

АРИЛЕНТАЛ – антипсихотик третьего поколения

*В.А. Мангуби,
Харьковская областная клиническая
психиатрическая больница №3,
г. Харьков*

В течение последнего десятилетия арсенал врачей-психиатров пополнился достаточным количеством современных антипсихотических средств. Новая генерация препаратов, в отличие от нейролептиков первого поколения, которые появились в результате эмпирического открытия или «научной случайности», разработана на основании исследования биохимических, нейрофизиологических данных в области изучения функционирования головного мозга. Учитывая, что в основе развития психопатологии при шизофрении и биполярных аффективных расстройств лежат нейрохимический дисбаланс и нарушения работы нейромедиаторных систем головного мозга.

Формирование терапевтических приоритетов в лечении психозов происходило достаточно долго: от необходимости купирования агрессии и коррекции поведения (после открытия хлорпромазина и галоперидола в 60-х годах) до улучшения когнитивного функционирования и социального выздоровления в XXI веке, что было ассоциировано с появлением второго и третьего поколений атипичных антипсихотиков. И если в настоящей клинической практике врача-психиатра проблемы с купированием психотических признаков агрессивного поведения большей частью решены, то вопросы терапии резидуальной негативной симптоматики и длительного безопасного применения нейролептиков в качестве поддерживающей терапии остаются на сегодняшний день открытыми.

Причины несистемной поддерживающей терапии многофакторны и гетерогенны: от седативного действия большинства антипсихотических препаратов до серьезных метаболических, двигательных и других соматических побочных эффектов, поэтому так важен тщательный подбор лекарственной терапии. Современный этап лечения эндогенных психических расстройств характеризуется появлением значительного количества новых психотропных средств, предоставляющих определенные преимущества.

Арипипразол, выделяющийся из общей группы новых антипсихотиков, зарегистрирован для лечения шизофрении и биполярного аффективного расстройства I типа. Один из препаратов арипипразола,

который представлен на украинском фармацевтическом рынке, зарегистрирован под торговым названием Арилентал. Результаты ранее проведенных исследований, а также клинический опыт применения арипипразола в лечении шизофрении, свидетельствуют как о высокой эффективности препарата в отношении позитивной и негативной симптоматики при шизофрении, так и о качестве поддерживающей терапии (Carson et al., 2002).

Арилентал можно смело назвать препаратом «третьего поколения» атипичных антипсихотиков, благодаря способности проявлять частичный агонизм к дофаминовым D2- и D3-рецепторам. Это позволяет достоверно контролировать позитивную и негативную симптоматику, снижать выраженность экстрапирамидных нарушений и практически влиять на снижение проявлений гиперпролактинемии.

Вторая особенность Арилентала состоит в том, что он является еще и частичным агонистом серотониновых 5-HT_{1A}-рецепторов и антагонистом 5-HT_{2A}-рецепторов. В связи с этим он обладает схожей эффективностью в отношении продуктивной симптоматики на всех этапах терапии (купирующем, стабилизирующем и поддерживающем).

Особого внимания заслуживает влияние Арилентала на когнитивный дефицит, который является одной из ключевых групп симптомов при шизофрении. Действие препарата реализуется на общесоматическом и психопатологическом уровнях. Невыраженный седативный эффект и минимальный уровень неврологических побочных явлений, а также крайне незначительные метаболические нарушения позволяют опосредованно влиять на стабилизацию состояния пациента.

Выбор основного психофармакологического агента для врача-психиатра — всегда нелегкая задача, учитывая, что в арсенале специалиста достаточно много препаратов, у которых в «показаниях» прописаны одинаковые психопатологические расстройства. Необходимо отметить, что под таковые попадают антипсихотические препараты как первого (конвенционные нейролептики), так и второго (атипичные антипсихотики) поколений. А если к этому прибавить вариабельность коморбидных расстройств, различные

этапы терапии и многообразии побочных действий, то процесс выбора лечебного средства становится достаточно трудным и проблематичным.

Так, у Арилентала, как представителя антипсихотиков «третьего поколения», существуют клинические особенности влияния на психопатологические симптомы и определённые «точки» приложения в терапии шизофрении и биполярных аффективных расстройств. Для того чтобы обосновать наиболее эффективное применение арипипразола, необходимо обратить внимание на значимые исследования, посвящённые различным аспектам использования указанного препарата, учитывая как двойные контролируемые плацебо, так и прямые сравнительные (head-to-head) исследования с различными компараторами.

