

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АРИПИПРАЗОЛА (АБИЛИФАЯ) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

М. В. Иванов, М. Ю. Шипилин, Ф. Р. Банщиков

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

В последнее десятилетие появились новые антипсихотические препараты, разработанные благодаря фундаментальным исследованиям в области изучения нейрохимических механизмов, лежащих в основе развития основных психопатологических расстройств при шизофрении. Вместе с тем, эффективное купирование обострений, проявляющихся, прежде всего, наличием позитивной симптоматики, и вызывающее минимум побочных эффектов, остается по-прежнему одной из актуальных задач в практической психиатрии.

Появившийся недавно на фармацевтическом рынке атипичный антипсихотик арипипразол (торговое название абилифай) зарегистрирован для лечения шизофрении и биполярного расстройства I типа. Результаты ранее проведенных исследований, а также опыт применения арипипразола в лечении шизофрении, свидетельствуют как о высокой эффективности препарата в отношении позитивной и негативной симптоматики при шизофрении, так и о хорошей его переносимости [2, 14, 16].

Арипипразол является первым и на сегодняшний день единственным представителем нового поколения атипичных антипсихотиков, обладающих свойствами частичного агониста к дофаминовым D_2 и D_3 рецепторам, что позволяет воздействовать не только на позитивную, но и на негативную симптоматику, уменьшать выраженность экстрапирамидных нарушений, проявлений гиперпролактинемии. Подобно другим атипичным антипсихотикам арипипразол проявляет антагонизм к серотониновым рецепторам $5-HT_{2a}$ подтипа и частичный агонизм к $5-HT_{1a}$ рецепторам. При этом препарат имеет наименьшее сродство среди всех атипичных антипсихотических средств к α -адренергическим, H_1 -гистаминовым и M_1 -мускариновым рецепторам, в связи с чем уменьшается риск возникновения ортостатической гипотензии, седации, не происходит значимого увеличения веса, отсутствуют холинергические эффекты. Предполагается, что подобное взаимодействие с рецепторами ведет в целом к стабилизации и сбалансированному функционированию серотониновой и дофаминовой систем [3, 7].

Такой фармакодинамический спектр объясняет высокую терапевтическую эффективность препарата и в то же время низкую частоту наблюдаемых побочных эффектов. Период полувыведения составляет 75 часов, активный метаболизм происходит в печени с участием ферментов системы цитохромов 2 CYP450 2D6 и 3A4 [11]. В связи с вышеуказанными особенностями, препараты, активирующие CYP3A4, например, карбамазепин, могут снижать концентрацию арипипразола в крови. Препараты, ингибирующие CYP2D6 и CYP3A4, наоборот, способны уменьшать скорость его выведения из организма.

Согласно результатам большинства исследований [2, 5, 6] арипипразол не уступает галоперидолу в эффективности воздействия на продуктивную симптоматику. В работе S.Marder и соавт. [9] показано, что данный препарат сравним с галоперидолом также и по динамике редукции симптомов возбуждения и враждебности при шизофрении. Многие публикации, посвященные сравнительному анализу терапевтической эффективности арипипразола с другими атипичными антипсихотиками при обострении параноидной шизофрении, позволяют говорить о сопоставимости полученных результатов. Так, в работе S.G.Potkin и соавт. [13] показано, что эффективность воздействия на позитивную симптоматику рисперидона и арипипразола не имеет достоверного различия и оба препарата (соответственно в дозах 6 и 20 мг/сут соответственно) обладают сравнимой терапевтической активностью в отношении позитивных расстройств. По данным R.Tandon, M.D.Jibson [14], арипипразол продемонстрировал статистически значимое снижение общего балла шкалы PANSS от исходного уровня уже на 1 неделю, в то время как по результатам многочисленных исследований и из клинической практики известно, что при купировании обострений при шизофрении такими наиболее часто используемыми атипичными антипсихотиками, как рисперидон и оланзапин, значимая положительная динамика наблюдалась позже, на 2 и 3 неделях лечения. В специальной литературе существует относительно много сравнительных клинических

работ, посвященных изучению воздействия арипипразола и оланзапина на позитивные расстройства при шизофрении. Можно отметить работы R.Hodgson, C.Busche [4], P.D.Taylor [15], которые сообщают о сравнимой положительной динамике при терапии позитивных расстройств в рамках обострения параноидной шизофрении.

