# КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ антипсихотиками: *pro et contra*

## На прикладі котерапії оланзапіном та арипіпразолом

*О.О. Хаустова, Д.О. Ассонов;*
*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ*

Багато пацієнтів із шизофренією не задоволені ефективністю монотерапії, що є стимулом продовжувати пошуки оптимальних схем терапії, зокрема одночасного використання двох і більше антипсихотиків [1]. Серед причин, які змушують лікарів вдаватися до політерапії, найчастішою є слабка відповідь на монотерапію (52,8 %) [2]. Задля досягнення кращої терапевтичної відповіді на практиці є поєднання двох (наприклад, хлорпромазин і флуфеназин, хлорпромазин і оланзапін, рисперидон і клозапін), трьох (галоперидол, клозапін та зуклопентиксол), та навіть чотирьох антипсихотиків (хлорпромазин, прометазин, галоперидол та зуклопентиксол) [2, 3].

Стрімко зростає і використання поліфармакотерапії антипсихотиками при тривалому лікуванні хвороби Альцгеймера — за період із 2005 р. до 2011 р. застосування ≥ 2 антипсихотиків через декілька років після встановлення діагнозу зросло з 5,9 до 18,3 % [4]. Водночас комбінування антипсихотиків є складною справою, яка потребує врахування багатьох чинників, як-от: адекватність дозування та тривалості; взаємодія між препаратами; здатність пацієнта оплачувати додатковий антипсихотичний препарат та ін. Одним із чинників, що ускладнюють підбір оптимальної схеми терапії, є метаболічні порушення, які часто виникають у пацієнтів, що приймають антипсихотичні препарати. Антипсихотики другого покоління можуть призводити до метаболічних змін, як-от збільшення маси тіла, порушення вуглеводного та ліпідного обміну [5]. Причому найефективніші препарати для зниження психотичної симптоматики (оланзапін і клозапін) водночас пов'язані із найвищим ступенем метаболічних порушень [6].

Відтак актуальним питанням стає такий підбір препаратів для політерапії, який забезпечив би максимальну ефективність щодо зменшення тяжкості симптоматики і заразом був пов'язаний із мінімальною частотою побічних дій. Після зіставлення профілей ризиків пацієнта та антипсихотиків залишається не так багато опцій терапії, для більшості побічних ефектів однією з них є призначення арипіпразолу [7]. У літературі наявні також дані щодо можливого позитивного ефекту терапії при додаванні арипіпразолу до схеми лікування оланзапіном [8].

У цій статті на прикладі комбінування оланзапіну та арипіпразолу проаналізовано сильні та слабкі сторони антипсихотичної політерапії.

### Матеріали та методи дослідження

Пошук даних відбувався з використанням баз даних PubMed, APA PsychNET та Google Scholar українською та англійською мовами за комбінацією слів «antipsychotic polypharmacy», «antipsychotic combination», «оланзапін/olanzapine», «арипіпразол/aripiprazole», «olanzapine and aripiprazole combination» без обмеження щодо дати та дизайну дослідження.

Для визначення додаткових досліджень також були проаналізовані списки літератури з отриманих статей. Останній пошук літературних джерел відбувся 15.12.2020. Зважаючи на те, що дослідження, які увійшли до огляду, мали різний дизайн і методологію, був представлений якісний опис ефективності та побічних ефектів комбінованої фармакотерапії.

### Результати дослідження

Питання переваг політерапії порівняно з монотерапією досі лишається відкритим через брак великих рандомізованих досліджень. Натомість багато пацієнтів не задоволені ефективністю монотерапії, що є стимулом продовжувати пошуки оптимальних схем лікування [1]. Підбір антипсихотичної терапії має бути індивідуальним та враховувати всі переваги та ризики, пов'язані з призначенням препарату [9]. Зважаючи на те, що у багатьох випадках монотерапія є більш рекомендованою порівняно з політерапією, бажано поєднувати антипсихотики з протилежними профілями побічних ефектів, уникаючи подвоєння небажаної активності [10].

