

Частичный агонист дофамина арипипразол в качестве дополнительной терапии при гиперпролактинемии, вызванной антипсихотиками: плацебо-контролируемое исследование

Joo-Cheol Shim, M.D., Ph.D., Jae-Goo K. Shin, M.D., Ph.D., Deanna L. Kelly, Ph.D., Do-Un Jung, M.D., Young-Soo Seo, M.D., Ph.D., Kwang-Hyeon Liu, Ph.D., Ji-Hong Shon, M.D., Ph.D., Robert R. Conley, M.D.

Цель: Гиперпролактинемия и связанные с ней побочные эффекты часто возникают при лечении антипсихотиками. Авторы изучали влияние дополнительного назначения арипипразола на гиперпролактинемию и психопатологические проявления у пациентов с шизофренией, получающих поддерживающую терапию галоперидолом.

Метод: В исследование были включены 56 пациентов с гиперпролактинемией, принимающих галоперидол. Пациенты получали галоперидол в фиксированной дозе; арипипразол назначался в дозе 15 мг/сутки в первые 4 недели, затем доза увеличивалась до 30 мг/сутки на последующие 4 недели. Измерялись уровни содержания пролактина, галоперидола и арипипразола в плазме крови. Выраженность симптомов и побочных эффектов оценивалась с помощью Краткой психиатрической шкалы оценки симптомов (BPRS), Шкалы оценки негативных симптомов, Шкалы общего клинического впечатления, Шкалы Симпсона-Ангуса и Шкалы акатизии Барнса на 1-, 2-, 4-, 6- и 8-й неделях.

Результаты: Уровень пролактина у пациентов, получавших арипипразол существенно снижался с течением времени, демонстрируя значительную зависимость от времени и от терапевтической группы. В группе арипипразола у 88,5 % пациентов на 8-й неделе терапии нормализовался уровень пролактина в сравнении с 3,6 % в группе пациентов, получавших плацебо. Среди 11 пациенток с менструальными нарушениями, рандомизированных на арипипразол, у 7 на протяжении исследования восстановилась менструальная функция, в то время как этого не произошло ни у одной пациентки на фоне приёма плацебо. Уровень галоперидола в плазме значительно не менялся. Не было отмечено значительных изменений по шкале BPRS, Шкале оценки негативных симптомов и Шкале Симпсона-Ангуса ни в зависимости от времени, ни в зависимости от терапевтической группы.

Выводы: Дополнительное назначение арипипразола устраняло гиперпролактинемию у пациентов обоего пола, что приводило к восстановлению менструальной функции у женщин. Значительного эффекта на психопатологические и экстрапирамидные симптомы отмечено не было. Арипипразол обладает более высоким сродством к дофаминовым D2 рецепторам, чем галоперидол, что, вероятно, может объяснить результаты этого наблюдения.

Расширенный реферат статьи опубликованной в Am J Psychiatry 2007; 164: 1404–1410

Гиперпролактинемия является частым и серьёзным побочным эффектом при лечении антипсихотиками. Отмечено, что у 48–93 % женщин до менопаузы и у 42–47 % мужчин, принимающих

антипсихотики возникает гиперпролактинемия [1, 2]. Гиперпролактинемия может служить причиной сексуальной дисфункции, аменореи, бесплодия, галактореи и остеопороза [3]. По данным исследований у 25–65 % больных шизофренией, принимающих антипсихотики, обнаруживается остеопороз после приёма антипсихотических препаратов [4–5]. Переломы костей у больных шизофренией, принимающих антипсихотики, также встречаются чаще, чем в общей популяции [6].

Хотя с появлением антипсихотиков второго поколения уменьшились частота и выраженность гиперпролактинемии, она всё продолжает возникать у пациентов, получающих галоперидол и многие другие антипсихотики. За пределами США галоперидол часто используется в качестве первой линии терапии при лечении психозов. Более того, некоторые антипсихотики второго поколения также вызывают значительное и устойчивое повышение уровня пролактина [7–11]. В целом для лечения этого состояния рекомендовано 3 стратегии: уменьшение дозы антипсихотика, дополнительное назначение агонистов дофамина, таких как амантадин и бромкриптин, либо прекращение приёма препарата с переводом на другой антипсихотик. Однако эти стратегии могут привести к другим нежелательным последствиям, возможно худшим, чем сама по себе гиперпролактинемия. Перевод на антипсихотики второго поколения, незначительно влияющие на уровень пролактина, такие как оланзапин, кветиапин или клозапин, может быть эффективным в плане лечения гиперпролактинемии [9, 12]. Однако перевод на эти препараты в клинической практике не всегда возможен, особенно когда препарат, вызывающий гиперпролактинемию, эффективен у данного пациента. Более того, эти антипсихотики могут вызывать другие побочные эффекты, такие как увеличение массы тела, сахарный диабет и сердечно-сосудистые нарушения.

