ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ модуляторів активності серотоніну-дофаміну при лікуванні пацієнтів із шизофренією, коморбідною з метаболічним синдромом

Є.М. Денисов,
Донецький національний медичиний університет, м. Кропивницький

Шизофренія — одне з найпоширеніших і тяжких хронічних психічних захворювань, що суттєво знижує якість життя та соціальне функціонування пацієнтів і їхніх родичів. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі близько 20 млн осіб страждають на шизофренію. Ранній початок захворювання, наявність продуктивних, негативних, нейрокогнітивних, афективних симптомів, проґредієнтний перебіг та стійкі психічні порушення за шизофренії призводять до ранньої інвалідизації хворих, втрати працездатності та соціальної адаптації [2, 25]. Стан фізичного здоров'я пацієнтів із шизофренією є важливою темою досліджень у сфері менеджменту охорони здоров'я. Ця популяція може мати нездоровий спосіб життя, що нерідко спричинює порушення обміну речовин, цукрового діабету (ЦД) II типу, серцево-судинних захворювань (ССЗ) тощо [12, 46].

Наявність коморбідних соматичних розладів за шизофренії негативно позначається на терапевтичному прогнозі, збільшує кількість рецидивів, тривалість термінів госпіталізації, вартість лікування, підвищує ризик суїциду та значно погіршує якість життя і соціальне функціонування пацієнта [18].

Однією з основних проблем у психіатрії є висока смертність пацієнтів із хронічними психічними розладами. Із наявністю шизофренії пов'язують значно меншу тривалість життя (на 10–15 років) порівняно із загальною популяцією, причому основною причиною ранньої смертності є соматичні захворювання. Найчастіше до смерті призводили такі супутні хронічні захворювання, як ішемічна хвороба серця, інсульт, ЦД II типу, респіраторні захворювання та деякі види раку [15, 21, 40].

Метаболічний синдром (МС) є визнаним чинником ризику ССЗ та смертності у пацієнтів із хронічними психічними захворюваннями. Смерть від ССЗ у хворих на шизофренію посідає перше місце та настає вдвічі-втричі частіше, ніж у загальній популяції [16, 20].

Для МС характерне збільшення маси тіла понад 7 %, підвищення окружності талії (абдомінальне ожиріння), розвиток артеріальної гіпертонії (АГ), гіперглікемії та дисліпідемії (підвищення рівня загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ)) [22]. Так, МС збільшує ризик розвитку ССЗ у 3 рази, а ЦД II типу — у 5 разів [23]. Загальна поширеність МС у пацієнтів на шизофренію коливається від 20 до 68 % [4, 5, 13, 30].

Поширеність МС у пацієнтів із шизофренією, які не приймали антипсихотики, сягає від 13,5 до 26,0 %, тоді як у тих, які приймали антипсихотичні препарати, — від 32,0 до 68,0 % [38].

В Україні поширеність МС серед хворих на шизофренію становить 47 % у жінок і 36 % у чоловіків. При цьому у 66,6 % випадках виявлено збільшення ваги на понад 7 %, у 60 % — підвищення рівня холестерину > 5,2 ммоль/л, у 55 % — зниження рівня ЛПВЩ < 1,04 ммоль/л у чоловіків та < 1,29 ммоль/л у жінок, у 44 % — гіперглікемію (≥ 5,6 ммоль/л) та АГ (збільшення артеріального тиску > 130/85 ммоль/л), у 40 % — підвищення рівня тригліцеридів > 1,7 ммоль/л [2–3].

Поширеність метаболічних порушень була вищою у пацієнтів, які отримували атипові антипсихотики (АА) другого покоління, особливо клозапін, оланзапін та рисперидон, порівняно з прийманням традиційних антипсихотиків першого покоління (галоперидол, зуклопентиксол, флуфеназин, флюпентиксол та ін.) [39, 43].

Однак застосування в психіатрії традиційних антипсихотиків пов'язане з виникненням значущих екстрапірамідних симптомів (паркінсонізм, дистонія, дискінезія, акатизія) та збільшенням тяжкості негативних, депресивних і когнітивних розладів за шизофренії. Застосування АА другої генерації часто призводить до збільшення ваги тіла, ожиріння, гіперпролактинемії, зниження статевого потягу, порушень менструального циклу в жінок, розвитку остеопорозу, що значно погіршує якість життя та соціальне функціонування пацієнтів, зумовлюючи стигматизацію, та як наслідок зменшує дотримання лікарських рекомендацій аж до відмови від лікування [7, 9].

