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

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

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

**Позиция 2. Выбор ААП**Список ААП постоянно расширяется. К настоящемувремени в России зарегистрированы и разрешены для клинического использования такие ААП, как хорошо известный клоза-пин (лепонекс) и более новые - оланзапин(зипрекса), рис-перидон (рисполепт) и кветиапин (сероквель). В стадии клинических испытаний находятся такие ААП, как сертиндол, зипразидон и другие.  
Объединение этих лекарственных средств в единую группу антипсихотических препаратов нового поколения (или атипичных антипсихотическихсредств) произошло, можно сказать, спонтанно, "исторически" и было основано на противопоставлении их клинического действия с традиционными НЛ. Приэтом преимущественно принималась во внимание низкая способность ААП по сравнению с НЛ вызывать побочные экстрапирамидные расстройства. В то же времяААП различаются между7 собой как по химическому строению, так и по особенностям фармакологического действия. Эти различия необходимо учитывать при выборе ААП вкаждом конкретном случае.  
1.Кпозапин (лепонекс, азалептин) обладает низким аффинитетомв отношении В2-допаминовых рецепторов и действует избирательно на мезолимбические и кортикальные системы этих нейронов. При терапевтическихдозировках препарата уровень связывания D 2-рецепторов оказывается до-пороговым для развития ЭПС. Более чем 20-летний опыт применения клозапина показал, чтоего применение практически не вызывает развития ЭПС. Препарат обладает высоким сродством к 5НТ2а серотониновым рецепторам. Клоза-пин эффективен в активной иподдерживающей терапии шизофрении, при лечении резистентных к НЛ состояний, имеются указания на его способность влиять на негативную симптоматику. Клозапинимеет выраженное седативное воздействие и высокую способность понижать артериальное давление. Описываются, хотя и в единичных случаях, такие побочныедействия клозапина как агранулоцитоз (1%) и судорожные приступы (обычно при дозировках 500-600 мг). Начальные дозы клозапина составляют 12,5 мг 1-2 раза вдень, а затем наращиваются постепенно до 25-50 мг в день в зависимости от переносимости лекарства. Лечебная доза 300 мг в день обычно достигается к 2-3-йнеделе лечения.  
2. Олашапин (зипрекса) по строению химической формулы активного вещества очень близок к клозапину и кветиапи-ну, обладает высокиминдексом 5HT2a/D2, что является основным признаком "атипичности". На фоне лечения оланза-пином побочные двигательные расстройства практически неразвиваются даже на дозировках, в десятки раз превосходящих терапевтические. Более того, имеющиеся данные литературы и собственный клинический опытсвидетельствуют в пользуего способности купировать побочные двигательные расстройства и в том числе позднюю дискинезию. В небольшом проценте случаев развиваетсяслабо выраженная акатизия (связь которой с ЭПС многими исследователями в последние годы обсуждается). Акатизия часто проходит самостоятельно, купируетсядроблением суточной дозы на несколько приемов или временным снижением дозы на 5 мг, или назначением небольших доз диазепама. Назначения корректоровдвигательных расстройств не требуется на всем протяжении лечения. Оланзапин является слабым антагонистом a1-адренорецепторов по сравнению сдругими ААП. Таблетированная форма оланзапина редко вызывает гипо-тензию и почти не обладает (или в минимальной степени) седативной активностью.Вследствие этого терапию можно сразу начинать с лечебной дозы 10 мг. Увеличение дозы на 5 мг осуществляют в зависимости от клинического ответа.Антипсихотическое действие оланзапина сравнимо с таковым галоперидола. Оптимальные лечебные дозы находятся в интервале 10-20 мг. Он может применятьсякак в острой фазе болезни, так и в качестве профилактической терапии. Поддерживающая доза в 5-10 мг во многих случаях является достаточной. Изнаиболее частых побочных эффектов отмечают легкие диспептические расстройства в начале терапии, увеличение массы тела. Пролактинемии не отмечено.  
3. Рисперидон (риспердал, рисполепт) имеет иное строение молекулы (сходное с сертиндолом и зипразидоном) по сравнению с клозапином иоланзапином. Обладает высоким индексом 5HT2a/D2. Рисперидон имеет выраженное антипсихотическое действие, которое большинством исследователей оцениваетсяаналогично таковому галоперидола. Рисперидон по сравнению с остальными ААП обладает выраженной активностью в отношении а-адренергических и гис-таминовыхрецепторов, и его применение часто сопровождается развитием седации и постуральной гипотензии. Вопрос развития ЭПС на фоне приема рисперидонаявляется одним из наиболее сложных для оценки. Так, с одной стороны, фармакологический профиль препарата с относительно низкой активностьюблокировать допаминергические структуры (по сравнению с серотонинергическими) предполагает безопасность рисперидона в плане развития ЭПС. Однако, с другойстороны, и это отмечается многими авторами, в клинической практике порог доз, за которым могут развиться двигательные расстройства, минимален, т.е. повышениедозы на 1 -2 мг выше терапевтической уже может вызвать развитие ЭПС. Высказываются предположения, что индивидуальная чувствительность ктерапевтическим дозам рисперидона значительно варьируется, что требует особой осторожности и тщательности наблюдения в период наращивания доз препарата. Издругих побочных эффектов отмечается гиперпро-лактинемия, с которой связано нарушение менструального цикла, и иногда - появление выделений из молочныхжелез, увеличение массы тела, артериальная гипотензия, сексуальная дисфункция. Во избежание быстрого развития этих побочных действий и связанных с нимиосложнений рекомендуется постепенное увеличение дозировок, начиная с 2 мг в день (0,5 мг дважды в день для пожилых) с постепенным повышением доз на 2 мгежедневно в зависимости от клинического ответа и развития побочных действий. Интервал лечебных доз находится в среднем в диапазоне 2 - 8 мг.  
4. Сертиндол (сердолект) по сравнению с другими ААП обладает значительной избирательностью рецепторной блокады и сочетает в своем действииантагонистический эффект в отношении допаминергических нейронов мезолим-бической области, серотонинергических и а-адренергических нейронов, неимеет высокого сродства к гистаминовым рецепторам. В исследованиях подтверждается высокая антипсихотическая активность сертиндола при отсутствииразвития ЭПС и седации. Указывается на необходимость постепенного наращивания доз во избежание гипотензивных эффектов. Рекомендуется начальное назначениедозы 4 мг в день с последующим увеличением на 4 мг через день до 16-24 мгв день.  
5. Кветиапин (сероквелъ) обладает типичным для ААП индексом5HT2a/D2, имеет относительно низкий уровень аффинитета к холинергическим мускариновым и а-адренерги-ческим рецепторам. В исследованиях была показанавысокая эффективность кветиапина как в отношении позитивных, так и негативных расстройств при шизофрении в дозах 250-800 мг в день. Применение кветиапина несвязывается с развитием ЭПС, повышением уровня пролактина и антихо-линергическими эффектами (табл. 1).

