

АРИПИПРАЗОЛ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

А. Б. Шмуклер

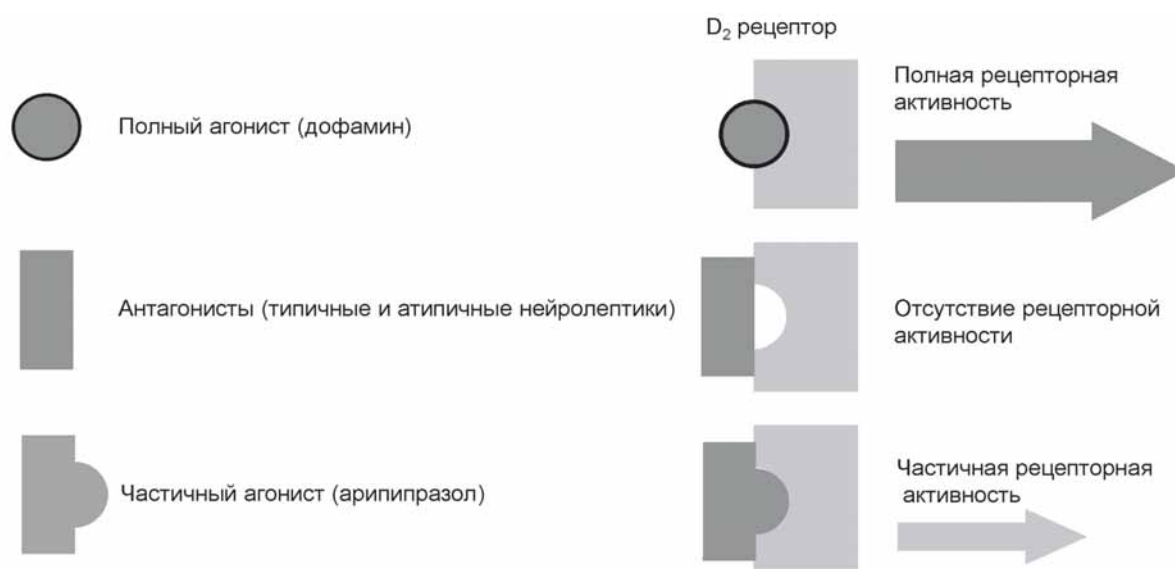
*Отделение внебольничной психиатрии
и организации психиатрической помощи Московского НИИ психиатрии*

Начиная с 50-х годов XX века, происходит непрерывный поиск новых психотропных средств, отличающихся высокой эффективностью в отношении купирования психотической симптоматики. С течением времени, при оценке новых антипсихотиков все большее внимание стало уделяться возможности влияния на негативные расстройства при минимизации побочных эффектов терапии. В дальнейшем первостепенное значение приобрела терапевтическая динамика социального функционирования и качества жизни больных, а в последние годы – нейрокогнитивных показателей (6, 11).

Таким образом, требования к свойствам психотропных препаратов постоянно увеличиваются, что стимулирует создание новых средств. Учитывая, что их характеристики в значительной степени связаны с особенностями влияния на нейротрансмиттерные системы в различных областях

мозга, поиск ведется, в частности, в этом направлении.

Одним из подходов является разработка препаратов, являющихся парциальными (частичными) агонистами дофаминовых рецепторов (стабилизаторами дофаминовой системы), что позволяет им, в зависимости от существующего уровня естественного (эндогенного) нейротрансмиттера дофамина, действовать либо как функциональные агонисты, либо как функциональные антагонисты (13, 19, 20). При избытке дофамина (естественного полного агониста) они действуют как функциональные антагонисты, связываясь с дофаминовыми рецепторами и, являясь менее активными, уменьшают дофаминовое воздействие. При недостатке дофамина они работают как функциональные агонисты, связываясь с соответствующими рецепторами, оказывают на них стимулирующее действие (рис. 1).



Tamminga. *J Neural Transm* 2002;109:411–420

Рис. 1. Механизм действия частичных агонистов (адаптировано из С.А.Тамминга) (21)

Таким образом, парциальные агонисты D_2 -рецепторов обладают рядом важных свойств. Они являются функциональными антагонистами в мезолимбической системе, где чрезмерная дофаминовая активность способствует развитию продуктивной (галлюцинаторно-бредовой) симптоматики (рис. 2). В то же время, при уменьшении трансмиссии дофамина в мезокортикальной проводящей системе, что считается одной из причин развития негативной симптоматики и нейрокогнитивного дефицита, эти средства оказываются агонистами. Кроме того, подобный механизм позволяет избежать нежелательных рецепторных влияний в нигростриарной и тубероинфундибулярной областях и, таким образом, развития экстрапирамидных расстройств и возникновения гиперпролактинемии.