Відмова від лікування через збільшення маси тіла та гіперпролактинемію є основними причинами рецидиву захворювання та регоспіталізацій [8]. Наявність у хворих на шизофренію продуктивних симптомів, як-от маячні ідеї, галюцинації, тривога, страх, депресія, спричинює розвиток МС через активацію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, підвищення рівня кортизолу та прозапальних цитокінів, що викликає резистентність до інсуліну, порушує вуглеводний і ліпідний обмін, збільшує масу тіла та підвищує артеріальний тиск [11].

Водночас наявність негативних і нейрокогнітивних симптомів за шизофренії сприяють формуванню у хворих нездорового способу життя (гіподинамія й абулія, шкідливе харчування, куріння, зловживання алкоголем) та є одним із чинників розвитку МС [17].

Сьогодні для лікування пацієнтів із шизофренією в психіатрії застосовують новітні антипсихотичні препарати третього покоління — модулятори активності серотоніну-дофаміну, які регулюють когнітивні, емоційно-вольові та поведінкові функції [17, 37].

Типовим представником модуляторів активності серотоніну-дофаміну є арипіпразол — препарат III генерації із частковим агонізмом щодо дофамінових D2-рецепторів, який має антагоністичний ефект щодо дофамінергічної гіперактивності та агоністичну дію щодо дофамінергічної гіпоактивності [14, 44]. Зокрема, терапевтична дія арипіпразолу при лікуванні пацієнтів із шизофренією зумовлена поєднанням часткового агонізму щодо рецепторів дофаміну D2 і серотоніну 5-HT1A, а також антагонізмом щодо рецепторів серотоніну 5-HT2A. Крім того, арипіпразол має помірну афінність щодо адренергічних рецепторів альфа-1 і рецепторів гістаміну H1 та не взаємодіє з мускариновими М-рецепторами. Це зумовлює вплив лікарського засобу як на продуктивні симптоми, так на негативні й когнітивні порушення [35, 41].

У дослідженнях щодо безпечності арипіпразол продемонстрував високий профіль безпеки, незалежно від дозування препарату, порівняно з плацебо та іншими антипсихотиками [19, 24, 36].

За даними метааналізу 100 рандомізованих порівняльних клінічних досліджень лікування 26 тис. пацієнтів із шизофренією 32 антипсихотичними препаратами, арипіпразол мав найбезпечніший метаболічний профіль серед усіх антипсихотиків та не мав впливу на вагу, індекс маси тіла (ІМТ), не викликав гіперглікемію та дисліпідемію [29, 32].

У багатоцентровому рандомізованому сліпому подвійному дослідженні додавання арипіпразолу (від 5 до 15 мг) до основної терапії клозапіном виявлено значну втрату маси тіла, зниження ІМТ та окружності талії на користь арипіпразолу, без суттєвих відмінностей у редукції симптомів шизофренії [26, 27, 31, 45].

Згідно з рекомендаціями NICE (2014), вибір антипсихотичних препаратів має здійснюватися з урахуванням таких побічних ефектів, як:

- набір ваги і ризик виникнення ЦД;
- екстрапірамідні розлади;
- кардіоваскулярні ефекти (зокрема, збільшення інтервалу QT);
- гормональні ефекти (зважаючи на рівень підвищення пролактину в плазмі крові) та інші ефекти, серед яких і неприємні суб'єктивні відчуття.

Одним із кращих варіантів такого вибору нині є арипіпразол, оскільки він має сприятливий профіль безпеки [33, 42, 47].