Арипипразол является высокопотентным частичным агонистом D2 дофаминовых рецепторов, частичным агонистом серотониновых 5-HT1A и антагонистом серотониновых 5-HT2A рецепторов. Он действует как функциональный антагонист D2 рецепторов в условиях повышенной дофаминовой активности, но проявляет свойства функционального агониста в условиях пониженной дофаминовой активности [13]. Благодаря этому уникальному фармакологическому профилю, монотерапия арипипразолом мало влияет на уровень пролактина и может даже снизить уровень пролактина у пациентов, ранее получавших антипсихотики [14, 15]. Кроме того, арипипразол обладает хорошим профилем переносимости в лечении шизофрении [15, 16]. Таким образом, основываясь на фармакологии арипипразола и его доказанной эффектив-

ности в лечении шизофрении, этот препарат может быть идеальным дополнительным средством для вторичной гиперпролактинемии. Хотя перевод на арипипразол является понятной и полезной терапевтической стратегией, мы предполагали, что эффект арипипразола в качестве дополнительной терапии менее изучен. Если арипипразол устраняет индуцированную галоперидолом гиперпролактинемию, можно использовать скорейшее назначение его в качестве дополнительной терапии с постепенной отменой галоперидола в дальнейшем.

Таким образом, первичная цель настоящего исследования была выяснить устраняет ли арипипразол, частичный агонист дофамина, гиперпролактинемию, индуцированную галоперидолом, мощным блокатором дофамина, у пациентов с шизофренией. Вторичной задачей было оценить, влияет ли дополнительное назначение арипипразола на эффективность в отношении симптомов шизофрении, не ведёт ли это к появлению новых побочных эффектов.

МЕТОД

56 пациентов с подтверждённым, согласно критериям DSM-IV, диагнозом шизофрении были включены в 8-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Критерии включения были следующими: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 45 лет, клинически стабильные, находящиеся на монотерапии галоперидолом в стабильной дозе на протяжении как минимум 3 месяцев. Другие требования для участия в исследовании включали наличие гиперпролактинемии, отсутствие в анамнезе злоупотребления наркотиками и алкоголем, а также отсутствие соматической и/или неврологической патологии.

Арипипразол назначался в дозе 15 мг/сутки в течение первых 4-х недель, а затем его доза повышалась до 30 мг/сутки на последующие 4 недели при условии хорошей переносимости. Препараты исследования назначались однократно или дважды в день. Доза галоперидола оставалась фиксированной на протяжении всего исследования, и не разрешалось использовать никакие другие препараты, влияющие на изменение уровня пролактина. В случае необходимости для устранения бессонницы и тревоги разрешалось использование лоразепама.

Уровень пролактина измерялся в 9 часов утра, через 12 часов после получения вечерней дозы галоперидола. Утренняя доза принималась после взятия анализа крови. Анализы крови брались на исходном уровне, 4-й и 8-й неделях после рандомизации. У женщин включение в исследование и лабораторные пробы по времени совпадали с менструациями. У женщин с нерегулярным менструальным циклом или аменореей включение в исследование и ежедневный анализ крови проводились независимо от менструального цикла. Уровень пролактина в плазме определялся с помощью электрохимического люминесцентного иммуноанализа. Гиперпролактинемия определялась как уровень пролактина > 24 нг/мл для женщин и > 20 нг/мл для мужчин. Олигоменорея определялась как нечастые, нерегулярные по времени эпизоды кровотечения, с интервалом более 35 дней после предыдущего менструального цикла, аменорея определялась как отсутствие менструации на протяжении 3-х менструальных циклов или 6 месяцев [17].

Тяжесть психопатологических проявлений и побочных эффектов оценивалась с помощью Краткой психиатрической шкалы, Шкалы для оценки негативных симптомов [18], Шкалы общего клинического впечатления (CGI) для оценки тяжести симптомов, Шкалы Симпсона-Ангуса [19], Шкалы ака-

тизии Барнса [20] и Перечня побочных эффектов, состоящего из пунктов физических и автономных категорий шкалы UKU для оценки степени выраженности побочных эффектов [21]. Тестирование проводилось на исходном уровне, а затем на 1, 2, 4, 6 и 8 неделях. Менструальная дисфункция и галакторея оценивались с помощью Опросника оценки побочных эффектов, связанных с пролактином [22] на исходном уровне и на 4 и 8 неделях.