Новый антипсихотик арипипразол относится именно к этому классу лекарственных средств (1, 6–8, 13, 15). Это первый препарат для лечения шизофрении, который не является полным антагонистом D_2 -рецепторов в отличие от традиционных нейролептиков и атипичных антипсихотиков первого поколения, обладающих блокирующим действием на D_2 -рецепторы, хотя и отличающихся разной степенью сродства к ним. Арипипразол обладает свойствами парциального агониста D_2 и серотониновых $5-HT_{1A}$ -рецепторов и антагониста серотониновых $5-HT_{2A}$ -рецепторов.

Согласно данным фармакокинетических исследований (7, 15), максимальная концентрация арипипразола в крови достигается через 3–5 часов после приема. Абсолютная биодоступность – 87%; средний период полувыведения – 75 часов, что позволяет назначать препарат один раз в день. Рекомендуемый интервал доз составляет 10–30 мг/сут и не зависит от приема пищи и времени суток (стартовая доза – 10–15 мг/сут). Препарат метаболизируется в печени системой цитохромов P450 (CYP)3A4 и 2D6, в связи с чем требуется коррекция дозы при комбинации с рядом психотропных средств: в частности, пароксетин и флуоксетин могут увеличи-

вать его концентрацию в плазме и снижать элиминацию, а карбамазепин, наоборот, уменьшать концентрацию в крови и увеличивать клиренс. Значимых изменений фармакокинетических показателей при поражении печени и почек не выявлено.

Клиническая эффективность препарата как при купирующей, так и при длительной поддерживающей терапии продемонстрирована в ряде работ. В частности, J.M.Kane и соавт. (9) обобщили результаты 4-недельных клинических испытаний (III фаза, двойное слепое исследование) арипипразола (15 или 30 мг/сут) в сравнении с галоперидолом (10 мг/сут) и плацебо. В исследовании участвовали 414 пациентов с острой симптоматикой в рамках шизофрении или шизоаффективного расстройства (DSM-IV). Оба активных компонента обнаруживали статистически значимое улучшение по сравнению с плацебо по шкале PANSS (общая оценка, продуктивная симптоматика), BPRS, шкале общего клинического впечатления (субшкалы «тяжесть расстройств», «улучшение состояния»), выявляемое уже на второй неделе терапии. При лечении арипипразолом негативная симптоматика также обнаруживала отчетливую положительную динамику, достигающую статистической значимости по сравнению с плацебо при назначении препарата в дозе 15 мг/сут и остающуюся на уровне тенденции при использовании 30 мг/сут.

В 4-недельном двойном слепом исследовании (III фаза) при сопоставлении арипипразола в дозе 20 или 30 мг/сут с рисперидоном (6 мг/сут) и плацебо у пациентов (404 чел.), госпитализированных в связи с острой психотической симптоматикой при шизофрении или шизоаффективном расстройстве, были получены сходные результаты (18). Значимые отличия от плацебо в отношении общего значения PANSS и выраженности продуктивной симптоматики определялись в группах арипипразола и рисперидона уже на первой неделе терапии. При использовании арипипразола (в обеих дозах) статистически значимо по сравнению с плацебо уменьшалась