При изучении профиля побочных эффектов, по данным M.Travis, T.Burns и соавт. [16], P.F.Buckley, S.Sebastian [1], арипипразол не обладает способностью к увеличению пролактина и в незначительной степени действует на H_1 -гистаминовые рецепторы, что, соответственно, минимизирует риск возникновения весьма распространенного побочного эффекта, характерного для большинства атипичных антипсихотиков – увеличения массы тела. Практически все исследователи сообщают о крайне незначительной степени выраженности экстрапирамидных расстройств при лечении арипипразолом, носящей дозозависимый характер [6, 7, 9, 12]. Известно, что при купировании обострений при шизофрении основная задача врача заключается в выборе препарата для наиболее эффективного и быстрого воздействия на позитивные симптомы с учетом наименьшего риска развития побочных эффектов. Исследования, проведенные R.Tandon, M.D.Jibson [14], S.G.Potkin и соавт. [13], A.Liberman и соавт. [8], S.Marder и соавт. [9] и другими, показывают, что одной из отличительных особенностей арипипразола является низкая способность к седации, которая является важной составляющей спектра клинической активности нейролептика в начале терапии, однако в дальнейшем при проведении поддерживающего лечения необходимость в седации отпадает, и отсутствие седативного действия становится преимуществом.

В литературе можно встретить достаточное количество публикаций, посвященных изучению эффективности арипипразола при лечении обострений шизофрении в рамках краткосрочных исследований (4–6 нед. наблюдения) [5, 6, 10, 13]. Вместе с тем, в значительно меньшем количестве работ авторы сообщают о результатах длительной противорецидивной терапии (26–52 нед.) [12, 13].

Учитывая относительно недавнее появление арипипразола в практике отечественных психиатров, мы сочли целесообразным изучить клинические особенности его воздействия на определенные психопатологические феномены, а также его эффективность на этапе противорецидивной терапии.

Дизайн исследования

Основной целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и переносимости арипипразола у больных шизофренией в период острого приступа заболевания и для поддерживающей терапии.

Материал исследования составили 33 больных, 18 женщин и 15 мужчин, средний возраст 29,5 лет, проходивших стационарное лечение в отделении биологической терапии психически больных Санкт-Петербур-

бургского НИПНИ им В.М.Бехтерева. Нозологически все пациенты соответствовали критериям диагноза параноидной шизофрении с приступообразным течением (диагностическая рубрика F 20.1 МКБ-10). У всех больных было установлено наличие обострения шизофрении, при этом ни один больной до назначения арипипразола не получал нейролептической терапии в рамках текущего приступа. Лечение назначалось пациентам сразу же после поступления в стационар. Длительность периода наблюдения за больными составила 52 недели. Пациенты получали арипипразол в средней суточной дозе 26,5 мг.

В течение периода исследования, наряду с антипсихотиками, части пациентов с целью коррекции выраженных проявлений тревоги назначались анксиолитики (феназепам) до 3 мг/сут, а для коррекции нарушений сна – хлорпротиксен 25–50 мг на ночь.

Для объективизации клинических данных использовалась Шкала позитивных и негативных синдромов (PANSS). Оценка состояния больных по PANSS проводилась на старте исследования, еженедельно в течение первых 8 недель терапии, один раз в 2 недели в течение следующих 6 недель, а в дальнейшем один раз в 4 недели вплоть до 52-й недели наблюдения. В ходе исследования в первые 6 недель оценивались результаты лечения острого приступа болезни, а начиная с 7 недели до окончания периода наблюдения – эффективность поддерживающей терапии.

В ходе анализа полученных в исследовании данных использовался общий рейтинг по данной шкале, суммарные значения подшкал PANSS, позитивной, негативной и общепсихопатологической, а также значения пяти факторов PANSS: «Позитивные симптомы», «Негативные симптомы», «Дезорганизация мышления», «Враждебность-возбуждение» и «Тревога-Депрессия».

В течение периода исследования проводилась регистрация нежелательных явлений у пациентов с одновременной оценкой их выраженности и связи с применением арипипразола.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью пакета статистических программ SPSS 11.0, были использованы методы изучения распределения данных, вычисления средних величин, сравнение по Т-критерию для зависимых и независимых выборок.