Комбінування антипсихотичних препаратів може досягати своєї ефективності шляхом:

1. Взаємодії з більшою кількістю рецепторів.
2. Взаємодії з різними типами рецепторів
3. Зменшення побічних ефектів за використання менших доз препаратів [3].

#### *Оланзапін*

Оланзапін — атиповий антипсихотичний препарат, є похідним тієнобензодіазепіну, та антагоністом дофамінових D2, D3, D4, серотонінових 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT6, гістамінових H1, α1-адренергічних та мускаринових рецепторів. Активність змішаних рецепторів оланзапіну подібна до активності клозапіну, оскільки він має більшу спорідненість до рецепторів 5-HT2A, ніж рецепторів дофаміну D2 [11].

Препарат може бути ефективнішим за інші неклозапінові антипсихотики, які нині вважають першим вибором терапії шизофренії, та завдяки його сприятливому фармакологічному профілю досі лишається одним із найуживаніших препаратів для тривалої терапії шизофренії попри те, що має відомі побічні дії, зокрема збільшення маси тіла [6, 9]. Якби ефективність була єдиним чинником, на який слід зважати, оланзапін міг би бути кращим варіантом терапії першої лінії для пацієнтів із хронічною шизофренією, що потребують ефективного тривалого лікування (для профілактики рецидивів, стійкості відповіді та стійкості терапії) та у резистентних до іншої антипсихотичної терапії [9]. Водночас оланзапін має несприятливий метаболічний профіль і пов'язаний із високим ризиком метаболічних порушень [6, 12]. Зокрема, терапія оланзапіном має такі побічні ефекти, як збільшення маси тіла (у середньому на 2,78 кг), гіпертригліцеридемія, інсулінорезистентність, цукровий діабет, окрім того, він пов'язаний із подовженням інтервалу QTc (у середньому на 4,29 мс) [6, 13]. Комбінування препаратів, яке б дало змогу зберегти ефективність оланзапіну та зменшити його побічні ефекти, є актуальною потребою в лікуванні психотичних симптомів [9].

### *Арипіпразол*

Арипіпразол — антипсихотичний препарат третього покоління з механізмом дії, який поєднує частковий агонізм до D2 та 5HT1A рецепторів та антагонізм стосовно рецепторів 5HT2A [14]. Він є препаратом першої лінії при короткотривалих маніакальних епізодах і другої лінії для запобігання повторному виникненню розладів настрою [15]. Порівняно з іншими антипсихотиками арипіпразол має один із найсприятливіших метаболічних профілів та значно менше пов'язаний зі збільшенням маси тіла, рівня глюкози крові, холестерину та тригліцеридів, окрім того, його дія пов'язана зі зниженням пролактину та інтервалу QTc [12, 16]. Також він має низький рівень моторних побічних ефектів і пов'язаний із достатньо нечастими явищами акатазії й тремору (10–11 % або менше) [16].

Ба більше, імовірно, що арипіпразол може зменшувати прояви метаболічного синдрому внаслідок використання інших атипових антипсихотиків. У дослідженні метаболічної безпеки арипіпразолу De Hert et al. спостерігали значне зниження показників ліпідного профілю, редукцію всіх виявлених випадків діабету внаслідок попередньої антипсихотичної терапії, зменшення інсулінорезистентності, індексу маси тіла та зменшення проявів метаболічного синдрому за критеріями ATP-III (Adult Treatment Panel), адаптованими критеріями ATP-III (American Heart Association) та IDF (International Diabetes Federation) [17].