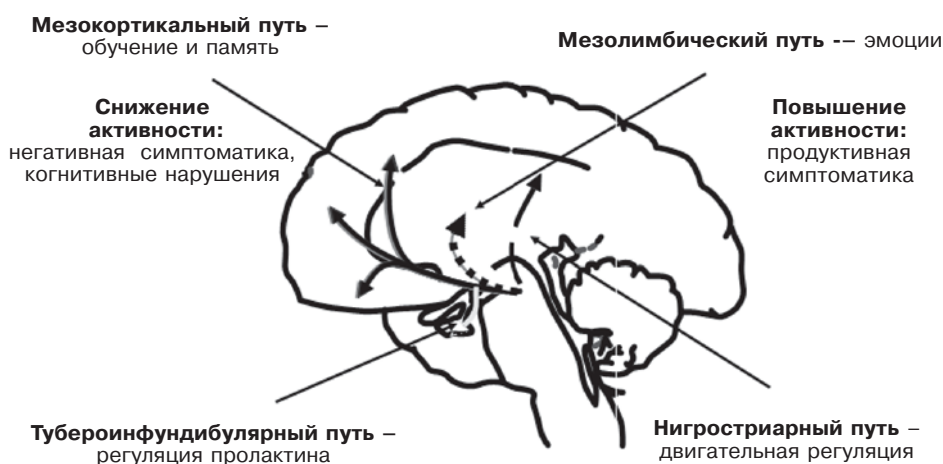


Рис. 2. Дофаминовые пути в головном мозге (адаптировано из J.A.Lieberman) (13)

выраженность негативных расстройств, так же как и при применении рисперидона, однако положительная динамика при назначении арипипразола несколько опережала изменения, регистрируемые при лечении рисперидоном (статистически значимые различия выявлялись соответственно после первой и второй недель терапии). Количество респондеров для группы плацебо составило 23%, что было существенно ниже ($p < 0,05$) по сравнению с обеими дозами арипипразола (20 мг/сут – 36%; 30 мг/сут – 41%) и рисперидоном (40%).

В целом, обобщенные данные по краткосрочному назначению арипипразола показывают, что препарат является эффективным как в отношении позитивной, так и негативной симптоматики во всех используемых дозах за исключением сверхнизкой – 2 мг/сут (5, 12, 16).

Однако купирующая терапия является лишь первым этапом лечения. Следующим шагом является осуществление длительной поддерживающей и противорецидивной терапии. Возможности арипипразола в этом отношении показаны в целой серии исследований.

Интересными представляются данные D.E. Casey и соавт. (2), касающиеся перехода с предшествующего поддерживающего лечения на терапию арипипразолом у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством со стабильным психическим статусом, подразумевающим в том числе отсутствие госпитализаций в период не менее 2 месяцев. Арипипразол назначался в дозе 30 мг/сут: для больных первой группы эта доза назначалась сразу при параллельной одномоментной отмене предшествующей терапии; больные второй группы также получали 30 мг/сут уже в 1 день терапии, но при постепенном (в течение 2 недель) снижении дозировок ранее принимаемого препарата; в третьей группе происходило постепенное (в течение 2 недель) увеличение дозы арипипразола при параллельной постепенной отмене лечения, которое пациент получал ранее. Следует отметить, что последний, более осторожный подход считается наиболее адекватным для большинства больных, главным образом, в случаях, когда нет настоятельной необходимости в быстрой смене препарата (4, 6), что в определенной степени и отразилось на полученных результатах.

Количество выбывших из исследования пациентов (всего в нем участвовало 311 чел.) на протяжении 8 недель терапии было значимо ниже в группе 3 по сравнению с первыми двумя ($p < 0,05$). При этом уровень отсева вследствие ухудшения психического состояния был довольно низким, особенно в третьей группе (2,8%), при отсутствии статистически значимых межгрупповых различий по этому показателю. Это указывает на безопасность данной стратегии («стабильность» обследованных больных следует признать относительной, поскольку критериями включения в исследование было отсутствие обострения симптоматики на протяжении всего 2 месяцев). Более того, при переходе на арипипразол

обнаруживалась тенденция к положительной динамике по сравнению с исходным уровнем в отношении редукции как продуктивной, так и негативной симптоматики.

Более длительный период наблюдения подтвердил эти выводы (10, 17). В исследовании T.A. Pigott и соавт. (17) больные шизофренией, не обнаруживавшие какой-либо динамики сохраняющейся продуктивной симптоматики в течение последних 3 месяцев и получавшие непрерывную терапию на протяжении периода не менее 2 лет (средний балл общей оценки по PANSS составлял 81,8), были переведены на лечение арипипразолом в дозе 15 мг/сут (26-недельное мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование). Пациенты, получавшие плацебо, давали ухудшение симптоматики раньше по сравнению с больными на активном лечении ($p < 0,001$): относительный риск обострения у пациентов, получавших арипипразол, составил 0,50 (95% доверительный интервал = 0,35–0,71), то есть в каждый данный момент времени его вероятность была в среднем в 2 раза ниже по сравнению с группой плацебо.