Уровни галоперидола и арипипразола в плазме измерялись на исходном уровне и 1-, 2-, 4-, 6- и 8-й неделях.

Для характеристики различий демографических и клинических вариаций между группами арипипразола и плацебо использовались тест на основе двойной выборки Стьюдента и проверка по критерию хи-квадрат. Повторные измерения с анализом вариаций (ANOVA) использовались для оценки временных изменений и временных изменений в зависимости от терапевтической группы в показателях уровня пролактина, клинических оценочных шкал и уровня препаратов в плазме. Тест Стьюдента использовался для оценки различий в уровне пролактина и показателей клинических шкал между группами в каждой временной точке. Коэффициент корреляции Пирсона использовался для оценки соотношений между уровнем пролактина, концентрацией препарата и показателями шкалы Симпсона-Ангуса и шкалы Оценки негативных симптомов. Уровень $\alpha < 0,05$ считался показателем статистической значимости. Все тесты проводились методом двойной выборки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические и клинические характеристики

В исследование были включены 56 пациентов с диагнозом шизофрении. Два пациента из распределённых в группу арипипразола выбыли из исследования сразу после рандомизации. Таким образом, были проанализированы данные по 54 пациентам (26 на арипипразоле и 28 на плацебо). Из 54 пациентов 52 (96,2 %) завершили исследование (24 – в группе арипипразола и 28 в группе плацебо); два пациента (одна женщина и один мужчина) в группе арипипразола выбыли из исследования по причине ухудшения клинической симптоматики. Значительных отличий в клинических характеристиках между группами арипипразола и плацебо не было (табл. 1).

Уровень пролактина

Уровень пролактина на исходном уровне не имел значимых отличий между двумя группами. На протяжении 8-недельного исследования уровень пролактина был значительно ниже в группе арипипразола, демонстрируя значительный эффект в зависимости от времени ($F = 19,8$, $df = 2$, 98 , $p \leq 0,0001$) а также в зависимости от времени и терапевтической группы ($F = 31,8$, $df = 2$, 98 , $p < 0,0001$) на основании статистического анализа ANOVA (рис. 1). В группе плацебо с течением времени не наблюдалось значительных изменений. Процент снижения уровня пролактина на 4- и 8-й неделях у пациентов, получавших арипипразол, был 76,5 и 84,2 % от исходного уровня соответственно. В группе арипипразола у 22 (84,6 %) из 26 пациентов к 8-й неделе уровень пролактина снизился и находился в пределах нормы, в то время как лишь у одного из 28 пациентов (3,6 %) в группе плацебо нормализовался уровень пролактина ($\chi^2 = 36,2$, $df = 1$, $p = 0,001$). Когда были отдельно проанализированы данные по пациентам мужского и женского пола, обнаружилось, что средний уровень пролактина исходно был

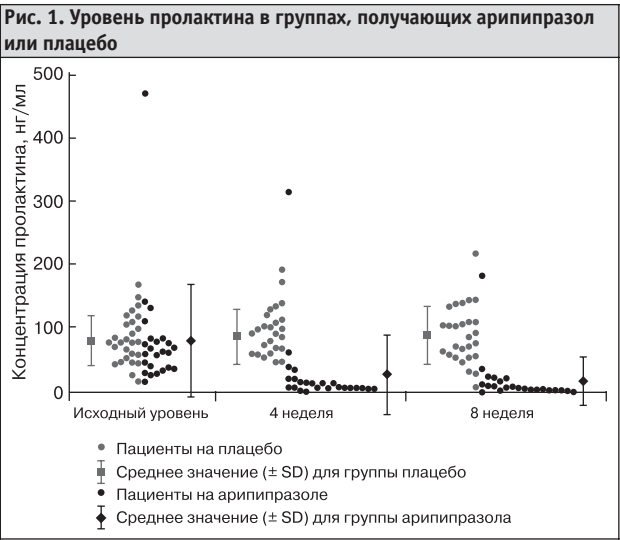
Таблица 1. Демографические и клинические характеристики и психопатологические показатели у пациентов с гиперпролактинемией, принимающих галоперидол				
Характеристики	Группа арипипразола (N = 26)		Группа плацебо (N = 28)	
	n	%	n	%
Пол				
Мужчины	11	42,3	11	39,3
Женщины	15	57,7	17	60,7
Возраст (годы)	38,2	5,3	40,5	4,1
Индекс массы тела (кг/м²)	23,5	3,5	23,0	3,6
Образование (годы)	9,1	2,9	10,1	2,6
Возраст начала заболевания (годы)	22,9	6,1	24,2	6,1
Продолжительность заболевания (годы)	15,3	6,1	15,4	6,4
Количество госпитализаций	3,1	2,2	3,2	1,9
Доза галоперидола (мг/сутки)	20,7	12,6	24,8	14,2
Психопатологические изменения*				
Краткая психиатрическая шкала оценки симптомов (BPRS)				
Общий балл на исходном уровне	45,5	12,3	46,0	9,8
8 неделя	41,6	11,6	43,3	9,3
Шкала оценки негативных симптомов				
Общий балл на исходном уровне	57,8	24,9	57,7	19,3
8 неделя	49,8	8,3	52,9	19,5
Шкала общего клинического впечатления (тяжесть симптомов)				
Исходный уровень	4,2	0,9	4,3	0,7
8 неделя	4,1	0,9	4,2	0,7
Шкала Симпсона-Ангуса				
Исходный уровень	4,9	4,8	3,6	3,6
8 неделя	3,0	2,5	3,0	2,9
Шкала акатизии Барнса				
Исходный уровень	0,1	0,1	0,1	0,1
8 неделя	0,1	0,2	0,1	0,1
Учёт отношения к препарату				
Исходный уровень	1,7	3,4	1,5	3,6
8 неделя	0,8	3,6	1,0	4,1