Результаты исследования

После окончания первых 6 недель лечения 7 больных, у которых редукция общего рейтинга по PANSS составила менее 20%, были отнесены к нонреспондерам и исключены из исследования. Оставшиеся 26 пациентов получали арипипразол в течение 52 недель. Таким образом, эффективность терапии арипипразолом острых приступов у больных шизофренией составила в нашем исследовании 78,8%. Ни у одного из пациентов, продолжавших принимать арипипразол после купирования обострения, не было зарегистрировано обострения заболевания на всем протяжении периода наблюдения.

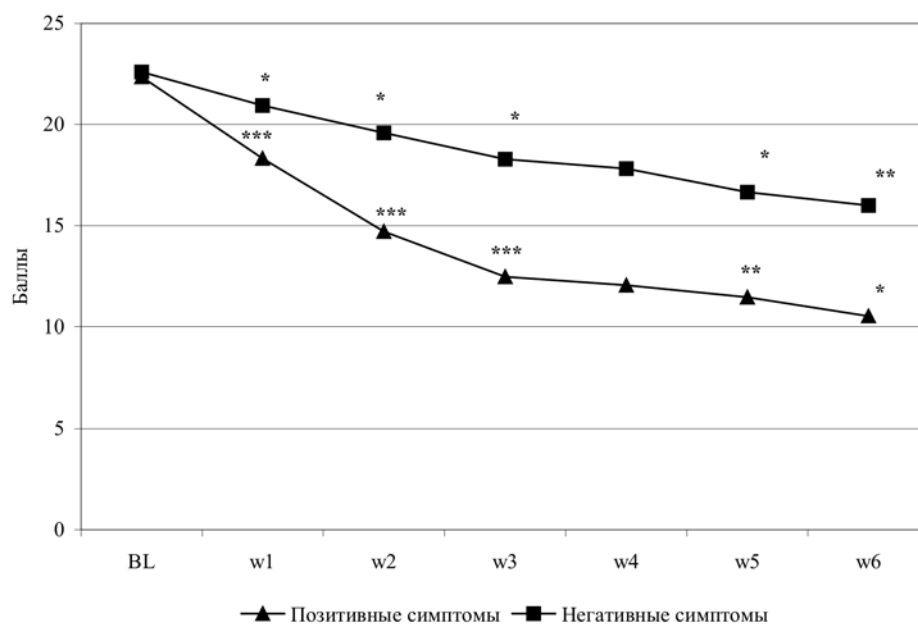


Рис. 1. Динамика средних суммарных показателей позитивной и негативной подшкал PANSS
Примечания: * – $p < 0,01$; ** – $p = 0,01$; *** – $p < 0,001$.

