

Вопросы переносимости и безопасности терапии арипипразолом (эндокринологический аспект проблемы)

Горобец Л.Н.

Московский научно-исследовательский институт психиатрии Минздрава России

РЕЗЮМЕ. Представленный обзор посвящен рассмотрению одной из важных проблем психофармакотерапии – эндокринологическому аспекту переносимости и безопасности применения антипсихотиков второго поколения (АВП). Приведены данные сравнительных исследований по влиянию отдельных антипсихотиков в сравнении с арипипразолом на уровни пролактина, липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, глюкозы, а также на изменения массы тела больных с психическими расстройствами. Показаны преимущества арипипразола по профилю безопасности и переносимости в отношении гиперпролактинемии (ГП) и метаболических нарушений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: арипипразол, гиперпролактинемия, повышение массы тела, ЛПНП, ЛПВП, уровень глюкозы.

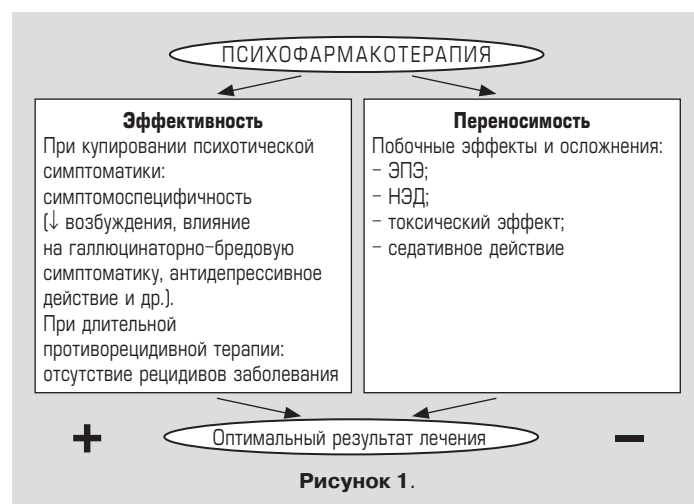
КОНТАКТ: e-mail: gorobetsln@mail.ru

Исследование и решение проблемы переносимости и безопасности (побочных эффектов в целом и нейроэндокринных дисфункций – НЭД, в частности) антипсихотиков является одной из важных составляющих на современном этапе разработки оптимизации терапии у психических больных. Это связано в первую очередь с новой парадигмой оценки основных параметров психофармакотерапии (ПФТ), которая представлена на рис. 1. Как видно из рис. 1, для достижения оптимального результата лечения необходим учет не только эффективности, но и переносимости (безопасности) применяемой ПФТ.

Как известно, нежелательные явления (в частности, НЭД) значительно ухудшают соматическое здоровье пациентов, снижают удовлетворенность проводимым лечением, что приводит к нарушению режима приема препаратов вплоть до полного отказа от терапии [5, 7]. По данным ряда исследований [1, 2, 6, 13, 28, 29, 30, 44, 47, 48, 50, 52], распространенность НЭД при проведении длительной противорецидивной терапии составляет в среднем не менее 60%. Самыми распространенными НЭД являются синдром нейролептической гиперпролактинемии (НГП) и метаболические нарушения (прибавка массы тела, метаболический синдром, дислипидемия, гипергликемия и сахарный диабет 2 типа [ИНДС]). Основным фактором формирования НЭД у психических больных при проведении ПФТ является фар-

макогенный. В этой связи в последние годы усилия психофармакологов направлены на разработку препаратов, не уступающих по эффективности уже существующим, но обладающих минимальным спектром побочных (в частности, эндокринных) эффектов. К таким препаратам, несомненно, можно отнести арипипразол. В настоящее время в российской психиатрической практике препарат представлен под несколькими торговыми названиями, в частности, Амдоал. По мнению ряда клиницистов [7, 40], арипипразол можно отнести к антипсихотикам третьего поколения (АТП), считая его первым представителем класса дофамин-серотониновых стабилизаторов [54]. В условиях *in vitro* арипипразол обнаруживает частичную агонистическую активность в отношении клонированных D_2 рецепторов человека [18]. В экспериментах *ex vivo* арипипразол ингибировал спонтанный выброс пролактина в гипофизе. Это ингибирование было значительно менее выраженным в сравнении с полным агонистом дофаминовых рецепторов – талипексолом. В условиях *in vivo* арипипразол демонстрирует эффект агониста D_2 рецепторов на моделях животных с дофаминергической гиперактивностью и агониста D_2 рецепторов на моделях с дофаминергической гипоактивностью. Арипипразол обнаруживает также частичную агонистическую активность в отношении 5-HT_{1A}- и 5-HT_{2A}-рецепторов [13, 18, 32, 39, 57]. Предполагается, что такой спектр рецепторных воздействий препарата обуславливает низкую частоту развития ГП и метаболических нарушений.