Таблиця 1. Клініко-соціальна характеристика хворих на параноїдну шизофренію з метаболічним синдромом

Показники, одиниці вимірювання	Основна група (n = 22)	Контрольна група (n = 18)
Чоловіки, n (%)	12 (54,5)	11 (61,1)
Жінки, n (%)	10 (45,5)	7 (38,9)
Середній вік, років (M ± m)	33,8 ± 1,3	33,5 ± 1,7
Середня тривалість хвороби, років (M ± m)	6,81 ± 1,9	6,97 ± 1,4
Сімейний стан, n (%):		
Одружений (-на)	3 (13,6)	2 (11,1)
Розлучений (-на)	2 (9,09)	1 (5,6)
Неодружений (-на)	17 (77,3)	15 (83,3)
Освіта, n (%):		
Середня	4 (18,2)	2 (11,1)
Середня спеціальна	11 (50)	9 (50)
Вища	6 (27,3)	7 (38,8)
Професійна діяльність, n (%):		
Навчається	2 (9,09)	1 (5,6)
Працює	6 (27,4)	5 (27,8)
Не працює	14 (63,6)	12 (66,7)
Приймання базового антипсихотика, n (%):		
Оланзапін	3 (13,6)	2 (11,1)
Рисперидон	13 (59,1)	9 (50)
Амісульприд	4 (18,3)	5 (27,8)
Клозапін	2 (9,1)	2 (11,1)
Добова доза, мг (M ± m):		
Оланзапін	13,3 ± 2,5	12,5 ± 2,1
Рисперидон	4,8 ± 0,9	4,6 ± 0,7
Амісульприд	400 ± 23,4	320 ± 20,4
Клозапін	175 ± 11,8	200 ± 12,0

Сучасні дослідження метаболічного профілю пацієнтів із шизофренією, які отримують нейролептики, та додавання до них арипіпразолу зможе відкрити нові підходи в терапії МС та гіперпролактінемії для пацієнтів із супутньою соматичною патологією.

Мета нашої роботи — оцінити ефективність застосування арипіпразолу як ад'юнктивної терапії до АА другого покоління при лікуванні пацієнтів із параноїдною шизофренією (ПШ), коморбідною із метаболічним синдромом.

Матеріали та методи дослідження

На базі КНП «Обласна клінічна психіатрична лікарня Кіровоградської обласної ради» було проведено відкрите 12-тижневе порівняльне дослідження ефективності додавання арипіпразолу до антипсихотиків при лікуванні хворих на ПШ із МС після отримання ними інформованої згоди. У дослідженні брали участь амбулаторні пацієнти віком 18–45 років і з діагнозом ПШ із різним типом перебігу (F20.00–F20.09). Пацієнти приймали стабільні дози оральних АА другого покоління упродовж щонайменше місяця. У разі включення до дослідження учасники повинні були мати ІМТ ≥ 25 кг/м^2 або збільшення ваги на ≥ 7 % порівняно з попереднім лікуванням антипсихотиками.

Із дослідження виключали пацієнтів, які зловживали психоактивними речовинами, мали серйозні та нестабільні соматичні або неврологічні захворювання, зокрема

Таблиця 2. Порівнювальна характеристика метаболічного профілю у пацієнтів із параноїдною шизофренією

Показники	Основний візит				Тиждень 4-й				Тиждень 8-й				Тиждень 12-й				Парний t-критерій
	ОГ		КГ		ОГ		КГ		ОГ		КГ		ОГ		КГ		
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	
Вага, кг	88,5	6,5	89,1	6,3	87,6	6,1	89,8	6,5	85,8	6,3	90,4	6,8	84,7	6,4	91,3	6,7	-3,8*; +2,2
ІМТ, кг/м^2	31,2	4,2	31,4	4,1	31,0	4,4	31,5	4,5	30,8	4,7	31,9	4,4	30,2	4,6	32,0	4,5	-1,0*; +0,6
Об'єм талії, см	96,6	8,1	96,8	8,0	96,0	8,4	97,1	8,6	95,8	8,9	97,8	8,5	94,3	8,7	99,0	8,3	-2,3*; +2,0
Глюкоза натще, моль/л	5,72	0,8	5,6	0,9	5,7	0,6	5,6	0,5	5,6	0,3	5,6	0,4	5,66	0,9	5,6	0,6	-0,06; -0,03
Холестерин, ммоль/л	5,11	0,4	4,9	0,5	5,0	0,7	4,9	0,6	5,0	0,8	5,0	0,7	4,9	0,6	5,0	0,9	-0,21*; +0,12
Тригліцериди, ммоль/л	2,25	0,1	2,2	0,2	2,1	0,1	2,2	0,4	2,1	0,2	2,2	0,4	2,01	0,1	2,2	0,5	-0,24*; +0,10
ЛПНЩ, ммоль/л	2,95	0,3	2,9	0,5	2,9	0,1	2,9	0,2	2,9	0,4	2,9	0,5	2,89	0,3	2,9	0,7	-0,06; +0,14
ЛПВЩ, ммоль/л	0,98	0,1	1,0	0,4	1,1	0,7	1,0	0,3	1,1	0,9	1,0	0,5	1,28	0,8	1,1	0,5	+0,3*; +0,14

Примітка: ОГ – основна група, КГ – контрольна група. (*) $p \leq 0{,}001$. М – середнє значення, SD – стандартне відхилення.