Примечание. * Значения психопатологических показателей на исходном уровне и в конце исследования не имели статистически значимых отличий.

значительно выше у женщин, чем у мужчин (94,6, SD = 38,1 нг/мл по сравнению с 56,9 нг/мл, SD = 24,3) ($t = -3,55$, $df = 51$, $p = 0,0009$). Однако изменение уровня пролактина в процентном отношении от исходного уровня к 4- и 8-й неделям значимо не отличался между пациентами мужского и женского пола; женщины были представлены в равной пропорции в обеих группах.

Симптомы, связанные с пролактином

Менструальные симптомы. На исходном уровне у 78,1 % (25 из 32) пациенток отмечались менструальные нарушения (у 9 пациенток – аменорея и у 16 – олигоменорея). Средние показатели уровня пролактина были значительно выше у пациенток с менструальными нарушениями в сравнении с теми, у кого таких нарушений не было



(114,0 нг/мл, SD = 94,5 в сравнении с 58,6 нг/мл, SD = 25,1) ($t = -2,95$, $df = 50$, $p < 0,005$).

В группе арипипразола на исходном уровне у 11 (73,3 %) из 15 пациенток отмечались менструальные нарушения (у 5 пациенток – олигоменорея и у 6 – аменорея). На протяжении исследования у 7 (63,6 %) из 11 пациенток восстановилась менструальная функция (у 2 пациенток с олигоменореей и у 5 – с аменореей). В группе плацебо при оценке на исходном уровне менструальные нарушения отмечались у 14 из 17 (82,3 %) пациенток (у 11 пациенток – олигоменорея и у трёх – аменорея). На протяжении исследования ни у одной пациентки в группе плацебо не отмечено восстановления менструальной функции. У 3 пациенток с олигоменореей, рандомизированных в группу плацебо, на протяжении исследования отмечались крайне скудные менструальные кровотечения, продолжительностью 1–2 дня. Средний уровень пролактина в группе пациенток, рандомизированных на арипипразол, с восстановившейся менструальной функцией был 94,1 нг/мл, SD = 27,9 на исходном уровне 31,7 нг/мл, SD = 24,6 на 4-й неделе и 18,9 нг/мл, SD = 14,9 на 8-й неделе.

Молочные железы. У 5 пациенток на исходном уровне отмечалась галакторея: 2 были рандомизированы в группу арипипразола и 3 получали плацебо. На 8-й неделе одна из двух пациенток (50 %), получавших арипипразол, не предъявляла более жалоб на признаки галактореи, в то время как у всех пациенток, получающих плацебо, галакторея продолжала отмечаться. У мужчин, принимавших участие в данном исследовании, не наблюдалось признаков галактореи и гинекомастии.

Психопатология

При повторной оценке с помощью модели ANOVA не было отмечено статистически значи-

мых временных изменений и временных изменений в зависимости от терапевтической группы по общему баллу и подшкалам BPRS, Шкале оценки негативных симптомов и шкале CGI-S (тяжесть симптомов) (см. табл. 1). У двух пациентов в группе арипипразола отмечались бессонница, тревога и раздражительность, и оба предпочли прекратить участие в исследовании на 4-й неделе.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

В целом не было отмечено значимых изменений по баллам Шкалы Симпсона-Ангуса и Шкалы акатизии Барнса с течением времени в обеих терапевтических группах (табл. 1). Однако в группе арипипразола у 5 (19 %) из 26 пациентов отмечалось улучшение более чем на 20 % по Шкале Симпсона-Ангуса со средним значением на исходном уровне и в конце исследования 11,8, SD = 5,7 и 4,4, SD = 2,1 соответственно. Исходные значения по Шкале Симпсона-Ангуса были значительно выше у пациентов с редукцией баллов более чем на 20 % в сравнении с теми, у которых редукция баллов была менее 20 % (11,8, SD = 5,7 в сравнении с 3,2, SD = 2,6) ($t = 5,22$, $df = 24$, $p = 0,001$). Ни у одного пациента в обеих терапевтических группах не отмечалось ухудшения экстрапирамидных симптомов или акатизии после дополнительного назначения арипипразола по результатам оценки с помощью этих шкал.

