naya effektivnost' i perenosimost' novogo pokoleniya antipsikhoticheskikh sredstv pri lechenii obostrenii shizofrenii (meta-analiz original'nykh issledovaniy olanzapina, risperidona, kvetiapina, klozapina i galoperidola) // Novye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zabolevaniy. – M.: BINOM, 2002. – S. 82–94.
5. Chetvertnykh I.I., Mosolov S.N., Kalinin V.V. i dr. Sravnitel'naya effektivnost' i perenosimost' dritel'nogo primeneniya risperidona, kvetiapina i olanzapina v sravnenii s galoperidolom u bol'nykh s vperve vyvayvennoi shizofreniei (otkrytoe randomizirovannoe issledovanie) // Psikhatriya i psikhofarmakoterapiya. – 2005. – № 4. – S. 189–192.
6. Borodin V.I., Akhapkin R.V. Preimushchestva zameny traditsionnykh neuroleptikov na olanzapin pri terapii bol'nykh shizofreniei // Psikhatriya i psikhofarmakoterapiya. – 2005. – № 4. – S. 270–273.
7. Mazaeva N.A. Riski i preimushchestva primeneniya atipichnykh antipsikhotikov v psikhiiatrii (po dannym zarubezhnykh publikatsii poslednikh let) // Psikhatriya i psikhofarmakoterapiya. – 2006. – № 5. – S. 3–11.
8. Snedkov E.V. Atipichnye antipsikhotiki: poisk resheniya starykh i novykh problem // Psikhiiatriya i psikhofarmakoterapiya. – 2006. – № 4. – S. 45–50.
9. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia // N Engl J Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 1209–1223. – DOI: 10.1056/NEJMoa051688
10. Jauhar S., Guloksuz S., Andlauer O. et al. Choice of antipsychotic treatment by European psychiatry trainees: are decisions based on evidence? // BMC Psychiatry. – 2012. Vol. 12. – P. 27. – DOI: 10.1186/1471-244X-12-27
11. Mosolov S.N. Spornye i maloizuchennye voprosy prakticheskogo ispol'zovaniya antipsikhoticheskoi farmakoterapii u bol'nykh shizofreniei (analiz rezul'tatov interaktivnogo oprosa vrachei) // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2006. – Vol. 1. – P. 41–48.
12. Manschreck T.C., Boshes R.A. The CATIE Schizophrenia Trial: Results, Impact, Controversy // Harvard Review of Psychiatry. – 2007, Sept.–Oct. – Vol. 15, No. 5. – P. 245–58. – DOI: 10.1080/10673220701679838
13. Miller D.D., Caroff S.N., Davis S.M. et al. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial // Br J Psychiatry. – 2008, Oct. – Vol. 193 (4). – P. 279–88.
14. Leucht S., Corves C., Arbter D. et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis // Lancet. – 2009, Jan 3. – Vol. 373 (9657). – P. 31–41. – DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61764-X
15. Ray W.A., Chung C.P., Murray K.T. et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death // N Engl J Med. – 2009, Jan 15. – Vol. 360 (3). – P. 225–235.
16. Kahn R.S., Fleischhacker W.W., Boter H. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial // Lancet. – 2008, Mar 29. – Vol. 371 (9618). – P. 1085–1097.

17. Leucht S., Cipriani A., Spineli L. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382. – P. 951–962. – DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3
18. Huhn M., Nikolakopoulou A., Schneider-Thoma J. et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet*. – 2019. – Vol. 394. – P. 939–951.
19. World Health Organization Model List of Essential Medicines. 21st List, 2019. – Geneva: World Health Organization, 2019. – Available at: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/> (accessed May, 12, 2020).
20. Schatzberg A.F., DeBattista C. Manual of clinical psychopharmacology. – 9th ed. – Washington DC: American Psychiatric Publishing, Inc., 2019.
21. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Капилетти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям. // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. М.: Социально-политическая мысль, 2012. С. 11–61.
22. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Психофармакотерапия шизофрении // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 299–328.
23. Шизофрения: клинические рекомендации. Проект [Электронное издание] / Российское общество психиатров. М., 2019. 119 с. https://psychiatr.ru/download/4244?view=1&name=KR_Шизофрения+25-11.pdf
24. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2012. – Vol. 13. – P. 318–378.
