

УДК 615.2(клозапин)

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НОВОЙ ФОРМЫ АТИПИЧНОГО АНТИПСИХОТИКА АЗАЛЕПТИН® РЕТАРД

Е.Д. Счастный¹, П.К. Полежаев², А.О. Юрченко², Н.А. Шмыкова³,
К.А. Леонов³, В.В. Ларченко³, Е.В. Семенюк³

¹НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук

²Областное государственное автономное учреждение здравоохранения
«Томская клиническая психиатрическая больница»

³ООО «Ифар»

Синтезирование клозапина швейцарской компанией в 1958 году рассматривалось как большой прорыв в лечении шизофрении. В 1963 году препарат был запатентован. Первые клинические исследования клозапина были проведены в конце 1960-х годов в Европе, а в 1989 году препарат был одобрен Администрацией США по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными препаратами. В Российской Федерации наиболее распространённым торговым наименованием клозапина является Азалептин.

В центре внимания при лечении больных шизофренией по-прежнему остается низкий комплаенс, который обусловлен сниженной критикой пациентов к своему состоянию, негативной симптоматикой, когнитивным дефицитом и плохой переносимостью препаратов. В систематическом обзоре, основанном на 15 статьях [15], сравнивались больные, получающие клозапин (N=314) и другие антипсихотики (N=800). Проведенный мета-анализ выявил значительное преимущество клозапина (Хеджес $g=0,220$, $P=0,026$, 95% ДИ=0,026–0,414). Кроме того, анализ чувствительности выявил существенную эффективность клозапина по сравнению с рисперидоном (Хеджес $g=0,274$, $P=0,030$, 95% ДИ=0,027–0,521).

Значительной проблемой помимо не соблюдения режима лечения также является развитие адаптации и резистентности, когда у части больных при адекватной терапии не удаётся достичь терапевтического эффекта. Терапевтически резистентная шизофрения диагностируется при отсутствии уменьшения выраженности психопатологической симптоматики и (или) иных ключевых симптомов на фоне терапии двумя антипсихотиками различных химических классов (как минимум, один из антипсихотиков должен быть второго поколения) в рекомендуемых

терапевтических дозировках на протяжении как минимум 6–8 недель каждым препаратом.

В большинстве стран клозапин является единственным зарегистрированным препаратом для лечения резистентной шизофрении. Клозапин также известен как один из самых эффективных антипсихотических препаратов [7, 11–14]. До 30% пациентов с терапевтически резистентной шизофренией получают клозапин [9]. D.M.Taylor и соавт. [16] описали предшествующие схемы назначения антипсихотических препаратов у пациентов с шизофренией, которым в конечном итоге назначали клозапин. Начало терапии клозапином было отсрочено на более длительный срок, чем клинически оправданно. Так в исследовании показано, что средняя продолжительность заболевания составила 15,1 года, пациенты в среднем перенесли 9,2 эпизодов с назначением антипсихотиков и среднее теоретическое откладывание начала лечения клозапином – 5 лет. Эта отсрочка может иметь серьезные последствия для результатов лечения, качества жизни больных шизофренией и использования ресурсов здравоохранения [10, 18].

Кокрановский обзор показал, что клозапин более эффективен по сравнению с первым поколением антипсихотических препаратов, и разница в эффективности по сравнению с другими антипсихотиками оказалась большей для пациентов с терапевтически резистентной шизофренией, чем у пациентов без терапевтической резистентности [8, 17].