В целом, наблюдались следующие побочные эффекты у пациентов, рандомизированных в группу арипипразола: бессонница (42 %), сухость во рту (31 %), головная боль (23 %), седация (12 %) и слабость (8 %). Бессонница, сухость во рту и седация наблюдались чаще в период получения арипипразола в дозе 15 мг/сут, в сравнении с последними 4 неделями исследования, когда пациенты получали его в дозе 30 мг/сут; однако статистически значимых различий по частоте возникновения между дозами не отмечалось.

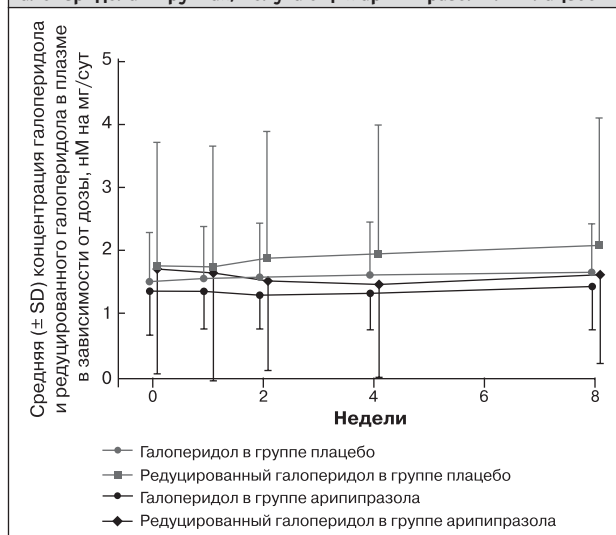
Дозы препаратов и уровень в плазме

Средние дозы галоперидола значимо не различались у пациентов, рандомизированных в группы арипипразола и плацебо (20,7 мг/сут, SD = 12,6 в сравнении с 24,8 мг/сут, SD = 14,2). Исходные уровни галоперидола и редуцированного галоперидола в плазме в двух терапевтических группах значимо не отличались. При повторных измерениях с помощью дизайна ANOVA не выявлено статистически значимых временных изменений и временных изменений в зависимости от терапевтической группы плазменного уровня галоперидола и редуцированного галоперидола (рис. 2). Уровень арипипразола в плазме был 680,2 нМ, SD = 405,5 на 4-й неделе и 1 233,9 нМ, SD = 536,5 на 8-й неделе ($t = -9,33$, $df = 21$, $p < 0,0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании дополнительное назначение арипипразола успешно облегчало симптомы гиперпролактинемии у 84,6 % пациентов с шизофренией и уменьшало уровень пролактина на 84,2 % в сравнении с исходным уровнем. У 2-х пациентов к концу исследования сохранялась гиперпролактинемия (183,6 нг/мл и 37,7 нг/мл); однако у них уровень пролактина также снизился на 60,9 % и 71,7 % от исходного уровня (470,0 нг/мл и 133,4 нг/мл). В соответствии со снижением уровня пролактина, отмеченном на фоне дополнительного назначения арипипразола, у 7 (63,6 %) из 11 пациенток восстановилась менструальная функция, в то время как в группе плацебо этого не наблюдалось. Эти данные позволяют предположить, что до-

Рис. 2 Средний уровень галоперидола и редуцированного галоперидола в группах, получающих арипипразол или плацебо



полнительное назначение арипипразола может быть полезным в лечении нарушений менструальной функции, вызванных галоперидолом. У пациентов, получающих антагонисты дофамина, особенно у женщин, отмечаются крайне высокие показатели уровня пролактина. Хотя существует вероятность того, что такой высокий уровень пролактина и возникающие вследствие этого менструальные нарушения могут быть обусловлены опухолью гипофиза, в нашем исследовании у пациентки с уровнем пролактина 470 нг/мл были нормальные данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) за 3 месяца до включения в исследование. Таким образом, арипипразол эффективно нормализовал уровень пролактина у большинства пациентов с гиперпролактинемией, принимающих галоперидол на протяжении 8 недель исследования и более чем у 60 % пациенток с нарушением менструальной функции она восстановилась в течение 2 месяцев от начала лечения арипипразолом. Для пациентов с очень высоким уровнем пролактина (не связанном с опухолью) может потребоваться более длительный, чем 8 недель, период времени.