25. Медведев В.Э. Возможность и обоснованность перевода на атипичные антипсихотики больных шизофренией // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2013. – № 5. – С. 23–28.
26. Усов Г.М., Шевелева К.П. Эволюция подходов к купирующей терапии антипсихотиками первого в жизни психоза при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра (20-летнее ретроспективное исследование) // Социальная и клиническая психиатрия. – 2020. – Т. 30, № 3. – С. 55–61.
27. McEvoy J.P., Byerly M., Hamer R.M. et al. Effectiveness of Paliperidone Palmitate vs. Haloperidol Decanoate for Maintenance Treatment of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial // *JAMA*. – 2014, May 21. – Vol. 311 (19). – P. 1978–1987. DOI: 10.1001/jama.2014.4310
28. Nielsen J., Jensen S.O.W., Friis R.B. et al. Comparative Effectiveness of Risperidone Long-Acting Injectable vs First-Generation Antipsychotic Long-Acting Injectables in Schizophrenia: Results From a Nationwide, Retrospective Inception Cohort Study // *Schizophr Bull.* – 2015, May. – Vol. 41 (3). – P. 627–636. DOI: 10.1093/schbul/sbu128
29. Stone J.M., Roux S., Taylor D. et al. First-generation versus second-generation long-acting injectable antipsychotic drugs and time to relapse // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2018, Dec. – Vol. 8 (12). – P. 333–336. – DOI: 10.1177/2045125318795130
30. Горобец Л.Н., Литвинов А.В., Поляковская Т.П. Психоэндокринологические аспекты переносимости пролонгированных форм антипсихотиков у больных с расстройствами шизофренического спектра // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2013. – № 4. – С. 22–29.
31. Петрова Н.Н., Иванов М.В., Костерин Д.Н. и др. Характеристика ремиссии у больных шизофренией на фоне лечения антипсихотическими препаратами пролонгированного действия // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2015. – № 5–6. – С. 20–25.
32. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. – 2-е изд. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
33. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток/Запад, 1996. – 288 с.
34. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Пролонгированные и сверхпролонгированные антипсихотики в поддерживающей терапии шизофрении: когда, как, кому? // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2019. – Vol. 21 (5). – P. 10–15.
35. Keith S. Advances in psychotropic formulations // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2006, Aug 30. – Vol. 30 (6). – P. 996–1008. – DOI: 10.1016/j.pnpbp.2006.03.031
36. Vermeir M., Naessens I., Remmerie B. et al. Absorption, Metabolism, and Excretion of Paliperidone, a New Monoaminergic Antagonist // *Humans Drug Metabolism and Disposition*. – 2008. – Vol. 36. – P. 769–779.
37. Schreiner A., Svensson A., Wapenaar R. et al. Long-acting injectable risperidone and oral antipsychotics in patients with schizophrenia: results from a prospective, 1-year, non-interventional study (InORS) // *World J Biol Psychiatry*. – 2014, Sep. – Vol. 15 (7). – P. 534–545.
38. Schreiner A., Adamsoo, Altamura A.C. et al. Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2015. – DOI: 10.1016/j.schres.2015.08.015
39. Schreiner A., Bergmans P., Cherubin P. A prospective flexible-dose study of Paliperidone palmitate in nonacute but symptomatic patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with oral antipsychotic agents // *Clinical Therapeutics*. – 2014. – Vol. 36, No. 10. – DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.08.014
17. Leucht S., Cipriani A., Spineli L. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382. – P. 951–962. – DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3
18. Huhn M., Nikolakopoulou A., Schneider-Thoma J. et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet*. – 2019. – Vol. 394. – P. 939–951.
19. World Health Organization Model List of Essential Medicines. 21st List, 2019. – Geneva: World Health Organization, 2019. – Available at: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/> (accessed May, 12, 2020).
20. Schatzberg A.F., DeBattista C. Manual of clinical psychopharmacology. – 9th ed. – Washington DC: American Psychiatric Publishing, Inc., 2019.
21. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Kapiletti S.G. Antipsikhotichesкая farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchnykh dannykh k klinicheskim rekomendatsiyam. // Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroivstv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike / pod red. S.N. Mosolova. M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. S. 11–61.
22. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E. Psikhofarmakoterapiya shizofrenii // Psikhatriya: natsional'noe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovskogo. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – S. 299–328.
23. Shizofreniya: klinicheskie rekomendatsii. Proekt [Elektronnoe izdanie] / Rossiiskoe obshchestvo psikhiatrov. M., 2019. 119 s. https://psychiatr.ru/download/4244?view=1&name=KR_Шизофрения+25-11.pdf
24. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2012. – Vol. 13. – P. 318–378.
25. Medvedev V.E. Vozmozhnost' i obosnovannost' perevoda na atipichnye antipsikhotiki bol'nykh shizofreniei // Psikhatriya i psikhofarmakoterapiya. – 2013. – № 5. – S. 23–28.
26. Usov G.M., Sheveleva K.P. Evolyutsiya podkhodov k kupiruyushchei terapii antipsikhotikami pervogo v zhizni psikhoza pri shizofrenii i rasstroivstvakh shizofrenicheskogo spektra (20-letnee retrospektivnoe issledovanie) // Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya. – 2020. – T. 30, № 3. – S. 55–61.
27. McEvoy J.P., Byerly M., Hamer R.M. et al. Effectiveness of Paliperidone Palmitate vs. Haloperidol Decanoate for Maintenance Treatment of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial // *JAMA*. – 2014, May 21. – Vol. 311 (19). – P. 1978–1987. DOI: 10.1001/jama.2014.4310
28. Nielsen J., Jensen S.O.W., Friis R.B. et al. Comparative Effectiveness of Risperidone Long-Acting Injectable vs First-Generation Antipsychotic Long-Acting Injectables in Schizophrenia: Results From a Nationwide, Retrospective Inception Cohort Study // *Schizophr Bull.* – 2015, May. – Vol. 41 (3). – P. 627–636. DOI: 10.1093/schbul/sbu128
29. Stone J.M., Roux S., Taylor D. et al. First-generation versus second-generation long-acting injectable antipsychotic drugs and time to relapse // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2018, Dec. – Vol. 8 (12). – P. 333–336. – DOI: 10.1177/2045125318795130
30. Gorobets L.N., Litvinov A.V., Polyakovskaya T.P. Psikhoeendokrinologicheskie aspekty perenosimosti prolongirovannykh form antipsikhotikov u bol'nykh s rasstroivstvami shizofrenicheskogo spektra // Psikhatriya i psikhofarmakoterapiya. – 2013. – № 4. – S. 22–29.
31. Petrova N.N., Ivanov M.V., Kosterin D.N. i dr. Kharakteristika remissii u bol'nykh shizofreniei na fone lecheniya antipsikhoticheskimi preparatami prolongirovannogo deistviya // Psikhatriya i psikhofarmakoterapiya. – 2015. – № 5–6. – S. 20–25.
32. Avrutskii G.Ya., Neduva A.A. Lechenie psikhicheskii bol'nykh. – 2-e izd. – M.: Meditsina, 1988. – 528 s.
33. Mosolov S.N. Osnovy psikhofarmakoterapii. – M.: Vostok/Zapad, 1996. – 288 s.
34. Bykov Yu.V., Bekker R.A. Prolongirovannye i sverkhprolongirovannye antipsikhotiki v podderzhivayushchei terapii shizofrenii: kogda, kak, komu? // Psikhatriya i psikhofarmakoterapiya. – 2019. – Vol. 21 (5). – P. 10–15.
35. Keith S. Advances in psychotropic formulations // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2006, Aug 30. – Vol. 30 (6). – P. 996–1008. – DOI: 10.1016/j.pnpbp.2006.03.031
36. Vermeir M., Naessens I., Remmerie B. et al. Absorption, Metabolism, and Excretion of Paliperidone, a New Monoaminergic Antagonist // *Humans Drug Metabolism and Disposition*. – 2008. – Vol. 36. – P. 769–779.
37. Schreiner A., Svensson A., Wapenaar R. et al. Long-acting injectable risperidone and oral antipsychotics in patients with schizophrenia: results from a prospective, 1-year, non-interventional study (InORS) // *World J Biol Psychiatry*. – 2014, Sep. – Vol. 15 (7). – P. 534–545.