При многолетней поддерживающей терапии больных шизофренией с низкой комплаентностью рекомендуются препараты, обеспечивающие стабильную концентрацию антипсихотика в крови и максимально удобный для приема режим лечения. Во

всех наиболее авторитетных руководствах по клинической психофармакологии и в инструкциях по медицинскому применению клозапина рекомендуется его двукратный суточный прием [1, 2, 5]. В этой связи своевременным явился синтез лекарственной формы клозапина длительного действия, обеспечивающей стабильную плазменную концентрацию активного вещества в течение 24 часов за счет нового фармацевтического состава [3]. Появление на российском фармацевтическом рынке препарата Азалептин® ретард в виде таблеток с пролонгированным высвобождением позволит повысить комплаентность больных шизофренией к назначенной терапии за счет однократного приема препарата, снижения нежелательных явлений в силу плавного, без пиков профиля концентрации препарата в крови и платообразного повышения фармакокинетической кривой.

Цель и задачи исследования

Целью данного исследования является оценка и сравнение фармакокинетики при многократном приеме лекарственного средства, переносимости и безопасности препарата Азалептин® ретард, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (ИП) и Азалептин®, таблетки 100 мг (ПС) у взрослых больных шизофренией. Первичной задачей исследования явилось получение данных по фармакокинетике ИП в сравнении с ПС. Дополнительные задачи исследования: получение данных по переносимости и безопасности ИП в сравнении с ПС; развитие, выраженность и связь с применением препарата любых нежелательных явлений (НЯ) в течение всего исследования, в том числе клинически значимые отклонения лабораторных показателей и данные ЭКГ; возникновение серьезных нежелательных явлений и их связь с приемом препарата.

Материалы и методы исследования

В 2018–2019 годах проведено перекрестное, рандомизированное исследование безопасности, переносимости и фармакокинетики при многократном пероральном приеме ИП и ПС у взрослых пациентов с диагнозом шизофрения по критериям по МКБ-10 (F20). Исследование препаратов выполнялось в соответствии с протоколом, этическими принципами Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации (Сеул, 2008 г.), принципами Надлежащей клинической практики (ГОСТ Р 52379–2005) и регламентировалось действующим законодательством РФ. Пациенты подписывали информированное согласие до начала их участия в исследовании в соответствии с рекомендациями этического комитета областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Томская клиническая психиатрическая больница».

Перед включением в исследование для оценки критериев включения и невключения все пациенты

прошли скрининг, длительность которого составляла 1–5 дней. Критерии включения: возраст 18–55 лет включительно; диагноз шизофрения (F20 по МКБ-10); пациенты, принимающие лекарственный препарат клозапина в дозе 100 мг 2 раза в сутки не менее 2-х недель; отрицательные тесты на ВИЧ, гепатит, RW; соматически здоров (без клинически значимых отклонений по результатам анализов, ЭКГ, осмотра); ИМТ должен был находиться в нормальных пределах ($\geq 18,5$ и $\leq 24,9$ кг/м²); способность предоставить письменное ИС до начала каких-либо процедур скрининга, а также способность, по мнению исследователя, следовать всем требованиям исследования; отрицательный тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе; отрицательный анализ мочи на прием наркотиков таких, как кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты и опиоиды; отрицательный тест на беременность; женщины детородного возраста и мужчины, согласные применять барьерные методы контрацепции.

Критериями невключения являлись детский возраст до 18 лет; отягощенный аллергологический анамнез и аллергия на препараты клозапина; лекарственная непереносимость психотропных препаратов; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; уровень лейкоцитов менее $3,0 \times 10^9$ мм³ и/или абсолютное число нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9$ /л; гранулоцитопения или миелопролиферативные заболевания в анамнезе; кардиомиопатия или миокардит в анамнезе; артериальная гипотензия (САД менее 90 мм.рт.ст., ДАД менее 60 мм.рт.ст.); случаи выраженной ортостатической гипотензии и синкопальных эпизодов в анамнезе; одновременное применение антигипертензивных препаратов, которые могут приводить к ортостатической гипотензии; сопутствующие психиатрические или неврологические заболевания, включая органические психические расстройства; тяжелая поздняя дискинезия, болезнь Паркинсона; алкогольный или другие интоксикационные психозы, коматозные состояния; аденома предстательной железы; атония кишечника; закрытоугольная глаукома; эпилепсия, резистентная к проводимой терапии, судороги в анамнезе; невозможность регулярного проведения анализа крови; хронические заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной, нейроэндокринной систем, а также заболевания ЖКТ, печени, почек, крови; хирургические вмешательства на ЖКТ (за исключением аппендэктомии); острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до начала исследования; донорская сдача крови (450 мл крови или плазмы и более) менее чем за 2 месяца до начала исследования; участие в I фазе клинического испытания других препаратов менее чем за 3 месяца до начала настоящего исследования; прием алкогольных напитков или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами; желудочно-