В предшествующих исследованиях была продемонстрирована эффективность арипипразола в лечении позитивных и негативных симптомов, а также благоприятный профиль его безопасности и переносимости как в начале лечения, так и при переводе с других препаратов у пациентов с шизофренией (14–16). В настоящем исследовании дополнительное назначение арипипразола к терапии галоперидолом не привело к значимым изменениям психопатологических симптомов в целом при их оценке с помощью шкалы BPRS, Шкалы оценки негативных симптомов и шкалы CGI – тяжесть симптомов от исходного уровня до конца исследования в сравнении с группой плацебо. В настоящее время данные относительно эффективности антипсихотиков второго поколения, включая арипипразол, в лечении пациентов с хронической и/или резистентной шизофренией остаются недостаточными. В нашем исследовании пациенты с хроническим заболеванием были клинически стабильны и имели в анамнезе длительный срок болезни с многочисленными госпитализациями. Такие характеристики предполагают, что трудно обнаружить улучшение психопатологической картины, особенно за такой короткий срок как 8 недель. Тем не менее, важно отметить, что в целом клинического ухудшения или утяжеления симптомов при дополнительном назначении арипипразола с целью

коррекции гиперпролактинемии не произошло. Мы наблюдали количественно более высокий процент пациентов с клиническим ответом в отношении негативных симптомов при оценке с помощью Шкалы негативных симптомов в группе арипипразола в сравнении с группой плацебо (30,8 % в сравнении с 14,3 %), хотя это различие не достигало уровня статистической достоверности. Эти обнадеживающие данные предполагают, что эффективность арипипразола в качестве дополнительной терапии в лечении негативных симптомов у пациентов с хронической шизофренией нуждается в дальнейшем изучении. Также необходимо дальнейшее изучение возможности отмены галоперидола после стабилизации пациента на фоне приёма арипипразола.

Серьёзных нежелательных явлений в данном исследовании отмечено не было. У двух пациентов отмечались бессонница, тревога и раздражительность при отсутствии изменений по Шкале акатизии Барнса. Известно, что подобные побочные эффекты отмечаются в небольшом проценте случаев у пациентов, получающих арипипразол. Как и ожидалось, дополнительное назначение арипипразола не ухудшало экстрапирамидные симптомы, и фактически было отмечено улучшение, особенно при изначально высоком значении по Шкале Симпсона-Ангуса. При назначении арипипразола в качестве дополнительной терапии рекомендуется обращать внимание на симптомы бессонницы, тревоги и раздражительность.

Поскольку арипипразол и галоперидол метаболизируются в первую очередь ферментными системами печени, такими как цитохромы P4503A4 и 2D6 [26, 27], дополнительное назначение арипипразола к терапии галоперидолом потенциально может нарушать плазменную концентрацию и метаболизм галоперидола и его метаболита. В данном исследовании плазменная концентрация и галоперидола, и его главного метаболита, редуцированного галоперидола, после дополнительного назначения арипипразола значимо не менялась. Арипипразол по сравнению с галоперидолом имеет более высокий аффинитет к дофаминовым рецепторам [28], действуя на них как парциальный агонист. Следовательно, при совместном назначении арипипразола и галоперидола, арипипразол может более прочно связываться с дофаминовыми рецепторами, чем галоперидол, и оказывать агонистическое дофаминовое воздействие при гиподопаминергическом состоянии, вызванном длительным использованием галоперидола. Относительно результатов нашего исследования мы можем предположить, что изменение уровня пролактина может быть обусловлено скорее фармакодинамическим воздействием на рецепторы, а не фармакокинетическим взаимодействием между арипипразолом и галоперидолом.

Необходимо иметь в виду некоторые ограничения нашего исследования. Во-первых, в нашем исследовании не было установлено, имело ли дополнительное назначение арипипразола преимущество перед использованием арипипразола в качестве монотерапии либо в сочетании с более низкими дозами галоперидола в лечении гиперпролактинемии. Однако в данном исследовании был высокий риск обострения, т. к. в нём участвовали хронические пациенты с длительным анамнезом заболевания. Поскольку пациенты оставались стабильными на фоне определённой дозы галоперидола, отменить его было клинически сложно. Во-вторых, суточная доза галоперидола, возможно, была слишком высокой и не позволяла минимизировать гиперпролактинемии; однако эта доза была назначена врачами в реальной клинической практике как необ-

АБИЛИФАЙ

Терапия шизофрении
и биполярного
расстройства I типа

Жизнь впереди

АБИЛИФАЙ – первый представитель нового поколения атипичных антипсихотиков⁽¹⁾.

