

## Лікування ажитації за деменції, спричиненої хворобою Альцгеймера

Ажитація — стан збудження й неспокою — є поширеним симптомом в пацієнтів із деменцією, що спричиняє порушення когнітивних функцій і повсякденної активності, збільшує навантаження на доглядальників. До вашої уваги представлено огляд статті Y. Nakamura et al. «Brexpiprazole treatment for agitation in Alzheimer's dementia: A randomized study» видання *Alzheimers Dement* (2024 Nov; 20 [11]: 8002–8011), у якій оцінювали ефективність фармакотерапії атипичним антипсихотиком у пацієнтів з ажитацією, що була спричинена деменцією за хвороби Альцгеймера.

**А**житація є поширеним нейропсихіатричним симптомом, який розвивається у 45 % пацієнтів із хворобою Альцгеймера (ХА) / деменцією (Halpern et al., 2019). Симптомам ажитації притаманні надмірна рухова активність, словесна або фізична агресія (Sano et al., 2024). Як відомо, ажитація пов'язана зі зниженням когнітивних функцій, порушенням повсякденної активності, збільшенням тяжкості деменції та підвищенням смертності (Scarmeas et al., 2007; D'Onofrio et al., 2012; Peters et al., 2015). Вона збільшує тягар для осіб, які здійснюють догляд пацієнтів з ажитацією, та для системи охорони здоров'я (Morris et al., 2015; Knapp et al., 2016; Cheng, 2017; Hiyoshi-Taniguchi et al., 2018). За прогностичними даними, у Японії (одній із країн із найвиразнішим старінням населення) поширеність деменції серед осіб віком  $\geq 65$  років до 2045 року перевищить 25 % (Nakahori et al., 2021). Очікується, що до середини століття кількість пацієнтів із деменцією, спричиненою ХА, у США зросте більш ніж удвічі, переважно через старіння представників покоління «бемі-бумерів» (Alzheimer's Association, 2018).

Тож, якщо до 2050 року поширеність синдрому стійкого порушення когнітивних функцій внаслідок органічного ураження мозку в усьому світі зросте більш ніж удвічі, то й поширеність ажитації при деменції за ХА значно підвищиться.

Першим і єдиним препаратом для лікування ажитації за деменції, спричиненої ХА, став брекспіпразол, схвалений Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA, 2023). Хоча в багатьох країнах світу досі немає офіційно схвалених препаратів для лікування ажитації в осіб із ХА, що призводить до використання поза затвердженими показаннями засобів з обмеженою доказовою підтримкою, попри несприятливе співвідношення ймовірної користі й ризику (Antonsdottir et al., 2015; Aigbogun et al., 2020). Ажитація за деменції, спричиненої ХА, пов'язана з ураженням важливих ділянок мозку, зокрема лобової кори та мигдалини, у поєднанні з дисфункцією серотонінергічної системи, відносним збереженням активності дофамінергічної системи та гіперреактивністю норадренергічних нейронів (Rosenberg et al., 2015; Liu et al., 2018).

Брекспіпразол діє як частковий агоніст серотонінових 5-HT<sub>1A</sub>- і дофамінових D<sub>2</sub>-рецепторів, а також як антагоніст серотонінових 5-HT<sub>2A</sub> і норадреналінових  $\alpha$ 1B- /  $\alpha$ 2C-рецепторів (Maeda et al., 2014). Детальний механізм дії брекспіпразолу не з'ясовано, прогнозованим результатом такого комплексного впливу є зменшення ознак ажитації.

Натепер здійснено три міжнародні дослідження за участю пацієнтів з ажитацією, спричиненою деменцією за ХА, основним кінцевим результатом

яких була зміна загального показника за опитувальником Когена–Мансфілда для оцінювання ажитації (СМАІ) від вихідного рівня до 12-го тижня лікування (Grossberg et al., 2020; Lee et al., 2023). У першому дослідженні застосували фіксовані дози брекспіпразолу 1 або 2 мг/добу, демонструючи статистично значущу ефективність препарату в дозі 2 мг/добу порівняно з плацебо. Дані другого дослідження з гнучкою схемою дозування (0,5–2 мг брекспіпразолу на добу) підтвердили значуще поліпшення стану пацієнтів порівняно з учасниками групи приймання плацебо. А в третьому використовували фіксовані дози 2 або 3 мг/добу, і в загальній групі терапії брекспіпразолом спостерігали статистично значуще поліпшення порівняно з групою використання плацебо. Учасники всіх трьох досліджень добре переносили брекспіпразол.