В аналізі систематичних оглядів S. Ijaz et al. дійшли висновку, що порівняно з іншими комбінаціями чи монотерапією поєднання арипіпразолу з іншим антипсихотиком має сприятливий вплив на рівень глюкози та гіперліпідемію [18]. У систематичному огляді побічних ефектів при комбінованій антипсихотичній терапії J.A. Gallego et al. підсумували, що попри те, що комбінування більше двох антипсихотиків є маловивченим явищем і потребує ретельної уваги щодо контролю потенційної кумуляції побічних дій, використання арипіпразолу разом з іншим антипсихотичним препаратом може знизити прояви таких небажаних ефектів, як збільшення ваги, дисліпідемія, пролактинемія та сексуальна дисфункція [19]. Отже, сприятливий метаболічний профіль арипіпразолу робить його надзвичайно цікавим як засіб комбінованої терапії [17].

**Таблиця 1. Порівняння особливостей монотерапії оланзапіном та арипіпразолом**

| Оланзапін | Арипіпразол |
|---|---|
| Висока ефективність щодо зменшення як позитивної, так і негативної симптоматики (Fleischhacker et al., 2009) | Менш ефективний щодо зменшення позитивної та негативної симптоматики (Fleischhacker et al., 2009) |
| Ефективний для зменшення депресивної симптоматики (Pillinger et al., 2020) | Ефективний для зменшення депресивної симптоматики (Pillinger et al., 2020). |
| Має один із найнесприятливіших метаболічних профілів (Huhn et al., 2019; Pillinger et al., 2020) | Має один із найсприятливіших метаболічних профілів, лише незначно підвищуючи або навіть знижуючи метаболічні показники (Pillinger et al., 2020; Preda et al., 2020) |
| Є сприятливішим із погляду порівняння ціна/ефективність (Dutina et al., 2019) | Є менш сприятливим із погляду порівняння ціна/ефективність (Dutina et al., 2019) |

### *Порівняння особливостей терапії арипіпразолом та оланзапіном*

Арипіпразол має один із найсприятливіших метаболічних профілів порівняно з іншими антипсихотиками, значно менше впливаючи на збільшення маси тіла, рівень глюкози крові, холестерин та тригліцериди; оланзапін, навпаки, має найнесприятливіший метаболічний профіль, значно підвищуючи ці показники та частіше призводячи до проблем із надмірною масою тіла, підвищення пролактину та пролонгації QTc незалежно від расової належності [6, 8, 20].

Оланзапін має кращий загальний результат, седативну дію, ефективніше поліпшує соціальне функціонування, чинить вплив на позитивні та негативні симптоми; обидва препарати приблизно однаково діють на депресивні симптоми [6, 8, 12]. До того ж оланзапін є більш сприятливим із погляду порівняння ціна/ефективність, ніж арипіпразол [21]. Узагальнене порівняння ефектів монотерапії оланзапіном та арипіпразолом представлено в таблиці 1.

### *Збільшення маси тіла*

Останнім часом увага дослідників прикута до можливості комбінування оланзапіну та арипіпразолу для корекції маси тіла. Британська асоціація психофармакології, зважаючи на позитивний метаболічний профіль арипіпразолу та низьку ймовірність погіршення психотичних симптомів (за даними рандомізованих досліджень і досліджень на тваринах), пропонує додавати його до схеми терапії психозів, зокрема до оланзапіну чи клозапіну, як рекомендоване лікування для коригування маси тіла та профілактики ожиріння [22]. У подвійному сліпому рандомізованому контрольованому плацебо перехресному дослідженні D.C. Henderson et al., вивчаючи вплив додавання арипіпразолу до терапії оланзапіном на низку клінічних показників при шизофренії,

виявили, що комбінована терапія порівняно з монотерапією оланзапіном призводить до зниження рівня тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької щільності без змін у вираженості психіатричних симптомів [13].

Серія клінічних випадків 29 пацієнтів із шизофренією, де оцінювали зміни біохімічних показників крові до та після додавання арипіпразолу до схеми лікування оланзапіном, продемонструвала значуще зниження індексу маси тіла (ІМТ), рівня глюкози крові натще та глікованого гемоглобіну [23]. Іншою тактикою може бути поступовий перехід з оланзапіну на арипіпразол протягом 2 тижнів, що має позитивний вплив на метаболічний профіль, зумовлюючи зниження маси тіла та ліпідемії [24].