АБИЛИФАЙ обеспечивает эффективный и устойчивый контроль симптомов шизофрении как в острой фазе, так и в фазе ремиссии^(2, 3, 4).

- Ссылки:**
1. Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 2. Illustrating their mechanism of action. J Clin Psychiatry 2001; 62: 923–924.
 2. Lieberman JA. Dopamine partial agonists. A new class of antipsychotics. CNS Drugs 2004. 18 (4) : 251–267
 3. Kasper S et al. Efficacy & safety of aripiprazole vs haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol. 2003; 6: 325–337
 4. Pigott TA et al. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patient with chronic schizophrenia: A placebo-controlled 26-week study. J Clin Psych 2003; 64: 1048–1056

Адрес ООО "Бристол-Майерс Сквибб":
Российская Федерация, 105064, г. Москва,
ул. Земляной Вал, дом 9.



Bristol-Myers Squibb

ходимая для лечения хронических пациентов. В-третьих, корреляция между суточной дозой арипипразола и изменением уровня пролактина не может быть адекватно оценена, поскольку начальная доза арипипразола была 15 мг/сут, а затем повышалась до 30 мг/сут. В предыдущих исследованиях был отмечен клинический эффект арипипразола как частичного агониста в дозе 2 мг/сут [29, 30]. Это значит, что уровень пролактина может быть снижен при использовании арипипразола в дозе менее 15 мг/сут. Зависимость уровня пролактина от дозы дополнительно назначенного арипипразола нуждается в более полном изучении. Кроме того, также должно изучаться действие умеренных доз галоперидола как первичного агента в сочетании с арипипразолом. В-четвёртых, при включении пациентов в исследование не проводилась МРТ для выявления опухоли гипофиза, однако, как уже отмечалось, у одной пациентки с очень высоким уровнем пролактина были нормальные данные МРТ за 3 месяца до включения в исследование. Тем не менее, при таком высоком уровне пролактина, прежде чем назначить дополнительное лечение арипипразолом, необходимо насторожиться в плане поиска других причин гиперпролактинемии, таких как пролактинома. И, наконец, 8-недельный период исследования, возможно, слишком мал для подтверждения эффективности дополнительного назначения арипипразола в лечении менструальных нарушений. Более длительное исследование (больше 3-х менструальных циклов), возможно, продемонстрирует более убедительные данные. Менструальные нарушения могут также быть вызваны пременопаузальным состоянием, уровнем эстрогена или других гормонов, ни один из которых в данном исследовании не определялся.

В целом, дополнительное назначение арипипразола в течение 8 недель было эффективным, безопасным и хорошо переносимым методом лечения для коррекции гиперпролактинемии и восстановления менструальной функции у пациентов с хронической шизофренией в стабильном состоянии на поддерживающей терапии галоперидолом. Арипипразол имеет более высокое сродство к D2-рецепторам, чем галоперидол, что, вероятно, объясняет результаты этого наблюдения. Однако эффективность дополнительного назначения арипипразола в отношении психопатологических симптомов и долгосрочная переносимость такой комбинации нуждается в дальнейшем изучении.