ЦД та тяжку АГ, серйозні суїцидальні думки або ризик заподіяння шкоди собі та іншим.

Залежно від мети роботи, учасників дослідження було поділено на дві групи. До основної групи (ОГ) увійшли 22 учасники з ПШ із МС, яким до терапії антипсихотиками додавали модулятори активності серотоніну-дофаміну – Арілентал (арипіпразол) фармацевтичної компанії «Фармліга» у дозуванні 10 мг (8,42 ± 1,6 мг) вранці.

Контрольна група (КГ) налічувала 18 осіб із ПШ із МС, які отримували тільки антипсихотики без додавання арипіпразолу. Дослідження метаболічних параметрів у пацієнтів цієї популяції передбачало: вимірювання ваги, ІМТ, окружності талії та лабораторних показників фракції ліпідів і глюкози натще на початку дослідження та під час кожного наступного візиту (тиждень 0 – базовий візит, тиждень 4, 8 і 12-й).

Зразки венозної крові було зібрано в кожного учасника дослідження від базового до останнього візиту. В акредитованій лабораторії «Сінево» вивчали показники загального холестерину, ЛПВЩ, ЛПНЩ, тригліцеридів і рівня глюкози. Для діагностування МС в учасників дослідження використовували критерії міжнародної діабетичної федерації (IDF, 2005) [6].

Оцінювання наявності та тяжкості продуктивних, негативних і загальних психопатологічних симптомів у пацієнтів із шизофренією виконували за допомогою шкали оцінки позитивних і негативних симптомів (PANSS) [34].

Вивчення рівня соціального функціонування виконували за допомогою шкали глобального оцінювання функціонування (GAF), яка демонструвала здатність до повсякденного функціонування пацієнтів із психічними розладами [28]. Отримані дані статистично опрацьовували за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2019, загальноприйнятих методів математичної статистики. Кількісні математичні змінні наведено як середнє значення (M) та стандартне відхилення (SD).

Для параметричних змінних достовірність різниці між середніми величинами у вибірках визначали за допомогою парного t-критерію та p-значення.

Результати дослідження

Досліджувані групи учасників були зіставні за статтю, віком, тривалістю захворювання, сімейним станом, освітою, професійною діяльністю та прийманням оральних АА другої генерації (табл. 1).

До основної групи (приймання АА другого покоління + Арілентал) увійшли 12 чоловіків (54,5 %) і 10 жінок (45,4 %) середнім віком 33,8 ± 1,3 року. Середня тривалість психічного захворювання становила 6,81 ± 1,9 року. Більшість учасників (77,3 %) були неодруженими, 50% із них мали середню спеціальну освіту. Переважно не були зовсім зайняті професійною діяльністю (63,6 %) та мали групу інвалідності (85 %).

Серед антипсихотиків у 59,1 % випадках учасники отримували рисперидон у середній дозі 4,8 ± 0,9 мг/добу. Зокрема, 18,3 % осіб приймали амісульприд по 400 ± 23,4 мг/добу, 13,6 % отримували оланзапін по 13,3 ± 2,5 мг/добу і тільки 9,1 % застосовували клозапін у добовій дозі 175 ± 11,8 мг.

Контрольна група (застосування тільки АА другого покоління) налічувала 11 чоловіків (61,1 %) та 7 жінок (38,9 %), середній вік яких був 33,5 ± 1,7 року. Середня тривалість шизофренії – 6,97 ± 1,4 року. Більшість хворих (83,3 %) були неодружені та у половині випадків (50 %) мали середню спеціальну освіту. Більшість представників цієї групи зовсім не були зайняті професіональною діяльністю та не працювали (66,7 %). У половини випадків (50 %) учасники цієї групи отримували рисперидон у дозі 4,6 ± 0,7 мг/добу, 27,8 % — амісульприд по 320 ± 20,4 мг/добу. В однаковій кількості випадків (11,1 %) пацієнти приймали оланзапін по 12,5 ± 2,1 мг/добу та клозапін по 200 ± 12,0 мг/добу.