Метою дослідження Y. Nakamura et al. (за участю пацієнтів азіатського походження) було підтвердити ефективність і хорошу переносимість брекспіпразолу для лікування пацієнтів з ажитацією за деменції, спричиненої ХА, а також визначити оптимальну дозу згаданого препарату. Брекспіпразол у дозі 2 мг/добу використовували на основі результатів раніше проведених міжнародних досліджень, а дозу 1 мг/добу — для встановлення залежності доза-відповідь.

## Матеріали та методи дослідження

### Пацієнти

*Критерії включення:*

1. Вік пацієнтів 55–90 років; діагноз деменції альцгеймерівського типу відповідно до Діагностичного та статистичного посібника з психічних розладів п'ятого видання (DSM-5) (APA, 2013).

2. Діагноз ХА, встановлений згідно з критеріями Національного інституту неврологічних і комунікативних розладів та інсульту та Асоціацією з вивчення ХА і пов'язаних із нею розладів (NINCDS-ADRDA) (McKhann et al., 1984).

3. Наявність опікуна, який міг би надавати інформацію про пацієнта, необхідну для оцінювання стану хворого; загальний показник 1–22 бали під час скринінгового тесту за Короткою шкалою оцінювання психічного статусу (MMSE) (Folstein et al., 1975).

4. Показник  $\geq 4$  бали за доменом ажитації / агресії (частота  $\times$  тяжкість) нейропсихіатричного опитувальника для комплексного оцінювання психопатологічних порушень за деменції (NPI) (Cummins et al., 1994). Зокрема під час скринінгового тесту та базового оцінювання стану за його версією для гериатричних будинків (NPI-NH) (Wood et al., 2000).

5. Постійні або часті рецидиви ажитації, що позначаються на повсякденній активності упродовж  $\geq 2$  тижнів як до скринінгового тесту, так і до базового оцінювання стану (визначення ажитації відповідало консенсусному визначенню Міжнародної психогериатричної асоціації) (Sano et al., 2024).

6. Щонайменше три випадки агресії з вербальними або фізичними проявами протягом двох тижнів до базового оцінювання.

*Критерії виключення:*

1. Деменція іншого, ніж альцгеймерівський, типу.

2. Порушення пам'яті.

3. Діагностовані делірії, розлади спектра шизофренії та інші психотичні розлади.

4. Біполярний афективний розлад.

5. Великий депресивний розлад (ВДР) відповідно до критеріїв DSM-5.

6. Попередня терапія антипсихотичними препаратами.

7. Стан, резистентний до лікування.

### Дизайн

Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе контрольоване плацебо порівняльне дослідження фази 2/3 із паралельними групами охоплювало період скринінгу тривалістю до 42 днів, період лікування тривалістю 10 тижнів і період подальшого спостереження тривалістю 28 днів. Учасників дослідження рандомізували у співвідношенні 3: 4: 4 для отримання брекспіпразолу в дозі 1 або 2 мг/добу, або плацебо протягом 10 тижнів.

Терапію брекспіпразолом розпочинали з дози 0,5 мг на першому тижні, далі дозу збільшували до 1 мг на другому тижні (8-й день) і надалі — до 2 мг на третьому тижні (15-й день) для групи приймання препарату в дозі 2 мг/добу. Схему титрування та тривалість періоду лікування було визначено на підставі даних попередніх досліджень (Grossberg et al., 2020; Lee et al., 2023).

Брекспіпразол або плацебо приймали перорально раз на добу. Одночасне застосування препаратів антидементних препаратів, наркотичних анагетиків,  $\beta$ -адреноблокаторів і снодійних було дозволено з обмеженнями.

## Оцінювання результатів

### Первинний кінцевий результат

Зміна загального показника за СМАІ від базового рівня до 10-го тижня була первинною кінцевою точкою (Cohen-Mansfield, 1989, 1991; Finkel et al., 1992). Цей показник розраховували як суму балів за 29 пунктами визначення ажитованої поведінки, причому кожен пункт оцінювали від 1 (ніколи) до 7 балів (кілька разів на годину), тобто загальний діапазон становив від 29 до 203 балів.