Анализ данных отечественных и зарубежных исследований показал значительное количество публикаций (более 300), касающихся изучения различных аспектов терапии арипипразолом (эффективность в отношении позитивной и негативной симптоматики, становлении ремиссий, возможность влияния на нейрокогнитивный дефицит, купирующая и противорецидивная активность, экономические проблемы, отсутствие седации и неврологических побочных эффектов и др.) [3, 4, 5, 11, 16]. Значительно меньшее число работ посвящено исследованию влияния арипипразола на секрецию пролактина и развитие метаболических нарушений. В данном обзоре представлены данные, касающиеся этой проблемы.



Синдром нейролептической гиперпролактинемии

НГП является достаточно частым и серьезным побочным эффектом антипсихотической терапии. При лечении антипсихотиками синдром НГП встречается у женщин репродуктивного возраста в 48–93% случаев. У мужчин частота встречаемости указанного синдрома варьирует от 42 до 47%. К клиническим проявлениям НГП относятся галакторея, нарушения менструальной функции (НМЦ), сексуальные дисфункции, ряд психоэмоциональных нарушений и др. [1, 2, 6, 53]. В долгосрочной перспективе (при длительно существующей ГП) у женщин увеличивается риск развития остеопороза, ИБС и бесплодия. На основании анализа проведенных многочисленных исследований и собственных данных по оценке пролактинстимулирующего эффекта (частоты встречаемости НГП в сторону убывания) антипсихотические препараты можно представить следующим образом: амисульприд – сульпирид – рисперидон – галоперидол – оланзапин – клозапин – кветиапин – zipразидон – сертиндол – арипипразол [1, 2]. Знания о наличии или отсутствии пролактогенного эффекта у назначаемого антипсихотика очень важны как при первичном назначении терапии у больных с факторами риска развития ГП (пролактинома, заболевания половых желез и др.), так и для проведения коррекционных мероприятий НГП (замена препарата, наличие НГП в анамнезе и др.). Кроме того, в этом контексте необходимо помнить о необходимости проведения мониторинга отдельных показателей (см. табл. 1) с целью профилактики и диагностики НГП.

В ряде краткосрочных исследований арипипразола было показано, что терапия указанным препаратом приводила к снижению уровня пролактина [8, 20, 33]. Эти данные подтверждены в работах [37, 38], где было показано достоверное снижение среднего (47,9 до 7,2 нг/мл) уровня пролактина при переходе на арипипразол пациентов, ранее получавших другие АВП. При этом число больных с ГП ($\geq 20,0$ нг/мл) также достоверно снижалось (с 61,5 до 7,7%). В 4-недельном исследовании арипипразола в дозировках 20 и 30 мг в сравнении с рисперидоном (6 мг) и плацебо было отмечено снижение уровня пролактина в плазме крови с исходных значений в обеих группах арипипразола (арипипразол 20 мг – 6,6 нг/мл; арипипразол 30 мг – 6,4 нг/мл) и повышение в группе плацебо (0,1 нг/мл). При этом различия между группами арипипразола и плацебо не достигали статистически значимых величин. Ни у одного из пациентов, получавших арипипразол, уровень пролактина в плазме крови не был ниже нижней границы референтных значений (2 нг/мл). В группе рисперидона отмечалось повышение уровня пролактина в крови до 47,9 нг/мл, что было достоверно выше, чем в группе плацебо ($p < 0,001$). Количество пациентов с уровнем пролактина в плазме крови выше 23 нг/мл (верхняя граница референтных значений) составило в группе плацебо 10,3%; в группе арипипразола 20 мг – 4,1% ($p = 0,16$ vs плацебо); арипипразол 30 мг – 3,3% ($p = 0,08$ vs плацебо) и в группе рисперидона 6 мг – 90,5% ($p < 0,001$ vs плацебо) [8]. Сходные результаты были получены при длительных исследованиях