Додавання препарату Арілентал 10 мг/добу до терапії шизофренії антипсихотиками другого покоління впродовж усього дослідження статистично достовірно зменшувало вагу тіла у пацієнтів на 3,8 кг, ІМТ – на 1,0 кг/м^2, окружність талії – на 2,3 см порівняно з контрольною групою, у якій, навпаки, було збільшення ваги (+2,2 кг; $p \leq 0{,}001$), ІМТ (+0,6 кг/м^2; $p \leq 0{,}001$) та окружності талії (+2,0 см; $p \leq 0{,}001$) (табл. 2).

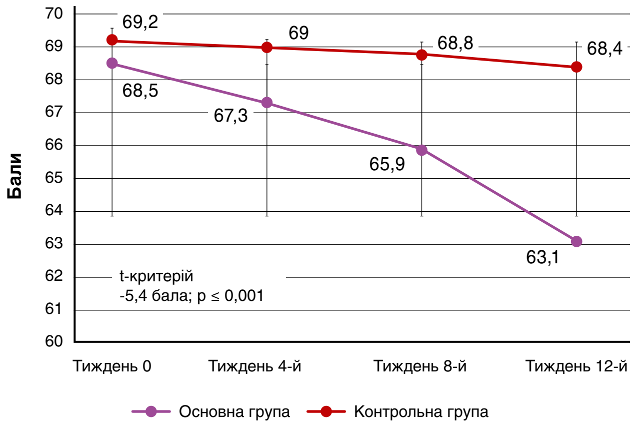

Рисунок 1. Порівняльна динаміка загального показника за шкалою PANSS у хворих на параноїдну шизофренію з метаболічним синдромом

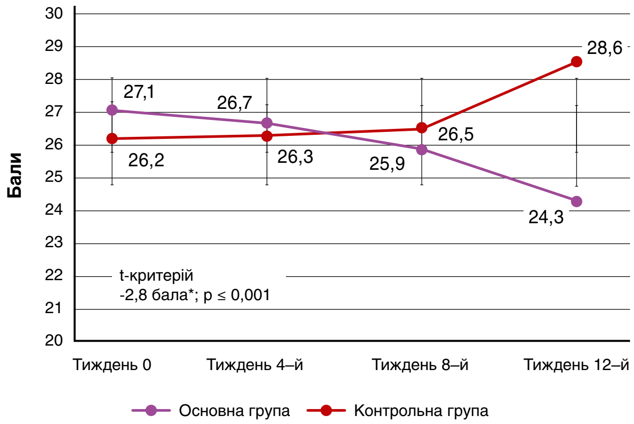

Рисунок 2. Порівняння динаміки негативних симптомів у хворих на параноїдну шизофренію з метаболічним синдромом за допомогою негативної субшкали PANSS

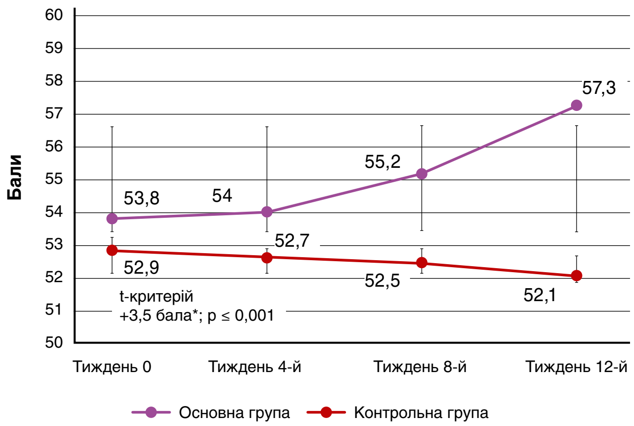

Рисунок 3. Порівняльна динаміка глобальної оцінки соціального функціонування у хворих на параноїдну шизофренію з метаболічним синдромом за допомогою GAF

Наприкінці проведеного дослідження було виявлено статистично значуще зниження рівня дисліпідемії у пацієнтів із ПШ, які додатково приймали Арілентал у дозуванні 10 мг/добу, а саме: зменшення рівня загального холестерину (-0,21 ммоль/л; $p \leq 0{,}001$), рівня тригліцеридів (-0,24 ммоль/л; $p \leq 0{,}001$) та збільшення рівня ЛПВЩ (+0,30 ммоль/л; $p \leq 0{,}001$).