кишечные заболевания (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) или другая сопутствующая патология, которая может повлиять на всасывание, метаболизм или выведение клозапина; бронхиальная астма (в т.ч. в анамнезе); тяжелая сердечная недостаточность, почечная и/или печеночная недостаточность; беременность и период лактации.

Критерии исключения пациентов: несоответствие пациентов критериям включения или появление критериев невключения; прекращение исследования по решению Спонсора или регуляторных органов; желание пациента прекратить свое участие в исследовании; развитие НЯ, препятствующих дальнейшему проведению исследования; развитие СНЯ; выявление признаков миокардита или кардиомиопатии; развитие сопутствующих соматических заболеваний/симптомов (по усмотрению исследователя); необходимость назначения другого препарата; состояние пациента, при котором появляется необходимость, по мнению исследователя, корректировать дозу нейролептика как в сторону снижения, так и повышения; несоблюдение условий участия в исследовании и графика визитов; беременность.

Всего в исследование было включено 19 стационарных пациентов мужского ($n=17$; 89,47%) и женского ($n=2$; 10,53%) пола в возрасте от 18 до 55 лет с индексом массы тела (ИМТ) 18,5–24,9 кг/м². После рандомизации пациенты были разделены на две группы, которые принимали ИП и ПС. У 16 пациентов (84,21%) зарегистрирована параноидная шизофрения, у 1 (5,26%) – кататоническая шизофрения, у 1 (5,26%) – недифференцированная шизофрения и у 1 (5,26%) – остаточная шизофрения. Средний возраст пациентов составил $43,68 \pm 8,15$ лет, а ИМТ – $23,27 \pm 3,21$ кг/м². В исследовании применялся ИП в дозе 200 мг 1 раз в сутки 14 дней, затем производилась смена препарата на ПС в дозе 100 мг 2 раза в сутки после еды, перорально или в обратной последовательности. Очередность приема препаратов определялась на визите рандомизации при условии включения пациента в исследование. Продолжительность лечения пациентов ИП и ПС составила 28 дней, общая продолжительность пребывания пациентов в клинике – не более 34 дней. Клиническая фаза исследования состояла из периода скрининга, двух периодов приема препарата без периода «отмывки». Длительность скрининга составляла от 1 до 5 дней. Каждый период исследования длился 14 дней. На 12, 13 день каждого периода исследования утром за 15 минут до приема препарата производился забор крови для установления факта равновесной концентрации. На 14 день (до 09:00 15 дня) каждого периода исследования определялись фармакокинетические параметры, исходя из данных о концентрации клозапина в плазме крови пациентов после приема ПС или ИП через 2 часа после приема «стандартизированного завтрака с низким содержанием жиров». Отбор образцов крови осуществлялся до приема

препарата за 15 минут и через 1, 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 11 и 3/4, 14, 16, 18, 20, 24 часа после приема препарата. В случае приема ПС через 12 часов после первого приема выдавалась вторая таблетка препарата.