Також є відомості про надзвичайно швидке зниження маси тіла. Зокрема, X. Boland and P. Chhabra описали випадок пацієнта із шизофренією, у якого на тлі приймання оланзапіну (20 мг/добу) та амісульпіриду (600 мг/добу) протягом 4 місяців відбулось значне збільшення маси тіла (16,7 кг) [25]. При заміні амісульпіриду на арипіпразол (15 мг/д) автори спостерігали різку втрату маси тіла (20 %) протягом 4 місяців. Випадки, які представили S. Englisch et al., доповнюють дані про зменшення маси тіла за комбінації оланзапіну та арипіпразолу [26].

Додавання арипіпразолу до антипсихотичної терапії оланзапіном є перспективною терапією для корекції ліпідного обміну, сповільнення швидкості збільшення маси тіла або навіть її зменшення, проте задля уникнення небажаних ефектів слід ретельно контролювати вагу в динаміці.

### *Пролактин*

У систематичному огляді та метааналізі M. Huhn et al. виявили, що арипіпразол є чи не єдиним антипсихотиком, який достовірно не підвищує пролактин, а знижує його [6]. В іншому дослідженні автори встановили, що арипіпразол знижує рівень пролактину незалежно від того, чи це монотерапія виключно цим препаратом, чи комбінована терапія з іншим антипсихотиком [27].

M.J. Byerly et al. у рандомізованому відкритому дослідженні поступового переходу від оланзапіну/рисперидону до арипіпразолу за шизофренії виявили, що після додавання арипіпразолу до схеми терапії відбувалося значуще та тривале зниження рівня пролактину, причому ефект фіксували незалежно від того, чи це було титрування арипіпразолу в бік збільшення разом із поступовим зниженням дози оланзапіну/рисперидону, чи негайний початок приймання арипіпразолу в повній дозі з поступовим зниженням дозування оланзапіну/рисперидону [28].

Отже, пролактинознижувальний ефект арипіпразолу може бути контраргументом оланзапіну в комбінуванні цих антипсихотиків та, як наслідок, зумовлювати відновлення менструального циклу та зменшення остеопорозу тощо. Додавання арипіпразолу з поступовим зниженням дози оланзапіну може бути однією з тактик комбінованої терапії.

### *Когнітивне функціонування*

У дослідженні N. Zheng et al., вивчаючи комбіновану терапію оланзапіном та арипіпразолом при хворобі Альцгеймера, дійшли висновку, що таке лікування значущо поліпшує когнітивне функціонування порівняно з монотерапією оланзапіном (поліпшення за шкалою MMSE на 63 % при комбінуванні проти 31 % при монотерапії) та має менший ризик появи таких побічних ефектів, як сухість у роті, сонливість, головокружіння, закрепи й збільшення маси тіла [29].

Як повідомляє H.S. Duggal, додавання арипіпразолу до схеми терапії оланзапіном може прискорити ремісію таких негативних і позитивних симптомів шизофренії, як психомоторна загальмованість, знижена продукція мовлення, маячення переслідування та відношення, сплощення афекту (зниження за шкалою позитивних і негативних симптомів на 69 і 50 % відповідно) [30].

### *Обсесивно-компульсивний синдром*

Тривале застосування антисеротонінергічних антипсихотиків другого покоління, як-от клозапін та оланзапін, може бути пов'язане із виникненням коморбідних обсесивно-компульсивних синдромів у пацієнтів із шизофренією [31]. S. Schönfelder et al. описують клінічний випадок пацієнтки з параноїдною шизофренією, у якої приймання оланзапіну (20 мг/добу) протягом 10 років супроводжувалось виникненням обсесивно-компульсивних проявів. Після додавання до схеми терапії арипіпразолу (15 мг/добу) дослідники спостерігали зниження обсесивно-компульсивних ознак уже через 12 тижнів [32].