Втім, у хворих на шизофренію, які приймали тільки антипсихотики, навпаки, зафіксовано підвищення рівня загального холестерину (+0,12 ммоль/л; $p \geq 0{,}05$), рівня тригліцеридів (+0,10 ммоль/л; $p \geq 0{,}05$) і незначущу зміну рівня ЛПВЩ (+0,14 ммоль/л; $p \geq 0{,}05$).

Додавання арипіпразолу до атипових нейролептиків, на жаль, не приводило до статистично значущих змін у метаболізмі глюкози (-0,06 ммоль; $p \geq 0{,}05$) та ЛПНЩ (-0,06 ммоль/л; $p \geq 0{,}05$). Зокрема, динаміка зміни загальної оцінки тяжкості шизофренії за шкалою PANSS після початку лікування (68,5 бала) до кінця 12-го тижня засвідчила статистичне достовірне зниження загального бала до 63,1 (-5,4 бала; $p \leq 0{,}001$) у пацієнтів, яким додавали до лікування препарат Арілентал (10 мг/добу) порівняно з тими, хто приймав тільки антипсихотики (-0,8 бала; $p \geq 0{,}05$) (рис. 1).

Разом із достатньою швидкістю зниження загального показника тяжкості шизофренії у спектрі терапевтичної активності препарату Арілентал виявлено його здатність статистично значуще зменшувати виразність негативних симптомів (притуплення афекту, емоційна відстороненість, апатія і занурення в себе, пасивна і соціальна ізоляція, моторна загальмованість, зменшена соціальна активність) у разі додавання його до атипових нейролептиків (-2,8 бала проти +2,4 бала; $p \leq 0{,}001$) (рис. 2).

Клінічна картина у цих пацієнтів проявлялася у вигляді дезінгібувального та антидепресивного ефектів, що приводило до збільшення рухової та соціальної активності, а також емоційної експресивності у хворих на шизофренію. Імовірно, така ефективність пов'язана з частковим агонізмом арипіпразолу до дофамінових D2/D3 рецепторів префронтальної кори головного мозку.

Варто зазначити, що ад'юнктивна терапія арипіпразолом у пацієнтів із шизофренією та МС не призводила до статистичної різниці у змінах показників «позитивні симптоми» (-0,4 бала; $p \geq 0{,}05$ та «загальна психопатологія» шкали PANSS (-0,6 бала; $p \geq 0{,}05$).

На 12-му тижні лікування хворих на шизофренію та МС додавання до базових антипсихотиків препарату Арілентал асоціювалося зі статистично значущим поліпшенням рівня соціального функціонування за шкалою GAF (+3,5 бала проти -1,78; $p \leq 0{,}001$) (рис. 3). Оцінювання соціального функціонування за шкалою GAF продемонструвало значно вищу ефективність арипіпразолу, особливо щодо професійної діяльності, сімейних, соціальних і міжособистісних стосунків та самообслуговування (57,3 бала проти 52,1 бала; $p \leq 0{,}001$).

Висновки

1. Уперше в Україні продемонстровано доказову ефективність додавання модуляторів активності серотонінудофаміну – препарату Арілентал (10 мг/добу) до атипових антипсихотиків другої генерації при лікуванні пацієнтів із параноїдною шизофренією, коморбідною з метаболічним синдромом.
2. Арілентал був вибраний для дослідження, тому що це перший європейський арипіпразол в Україні, який має найбільший досвід успішного застосування:
   - діє як частковий агоніст D2/D3 рецепторів у харчовому центрі, знижуючи споживання їжі;
   - працює як частковий агоніст серотонінових 5-HT1A рецепторів, що знижує вагу тіла;

- належить до антагоністів серотонінових 5-HT2A рецепторів, що зменшує абдомінальне ожиріння та дисліпідемію;
- не підвищує рівень пролактину, що зменшує інсулінорезистенцію та ризик виникнення цукрового діабету II типу;
- взаємодіє з мускариновими та гістаміновими рецепторами, що не чинять вплив на апетит та масу тіла;
- найбезпечніший кардіологічний, метаболічний і неврологічний профіль безпеки та ефективний контроль прихильності до лікування.