В исследованиях M.J. Kujawa et al. (2002) была показана эффективность арипипразола при профилактике обострений, возникших у пациентов с хроническим течением шизофрении. У тех, кто получал арипипразол, был снижен риск обострений, и отмечалось более качественное улучшение состояния по сравнению с теми пациентами, которые принимали плацебо. В частности, V. Cornblatt et al. (2002) сравнивали нейрокогнитивный эффект при лечении арипипразолом и оланзапином шизофрении с хроническим течением. Результаты показали значительное улучшение вторичной вербальной памяти у больных, получавших арипипразол, в сравнении с группой приема оланзапина. Также следует обратить внимание на фундаментальное исследование S.G. Potkin et al. (2003), в котором четко продемонстрировано преимущества арипипразола (20 и 30 мг/сут) над плацебо при острых эпизодах шизофрении.

Практический опыт применения Арилентала (арипипразола) позволяет сделать выводы о высокой эффективности препарата, при крайне низкой частоте экстрапирамидных расстройств как при кратковременном приеме, так и при поддерживающей терапии. Результаты многочисленных исследований также показали, что арипипразол не вызывает увеличения массы тела (Jody et al., 2000), гиперпролактинемии (Wieck et al., 2002), удлинения интервала QT (Gury et al., 2000), сонливости, гипергликемии или нарушения липидного обмена (Meuer, 2001). Низкий профиль побочных действий Арилентала позволяет использовать его при поддерживающей терапии, что прогрессивно снижает риск обострений.

Под руководством G. Sachs (США) в 2006 г. появилась работа группы авторов, посвященная применению арипипразола при острых маниакальных и смешанных состояниях у пациентов с биполярным расстройством I типа. Указанный препарат убедительно продемонстрировал клиническую эффективность, не отличаясь при этом от плацебо по показателям изменения массы тела пациентов, уровень пролактина или изменению интервала QT.

А также в этом же году было проведено открытое проспективное мультицентровое рандомизированное исследование (BETA), в котором оценивались

результаты краткосрочной терапии (8 недель) больных шизофренией и шизоаффективным расстройством, наблюдающихся в амбулаторной психиатрической практике в 291 учреждении США. В 2007 году осуществлено второе по значимости мультицентровое рандомизированное натуралистическое открытое исследование (STAR), в котором изучали результаты 26-недельного амбулаторного лечения пациентов из шизофренией, получающих терапию в 98 медицинских центрах 12 стран Европы. Необходимо отметить, что среди участников обоих исследований отсутствовали резистентные больные. Группы были сформированы из пациентов с недостаточной эффективностью предшествующего лечения или его плохой переносимостью и нуждались в соответствующем его изменении.

Согласно результатам указанного исследования, прием арипипразола был ассоциирован с эффективной редукцией позитивной симптоматики уже к концу первой недели лечения. Нарушения сна и тревога относительно легко корригировались назначением анксиолитиков, а гастроинтестинальные расстройства (диарея, тошнота) были минимизированы более медленным повышением дозы и приемом препарата после еды.

Если рассматривать практическое применение и использование Арилентала (арипипразола) у пациентов, которые относятся к группе больных с первичным психотическим эпизодом, то начать необходимо с характеристики этой гетерогенной популяции. Указанная группа объединяет совокупность примерно одинаково протекающих острых состояний нарушения психики, которые проявляются расстройствами мышления, дезориентацией, бредом, галлюцинациями, психомоторным возбуждением различной степени выраженности, и могут наблюдаться в рамках различных нозологических форм психических заболеваний или независимо от них. Формально под категорию первичного психотического эпизода подходят пациенты с впервые развившимися подобными симптомами, которые ранее не обращались к психиатру, или пациенты, у которых психоз возникает не чаще 2–3 раз в течение 5 лет и не сопровождается аутоагрессивными действиями. Важным и, несомненно, актуальным фактором при первом психотическом эпизоде (ППЭ) является быстрая стигматизация пациентов.

При ППЭ существуют три терапевтических вектора воздействия, направленных на достижение следующих целей: биологический (психофармакологический), на коррекцию нейромедиаторных нарушений в головном мозге; психотерапевтическое вмешательство, способствующее изменению дезадаптивных психологических механизмов больного и социальных интервенций при работе с семьями пациентов. Учитывая специфику ранних нарушений при ППЭ, также следует отметить важность терапии нейрокогнитивного дефицита. Поскольку эффективность раннего вмешательства на этом этапе определяется комплексным воздействием по всем трем

направлениям. При купировании первого психотического приступа актуальными являются следующие моменты:

- сокращение временного интервала между началом психоза и терапией;
- быстрое развитие ремиссии с помощью биопсихосоциального лечения;
- снижение неблагоприятного реагирования пациента на психоз;
- сохранение социального и трудового функционирования;
- снижение риска рецидива и терапевтической резистентности.