Це підтверджується і спостереженнями, описаними U.H. Yesilkaya and Y.H. Balcioglu, у яких додавання навіть 2,5 мг/добу арипіпразолу до 20 мг/добу оланзапіну спричинило зменшення обсесивно-компульсивних проявів, яке автори пов'язують із частковим агонізмом арипіпразолу до 5-HT1A та дофамінових рецепторів, антагоністом яких є оланзапін [33].

### *Побічні ефекти*

Наявні повідомлення, що комбінування арипіпразолу з неклозапіновими антипсихотиками може погіршувати перебіг психозу при шизофренії [34].

Як оланзапін, так і арипіпразол мають негативний вплив на продукцію цитокінів незалежно від метаболічного профілю та можуть сприяти зростанню рівня С-пептиду, тому при їхньому призначенні, особливо в комбінації, треба бути обережним [24, 35].

У нещодавньому дослідженні M.I. Stefanou et al. представили клінічний випадок чоловіка з параноїдно-галюцинаторною шизофренією, у якого на тлі застосування оланзапіну з'явилась компульсивна сексуальна поведінка та парафілія, яка після відміни препарату та переходу на рисперидон повністю ремісувала протягом тижня [36].

Однак після додавання до схеми терапії арипіпразолу через гіперпролактинемію гіперсексуальна поведінка виникла знову і повністю ремітувала лише за тиждень після повної відміни арипіпразолу [36].

Також є свідчення про те, що гіперсексуальність може бути побічною дією застосування аріпіпразолу, хоча її виникнення як результат терапії оланзапіном чи комбінацією оланзапіну та аріпіпразолу нині мало вивчене [37–39].

Інші дослідження, що стосуються таких небажаних ефектів оланзапіну, як компульсивна мастурбація, гіперсексуальність мають характер повідомлень про клінічні випадки [40–42].

**Таблиця 2. Комбінована терапія оланзапіном та арипіпразолом**

| За | Проти |
|---|---|
| ***Специфічні*** | |
| Зниження рівня тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької щільності. Зменшення маси тіла | Можливе значне підвищення рівня С-пептиду та негативний вплив на продукування цитокінів порівняно з монотерапією |
| Можливе підвищення ефективності щодо зменшення позитивних і негативних симптомів психозів | Наявні повідомлення про можливе зниження ефективності для зменшення симптомів психічних розладів порівняно з монотерапією оланзапіном |
| Наявні свідчення про можливе зниження рівня глюкози крові натще та глікованого гемоглобіну порівняно з монотерапією оланзапіном | Існують свідчення про можливе виникнення гіперсексуальної поведінки |
| Зниження рівня пролактину | Вищий ризик регоспіталізації, ніж при монотерапії оланзапіном |
| Є економічно ефективнішою за додаткову терапію протидіабетичними антигіпертензивними і гіполіпідемічними препаратами для корекції діабету та гіперхолестеринемії | Вища вартість, ніж монотерапії |
| Існують свідчення про можливе зменшення інтенсивності обсесивно-компульсивних ознак. Значущо поліпшує когнітивне функціонування при хворобі Альцгеймера порівняно з монотерапією оланзапіном | Політерапія антипсихотиками при хворобі Альцгеймера може бути пов'язана з підвищеною смертністю, ніж монотерапія |
| Менший ризик регоспіталізації, ніж при монотерапії арипіпразолом | |
| Менша смертність пацієнтів із шизофренією | |
| Наявні дані про можливе зменшення інтенсивності обсесивно-компульсивних ознак | |
| ***Загальні*** | |
| Можна уникнути симптомів відміни, пов'язаних із виведенням першого антипсихотичного препарату | Можливість застосування невиправдано високих дозувань — слід ретельно підбирати дозу для збереження балансу «користь/ризик» |
| Немає періоду очікування для отримання результату від другого антипсихотичного препарату | Потребує ретельного контролю щодо несприятливих фармакодинамічної та фармакокінетичної взаємодій |
| Переваги першого препарату зберігаються на додаток до сприятливих ефектів доданого засобу | Імовірне зменшення прихильності до терапії |
| Перехід з одного антипсихотичного препарату на інший вимагає додаткового спостереження та догляду в перехідний період, що може потребувати багато часу через симптоми припинення; додавання другого антипсихотику допомагає розв'язати ці проблеми | Низка станів здоров'я (серцеві розлади, порушення роботи печінки, нирок та ін.) підвищують ризики ускладнень |