3. Додавання препарату Арілентал у низьких дозах до антипсихотичних засобів достовірно зменшує рівень метаболічного синдрому, а саме знижує вагу та індекс маси тіла, окружність талії та рівень дисліпідемії завдяки його впливу на метаболізм загального холестерину, тригліцеридів і ліпопротеїдів високої щільності.

4. Ад'ювантна терапія Ариленталом до атипових антипсихотиків сприяє швидкому зниженню загальної тяжкості шизофренії.

5. Додавання Аріленталу в низьких дозах до лікування іншими антипсихотиками, достовірно зменшує тяжкість негативних симптомів за шизофренії завдяки його дезінгібувальному та антидепресивному ефектам.

6. Підтверджено, що аугментація препартом Арілентал у низьких дозуваннях при лікуванні пацієнтів із шизофренією зумовлює покращення глобальної оцінки соціального функціонування завдяки поліпшенню професіональної діяльності, міжособистісних, соціальних, сімейних відносин та рівня самообслуговування. Отже, Арілентал – безпечний антипсихотик третього покоління для кращої якості життя.

7. Додавання препарату Арілентал у низьких дозуваннях до лікування психічних розладів атиповими антипсихотиками другого покоління значно поліпшує метаболічні показники, зменшує негативні симптоми за шизофренії, покращує соціальне функціонування, що робить його препаратом першого вибору для пацієнтів із супутніми соматичними захворюваннями.

Література

1. Волков В.П. Соматическая патология и причины смерти при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009. № 5. С. 14–19.

2. Денисов Е.М. Метаболические расстройства у больных параноидной шизофренией. *Журнал психиатрии и медицинской психологии*. 2011. № 1. С. 23–30.

3. Денисов Е.М. Метаболический синдром у больных шизофренией: роль антипсихотиков. Сообщение 1. *Журнал психиатрии и медицинской психологии*. 2010. Вип. 1–2, № 24–25. С. 150–160.

4. Денисов Е.М. Факторы риска развития метаболического синдрома у больных шизофренией. Сообщение 2. *Журнал психиатрии и медицинской психологии*. 2011. Вип. 2, № 27. С. 82–91.

5. Незнанов Н.Г., Мартынихин И.А., Соколян Н.А. Частота и характер метаболических нарушений у больных шизофренией. *Обозрение психиатрии и медпсихологии им. В.М. Бехтерева*. 2009. № 2. С. 17–20.

6. Alberti K.G., ZimmetP., Shaw J. et al. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet*. 2005. Vol. 366. P. 1059–1062.

7. Allison D.B., Casey D.E. Antipsychotic induced weight gain: a review of the literature. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2001. Vol. 62, № 7. P. 22–31.

8. Bai Y.M., Lin C.C., Chen J.Y. et al. Weight gain among patients on clozapine. *Psychiatr. Serv*. 1999. Vol. 50. P. 704–705.

9. Baptista T. Body weight induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr. Scand*. 1999. Vol. 100. P. 3–16.

10. Basile V.S., Masellis M., McIntyre R.S. et al. Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle. *J. Clin. Psychiatry*. 2001. Vol. 62, № 23. P. 45–66.

11. Beasley C.V. Jr., Sanger T., Satterlee W. et al. Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. *Psychopharmacology*. 1996. Vol. 124. P. 159–167.

12. Bobes J., Arango C., Aranda P. et al. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study. *Schizophrenia Research*. 2007. Vol. 90. P. 162–173.

13. Boke O., Aker S., Sarisoy G. et al. Prevalence of metabolic syndrome among inpatients with schizophrenia. *International Journal Psychiatry in Medicine*. 2008. Vol. 38., № 1. P. 103–112.

14. Bowles T.M., Levin G.M. Aripiprazole: A New Atypical Antipsychotic Drug. *The Ann of Pharmacoth*. 2003. Vol. 37, № 5. P. 687–694.

15. Brown S., Barraclough B., Inskip H. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*. 2000. Vol. 177. P. 212–217.

16. Bushe C., Holt R. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*. 2004. Vol. 184, № 47. P. 67–71.

17. Caro J., Ward A., Levinton C. et al. The risk of developing diabetes in users of atypical antipsychotics. *Presented at the 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology*. San Juan, Puerto Rico, 2000, December 10–14.