арипипразола. В работе [51] привлечение больных в исследование фоновый уровень пролактина был повышен как в группе арипипразола, так и плацебо. По мнению авторов, это было связано с предшествующей ПФТ. Уже после 6 недель лечения уровень пролактина снизился до референтных значений и сохранялся в нормальном диапазоне на протяжении всего 26-недельного наблюдения. При проведении 52-недельной противорецидивной терапии арипипразолом в сравнение с галоперидолом средние показатели пролактина снизились в основной группе, а в контрольной – возросли. Только у 3,4% пациентов в группе арипипразола уровень пролактина превышал нормальный, в то время как в группе галоперидола доля таких пациентов составила 61% [34]). В двойном-слепом рандомизированном сравнительном исследовании безопасности арипипразола (средняя дозировка 23 мг/сут) и оланзапина (15,4 мг/сут) продолжительностью 52 недели к 26 неделе исследования были получены следующие данные. У значительно большего количества пациентов группы оланзапина наблюдался повышенный уровень пролактина (47% против 9%; $p < 0,001$) и впервые выявленная ГП (43% против 7%; $p < 0,001$). Арипипразол демонстрировал большую, чем оланзапин, способность (89% и 43%, соответственно $p < 0,001$) приводить к нормализации уровня пролактина у пациентов, имеющих повышенный фоновый уровень. В целом среднее уменьшение уровня гормона составило 12,3 нг/мл в группе оланзапина по сравнению со средним снижением, равным 22,2 нг/мл, в группе арипипразола ($p < 0,001$) [9]. В другом сравнительном 52-недельном исследовании арипипразола (15–30 мг/сут) и оланзапина (10–15 мг/сут) было также продемонстрировано более значительное повышение уровня пролактина в конечной точке в группе оланзапина по сравнению с арипипразолом (9,30 против 0,78 нг/мл; $p = 0,003$) и существенные различия отмечались на 8, 16 и 28 неделях. Вместе с тем, развития ГП в обеих группах отмечено не было [10, 22]. Большой интерес представляет исследование Shim J.C. et al. (2008), в котором приводятся данные о назначении арипипразола в качестве дополнительной терапии при ГП на фоне лечения галоперидолом (плацебо контролируемое исследование) с целью минимизации ГП. Результаты исследования показали, что уровень пролактина в группе арипипразола значительно снижался с течением времени: в группе арипипразола у 88,5% пациентов

Таблица 1. Рекомендации по стандартизации мониторинга проявлений нейролептической гиперпролактинемии (НГП) [2]

Клинико-эндокринологические исследования	Параклинические исследования
- Выявление жалоб, характерных для синдрома НГП. - Сбор анамнеза: - наследственность; - выявление наличия НГП в процессе предшествующей ПФТ	- Фоновые исследования пролактина и ежемесячные при выявлении НГП и проведении корректирующей терапии. - При отсутствии НГП и наличии клинических проявлений синдрома НГП – исследование уровней эстрадиола, тестостерона, ЛГ, ФСГ; УЗИ органов малого таза; консультация гинеколога

на 8 неделе терапии уровень гормона нормализовался в сравнении с 3,6% в группе плацебо. Также было отмечено, что несмотря на более высокий фоновый уровень пролактина у больных женского пола, его снижение происходило независимо от гендерного фактора. И хотя авторы говорят о предварительности полученных результатов, требующих дальнейшей проверки, такой подход, несомненно, полезен в клинической практике, особенно при купирующей терапии. Применение арипипразола вместо агонистов

дофамина (бромокриптин, каберголин и др.) в данном случае не ухудшает эффективность проводимой терапии и способствует минимизации развития нейролептической ГП.

В табл. 2 приводятся сводные данные, полученные в исследовании [26], из которых видно, что арипипразол, в отличие от других антипсихотиков, не только не приводит к увеличению уровня пролактина, но способствует редукции его повышенного уровня.

Данные [25] также подтверждают, что НГП не свойственна арипипразолу в связи с его свойствами парциального агониста D₂-рецепторов. По мнению [24], арипипразол показан при симптоматической ГП вследствие терапии отдельными АПП и АВП. Он является препаратом выбора для больных с карциномой груди [28], а также с клиническими проявлениями НГП на фоне высоких цифр пролактина и у лиц из группы риска [6] (см. рис. 2).

Метаболические показатели и изменения массы тела

Как показывают результаты исследований, касающиеся различных аспектов соматического здоровья больных шизофренией при проведении нейролептической терапии, основное внимание уделяется проблеме повышения массы тела и метаболического синдрома (МС). По данным литературы, доля лиц с избыточной массой тела (ИМТ > 25 кг/м²) встречается при терапии АПП в 6,7–62% случаев, при терапии АВП – в 40–92% случаев, а распространенность МС у больных шизофренией (в частности, по данным исследований, проводившихся в США) в настоящее время составляет около 60% и превышает данный показатель в общей популяции в 2–4 раза [1, 2, 13, 14, 15, 30, 50].

По данным ряда исследований [2, 15, 43], при назначении и проведении антипсихотической терапии очень важен учет факторов риска развития метаболических нарушений (МН), диагностические критерии метаболического синдрома и скрининг основных антропометрических и биохимических параметров с целью профилактики и ранней диагностики указанных расстройств. Основные факторы риска развития МН, параметры диагностики МС и мониторинга МН представлены в табл. 3, 4, 5.