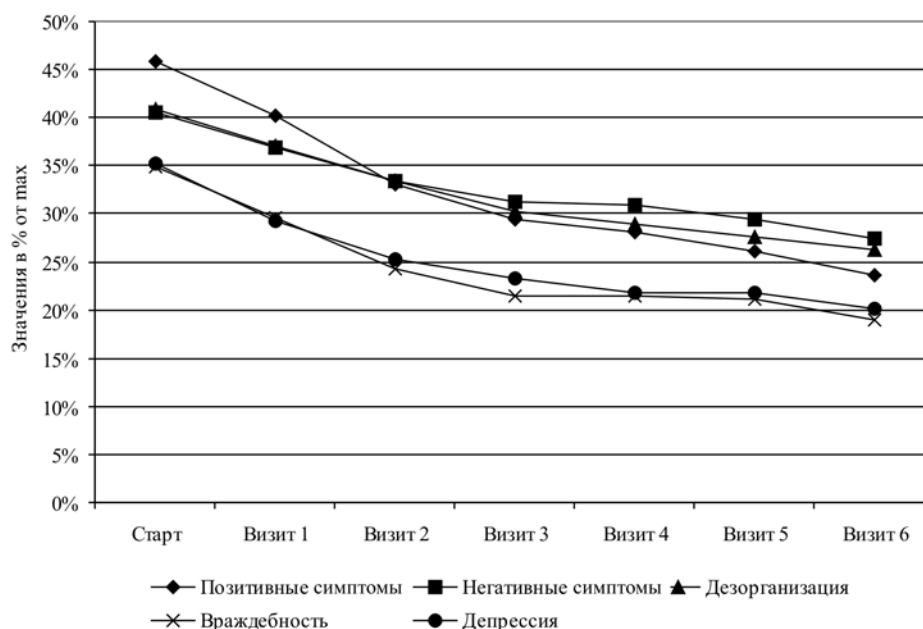


Рис. 2. Динамика значений факторов PANSS при терапии арипипразолом

Перед началом терапии арипипразолом среднее значение общего рейтинга по PANSS отмечалось на уровне 87,4 баллов. Анализ изменения средних величин рейтинга подшкал PANSS показал, что у больных, хорошо ответивших на терапию, в первые 6 недель выраженность как позитивных, так и негативных симптомов уменьшалась от визита к визиту, начиная уже с 1-й недели лечения (рис. 1). К концу этапа обострения выраженность позитивной симптоматики уменьшилась на 54,7%. При этом наибольшая скорость редукции симптомов отмечалась в первые 3 недели лечения. Замедление скорости уменьшения позитивных проявлений после 3-й недели терапии в основном обуславливалось тем, что средний рейтинг по пунктам «Возбуждение»,

«Идеи величия» и «Враждебность» достоверно ($p < 0,01$) изменялся лишь в первые 3 недели, тогда как среднее значение пунктов «Бред», «Расстройства мышления», «Галлюцинации», «Подозрительность и идеи преследования» достоверно ($p < 0,007$) редуцировалось на всем протяжении этапа обострения. Среднее значение рейтинга негативной подшкалы к концу 6-й недели терапии уменьшилось на 27,7%. Скорость уменьшения среднего значения этой подшкалы на этапе обострения была более постоянной по сравнению с позитивными симптомами. Наибольшей редукции подверглись средние значения пунктов «Малоконтактность», «Нарушения абстрактного мышления» и «Стереотипное мышление» – 32,3%, 29,2% и 26,5% соответствен-

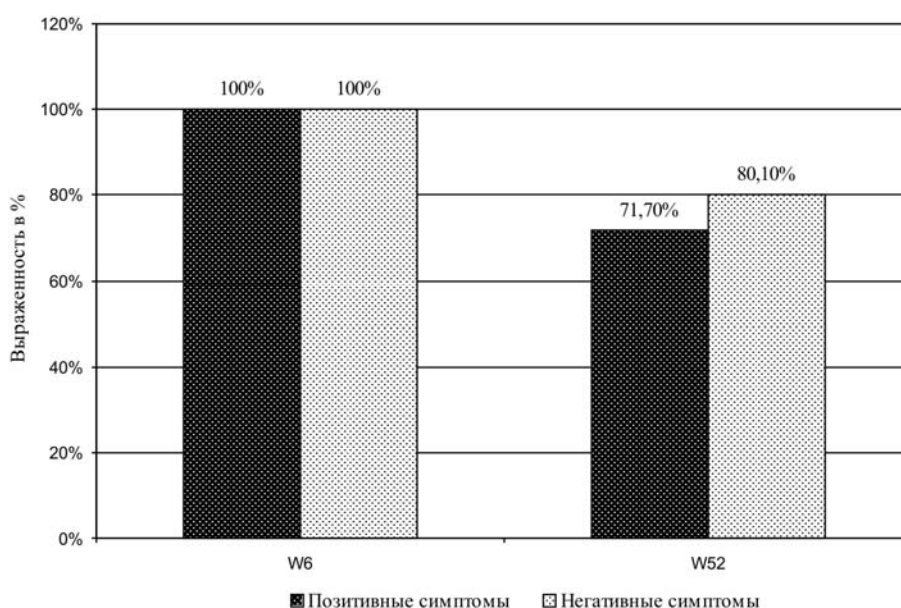


Рис. 3. Динамика выраженности средних значений подшкал PANSS на этапе поддерживающей терапии

но. Наряду с этим, скорость уменьшения среднего рейтинга позитивной подшкалы опережала уменьшение выраженности негативной симптоматики.

Анализ динамики факторов PANSS в первые 6 недель терапии арипипразолом также показал наличие более быстрого уменьшения значения фактора «Позитивные симптомы» по сравнению с фактором «Негативные симптомы». Вместе с тем скорость редукции значения фактора «Тревога-депрессия» существенно замедлялась после 3-й недели лечения. При этом среднее значение пункта «Тревога» PANSS значительно превышало соответствующие значения пунктов «Депрессия», «Чувство вины» и «Напряжение» как составляющих фактора «Тревога-депрессия».