38. Schreiner A., Adamsoo, Altamura A.C. et al. Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2015. – DOI: 10.1016/j.schres.2015.08.015
39. Schreiner A., Bergmans P., Cherubin P. A prospective flexible-dose study of Paliperidone palmitate in nonacute but symptomatic patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with oral antipsychotic agents // *Clinical Therapeutics*. – 2014. – Vol. 36, No. 10. – DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.08.014

40. Hargarter L., Cherubin P., Bergmans P. et al. Intramuscular long-acting paliperidone palmitate in acute patients with schizophrenia unsuccessfully treated with oral antipsychotics // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. – 2015. – Vol. 58. – P. 1–7.
41. Pandina G.J., Lindenmayer J.-P., Lull J. et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 3 Doses of Paliperidone Palmitate in Adults With Acutely Exacerbated Schizophrenia // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2010. – Vol. 30, No. 3. – P. 235–244.
42. Hargarter L., Bergmans P., Cherubin P. et al. Once-monthly paliperidone palmitate in recently diagnosed and chronic non-acute patients with schizophrenia // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2016. Vol. 17 (8). – P. 1043–1053. – DOI: 10.1080/14656566.2016.1174692
43. Attard A., Olofinjana O., Cornelius V. et al. Paliperidone palmitate long-acting injection – prospective year-long follow-up of use in clinical practice // *Acta Psychiatr Scand*. – 2014. – Vol. 130. – P. 46–51. – DOI: 10.1111/acps.12201
44. Savitz A.J., Xu H., Gopal S. et al. Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation for Patients with Schizophrenia: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Noninferiority Study // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 19, Suppl. 1. – P. 6. – DOI: 10.1093/ijnp/pyw018
45. Garcia-Portilla M.P., Llorca P.-M., Maina G. et al. Symptomatic and functional outcomes after treatment with paliperidone palmitate 3-month formulation for 52 weeks in patients with clinically stable schizophrenia // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2020. – Vol. 10. – P. 1–20. – DOI: 10.1177/2045125320926347
46. Berwaerts J., Liu Y., Gopal S. et al. Efficacy and Safety of the 3-Month Formulation of Paliperidone Palmitate vs Placebo for Relapse Prevention of Schizophrenia. A Randomized Clinical Trial // *JAMA Psychiatry*. – 2015. – Vol. 72 (8). – P. 830–839. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0241
40. Hargarter L., Cherubin P., Bergmans P. et al. Intramuscular long-acting paliperidone palmitate in acute patients with schizophrenia unsuccessfully treated with oral antipsychotics // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. – 2015. – Vol. 8. – P. 1–7.
41. Pandina G.J., Lindenmayer J.-P., Lull J. et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 3 Doses of Paliperidone Palmitate in Adults With Acutely Exacerbated Schizophrenia // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2010. – Vol. 30, No. 3. – P. 235–244.
42. Hargarter L., Bergmans P., Cherubin P. et al. Once-monthly paliperidone palmitate in recently diagnosed and chronic non-acute patients with schizophrenia // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2016. Vol. 17 (8). – P. 1043–1053. – DOI: 10.1080/14656566.2016.1174692
43. Attard A., Olofinjana O., Cornelius V. et al. Paliperidone palmitate long-acting injection – prospective year-long follow-up of use in clinical practice // *Acta Psychiatr Scand*. – 2014. – Vol. 130. – P. 46–51. – DOI: 10.1111/acps.12201
44. Savitz A.J., Xu H., Gopal S. et al. Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation for Patients with Schizophrenia: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Noninferiority Study // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 19, Suppl. 1. – P. 6. – DOI: 10.1093/ijnp/pyw018
45. Garcia-Portilla M.P., Llorca P.-M., Maina G. et al. Symptomatic and functional outcomes after treatment with paliperidone palmitate 3-month formulation for 52 weeks in patients with clinically stable schizophrenia // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2020. – Vol. 10. – P. 1–20. – DOI: 10.1177/2045125320926347
46. Berwaerts J., Liu Y., Gopal S. et al. Efficacy and Safety of the 3-Month Formulation of Paliperidone Palmitate vs Placebo for Relapse Prevention of Schizophrenia. A Randomized Clinical Trial // *JAMA Psychiatry*. – 2015. – Vol. 72 (8). – P. 830–839. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0241