Согласно последним рекомендациям по лечению пациентов с психическими заболеваниями, наиболее эффективным и соответствующим критериям лечения ППЭ методом терапевтического воздействия является психофармакологическая терапия антипсихотиками второго поколения. За 60 лет их терапевтическая результативность была доказана во многих клинических исследованиях. Мы достаточно широко используем Арилентал (арипипразол) в повседневной рутинной практике отделения первичного психотического эпизода Харьковской областной клинической психиатрической больницы № 3. Для того чтобы препарат не был «скомпроментирован» и в дальнейшем оставался фундаментом терапевтического комплаенса, необходимо четко обозначить ключевые аспекты использования указанного антипсихотика. Учитывая то, что Арилентал представлен в таблетированной форме, он не является «купирующим» препаратом для острого психоза, однако мы активно стремимся к тому, что бы начинать лечение пациента аripипразолом по принципу ASAP (as soon as possible), «так быстро, как только возможно».

Необходимо отметить, что, соблюдая принцип лечения психотических расстройств, мы стараемся разделить весь процесс терапии на несколько этапов. По нашим данным, аripипразол в целом оказался безопасным и хорошо переносимым препаратом, при этом приблизительно в 70% случаев было достигнуто клинически значимое улучшение. Учитывая, что пациенты с первым эпизодом шизофрении, предположительно, более чувствительны к антипсихотическим препаратам, и у них имеется большая вероятность развития побочных эффектов, то благоприятный профиль безопасности и переносимости Арилентала может оказаться ключевым в выборе оптимального метода лечения больных с ППЭ.

Вторая группа — это пациенты с первым психотическим эпизодом, которые по какой-то причине прекратили прием поддерживающей терапии и обратились за помощью в связи с обострением психического заболевания. Арилентал, исходя из клинического опыта и данных многочисленных исследований, о которых мы говорили выше, может быть эффективным препаратом для купирования обострений у пациентов с несколькими психотическими эпизодами. Третья — это больные со стойкой ремиссией, принимающие Арилентал в качестве поддерживающей терапии.

Четвертая — пациенты с «социальным патоморфозом чистых психозов», у которых психические расстройства часто осложнены соматической патологией, злоупотреблением психоактивными веществами, а профиль безопасности Арилентала позволяет активно использовать его и в этих ситуациях без риска «утяжелить» существующую соматическую патологию.

Хочу отметить, что больные с ППЭ чаще всего попадают в поле зрения психиатров в состоянии острого психомоторного возбуждения, с активной психотической симптоматикой, проявлениями агрессии и аутоагрессии. В таких случаях на начальном этапе активной терапии мы рекомендуем назначать Арилентал в сочетании с купирующим препаратом в дозе от 10 до 30 мг в сутки. Указанная схема позволяет применять аripипразол для стабилизирующей и в последующем — для поддерживающей терапии психоза. Длительность комбинированного лечения при купировании острого психоза в нашей практике составила от 4 дней до 4 недель, а эффективная доза — от 15 до 30 мг в сутки. После отмены купирующего препарата стабилизирующая монотерапия Ариленталом осуществляется с использованием дозировок от 15 до 30 мг в сутки, и она была направлена на подавление резидуальной и продуктивной симптоматики, а также коррекцию негативных нарушений. Она длилась до 3 недель в стационаре и до 2 месяцев в условиях амбулаторного наблюдения.

Период поддерживающей или профилактической терапии направлен на восстановление социально-трудовой адаптации, предотвращение рецидива и замедление темпа прогрессирования заболевания. Поддерживающая доза Арилентала (15 мг в сутки) может использоваться для долгосрочной профилактической терапии благодаря благоприятному профилю безопасности препарата. Продолжительность профилактического лечения, в соответствии с протоколами оказания психиатрической помощи, должна составлять 12 месяцев после первого эпизода психоза и от 2 до 5 лет — после второго. Если же пациент перенес более двух эпизодов, то поддерживающая терапия осуществляется в течение более длительного периода, но не менее 5 лет.