Риск повышения массы тела в виде фармакогенной прибавки массы тела (более 5–7% от исходных показателей за время лечения), сахарного диабета

Таблица 2. Влияние антипсихотиков на уровень пролактина [26]

Антипсихотики, ведущие к повышению уровня пролактина	Антипсихотики, не влияющие на увеличение уровня пролактина или вызывающие транзиторное увеличение	Антипсихотики, редуцирующие уровень пролактина
- Амисульприд - Рisperидон - Традиционные антипсихотики - Зотепин	- Клозапин - Оланзапин - Кветиапин - Зипразидон	Арипипразол

Таблица 3. Основные факторы риска увеличения массы тела и развития МС при антипсихотической терапии [2]

I. Биологические и генетические	II. Клинико-демографические	III. Социальные и поведенческие
- Особенности метаболических процессов (в частности, печеночного метаболизма) - Наследственные (наличие диабета и ожирения у родственников и др.) - Генетические - Нейрогормональные и нейропептидные изменения (гиперпролактинемия, гиперкортизолемиа, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, гипотиреоз, дислипидемия и др.)	- Женский пол - Молодой возраст - Низкий вес до начала терапии - Инертность, негативные симптомы - Снижение физической активности - Повышение аппетита	- Изменение социального и экономического статуса - Изменение поведения - Малая способность к обучению - Бытовой стресс - Питание с преобладанием жирной пищи и чрезмерного употребления соли



Рисунок 2. Выбор антипсихотика в группе пациентов с высоким риском развития ГП [6]

2 типа (ИНДС) и дислипидемии при лечении арипипразолом сходен с плацебо в течение 6-месячного наблюдения [51]. По данным [16, 17, 27, 48], риск повышения массы тела минимален у арипипразола и зипрасидона по сравнению с остальными АВП. Кроме того, в работах [21, 35, 36, 49] показано существенное снижение массы тела в течение 6 месяцев лечения при переводе на арипипразол пациентов, имеющих прибавку массы тела на фоне предшествующей терапии другими АВП, а также нормализация уровней липопротеидов и триглицеридов. В исследовании Kim S.W. et al (2009) при переходе на арипипразол после лечения АВП в течение 26-недельной терапии были получены следующие результаты: достоверное снижение уровня общего холестерина (186,3 до 174,6 мг/дл); достоверное повышение ЛПВП (47,9 до 53,2 мг/дл) и достоверное снижение массы тела (67,03 до 65,79 кг).

В исследовании [33] купирующей терапии арипипразолом не обнаружено различий с плацебо в отношении прибавки массы тела у больных шизофренией (максимальные цифры составили 0,9 кг). Сходные данные были получены в работе [20]: при различных терапевтических стратегиях назначения арипипразола прибавка массы тела не превышала 1,7 кг в течение 8-недельного лечения, причем фармакогенная прибавка массы тела не превышала 5% от числа обследованных. Результаты 26-недельного исследования арипипразола выявили снижение массы тела на 1,26 кг и отсутствие значимых различий в уровнях глюкозы натощак по сравнению с исходными показателями, а также отсутствие влияния на показатели липидного обмена. Кроме того, изменения массы тела и показателей глюкозы были менее выражены по сравнению с плацебо [51]. По данным Kasper S. et al (2003), сравнительное исследование 12-месячной терапии арипипразолом и галоперидолом обнаружило незначительную прибавку массы тела, которая отмечалась у больных с дефицитом веса (ИМТ < 23 кг/м²). При этом у пациентов с ожирением (ИМТ > 27 кг/м²) наблюдалось снижение массы тела. Вместе с тем перевод больного на арипипразол с целью минимизации метаболических нарушений требует подключения комплексной программы по снижению массы тела в рамках общего оздоровления образа жизни пациента (диетические рекомендации, умеренные физические нагрузки, отказ от курения и др.) [15, 37]. Риск развития ИНДС (не связанный непосредственно с повышением массы тела) низок при терапии арипипразолом, риспериδοном, зипрасидоном и высокопотентными АПП [27, 52, 56]. Несмотря

Таблица 4. Критерии метаболического синдрома (IDF 2005) [31]

Абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин > 94 см, у женщин > 80 см) и любые два из четырех ниже перечисленных признаков
1. Триглицериды > 155 мг/дл (1,7 ммоль/л) или же проводится гиполлипидемическая терапия;
2. Холестерин липопротеидов высокой плотности < 39/50 мг/дл (1,03/1,29 ммоль/л) для мужчин/женщин, соответственно;
3. АДс > 130 и/или АДд > 85 мм рт. ст.
4. Уровень глюкозы в плазме > 101 мг/дл (5,6 ммоль/л)