Адаптовано згідно з Pandarakalam J.P. Combination Therapy for Treatment Resistant Schizophrenia. *British Journal of Medical Practitioners*. 2019. Vol. 12, № 2: a016.

Відтак, можна припустити, що комбінована терапія оланзапіном та арипіпразолом може підвищувати ризик виникнення гіперсексуальної поведінки більше, ніж приймання кожного препарату окремо, однак для однозначних висновків необхідні подальші дослідження.

### *Повторна госпіталізація*

У національному когортному дослідженні за участю 5 тис. 234 пацієнтів із біполярним розладом I типу L. Wingard et al. спостерігали меншу ймовірність повторної госпіталізації осіб із маніакальним епізодом протягом року при комбінованій терапії оланзапіном та арипіпразолом, аніж при комбінуванні оланзапіну з кветіапіном, арипіпразолу з літієм/вальпроатами чи при комбінованій терапії трьома і більше препаратами. Однак при згаданій комбінованій терапії ймовірність повторної госпіталізації була вищою, ніж при поєднанні оланзапіну і вальпроатів чи оланзапіну і літію [43]. В іншому національному когортному дослідженні взаємодії полі- та монотерапії з повторною госпіталізацією за участю 62 тис. 250 пацієнтів із діагностованою шизофренією автори виявили, що ті, хто приймали комбінацію оланзапін–арипіпразол, мали менший ризик повторної госпіталізації, ніж за монотерапії арипіпразолом, але вищий, аніж за монотерапії оланзапіном [44]. Водночас автори роблять висновок, що поліфармакотерапія загалом є ефективнішою за монотерапію для тривалого лікування та призводить до меншої смертності [44]. Також у літературі наявні дані, що поліфармакотерапія антипсихотиками при хворобі Альцгеймера порівняно з невикористанням пов'язана з підвищеною смертністю, ніж монотерапія [45].

## Обговорення

За даними досліджень останніх років, комбінована антипсихотична терапія в багатьох випадках може демонструвати більшу ефективність порівняно з монотерапією. Тому це питання потребує докладнішого подальшого дослідження для пошуку можливих причин розбіжностей і виявлення оптимального співвідношення користь/ризик. Метаболічні порушення, що виникають

у пацієнтів із психозами вже внаслідок тривалого перебігу захворювання, а особливо при лікуванні атиповими антипсихотиками, потребують пошуку нових терапевтичних стратегій, зокрема комбінування антипсихотиків для досягнення найкращого ефекту.

Оланзапін є високопотентним атиповим антипсихотиком із широким спектром терапевтичної дії, але він має несприятливий метаболічний профіль, що може призводити навіть до припинення або відмови від лікування.

Арипіпразол є менш потентним антипсихотиком порівняно з оланзапіном, але має власні особливості дії та дуже сприятливий метаболічний профіль, що й визначає доцільність його застосування. Комбіновану терапію завжди вважали третьою лінією антипсихотичної терапії після монотерапії високими дозами та лікування клозапіном, але можливість поєднання антипсихотиків із різними механізмами дії та, відповідно, різними фармакологічними якостями уможливлює використання цієї стратегії вже на початку втручання. Хоча й деякі автори повідомляють про меншу ефективність комбінованої терапії оланзапіном та арипіпразолом порівняно з монотерапією щодо зниження психічних симптомів, більшість дослідників дійшли інших висновків [13, 24, 30, 32, 33].