Определение клозапина в образцах плазмы крови человека проводилось методом ВЭЖХ-МС/МС на масс-спектрометре QTRAP 4500 (AB Sciex, США) в комплексе с жидкостным хроматографом 1260 Infinity (Agilent Technologies, США). Для каждого пациента по данным зависимости концентрации клозапина в плазме крови от времени рассчитывались фармакокинетические параметры, необходимые для оценки эквивалентности сравниваемых лекарственных препаратов, границы эквивалентности – 80,00–125,00%. При этом рассчитывались следующие статистические параметры: среднее арифметическое, среднее геометрическое, стандартное отклонение, медиана, коэффициент вариации, максимальное и минимальное значения [4]. Использовались методы описательной статистики для оценки исходного состояния основной и контрольной групп (для количественных показателей – n , среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения; для качественных показателей – частота и доля в процентах). Для категориальных показателей сравнение групп проводилось посредством критерия χ -квадрат Пирсона. Проверка гипотез проведена при уровне значимости 0,05. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ R-3.6.0 for Windows и Microsoft Office Excel 2010.

Результаты и обсуждение

По результатам анализа статистически значимых различий между сравниваемыми группами в таких фармакокинетических показателях как максимальная равновесная концентрация, площадь под фармакокинетической кривой, минимальная равновесная концентрация, средняя стационарная концентрация, степень флуктуации не обнаружена ($p > 0,05$). Из 19 больных один пациент был исключен из фармакокинетического анализа, так как концентрация действующего вещества ИП и ПС в плазме крови не определялась или определялась в незначительных количествах.

Отмечено, что максимальная концентрация ИП регистрируется значительно позже, чем у ПС: медианное значение T_{max} составило 5 часов и 2 часа соответственно. Также выявлено значимое увеличение периода полувыведения ИП в 2,7 раза по сравнению с ПС. Дисперсионный анализ (ANOVA) показал, что последовательность, препарат или период не были статистически значимы ($p > 0,05$). Достоверный вклад в наблюдающуюся вариабельность сравниваемых препаратов вносила разница между испытуемыми для анализируемых параметров $C_{max,ss}$, $C_{min,ss}$ и $AUC_{t,ss}$.

Таким образом, рассчитанные границы 90% доверительных интервалов для параметров $C_{\max,ss}$ и $AUC_{\tau,ss}$ составляют 80,21–122,47% и 83,20–119,61% соответственно и находятся в допустимых требованиях к эквивалентности пределах 80–125%. Статистически значимых различий в параметрах $C_{\max,ss}$, $AUC_{\tau,ss}$, $C_{\min,ss}$, C_{av} , DF не обнаружено. Отмечено значительное увеличение T_{\max} и $T_{1/2}$ у ИП по сравнению с ПС, что позволяет сделать вывод об эквивалентности исследуемого препарата препарату сравнения.

В ходе исследования было зарегистрировано 14 НЯ у 10 пациентов. 7 НЯ были зарегистрированы в период приема ИП (6 пациентов), и 7 НЯ возникли в ходе лечения, в период приема ПС (5 пациентов). По оценке исследователей, 11 НЯ по степени тяжести были слабыми, а 3 НЯ имели умеренную степень тяжести. В группе ИП 6 НЯ были слабой степени тяжести, 1 НЯ умеренной степени тяжести. В группе ПС 5 НЯ были слабой степени тяжести и 2 НЯ – умеренной степени тяжести. Причинно-следственная связь с приемом ИП для 11 НЯ оценивалась как вероятная, для 3 НЯ – возможная. Исход 6 (42,86%) НЯ – восстановление и 8 (57,14%) НЯ – не восстановление. Пациентам с невосстановившимися НЯ было назначено дальнейшее наблюдение.

За время исследования все проявившиеся НЯ можно отнести к известным НЯ для препарата клозапин. В ходе исследования ни один пациент досрочно не прекратил исследование. Летальных исходов, серьезных нежелательных явлений (СНЯ) и значимых нежелательных явлений в процессе проведения исследования у пациентов не было.

За время исследования было выявлено 13 отклонений от нормы лабораторных показателей: 7 (53,85%) в группе ИП и 6 (46,15%) в группе ПС. Всего на протяжении исследования было зарегистрировано 14 НЯ у 10 пациентов, из них 7 НЯ отмечены в группе, получавшей ИП, и 7 НЯ у пациентов, получавших ПС.