на то что проспективные рандомизированные клинические исследования (РКИ) не выявляют значимых различий при терапии антипсихотиками, у больных на арипипразоле в натуралистическом исследовании STAR гипергликемия выявляется значительно реже по сравнению с кветиапином, риспериδοном и оланзапином [17, 19, 23]. В сравнительном 4-недельном исследовании арипипразола, риспериδοна и плацебо было показано минимальное увеличение значений массы тела от исходных показателей в динамике во всех трех группах: арипипразол 20 мг – 1,2 кг, арипипразол 30 мг – 0,8 кг, рисперидон 6 мг – 1,5 кг. Эти значения достоверно отличались от показателей в группе плацебо, в которой было отмечено снижение массы тела за период исследования на 0,3 кг. Частота фармакогенной прибавки массы тела оказалась достоверно выше на фоне всех вариантов терапии в сравнении с плацебо: плацебо – 2%; арипипразол 20 мг – 13% (p = 0,004); арипипразол 30 мг – 9% (p = 0,04); рисперидон 6 мг – 11% (p = 0,03) [8]. В сравнительном исследовании Fleischhaker W.W. et al (2008) арипипразола и оланзапина к 26 неделе 40% пациентов, принимавших оланзапин, демонстрировали значительное увеличение массы тела в сравнении с 21% пациентов в группе арипипразола. Статистически значимая разница (p < 0,05) NNT (95% ДИ) составила 5,2 (3,5–10,2). К 52 неделе отмечались сходные результаты (оланзапин 43%; арипипразол 21%; NNT [95% ДИ], 4,5 [3,1–8,3]). Среднее изменение массы тела с фонового уровня статистически значимо отличалось между группами терапии (для всех p < 0,001, кроме 4 дня) в пользу арипипразола. Среднее изменение массы тела к 26 неделе составило +4,30 кг в группе оланзапина и + 0,13 кг в группе арипипразола (p < 0,001), а к 52 неделе – + 4,74 кг против + 0,32 кг соответственно. Авторы обнаружили большее число пациентов с повышением уровня общего

Таблица 5. Протокол мониторинга для пациентов, получающих АВП [15]

	Исходное	4 недели	8 недель	12 недель	Ежеквартально	Ежегодно	Каждые 5 лет
Анамнез/наследственность	X					X	
Вес (ИМТ)	X	X	X	X	X		
Окружность талии	X					X	
Артериальное давление	X			X		X	
Уровень глюкозы натощак	X			X		X	
Липидный спектр	X			X			X

холестерина натошак, ЛПНП и триглицеридов (для всех значений $p < 0,001$) в группе оланзапина. Кроме того, у значительного количества больных группы оланзапина в сравнении с группой арипипразола наблюдалось впервые выявленное повышение общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП натошак. Среднее изменение указанных показателей было также в пользу арипипразола. Не было зарегистрировано межгрупповых различий в процентном соотношении пациентов, имеющих клинически значимый уровень ЛПНП ($p = 0,383$), глюкозы натошак ($p = 0,810$) или гликированного гемоглобина натошак ($p = 0,056$). В другом 52-недельном сравнительном исследовании [22] прибавка массы тела в случае оланзапина составила 2,54 кг против 0,04 кг в случае арипипразола ($p < 0,001$). Среди завершивших исследование средняя прибавка массы тела на оланзапине была 3,02 кг и 0,57 при приеме арипипразола ($p = 0,004$). Фармакогенную прибавку массы тела имело большее число пациентов при терапии оланзапином (24% против 10%, $p = 0,008$). Кроме того, обнаружена сходная тенденция – увеличение числа подобных пациентов в каждой группе с сохраняющимися различиями в пользу оланзапина. В отношении различий по влиянию препаратов на биохимические показатели обнаружено большее влияние на уровни липидов, холестерина и ЛПНП оланзапина, чем арипипразола. К 52 неделе у больных группы арипипразола наблюдалось незначительное улучшение показателей ЛПВП и более благоприятные изменения уровней триглицеридов, не достигающие степени достоверности по сравнению с оланзапином. Среди пациентов с нормальными базовыми показателями глюкозы натошак потенциально клинически значимые показатели в большей степени отмечались в группе оланзапина по сравнению с арипипразолом (27% против 16% $p = 0,127$), однако достоверных отличий найдено не было. Вместе с тем необходимо отметить, что данные, полученные в 2 последних исследованиях, требуют более взвешенной оценки и дополнительной проверки, так как анализ биохимических параметров проводился с использованием метода переноса данных последнего измерения вперед. Этот метод достаточно широко используется при статистической обработке данных, но значительно снижает степень их достоверности.