Только 33,8% больных на активном лечении обнаруживали ухудшение состояния (включая минимальное) в течение 6 месяцев терапии по сравнению с 57% пациентов, получавшими плацебо ($p < 0,001$). Выбыли из исследования в связи недостаточной эффективностью лечения, ухудшением или побочными эффектами терапии 41,2% пациентов на арипипразоле и 61,9% больных из контрольной группы ($p < 0,001$).

Таким образом, очевидно, что арипипразол обладает отчетливой противорецидивной активностью. Более того, при его применении отмечались не только статистически значимые отличия по конечным результатам лечения по сравнению с плацебо, но и некоторая положительная динамика при сопоставлении с начальным уровнем расстройств (общий балл PANSS снизился на 2,6%), особенно в отношении негативной симптоматики (улучшение показателей на 6,1%). Учитывая определенное количество лиц с ухудшением состояния к концу 26-недельного курса, в отношении респондеров эти показатели, по-видимому, выше.

Эффективность купирующей, а затем поддерживающей и противорецидивной терапии (52 нед.) арипипразолом по сравнению с лечением галоперидолом продемонстрирована в работе S. Kasper и соавт. (10). В исследование были включены 1 294 больных шизофренией с обострением симптоматики (> 60 баллов по PANSS и оценка «4» или более по любым двум из четырех «психотических» пунктов шкалы). Среднесуточная доза на этапе купирующей терапии для арипипразола составляла 29,01 мг, для галоперидола – 8,90 мг. Количество пациентов, завершивших 52-недельный курс, в группе арипипразола было значимо больше (43% и 30% соответственно; $p < 0,001$), однако различия в

основном не были обусловлены эффективностью терапии и определялись преимущественно ее переносимостью, что будет обсуждаться ниже.

В обеих группах отмечалось близкое улучшение показателей по сравнению с исходным уровнем по PANSS (общий балл, продуктивная симптоматика) и шкале общего клинического впечатления. Редукция негативной симптоматики была больше выражена в группе больных, получавших арипипразол ($p < 0,05$).

Если использовать в качестве критерия улучшения состояния снижение общего балла по PANSS на 20 значений и более, уровень реагирования на лечение в группе арипипразола составил 72%, в контрольной группе – 69% ($p = 0,362$). Однако, при использовании более строгого критерия улучшения – уменьшение тяжести расстройств на 30 единиц и больше на протяжении не менее 28 дней, различия достигали статистической значимости (52% и 44% соответственно; $p < 0,003$). Преимущество арипипразола в этом случае выявлялось и на различных этапах лечения: при оценке на 8, 26 и 52 неделях терапии значимо большее относительное количество пациентов имели признаки стойкого улучшения ($p < 0,05$).

Таким образом, имеющиеся данные демонстрируют безусловную эффективность арипипразола в отношении как продуктивной, так и негативной симптоматики. Первые результаты оценки влияния препарата на нейрокогнитивный дефицит – третью ключевую группу симптомов при шизофрении, также подтверждают результативность лечения (3). Сопоставление арипипразола с оланзапином у больных со стабильным статусом в рамках шизофрении и шизоаффективного расстройства выявило сходный уровень улучшения нейрокогнитивных показателей на 8 и 26 неделях терапии, однако различия с исходным уровнем не достигали статистической значимости (возможно, в этих случаях требуется более длительный период наблюдения). В то же время, в группе арипипразола по сравнению с оланзапином было существенно более выражено улучшение по одному из параметров оценки нейрокогнитивных функций – долгосрочной вербальной памяти. Следует отметить (14) отсутствие дневной сонливости в подавляющем большинстве случаев (арипипразол – 89%, плацебо – 92%), что, безусловно, сказывается на познавательной активности и функционировании больных.

Одним из наиболее значимых аспектов психотропной терапии является ее безопасность и переносимость, особенно при длительном назначении. Анализ, проведенный на основе 5 краткосрочных плацебо контролируемых исследований арипипразола (всего лечение препаратом получали 926 чел.), не выявил каких-либо различий в уровне экстрапирамидной симптоматики между группами пациентов, получавших арипипразол и плацебо (14) при статистически значимом отличии от группы галоперидола. Результаты длительного назначения ари-

пипразола также продемонстрировали его существенные преимущества: уровень экстрапирамидных нарушений по сравнению с исходным либо уменьшился, либо не изменился, в то время как при назначении галоперидола экстрапирамидная симптоматика усиливалась (10, 17).