На этапе поддерживающей терапии выраженность среднего значения подшкалы позитивных симптомов PANSS к концу исследования по сравнению с концом 6-й недели лечения уменьшилась на 28,3% ($p < 0,002$) (рис. 3). Отмечена достоверная редукция среднего рейтинга пунктов «Бред» (27,1%), «Расстройства мышления» (23,3%), «Галлюцинации» (29,2%) и «Подозрительность и идеи преследования» (34,9%). Среднее значение подшкалы негативных симптомов уменьшилось на 19,9% ($p < 0,01$). Достоверно редуцировались средние значения рейтинга по пунктам «Малоконтактность» (29,2%), «Нарушения абстрактного мышления» (17,1%) и «Стереотипное мышление» (28,4%).

Выраженность всех побочных эффектов арипипразола, проявившихся у получавших его пациентов, не превышала легкого и среднего уровня (таблица).

Ни одному пациенту терапия арипипразолом не была отменена из-за побочных явлений. Экстрапирамидные побочные эффекты купировались приемом циклодола до 6 мг/сут. Необходимо отметить также, что ни в одном случае применения арипипразола у больных не было отмечено сколько-нибудь отчетливых проявлений седации.

Побочные эффекты при терапии арипипразолом

Побочные эффекты	Количество случаев (чел.)	%
Тремор	4	12,1
Акатизия	2	6,1
Сонливость	2	6,1
Усиление тревоги	1	3
Задержка мочи	1	3

Настоящее исследование не ставило задачей изучение социального функционирования пациентов, получавших арипипразол в качестве поддерживающей терапии, однако стоит отметить высокий уровень социализации больных на этапе профилактического лечения. Так 76,9% пациентов продолжали свою профессиональную деятельность и учебу после выписки из стационара на всем протяжении периода наблюдения.

Обсуждение и выводы

Анализ результатов, полученных в исследовании, подтверждает описанную в литературе терапевтическую эффективность арипипразола как в отношении позитивных, так и в отношении негативных проявлений, свойственных параноидным приступам у больных шизофренией. Хотя результаты настоящего исследования не противоречат литературным данным о схожести общей эффективности арипипразола с другими атипичными антипсихотиками, они также позволяют выделить некоторые особенности арипипразола, отличающие его от других препаратов этого класса. Наряду с высокой скоростью редукции позитивной симптоматики, в спектре терапевтической активности арипипразола выявляется также его способность быстро уменьшать выраженность негативных симптомов в структуре шизофренического приступа. Клинически это часто проявляется в виде своеобразного дезингибирующего эффекта, приводящего к увеличению двигательной и социальной активности, а также эмоцио-

нальной экспрессивности у больных в стационаре. Эти клинические феномены становятся отчетливо выраженными также и за счет чрезвычайно низкой способности препарата вызывать седативное действие. С другой стороны, в постприступном периоде арипипразол проявляет терапевтическую активность не только в отношении остаточных продуктивных симптомов, но также способствует уменьшению негативной симптоматики, не связанной с острыми проявлениями заболевания. Все это в сочетании с низкой частотой проявления побочных эффектов, в том числе и экстрапирамидных, позволяет считать арипипразол высокоэффективным препаратом, обладающим не только антипсихотическим, но и антирецидивным потенциалом, положительно влияющим на первичные и вторичные негативные симптомы при шизофрении.

Естественно, что дезингибирующие эффекты, а также отсутствие седации в спектре терапевтической

активности арипипразола несколько ограничивают его использование в качестве монотерапии у больных с выраженными проявлениями тревожно-фобического аффекта и психомоторного возбуждения. В таких случаях можно рекомендовать применение препарата в сочетаниях с анксиолитическими и/или седативными средствами с последующим снижением их дозировки и отменой после полного купирования соответствующих психопатологических симптомов.