При терапии арипипразолом частота развития МС значительно ниже, чем на фоне ряда АВП [24, 41, 42]. Кроме того, при своевременном выявлении МС и переводе больного на арипипразол у 50% больных наблюдалась редукция симптомов МС уже через 3

месяца терапии. Согласно ряду работ влияние арипипразола на метаболические показатели сходно с таковыми у ziprasидона. По результатам краткосрочных исследований, включавших 932 больных на терапии арипипразолом, 201 больной на терапии галоперидолом и 416 больных, принимающих плацебо, были получены следующие результаты: у 8% пациентов, принимающих арипипразол, масса тела повышалась более 7% от исходной, а среднее увеличение массы тела при применении всех дозировок составило 0,71 кг и значимо не отличалось от группы галоперидола (0,56 кг), как на это указывают Marder S.R. et al (2003). Marcus R.N. et al (2009) провели краткосрочное плацебо-контролируемое исследование арипипразола у детей и подростков с аутизмом. Ими были использованы фиксированные дозировки арипипразола – 5, 10 и 15 мг. По окончании 8 недель увеличение массы тела в группе плацебо составляло + 0.3 кг; при дозировках арипипразола 5 мг/день – 1,3 кг; 10 мг/день – 1,3 кг и 15 мг/день – 1,5 кг. Различия между показателями у пациентов, принимающих плацебо и арипипразол, было достоверным ($p < 0,05$).

Таким образом, приведенные данные показывают наличие благоприятного эндокринного профиля безопасности и переносимости арипипразола, что выгодно отличает его от многих представителей как АПП, так и АВП. Помимо применения арипипразола в качестве препарата выбора при купирующей, а особенно при длительной противорецидивной терапии, показана возможность перевода больных с психическими расстройствами на прием препарата при наличии НГП и метаболических нарушений, развившихся при применении АПП и АВП, а также аугментация арипипразола к терапии препаратами с высокой пролактогенной активностью. Следует также подчеркнуть, что данные, полученные в клинических исследованиях, зачастую лишь в определенной степени оказываются полезными в повседневной клинической практике [12], так как чаще всего касаются довольно ограниченного круга проблем исследуемого препарата. Безусловно, при назначении любого психофармакологического препарата требуется учет не только полного спектра его эффективности и безопасности, но и индивидуальных особенностей больного (факторов «почвы», отягощенной наследственности и др.). Только при таком подходе можно добиться оптимальных результатов терапии у больных с психическими расстройствами, что является первоочередной задачей для психиатров.

Список литературы

1. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2007. – 312 с.
2. Горобец Л.Н. Диагностика, коррекция и профилактика нейроэндокринных дисфункций у больных шизофренией в условиях современной антипсихотической фармакотерапии // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / Под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 830–862.
3. Дратку Л., Олову М., Хорами М. и др. Использование арипипразола в лечении обострения шизофрении у пациентов мужского пола в условиях городского стационара: эффективность, целесообразность и риск // Социальная и клиническая психиатрия. – Т. 17. – Вып. 3. – М., 2007. – С. 61–66.
4. Канаева Л.С. Возможности применения арипипразола в становлении и поддержании ремиссии при шизофрении (обзор литературы) // Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П.Б. Ганнушкина. – 2009. – Том 11, № 4. – С. 30–35.
5. Любов Е.Б. Арипипразол (абилефай): рациональный выбор при лечении шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. – Т. 18. – Вып. 4. – М., 2008. – С. 94–103.
6. Мазо Г.Э. Перспективы развития эндокринологической психиатрии // Современные достижения в диагностике и лечении эндогенных расстройств. – СПб., 2008. – С. 210–224.
7. Мосолов С.Н. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / Под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 11–60.
8. Поткин С.Г., Саха А.Р., Куява М.Дж. и др. Арипипразол, атипичный антипсихотик с новым механизмом действия и рисперидон в сравнении с плацебо у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством // Социальная и клиническая психиатрия. – Т. 17. – Вып. 2. – М., 2007. – С. 72–79.
9. Флейшхакер В.В., МакКвейд Р.Д., Маркус Р.Н. и др. Двойное слепое, рандомизированное исследование, направленное на сравнение арипипразола и оланзапина у пациентов с шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. – Т. 19. – Вып. 3. – М., 2009. – С. 47–55.