Это отразилось собственно на возможности длительного лечения пациентов: в течение года выбыли из исследования вследствие нежелательных эффектов терапии только 8% больных, получавших арипипразол, по сравнению с 19% лечившихся галоперидолом ($p < 0,001$) при более раннем выбывании последних (10). Следует отметить, что большинство побочных эффектов в группе арипипразола были нерезко выражены и зачастую, наблюдаясь на начальных этапах терапии, редуцировались в последующем. Экстрапирамидная симптоматика, как и следовало ожидать, значительно чаще отмечалась при лечении галоперидолом (58% и 27% соответственно; $p < 0,001$), причем различия сохранялись на всем протяжении курса (8, 26 и 52 нед.). Это потребовало назначения корректоров в 57% и 23% случаев соответственно.

Однако наибольший интерес представляет оценка других нежелательных явлений терапии, поскольку с появлением атипичных антипсихотиков именно метаболические и эндокринные нарушения являются важнейшей проблемой, особенно при длительном лечении. J.M.Kane и соавт. (9) при купирующей терапии не выявили различий с плацебо в отношении прибавки веса (максимально – 0,9 кг). Аналогичные данные были получены в работе D.E.Casey и соавт. (2): прибавка веса при различных терапевтических стратегиях назначения арипипразола не превышала 1,7 кг в течение 8 недель, а число больных, увеличение веса у которых было расценено как значительное ($\geq 7\%$ от исходного), составило не более 5%. В течение 26-недельного исследования средние показатели массы тела у больных даже снизились – на 1,26 кг (17). Наблюдение в течение 1 года продемонстрировало лишь незначительную прибавку веса (рис. 3), причем она отмечалась преимущественно у лиц с его дефицитом (индекс массы тела (ИМТ) < 23 кг/м²), а у пациентов с высокими значениями (ИМТ > 27 кг/м²) – наблюдалось снижение (10).

Изменение уровня глюкозы натощак у пациентов, получавших арипипразол в течение 26 недель, не выявило значимых различий по сравнению с исходным и было менее выражено, чем в группе плацебо (17). Близкие результаты были получены в обеих группах в отношении влияния на липидный обмен, изменения показателей которого были минимальны.

Чрезвычайно важные в практическом отношении данные касаются динамики уровня пролактина. С его увеличением в процессе нейролептической терапии связывают ряд серьезных осложнений, таких как сексуальные дисфункции, нарушения менструального цикла, остеопороз. При краткосрочном

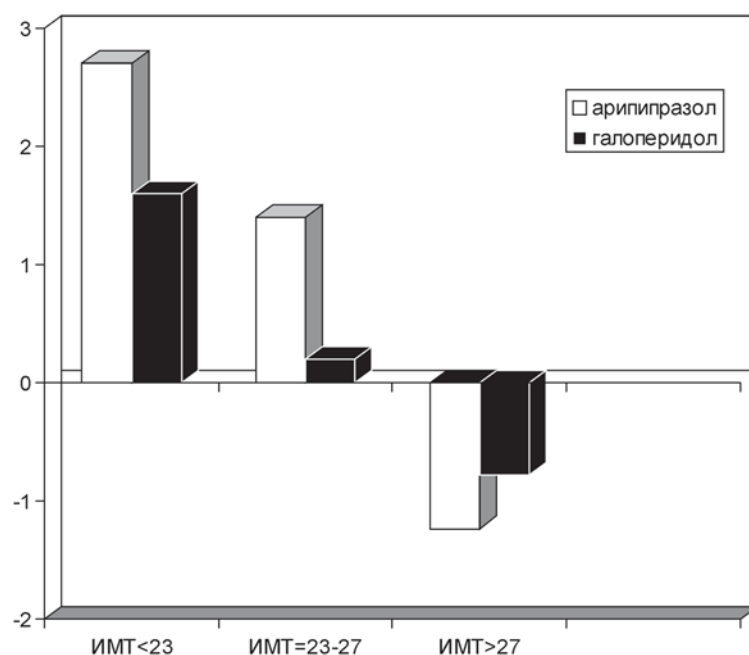


Рис. 3. Динамика веса пациентов (кг) в зависимости от индекса массы тела (адаптировано из S.Kasper и соавт.) (10)