Результаты настоящего исследования показали высокую терапевтическую эффективность арипипразола при лечении обострений у больных шизофренией, а также наличие у него выраженного противорецидивного и редуцирующего негативную симптоматику действия на этапе поддерживающей терапии. Это позволяет рекомендовать арипипразол как для лечения шизофренических приступов, так и в качестве профилактического средства для предупреждения развития обострений шизофрении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Buckley P.F., Sebastian S. Арипипразол: оценка влияния ком-плексного рецепторного воздействия на клинические исходы // Психиатрия и психофармакотерапия. 2007. Т. 9, № 4. С. 58–63.
2. Carson W.H. et al. Aripiprazole vs. placebo in the treatment of chronic schizophrenia // Int. J. Neurops. 2002. Vol. 5, Suppl.1. P. 186–188.
3. Grunder G., Kungel M. et al. Aripiprazole: pharmacodynamics of a dopamine partial agonist for the treatment of schizophrenia // Pharmacopsychiatry. 2006. Vol. 39. P. 21–25.
4. Hodgson R., Busche C. Measurement of long-term outcomes in observational and randomized controlled trials // Br. J. Psychiatry. 2007. Vol. 191. P. 78–84.
5. Kane J.M. et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // J. Clin. Psychiatry. 2002. Vol. 63. P. 763–771.
6. Kasper S., Lerman M.N. et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia // Int. Neuropsychopharmacol. 2003. Vol. 6. P. 325–327.
7. Koch M. Aripiprazole – the prototypical dopamine-serotonin system stabilizer for the pharmacotherapy of schizophrenia // Nervenheilkunde. 2004. Vol. 3. P. 123–185.
8. Lieberman A. et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // N. Engl. Med. J. 2005. Vol. 353. P. 1209–1223.
9. Marder S. et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials // Schizophr. Res. 2003. Vol. 61. P. 123–126.
10. Medori R., Gharbia N. et al. Switching to aripiprazole monotherapy // Eur. Neuropsychopharm. 2002. Vol. 12. P. 292–293.
11. Naber D., Lambert M. Aripiprazole: a new atypical antipsychotic with a different pharmacological mechanism. Progress in Neuropsychopharmacology // J. Biol. Psychiatry. 2004. Vol. 28. P. 1213–1219.
12. Pigott T.A., Carson W.H. 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. P. 1048–1056.
13. Potkin S.G., Saha A.R. 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. P. 681–690.
14. Tandon R., Jibson M. Comparing efficacy of first-line atypical antipsychotics: no evidence of differential efficacy between risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, and aripiprazole // Int. J. Psychiatry Clin. Practice. 2005. Vol. 9, N 3. P. 204–212.
15. Taylor P.D. Haloperidol, olanzapine and risperidone reduce treatment failure compared to aripiprazole, quetiapine and ziprasidone in acute schizophrenia // Evid. Based Ment. Health. 2007. Vol. 10, N 3. P. 76–86.
16. Travis M., Burns T., Dursun S. et al. Арипипразол при шизофрении: согласованное руководство (расширенный реферат) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2006. Т. 8, № 5. С. 79–87.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АРИПИПРАЗОЛА (АБИЛИФАЯ) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

М. В. Иванов, М. Ю. Шипилин, Ф. Р. Банщиков

В статье изложены результаты монотерапии препаратом абилифай при купировании острого приступа параноидной шизофрении, а также его применения в качестве поддерживающей терапии. В исследовании участвовали 33 больных. В работе показано, что антипсихо-

тическая активность препарата зависит от клинической структуры приступа. Продемонстрирована его высокая эффективность при использовании на этапе противорецидивной терапии.

Ключевые слова: терапия, абилифай, шизофрения, психопатология.

ARIPIRAZOLE (ABILIFY) IN THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIC PATIENTS

M. V. Ivanov, M. Yu. Shipilin, F. R. Banschikov

The article describes the results of monotherapy with Abilify in coping acute episode of paranoid schizophrenia and also using it as maintenance therapy in 33 patients. The authors point out that the antipsychotic effect

of the medication depends on the clinical structure of the episode. They also report high efficacy of this drug as an anti-relapse treatment.

Key words: treatment, abilify, schizophrenia, psychopathology.

Иванов Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения биологической терапии психически больных Научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М.Бехтерева, тел. 8 (812) 567-7226

Шипилин Михаил Юрьевич – старший научный сотрудник, зав. отделением Научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М.Бехтерева, e-mail: shipilin_60@mail.ru

Банщиков Феликс Робертович – старший научный сотрудник Научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М.Бехтерева, тел. 8 (812) 336-9581