10. Чржановски В.К., Маркус Р.Н., Торбейнс А. и др. Эффективность продолжительной терапии арипипразолом пациентов с острым рецидивом шизофрении или хроническим стабильным состоянием болезни: открытое, 52-недельное сравнение с оланзапином // Социальная и клиническая психиатрия. – Т. 18. – Вып. 1. – М., 2008. – С. 62–69.
11. Шмуклер А.Б. Арипипразол: новые возможности антипсихотической терапии // Социальная и клиническая психиатрия. – Т. 16. – Вып. 4. – М., 2006. – С. 96–102.
12. Шмуклер А.Б. Доказательные исследования в психиатрии: анализ практической значимости // Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П.Б. Ганнушкина. – 2012. – Том 14. № 5. – С. 4–13.
13. Allison D. B., Casey D. E. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature // J. Clin. Psychiatry. – 2001. – Vol. 62. – P. 22–31.
14. Allison D.B., Fontaine K.R., Heo M. et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia // J. Clin. Psychiatry. – 1999. – Vol. 60. – P. 215–220.
15. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition // Am. J. Psychiatry. – 2004. – Vol. 161. – P. 1–56.
16. Argo T.R., Carnahan R.M., Perry P. J. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug // Pharmacotherapy. – 2004. – Vol. 24. – P. 212–228.
17. Blonde L., Kan H.J., Guterman E.M. et al. Predicted risk of diabetes and coronary heart disease in patients with schizophrenia: aripiprazole versus standard of care // J. Clin. Psychiatry. – 2008. – Vol. 69. – P. 741–748.
18. Burris K.D., Molski T.F., Xu C. et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is high affinity partial agonist at human dopamine D₂ receptors // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2002. – Vol. 302. – P. 381–389.
19. Bushe C. J. Leonard B.E. Blood glucose and schizophrenia: a systematic review of prospective randomized clinical trials // J. Clin. Psychiatry. – 2007. – Vol. 68. – P. 1682–1690.
20. Casey D. E., Carson W. H. Saha A.R. et al. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study // Psychopharmacology (Berl). – 2003. – 166: 391–399.
21. Christensen W.K., Marcus R.N., Torbeyns A. et al. Effectiveness of long-term aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic stable schizophrenia: a 52-week, open-label comparison with olanzapine // Psychopharmacol. – 2006. – Vol. 113. – P. 148–153.
22. Chrzanowski W.K., Marcus R.N. et al. Effectiveness of long-term aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic, stable schizophrenia: a 52-week, open-label comparison with olanzapine // Psychopharmacology (Berl). – 2006. – Dec; 189(2). – 259–266.
23. Corey-Lisle P., Kolotkin R.L., Crosby R.D. et al. Changes in Weight and Weight-Related Quality of Life in Aripiprazole Versus Standard of Care Treatment (The STAR Trial) // American Psychiatric Association 159th Annual Meeting, Toronto, Canada. May 20–25. – 2006. – Poster NR334.
24. De Hert M., Hanssens L., van Winkel R. et al. A case series: evaluation of the metabolic safety of aripiprazole // Schizophr. Bull. – 2007. – Vol. 33. – P. 823–830.
25. El-Sayeh H.G., Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia // Cochrane Database Syst. Rev. – 2006. – Vol. 2. – CD 004578.
26. Fleischacker W.W., Hofer A., Hummer M. Managing Schizophrenia: The Compliance Challenge. Second edition. – 2008. – p. 50.
27. Gardner D.M., Baldessarini R. J., Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview // CMAJ. – 2005. – Vol. 172; N 13. – P. 1703–1711.
28. Haddad P. M., Sharma S.G. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications // CNS Drugs. – 2007. – Vol. 21. – P. 911–936.
29. Halbreich U., Kahn L.S. Hormonal aspects of schizophrenias: an overview // Psychoneuroendocrinology. – 2003. – P. 16–28.
30. Haupt D.W. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments // European Neuropsychopharmacology. – 2006. – № 16. – P. 149–155.
31. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition // Lancet. – 2005.
32. Jordan S., Koprivica V., Chen R. et al. The antipsychotic aripiprazole in a potent, partial agonist at the human 5-HT_{1A} receptor // Eur. J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 441 – P. 137–140.
33. 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. – 63: 763 – 771.
34. 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.
35. Kerwin R., L'italien G., Hanssens L. et al. Effectiveness of Aripiprazole Versus Standard of Care Treatment in Patients With Schizophrenia: The Schizophrenia Trial of Aripiprazole (STAR) Study // 19th European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress, Paris, France, September 16–20, 2006.
36. Kerwin R., Millet B., Herman E. et al. A multicentre, randomized, naturalistic, open-label study between aripiprazole and standard of care in the management of community treated schizophrenic patients. Schizophrenia Trial of Aripiprazole: (STAR) study // Eur. Psychiatry. – 2007. – Vol. 22. – P. 433–443.