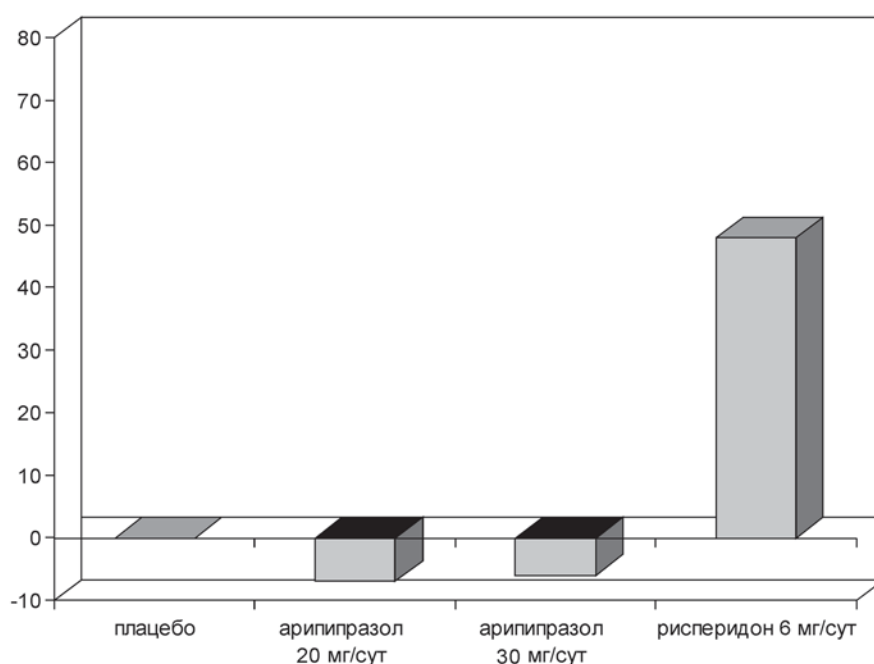


Рис. 4. Динамика уровня пролактина (нг/мл): различия статистически значимы ($p < 0,001$) между группами рисперидона и плацебо (адаптировано из S.G.Potkin и соавт.) (18)

применении арипипразола (2, 9, 18) уровень пролактина не только не увеличивался, но даже снижался (рис. 4). Конечные показатели не обнаруживали сколько-нибудь существенных различий между группами пациентов, получавших арипипразол и плацебо, что контрастировало с результатами больных, получавших галоперидол и рисперидон ($p < 0,001$). Так, в группе рисперидона (18), как правило (в 90,5% случаев), уровень пролактина превышал нормальные значения (более 23 нг/мл), в то

время как для пациентов, получавших плацебо или арипипразол (20 мг/сут и 30 мг/сут), такие случаи были скорее исключением (10,3%; 4,1%; 3,3% соответственно; $p < 0,001$).

Аналогичные результаты были получены в длительных исследованиях. Так, в работе Т.А.Pigott и соавт. (17) исходный уровень пролактина при включении больных в исследование был повышен как в группе арипипразола, так и плацебо (вероятно, в связи с предшествующей нейролептической тера-

пией), однако вернулся к нормальным цифрам уже к 6 неделе лечения, сохраняясь на протяжении всего 26-недельного курса. При проведении 52-недельной поддерживающей терапии арипипразолом в сравнении с галоперидолом (10) средние значения пролактина снизились в основной группе, в то время как в контрольной, наоборот, возросли. При этом только у 3,4% больных, получавших арипипразол, уровень пролактина превышал нормальный, хотя в группе галоперидола таких пациентов было большинство – 61%.

Из других возможных побочных эффектов нейролептической терапии следует обратить внимание на ЭКГ-изменения, из которых наиболее часто встречающимся является ухудшение внутрисердечной проводимости (удлинение интервала QT). В случаях назначения арипипразола как в целях купирующей, так и длительной поддерживающей терапии значимых изменений этого показателя отмечено не было. Кроме того, при применении арипипразола по сравнению с плацебо не было выявлено каких-либо различий в отношении частоты развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатической гипотензии, ортостатического головокружения, синкопальных состояний (7). Указывалось также на меньшую по сравнению с оланзапином ($p=0,005$) выраженность факторов риска развития коронарных заболеваний.