Політерапія оланзапіном та арипіпразолом має низку переваг над монотерапією щодо впливу на метаболічний профіль, як-от більше зниження рівня тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, пролактину тощо. Стратегія саме комбінування антипсихотиків, а не поступового переходу, дає змогу уникнути симптомів скасування, пов'язаних із виведенням першого антипсихотику, поєднувати переваги першого препарату зі сприятливими ефектами доданого засобу. Крім того, перехід з одного антипсихотику на інший потребує додаткового нагляду та догляду в перехідний період і може затягнутися через симптоми припинення, натомість як додавання другого антипсихотичного препарату допомагає розв'язати ці проблеми [46]. До слабких сторін комбінованої терапії оланзапіном та арипіпразолом належать можливе виникнення гіперсексуальної поведінки (судячи з невеликої кількості повідомлень, достатньо нечасте), можливий негативний вплив на продукцію цитокінів і збільшення рівня С-пептиду та певні ризики підвищеної регоспіталізації та смертності. Наскільки можливо, потрібно уникати невиправдано високих дозувань препаратів за комбінованої терапії та ретельно слідкувати за станом пацієнта для виявлення та своєчасного коригування несприятливих фармакодинамічних і фармакокінетичних взаємодій [46]. Крім того, при виборі стратегії терапії (моно- чи політерапія) слід брати до уваги низку застережень щодо комбінованої тактики лікування, як-от: серцевий розлад в анамнезі, порушення функцій печінки чи нирок, високий ІМТ, інтенсивне паління чи вживання алкоголю, зловживання психоактивними речовинами, гіперліпідемія, вік старше 70 років та супутнє приймання інших препаратів [46–48].

І хоча комбінована терапія оланзапіном та арипіпразолом сама собою дороговартісніша за монотерапію, вона економічно ефективніша, адже додаткове приймання протидіабетичних антигіпертензивних і гіполіпідемічних препаратів для корекції діабету та гіперхолестеринемії є значно дорожчим [13, 14].

Отже, комбінована терапія має низку як переваг, так і слабких сторін порівняно з монотерапією, тож перед вибором стратегії лікування слід ретельно проаналізувати всі можливі аспекти та ретельно обґрунтувати свій вибір (табл. 2).

## Висновки

Ефективне та безпечне комбінування антипсихотичних препаратів є актуальною проблемою, із якою стикаються лікарі. Необхідно підбирати препарати індивідуально в такий спосіб, щоб досягати кумуляції позитивного ефекту та зменшити побічну дію лікарських засобів у комбінації.

Однією з можливих ефективних поєднань може бути котерапія оланзапіном та арипіпразолом, яка потенційно дає змогу досягати високої ефективності антипсихотичної терапії за низького ризику метаболічних ускладнень. Потрібні подальші дослідження щодо комбінованої терапії для виявлення як усіх можливих чинників і механізмів успішної взаємодії, так і потенційних ризиків.

## Література

1. Ortiz-Orendain J., Castiello-de Obeso S., Colunga-Lozano L. et al. Antipsychotic combinations for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017. Vol. 6, № 6, CD009005. URL: https://doi.org/10.1002/14651858.CD009005.pub2

2. Kassaw C. Assessment of Antipsychotic Combination Therapy among Patients with Schizophrenia on Follow-up at Amanuel Specialized Mental Hospital: doctoral dissertation / Addis Ababa University. Ethiopia, 2016.

3. Freudenreich O. and Goff D.C. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2002. Vol. 106, № 5. P. 323–330. URL: https://doi.org/10.1034/j.1600–0447.2002.01331.x

4. Orsel K. et al. Psychotropic drugs use and psychotropic polypharmacy among persons with Alzheimer's disease. *European Neuropsychopharmacology*. 2018. Vol. 28, № 11. P. 1260–1269.