37. Kim S.H., Ivanova O., Abbasi F.A. et al. Metabolic impact of switching antipsychotic therapy to aripiprazole after weight gain: a pilot study // J. Clin. Psychopharmacol. – 2007. – Vol. 27. – P. 365–368.
38. Kim S.W. et al. Effectiveness of switching to aripiprazole from atypical antipsychotics in patients with schizophrenia // Clinical Neuropharmacology. – 2009. – 32 (5); P. 243–249.
39. Kubo M., Mizooka Y., Osumi T. Development and validation of an LC-MS/MS method for the quantitative determination of aripiprazole and its metabolite, OPC14857, in human plasma // J. Chromatogr. B. – 2005. – 822; 294–299.
40. Lieberman J.A. Dopamine partial agonists: a new class of antipsychotic // CNS Drugs. – 2004. – Vol. 18. – P. 251–267.
41. L'italien G.J., Casey D. E., Kan H. J. et al. Comparison of metabolic syndrome incidence among schizophrenia patients treated with aripiprazole versus olanzapine or placebo // J. Clin. Psychiatry. – 2007. – Vol. 68. – P. 1510–1516.
42. L'italien G., Hanssens L., Marcus R. et al. Metabolic Effects of Aripiprazole Versus Standard of Care (The STAR Trial) // American Psychiatric Association 159th Annual Meeting, Toronto, Canada. May 20–25, 2006. Abstract NR391.
43. Luft B., Taylor D. A review of atypical antipsychotic drugs versus conventional medication in schizophrenia // Expert Opin. Pharmacother. – 2006. – Vol. 7. – P. 1739–1748.
44. Madhusoodanan S., Parida S., Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics – a review // Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. – 2010. – 25; 281–297.
45. Marcus R.N., Owen R., Kamen L. et al. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. – 2009. – Nov.; 48(11): 1110–9.
46. 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. – 61: 123–136.
47. McEvoy J.P., Meyer J.M., Goff D.C. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III // Schizophr. Res. – 2005. – 80: 19–32.
48. Newcomer J.W. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review // CNS Drugs. – 2005. – Vol. 19. – P. 1–93.
49. Newcomer J.W., Campos J.A., Marcus R.N. et al. A multicenter, randomized, double-blind study of the effects of aripiprazole in overweight subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from olanzapine // J. Clin. Psychiatry. – 2008. – Vol. 69. – P. 1046–1056.
50. Newcomer J.W., Haupt D.W. The metabolic effects of antipsychotic medications // Can. J. Psychiatry. – 2006. – 51: 480–491.
51. 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. № 9. – P. 1048–1056.
52. Ramaswamy K., Masand P.S., Nasrallah H.A. Do certain atypical antipsychotics increase the risk of diabetes? A critical review of 17 pharmacoepidemiologic studies // Ann. Clin. Psychiatry. – 2006. – Vol. 18. – P. 183–194.
53. Shim J.-Ch., Shin J.-G., Kelly D.L. et al. Частичный агонист дофамина арипипразол в качестве дополнительной терапии при гиперпролактинемии, вызванной антипсихотиками: плацебо-контролируемое исследование // Современная терапия психических расстройств. – № 3. – М. – 2008. – С. 33–39.
54. 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. – P. 841–842.
55. Swainston H.T., Perry C.M. Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder // Drugs. – 2004. – 64: 1715–1736.
56. van Winkel R., De Hert M., Wampers M/ et al. Major changes in glucose metabolism, including new-onset diabetes, within 3 months after initiation of or switch to atypical antipsychotic medication in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // J. Clin. Psychiatry. – 2008. – Vol. 69. P. 472–479.
57. Yokoi F., Grunder G., Biziere K et al. Dopamine D₂ and D₃ receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic drug aripiprazole (OPC 14597): a study using positron emission tomography and (11C) raclopride // Neuropsychopharmacology. – 2002. – 27: 248–259.

The problems of aripiprazole therapy drug tolerance (endocrinological aspect)

Gorobets L.N.

Moscow Research Institute of Psychiatry (Russia)

SUMMARY: Introduced review has dedicated to one of the psychopharmacological significant problems – endocrinological aspects of drug tolerance by second-generation antipsychotics (SGA). Below presents the data of comparative studies by influence of separate antipsychotics compared to aripiprazole on levels of serum prolactin, high- and low-density lipoproteins (HDL and LDL), glucose and mass of a body change in the patients with mental illness. There were showed the aripiprazole preferences in respect of hyperprolactinemia (HP) and metabolic disorders.

KEY WORDS: aripiprazole, hyperprolactinemia, weight gain, high- and low-density lipoproteins (HDL and LDL), glucose level.