Наиболее частым НЯ, возникшим в группе, принимавшей ИП, была синусовая тахикардия – 4 случая (57,13%), а в группе ПС – 2 случая (28,57%). Повышение уровня креатинфосфокиназы наблюдалось у двух пациентов (28,57%) в период приема ПС. Также гипергликемия наблюдалась у двух пациентов (28,57%) только в группе ПС. Гипертриглицеридемия наблюдалась у одного пациента в период приема ИП. Снижение общего числа нейтрофилов за счет снижения числа сегментоядерных нейтрофилов наблюдалось у одного пациента в период приема ИП, что подтверждает результаты об отсутствии серьезных гематологических осложнений при применении клозапина в России [6].

За время исследования было зафиксировано 8 вариантов отклонений от нормы в ЭКГ (синусовая тахикардия, признаки неполной блокады ПНПГ, низкий вольтаж QRS, отклонение ЭОС влево, атри-

овентрикулярный ритм, признаки гипертрофии правого предсердия, признаки гипертрофии левого предсердия, брадикардия). Наиболее часто встречаемым нарушением была синусовая тахикардия – 23 случая, 13 (56,56%) отклонений – в группе ИП и 10 (43,48%) – в группе ПС. «Признаки неполной блокады ПНПГ» выявлены в 6 случаях в группе ИП и 5 – в группе ПС. Отклонение ЭОС влево – по 4 случая в каждой группе исследования. Всего было 28 (53,85%) нарушений в группе ИП и 24 (46,15%) в группе ПС.

Переносимость терапии пациентами и исследователями оценивалась как отличная или хорошая. Пациенты оценили терапию одинаково, что для группы приема с последовательностью ПС/ИП, что для ИП/ПС – 13 отлично и 6 хорошо за время всего исследования. Исследователи же оценили переносимость приема ПС немного хуже (у 12 пациентов отлично и у 7 – хорошо), по сравнению с приемом ИП (у 13 пациентов отлично и у 6 – хорошо). Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что ИП и ПС одинаково переносятся.

Заключение

В проведенном исследовании все 19 пациентов с диагнозом шизофрения благополучно завершили клиническую часть исследования. При определении концентрации клозапина в образцах плазмы крови 19 больных из анализа эффективности был исключен один пациент, так как концентрация клозапина при анализе была обнаружена в незначительных количествах или не обнаружена вовсе.

На основании полученных данных зависимости «концентрация – время» для 18 пациентов были рассчитаны индивидуальные фармакокинетические параметры, необходимые для оценки эквивалентности сравниваемых препаратов. Статистически значимых различий между ИП и ПС в параметрах $C_{\max,ss}$, $AUC_{\tau,ss}$, $C_{\min,ss}$, C_{av} , DF не обнаружено, что позволяет сделать вывод, что препарат Азалептин® ретард, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг эквивалентен двум таблеткам Азалептин®, таблетки, 100 мг.

Всего на протяжении исследования было зарегистрировано 14 НЯ у 10 пациентов, из них 7 НЯ отмечено в группе, получавшей ИП, и 7 НЯ у пациентов, получавших ПС. Наиболее частым НЯ, возникшим в группе, принимавшей ИП, была синусовая тахикардия – 4 случая (57,13%), а в группе ПС – 2 случая (28,57%).

Повышение уровня КФК наблюдалось у двух пациентов (28,57%) в период приема ПС. Гипергликемия отмечалась также у двух пациентов (28,57%) только в группе ПС. Гипертриглицеридемия наблюдалась у одного пациента в период приема ИП. Снижение общего числа нейтрофилов за счет снижения числа сегментоядерных нейтрофилов отмечалось у одного пациента в период приема ИП.