5. Howes O.D. et al. A prospective study of impairment in glucose control caused by clozapine without changes in insulin resistance. *American Journal of Psychiatry*. 2004. Vol. 161. № 2. P. 361–363.

6. Huhn M.D. et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. 2019. Vol. 394, № 10202. P. 939–951.

7. Citrome L., Eramo A., Francois C. et al. Lack of tolerable treatment options for patients with schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2015. Vol. 11. P. 3095–3104. DOI: 10.2147/ndt.s91917.

8. Fleischhacker W.W. et al. A double-blind, randomized comparative study of aripiprazole and olanzapine in patients with schizophrenia. *Biological psychiatry*. 2009. Vol. 65, № 6. P. 510–517.

9. Citrome L., McEvoy J.P., Todtenkopf M.S. et al. A commentary on the efficacy of olanzapine for the treatment of schizophrenia: the past, present, and future. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2019. Vol. 15. P. 2559–2569. URL: https://doi.org/10.2147/NDT.S209284.

10. Guinart D. and Correll C.U. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: why not?. *The Journal of clinical psychiatry*. 2020. Vol. 81, № 3. P. 0–0.

11. Bhana N., Foster R.H., Olney R., Plosker G.L. Olanzapine. *Drugs*. 2001. Vol. 61, № 1. P. 111–161.

12. Pillinger T., McCutcheon R.A., Vano L. et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*. 2020. Vol. 7, № 1. P. 64–77. URL: https://doi.org/10.1016/S2215–0366(19)30416-X.

*Повний список літератури, який уміщує 48 джерел, знаходиться в редакції.*

# Фрейм®

Aripiprazole

*Мені здається, вранці я була дещо інша.*
*Хто я тепер? Ось у чому загадка*
*Л.Керол "Аліса в Країні Чудес*[8]

- ефективний при шизофренії та біполярному афективному розладі[1,6,14]
- має високий профіль безпеки[2,3,4,5,6]
- ефективний при негативній симптоматиці [1,4,12]
- покращує когнітивні функції[7,13]

1.Інструкція. 2. Casey D.E., Carson W.H., Saha A.R. et al. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study // Psychopharmacol. – 2003. – Vol. 166. – P. 391-399 3. Harrison T.S., Perry C.M. Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder // Drugs. – 2004. – Vol. 64, N 15. – P. 1715-1736. 4.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. 5.Pigott T.A., Carson W.H., Saha A.R. et al. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study // J. Clin. Psychiatry. – 2003. – Vol. 64, N 9. – P. 1048-1056. 6. Potkin S.G., Saha A.R., Kujava M.J. et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // Arch. Gen. Psychiatry. – 2003. – Vol. 60, Jul. – P. 391-399.7. Cornblatt B., Kern R.S., Carson W.H. et al. Neurocognitive effects of aripiprazole versus olanzapine in stable psychosis [abstracts] // Int. J.Psychopharmacol. – 2002. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. S185. 8. " Аліса в Країні Чудес" Л.Керол; 12. A Randomized Comparison of Aripiprazole and Risperidone for the Acute Treatment of First-Episode Schizophrenia and Related Disorders: 3-Month Outcomes. Delbert G. Robinson,Schizophr Bull. 2015 Nov; 41(6): 1227–1236 13.Cognitive-enhancing effects of aripiprazole: a case report Armida Mucci,Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2008; 4: 24. 14.The Treatment of Adult Bipolar Disorder with Aripiprazole: A Systematic Review Cureus. 2016 Apr; 8(4): e562. Ather Muneer
Реклама лікарських засобів. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях , призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.
тел.: +38 (044) 239-19-40; факс: +38 (044) 417-10-55
e-mail: info@farmak.ua; веб-сайт: www.farmak.ua

УКР/ПРОМО/01/2021/ФРМ/ДМ/001

Фармак