Важно обратить внимание на специфические группы пациентов, такие как больные пожилого возраста, где Арилентал занимает одно из «почетных» мест в связи с меньшей вероятностью возникновения экстрапирамидных расстройств. Еще одним достоинством указанного препарата являются низкий риск удлинения QT, возникновения адренергических и антихолинэргических побочных эффектов, к которым уязвимы пожилые пациенты.

Группа больных с резистентными формами шизофрении, к сожалению, не принадлежит к целевой группе использования Арилентала, при его применении не обнаруживаются отличия между другими атипичными антипсихотиками, за исключением клозапина. Вместе с тем в рамках 12-недельного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) прием аripипразола (15–30 мг в сутки) был

ассоциирован с редукцией симптомов шизофрении и улучшением качества жизни пациентов после неуспешных курсов рисперидона или оланзапина, как, впрочем, и перфеназин (Kane, Meltzer, Carson, 2007), что может указывать на необходимость не менее трех курсов терапии различными типичными и атипичными антипсихотиками, как критерий резистентности.

Важным аспектом в лечении психотических состояний является восстановление социального функционирования и качества жизни больного, поскольку это два фундаментальных критерия оценки клинической эффективности любой фармакологической терапии. Клинические, функциональные и гуманистические показатели результативности психофармакологического лечения максимально взаимосвязаны. Поэтому важным аспектом использования Арилентала — его влияние на социальное функционирование пациентов, которые получали предыдущую терапию конвенционными нейролептиками, вследствие чего это привело больных к социальной беспомощности из-за экстрапирамидных расстройств.

Как было сказано выше, в последние десятилетия немаловажную роль в патологической картине шизофрении играет нейрокогнитивный дефицит. Он прослеживается на всех этапах развития психотического расстройства: в продромальной пред- и постпсихотической стадиях и в период ремиссии. Кроме того, указанное нарушение является важным самостоятельным расстройством, определяющим прогноз заболевания, учитывая трудовую и социальную дезадаптацию таких больных. Представление о нейрокогнитивных нарушениях четко прослеживается в работах Э. Крепелина и Э. Блейлера. Они считали, что «фасад» из ярко представленных позитивных расстройств скрывает нарушения памяти, внимания и другие компоненты когнитивного функционирования. Имеются также работы, в которых нейрокогнитивный дефицит прямо называется «ядерным симптомом» шизофрении и может быть выделен в отдельный кластер патологии, наряду с позитивной и негативной симптоматикой (Andreasen et al., 2005).

В настоящее время в научной литературе продолжают широко дискутироваться возможности коррекции нейрокогнитивного дефицита с помощью комплексной психофармакологической

и психосоциальной помощи. Учитывая уникальный клинический и нейрхимический профиль, такой как отсутствие седации, низкий уровень экстрапирамидных расстройств, частичный агонизм к дофаминовым рецепторам, одним из препаратов выбора может быть арипипразол.

Напоследок хочу обратить внимание на основные преимущества Арилентала, которые должен учитывать врач-психиатр при выборе основной психотической терапии. Так, мишенями психофармакологического воздействия указанного препарата являются психотические расстройства в острой фазе, дефицитарные и когнитивные нарушения при многократных психотических эпизодах, при обострениях текущего заболевания в фазе ремиссии и при поддерживающей терапии. Помимо применения арипипразола, в качестве препарата выбора при купирующем, а особенно при длительном противорецидивном лечении, нами была отмечена возможность перевода пациентов, которые принимают конвенционные нейролептики, на прием Арилентала с целью улучшения социального функционирования и качества жизни.

Наличие благоприятного эндокринного профиля безопасности и отсутствие седативного эффекта при использовании арипипразола выгодно отличает его от многих представителей класса атипичных антипсихотиков. Необходимо помнить, что многочисленные данные, полученные в клинических исследованиях, лишь в определенной степени оказываются полезными в повседневной клинической практике, так как чаще всего касаются довольно ограниченного круга проблем исследуемого препарата.

Безусловно, при назначении любого психофармакологического средства требуется учет не только полного спектра его эффективности и безопасности, но и индивидуальных особенностей больного (факторов «болезни», соматических сопутствующих заболеваний, коморбидных расстройств, возможностей сочетанного назначения препаратов других классов и др.). Только при таком целостном подходе можно добиться оптимальных результатов терапии у больных с психотическими расстройствами, что является первоочередной задачей для психиатров.

①