Согласно оценке исследователей 11 НЯ по степени тяжести были слабыми, а 3 НЯ имели умеренную степень тяжести. В группе пациентов, получавших ИП, 6 НЯ исследователи оценили как слабые, а 1 НЯ – как умеренное; в группе пациентов, получавших ПС, 5 НЯ были слабой степени тяжести и 2 НЯ – умеренной. Причинно-следственная связь с приемом ИП для 11 НЯ оценивается как вероятная, для 3 НЯ – как возможная.

Оценка переносимости терапии пациентами и исследователями оценивалась как отличная или хорошая. Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что ИП и препарат сравнения одинаково хорошо переносятся.

В целом следует отметить, что, исходя из данного клинического исследования, новая пролонгированная форма атипичного антипсихотика Азалептин® ретард 200 мг является препаратом с доказанной фармацевтической эквивалентностью, клинической безопасностью и переносимостью, что позволит использовать его в терапии не только острого эпизода шизофрении, но и при противорецидивной терапии, позволяя повысить комплаентность у пациентов с шизофренией.

Заявление авторов о конфликте интересов: публикация данной статьи была поддержана фармацевтической компанией АО «Органика» (Новокузнецк, Россия) – производителя отечественного генерика клозапина «Азалептин®».

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурдаков А.Н., Макаров И.В., Фесенко Ю.А., Бурдакова Е.В. Психотерапия в детской психиатрии. Руководство для врачей. Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2020. 304 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Новая волна. 2012. С. 70.
3. Патент 2414903 «Фармацевтический состав с пролонгированным высвобождением на основе клозапина перорального введения». <http://www.findpatent.ru/patent/241/2414903.html>
4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть вторая / Под ред. А.Н.Миронова. М.: Гриф и К, 2013. 536 с.
5. Шацберг А.Ф., Коул Дж.О., ДеБаттиста Ч. Руководство по клинической психофармакологии. 3-е издание. М.: МЕДпресс-информ, 2019. 656 с.
6. Шмуклер А.Б. Современные подходы к применению лепенекса // Социальная и клиническая психиатрия. 1998. Т. 8. № 3. С. 131–136.
7. Cheine M.V., Wahlbeck K., Rimon M. Pharmacological treatment of schizophrenia resistant to first-line treatment: a critical systematic review and meta-analysis // Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 1999. Vol. 3. N. 3. P. 159–169.
8. Essali A., Al-Haj Haasan N., Li C., Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia // Coch. Database Syst. Rev. 2009. N 1. P. 59.
9. Farooq S., Taylor M. Clozapine: dangerous orphan or neglected friend? // Br. J. Psychiatry 2011. Vol. 198. N 4. P. 247–249.
10. Green A.I., Schildkraut J.J. Should clozapine be a first-line treatment for schizophrenia? The rationale for a double-blind clinical trial in first-episode patients // Harv. Rev. Psychiatry 1995. Vol. 3. N 1. P. 1–9.
11. Hasan A., Falkai P., Wobrock T., Lieberman J., Glenthøj B., Gattaz W.F., Thibaut F., Möller H.J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. 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 // World J. Biol. Psychiatry. 2012. Vol. 13. N 5. P. 318–378.
12. Howes O.D., McCutcheon R.A., De Bartolomeis A. et al. Treatment-resistant schizophrenia: treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) Working group consensus guidelines on diagnosis and terminology // Am. J. Psychiatry. 2017. Vol. 174. N 3. P. 216–229.
13. Lieberman J.A., Phillips M., Gu H., Stroup S., Zhang P., Kong L., Ji Z., Koch G., Hamer R.M. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine // Neuropsychopharmacology 2003. Vol. 28. N 5. P. 995–1003.
14. Meltzer H.Y. Update on typical and atypical antipsychotic drugs // Annu. Rev. Med. 2013. Vol. 64. P. 393–406.
15. Okhuijsen-Pfeifer C., Huijsman E.A.H., Hasan A., Sommer I.E.C., Leucht S., Kahn R.S., Luyckx J.J. Clozapine as a first- or second-line treatment in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // Acta Psychiatr. Scand. 2018. Vol. 138. P. 281–288.
16. Taylor D.M., Young C., Paton C. Prior antipsychotic prescribing in patients currently receiving clozapine: a case note review // J. Clin. Psychiatry. 2003. Vol. 64. N 1. P. 30–34.
17. Wahlbeck K., Cheine M., Essali M.A. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia // Cochrane Database Syst. Rev. 2000. N 2. P. 146–158.
18. Wyatt R.J. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia // Schizophr. Bull. 1991. Vol. 17. N 2. P. 325–351.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НОВОЙ ФОРМЫ АТИПИЧНОГО АНТИПСИХОТИКА АЗАЛЕПТИН® РЕТАРД