Литература

1. Kinon B.J., Gilmore J.A., Liu H., Halbreich U.M. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone // *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28: Suppl 2: 55–68.
2. Jung D.U., Seo Y.S., Park J.H., Jeong C.Y., Conley R.R., Kelly D.L., Shim J.C. The prevalence of hyperprolactinemia after long-term haloperidol use in patients with chronic schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol*. 2005; 25: 613–615.
3. Knegtering H., van der Moolen A.E., Castelein S., Kluiters H., van den Bosch R.J. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? // *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28: Suppl 2: 109–123.
4. Meaney A.M., Smith S., Howes O.D., O'Brien M., Murray R.M., O'Keane V. Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia // *Br J Psychiatry*. 2004; 184: 503–508.
5. O'Keane V., Meaney A.M. Antipsychotic drugs: a new risk factor for osteoporosis in young women with schizophrenia? // *J Clin Psychopharmacol*. 2005; 25: 26–31.
6. Yarden P.E., Finkel M.G., Raps C.S., Girvan J.J. Adverse outcome of hip fractures in older schizophrenic patients // *Am J Psychiatry*. 1989; 146: 377–379.
7. Turrone P., Kapur S., Seeman M.V., Flint A.J. Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics // *Am J Psychiatry*. 2002; 159: 133–135.
8. Kelly D.L., Conley R.R., Carpenter W.T. First-episode schizophrenia: a focus on pharmacological treatment and safety considerations // *Drugs*. 2005; 65: 1113–1138.
9. Kinon B.J., Gilmore J.A., Liu H., Halbreich U.M. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials // *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28: Suppl 2: 69–82.
10. Bench C.J., Lammertsma A.A., Grasby P.M., Dolan R.J., Warrington S.J., Boyce M., Gunn K.P., Brannick L.Y., Frackowiak R.S. The time course of binding to striatal dopamine D2 receptors by the neuroleptic ziprasidone (CP-88,059–01) determined by positron emission tomography // *Psychopharmacology (Berl)*. 1996; 124: 141–147.
11. Montgomery J., Winterbottom E., Jessani M., Kohegyi E., Fulmer J., Seamonds B., Josiassen R.C. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: association with typical and atypical antipsychotic treatment // *J Clin Psychiatry*. 2004; 65: 1491–1498.
12. Kim K.S., Pae C.U., Chae J.H., Bahk W.M., Jun T.Y., Kim D.J., Dickson R.A. Effects of olanzapine on prolactin levels of female patients with schizophrenia treated with risperidone // *J Clin Psychiatry*. 2002; 63: 408–413.
13. Cada D.J., Levien T., Baker D.E. Aripiprazole // *Hosp Pharmacy*. 2003; 38: 247–256.
14. Casey D.E., Carson W.H., Saha A.R., Liebeskind A., Ali M.W., Jody D., Ingenito G.G. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multi-center randomized study // *Psychopharmacology (Berl)*. 2003; 166: 391–399.
15. Marder S.R., McQuade R.D., Stock E., Kaplita S., Marcus R., Safferman A.Z., Saha A., Ali M., Iwamoto T. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials // *Schizophr Res*. 2003; 61: 123–136.
16. Kane J.M., Carson W.H., Saha A.R., McQuade R.D., Ingenito G.G., Zimbroff D.L., Ali M.W. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // *J Clin Psychiatry*. 2002; 63: 763–771.
17. Berek J.S. Novak's Gynecology, 13th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
18. Andreasen N.C. Negative symptoms in schizophrenia: definition and reliability // *Arch Gen Psychiatry*. 1982; 39: 784–788.
- Simpson G.M., Angus J.W.S. A rating scale for extrapyramidal side effects // *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1970; 212: 11–19.
20. Barnes T.R.E. A rating scale for drug-induced akathisia // *Br J Psychiatry*. 1989; 154: 672–676.
21. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P., Dencker S.J., Elgen K. The UKU Side Effect Rating Scale: a new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients // *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1987; 334: 1–100.
22. Kelly D.L., Conley R.R. A randomized double-blind 12-week study of quetiapine, risperidone or fluphenazine on sexual functioning in people with schizophrenia // *Psychoneuroendocrinology*. 2006; 31: 340–346.
23. Kubo M., Mizooka Y., Hirao Y., Osumi T. Development and validation of an LC-MS/MS method for the quantitative determination of aripiprazole and its metabolite, OPC-14857, in human plasma // *J Chromatogr B*. 2005; 822: 294–299.
24. Hempenius J., Steenvoorden R.J., Lagerwerf F.M., Wieling J., Jonkman J.H. High throughput solid-phase extraction technology and turbo ionspray LC-MS/MS applied to the determination of haloperidol in human plasma // *J Pharm Biomed Anal*. 1999; 20: 889–898.
25. Hoja H., Marquet P., Verneuil B., Lotfi H., Dupuy J.L., Penicaut B., Lachatre G. Determination of haloperidol and its reduced metabolite in human plasma by liquid chromatography-mass spectrometry with electrospray ionization // *J Chromatogr B*. 1997; 688: 275–280.
26. Swainston Harrison T., Perry C.M. Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder // *Drugs*. 2004; 64: 1715–1736.
27. Kudo S., Odomi M. Involvement of human cytochrome P450 3A4 in reduced haloperidol oxidation. // *Eur J Clin Pharmacol*. 1998; 54: 253–259.
28. Burris K.D., Molski T.F., Xu C., Ryan E., Tottori K., Kikuchi T., Yocca F.D., Molinoff P.B. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a highaffinity partial agonist at human dopamine D2 receptors // *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 302: 381–389.
29. Yokoi F., Grunder G., Biziere K., Stephane M., Dogan A.S., Dannels R.F., Ravert H., Suri A., Bramer S., Wong D.F. 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.
30. Grunder G., Carlsson A., Wong D.F. Mechanism of new antipsychotic medications: occupancy is not just antagonism. // *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60: 974–977.