В настоящее время арипипразол зарегистрирован в России для лечения шизофрении под торговым названием абилифай. Появление в арсенале психиатров антипсихотического препарата с новым механизмом действия существенно расширяет терапевтические возможности при оказании психиатрической помощи. Обладая высокой, сопоставимой с другими нейролептиками эффективностью (как на этапе купирующей, так и при поддерживающей терапии), арипипразол имеет очевидные преимущества по профилю безопасности и переносимости. Такие особенности как минимальный уровень седации и неврологических побочных эффектов, а также, судя по данным исследований, практически полное отсутствие метаболических и эндокринных нарушений выгодно отличают арипипразол от других атипичных антипсихотиков. Таким образом, эффективность в отношении продуктивной и негативной симптоматики, отчетливое противорецидивное действие, благоприятный профиль безопасности и переносимости арипипразола способствуют улучшению комплаентности пациентов и позволяют рекомендовать его в качестве эффективного средства для длительного поддерживающего лечения. Дальнейшие исследования, по-видимому, должны быть направлены на уточнение спектра психотропной активности препарата, особенностей его влияния на нейрокогнитивный дефицит и возможностей улучшения социального функционирования и качества жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burris K.D., Molski T.F., Xu C. et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at dopamine D2 receptors // *J. Pharmacol. Exper. Ther.* – 2002. – Vol. 302, N 1. – P. 381–389.
2. Casey D.E., Carson W.H., Saha A.R. et al. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study // *Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 166. – P. 391–399.
3. Cornblatt B., Kern R.S., Carson W.H. et al. Neurocognitive effects of aripiprazole versus olanzapine in stable psychosis [abstracts] // *Int. J. Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. S185.
4. Correll C.U. Real-life switching strategies with second-generation antipsychotics // *J. Clin. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 67, N 1. – P. 160–161.
5. Daniel D.G., Saha A.R., Ingenito G. et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic: overview of a phase II study result [abstract] // *Int. J. Psychopharmacol.* – 2000. – Vol. 3, Suppl. 1. – P. S157.
6. Edinger M., Baumgartner S., Eltanaihi-Furmuller N. et al. Switching between second-generation antipsychotics: why and how // *CNS Drugs.* – 2005. – Vol. 19, N 1. – P. 27–42.
7. Harrison T.S., Perry C.M. Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder // *Drugs.* – 2004. – Vol. 64, N 15. – P. 1715–1736.
8. Hirose T., Uwahodo Y., Yamada S. et al. Mechanism of action of aripiprazole predicts clinical efficacy and a favourable side-effect profile // *J. Psychopharmacol.* – 2004. – Vol. 8, N 3. – P. 375–383.
9. Kane J.M., Carson W.H., Saha A.R. et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63, N 9. – P. 763–771.
10. Kasper S., Lerman M.N., McQuade R.D. et al. Efficacy and safety of aripiprazole versus haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia // *Int. J. Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 6. – P. 325–337.
11. Lambert T.J.R., Castle D.J. Pharmacological approach to the management of schizophrenia // *Med. J. Aus.* – 2003. – Vol. 178, Suppl. – P. S57–S61.
12. Lieberman J., Carson W.H., Saha A.R. et al. Meta-analysis of the efficacy of aripiprazole in schizophrenia [abstract] // *Int. J. Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. S186.
13. Lieberman J.A. Dopamine partial agonists. A new class antipsychotic // *CNS Drugs.* – 2004. – Vol. 18, N 4. – P. 251–267.
14. Marder S.R., McQuade R.D., Stock E. et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term placebo-controlled trials // *Schizophr. Res.* – 2003. – Vol. 61. – P. 123–136.
15. McGavin J.K., Goa K.L. Aripiprazole // *CNS Drugs.* – 2002. – Vol. 16, N 11. – P. 779–786.
16. Petrie J.L., Saha A.R., McEvoy J.P. Aripiprazole, a new novel atypical antipsychotic: phase II clinical trial result [abstract] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 1997. – Vol. 7, Suppl. 2. – P. S227.
17. Pigott T.A., Carson W.H., Saha A.R. et al. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64, N 9. – P. 1048–1056.
18. Potkin S.G., Saha A.R., Kujawa M.J. et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 60, Jul. – P. 391–399.
19. Stahl S.M. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 1. «Goldilocks» actions at dopamine receptors // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62, N 11. – P. 841–842.
20. Stahl S.M. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 2. Illustrating their mechanism of action // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62, N 12. – P. 923–924.
21. Tamminga C.A. Partial dopamine agonists in the treatment of psychosis // *J. Neural. Transm.* – 2002. – Vol. 109. – P. 411.