18. Casey D.E. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am.J. Med*. 2005. Vol. 118, № 2. P. 15–22.

19. Casey D.E., Carson W.H., Saha A.R. et al. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study. *Psychopharmacology*. 2003. Vol. 166. P. 391–399.

20. Chang C.K., Hayes R.D., Perera G. et al. Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PLoS One*. 2011. Vol. 6, № 5: e19590. DOI: 10.1371/journal.pone.0019590. Epub 2011 May 18.

21. Cohn T., Prud'hommeD., Streiner D. et al. Characterizing Coronary Heart Disease Risk in Chronic Schizophrenia: High Prevalence of the Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2004. Vol. 49. P. 753–760.

22. De Hert M., van Winkel R., Van Eyck D. et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*. 2006. Vol. 2. P. 14–26.

23. De Hert M., van Winkel R., van Eyck D. et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin. Prac. Epidemiol. Ment. Health*. 2006. Vol. 2. P. 14–18.

24. Deng C., Chen J., Hu C. et al. What is the mechanism for aripiprazole's effect on reducing olanzapine-associated obesity? *J Clin Psychopharmacol*. 2010. Vol. 30. P. 480–481.

25. Dixon L., Weiden P., Delahanty J. et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr. Bull*. 2000. Vol. 26. P. 903–912.

26. Fan X., Borba C.P., Copeland P. et al. Metabolic effects of adjunctive aripiprazole in clozapine–treated patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2013. Vol. 127. P. 217–226.

27. Galling B., Roldan A., Hagi K. et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry*. 2017. Vol. 16. P. 77–89.

28. Grootenboer E.M. Reliability and validity of the Global Assessment of Functioning Scale in clinical outpatients with depressive disorders. *J Eval Clin Pract*. 2012 Apr. Vol. 18, № 2. P. 502–7. DOI: 10.1111/j.1365–2753.2010.01614.

29. Gründer G., Kungel M. Aripiprazole: Pharmacodynamics of a Dopamine Partial Agonist for the Treatment of Schizophrenia. *Intern Pharmacopsychiatry*. 2006. Vol. 39, № 1. P. 21–25.

30. Heiskanen T., Niskanen L. et al. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2003. Vol. 64. P. 575–579.

Повний список літератури, який уміщує 47 джерел, знаходиться в редакції.

Арілентал

Перший антипсихотик без метаболічних порушень та седації[1]

Обгрунтований і функціональний підхід до терапії шизофренії та резистентної депресії[2,3]

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ З МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АРІЛЕНТАЛ® (ARILENTAL®).
Лікарська форма. Таблетки містять 10 мг або 15 мг арипіпразолу. **Показання.** Лікування гострих нападів шизофренії та як підтримуюча терапія для пацієнтів з шизофренією. Лікування гострих маніакальних епізодів біполярного розладу I типу і як підтримуюча терапія для пацієнтів з біполярним розладом I типу, які перед цим перенесли маніакальний або змішаний епізод. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до іншого компонента лікарського засобу. Арілентал відпускається тільки за рецептом лікаря. **Реєстраційні посвідчення:** UA/14376/01/01, UA/14376/01/02. **Термін дії посвідчення:** необмежений з 17.02.2020. Наказ МОЗ №214 від 04.02.2023. **Заявник:** ЗАТ "Фармліга", Литовська Республіка. **Виробник:** Актавіс Лтд., Мальта.

Перелік інформаційних посилань.

1. О.С. Чабан. Порівняльний аналіз атипових нейролептиків. Нейроnews №10 (74), 2015. 2. Xinyu Zhou 1, Arun V Ravindran, et al. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis. Randomized Controlled Trial J Clin Psychiatry. 2015 Apr;76(4):e487-98. 3. Yuri Bykov, Roman Bekker. Ariprizol, an unique antipsychotic with wide spectrum of therapeutic utility in psychiatry: facts and future perspectives. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2017; 19(4):30–47.

Представництво в Україні:
УАБ «Фармліга». УАБ «Фармліга».
Адреса: 07300, Київська обл., м. Вишгород, вул. Шолуденка, 1, e-mail: info@farmlyga.lt.
Цей носій інформації призначено тільки фахівцям охорони здоров'я. Схвалено до друку у травні 2023 р.

farmlyga®