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

**Таблица 1.**

**Основные терапевтические характеристики ААП**

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

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

**Позиция 4. Выбор режима замены**

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

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

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

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

Литература

1. Taylor D. Switching from typical to atypical antipsychotics. CNS Drags 1997 Oct; 8(4): 285- 92.  
2. Luchins DJ, Freed WJ, Wyatt RJ. The role of cholinergic suprsensitivity in the medical symptoms assosiated with withdrawal of antipsychotic drugs. Am JPsych 1980;137: 1395- 8.  
3. Wyatt RJ. Risks of withdrawing antipsychotic medication. Arch Gen Psych1995;52: 205- 8.  
4 Kirov GK, Murray RM, Seth RV.et al, Observations of switching patients withschizophrenia to risperidone treament. Acta Psych Scand 1997; 95: 439- 43.  
5. KahneG. Rebound psychoses following the discontinuation of a high potencyneuroleptic. Can J Psych 1989; 34: 227- 9.  
6 Alphs L, Lee H. Comparison of withdrawal of typical and atypicalantipsychotic drugs: a case study. J Clin Psych 1991; 52: 346- 8.  
7 Borison R. Changing antipsychotic medication. Clinical therapeutics 1996;18(4).  
8 Chouinard G., Bradwein J. et al. Withdrawal symptoms after long-term treatment with low-potency neuroleptics. J Clin Psych 1984; 45: 500- 2.  
9 Gardos G, Cole JO et al, Withdrawal syndromes associated with antipsychotic drugs. Am J Psych 1978; 135: 1321- 4.  
10 Henderson DC, Nasrallah RA et al Switchig from closapine to olansapine in treatment-refractory scizophrenia. J Clin Psych Nov 1998; 59: 585- 8.  
11 Meltzer H. Serotonin-related strategies for treatment of schizophrenia. Eur Neuropsychpharmacol 1996; 6(Suppl 4): Abstr S 09- 02, S4- 20.  
12 Kane J. The treatment of the schizophrenic patient: how far have we come in meeting the challenge. Eur Neuropsychpharmacol 1996; 6(Suppl 4): Abstr S 06-01, S4- 12.  
13 Verghese C, DeLeon J. et al, Clozapine withdrawal effects and receptor profiles of typical and atypical neuroleptics. Biol Psych 1996, Jan 15; 39(2):135- 8.   
14 Dilsaver SC, Withdrawal phenomena associated whith antidepressant and antipsychotic agents. Drug Safety 1994 Feb; 10(2): 103- 14.  
15. Gilbert PL et al. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. Arch Gen Psych 1995; 52: 173- 88.  
16. Small JG, Hirsch SR et al. Quetiapine in patients with schizophrenia. Arch Gen Psych 1997; 54: 549- 57.