Е.Д. Счастный, П.К. Полежаев, А.О. Юрченко, Н.А. Шмыкова,
К.А. Леонов, В.В. Ларченко, Е.В. Семенюк

Осуществлено перекрестное, рандомизированное исследование безопасности, переносимости и фармакокинетики при многократном пероральном приеме препаратов Азалептин® ретард, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг и Азалептин®, таблетки, 100 мг у взрослых пациентов с диагнозом шизофрении (F20 по МКБ-10). Результаты проведенного исследования убедительно демонстрируют фармацевтическую эквивалентность, клиническую безопасность и хорошую переносимость новой пролонгированной лекарственной формы клозапина в сравнении с лекарственной формой препарата с немедленным высвобождением действующего вещества.

Ключевые слова: клиническое исследование, клозапин, Азалептин® ретард, шизофрения, лечение.

RESULTS OF A CLINICAL STUDY OF A NEW FORM OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC AZALEPTIN® RETARD

E.D. Schastnyy, P.K. Polezhaev, A.O. Yurchenko, N.A. Shmykova, K.A. Leonov,
V.V. Larchenko, E.V. Semenyuk

A crossover, randomized study of safety, tolerability and pharmacokinetics with repeated oral administration of Azaleptin® retard, film-coated tablets, 200 mg and Azaleptin®, tablets, 100 mg in adult patients diagnosed with schizophrenia was carried out (F20 according to ICD-10). The results of the study convincingly demonstrated pharmaceutical equivalence, clinical

safety and good tolerance of the new prolonged dosage form of clozapine in comparison with the dosage form of the drug with immediate release of the active substance.

Key words: clinical study, clozapine, Azaleptin® retard, schizophrenia, treatment.

Счастный Евгений Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением аффективных состояний НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; email: evgeny.schastnyy@gmail.com

Полезаев Павел Константинович – врач-психиатр, заведующий отделением областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Томская клиническая психиатрическая больница»; email: Pavelpolezhaev1982@gmail.com

Юрченко Алёна Олеговна – врач-психиатр, заведующий отделением областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Томская клиническая психиатрическая больница»; email: solaris@sibmail.com

Шмыкова Наталья Анатольевна – доктор сельскохозяйственных наук, профессор, начальник отдела фармацевтических разработок Контрактно-исследовательской организации ООО «Ифар»; email: biotech@iphar.ru

Леонов Клим Андреевич – кандидат химических наук, руководитель группы хромато-масс-спектрометрии лаборатории аналитической химии отдела фармацевтических разработок Контрактно-исследовательской организации ООО «Ифар»; email: analyt_dep8@iphar.ru

Ларченко Валентин Владимирович – кандидат медицинских наук, начальник медицинского отдела, заместитель генерального директора по клиническим исследованиям, директор Контрактно-исследовательской организации ООО «Ифар»; e-mail: clin_dep@iphar.ru

Семенюк Екатерина Владимировна – специалист по биостатистике группы фармакокинетических исследований медицинского отдела Контрактно-исследовательской организации ООО «Ифар»; email: clin_dep4@iphar.ru