### Вторинні кінцеві результати

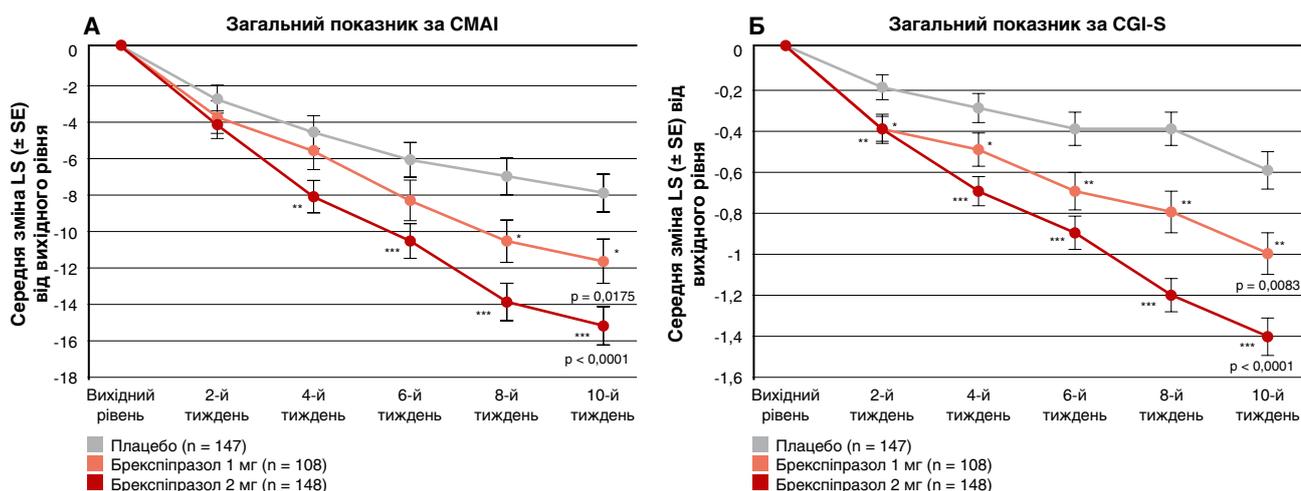
Вторинними результатами були зміни показників за підшкалами СМАІ (зокрема, для оцінювання агресивної / неагресивної поведінки з фізичними проявами та ажитованої поведінки з вербальними ознаками) від вихідного рівня до 10-го тижня втручання; зміна показників за шкалами оцінювання загального клінічного враження — тяжкості захворювання (CGI-S) та загального поліпшення (CGI-I) від вихідного рівня до 10-го тижня (Guy, 1976).

### Інші результати

Показники за MMSE і за шкалою оцінювання повсякденної активності згідно з Кооперативним дослідженням ХА (ADCS-ADL) вважали іншими кінцевими результатами (Galasko et al., 1997).

### Безпека лікування

Кінцевими результатами щодо безпеки під час лікування були дані про побічні явища, фізикальне обстеження,



Примітки: CMAI — опитувальник Когена–Мансфілда для оцінювання агітації; LS — значення за методом найменших квадратів; SE — стандартна похибка; CGI-S — шкала оцінювання загального клінічного враження — тяжкості захворювання; \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

**Рисунок 1. Зміни загальних показників за CMAI (А) та CGI-S (Б) від вихідного рівня до 10-го тижня терапії брекспіпразолом у двох дозах порівняно з плацебо**

Адаптовано згідно з Y. Nakamura et al. Brexpiprazole treatment for agitation in Alzheimer’s dementia: a randomized study. *Alzheimers Dement.* 2024 Nov. Vol. 20, № 11. P. 8002–8011.

результати лабораторних тестів, життєво важливі показники, масу тіла пацієнтів, показники 12-канальної електрокардіографії, за шкалами оцінювання екстрапірамідних симптомів, індукованих лікарськими засобами (DIEPSS) та аномальних мимовільних рухів (AIMS) (Inada et al., 2003; Суц, 1976); шкалою оцінювання акатизії Барнса (BARS) (Barnes, 1989); шкалою відстеження ознак суїцидальності Шихана (S-STS) (Coric et al., 2009).

### Статистичний аналіз

Розрахунок розміру вибірки ґрунтувався на припущенні різниці для застосування брекспіпразолу 2 мг і плацебо -5,35 (стандартне відхилення [SD] = 15,06) щодо зміни загального бала CMAI від вихідного рівня до 10-го тижня втручання. Згідно з проведеними розрахунками, розміри вибірок (111, 148 і 148 пацієнтів у групах використання терапії брекспіпразолом у дозах 1 або 2 мг/добу або приймання плацебо відповідно) мали забезпечити статистичну потужність дослідження  $\geq 86,1\%$  для брекспіпразолу в дозі 2 мг/добу порівняно з плацебо та  $\geq 80,5\%$  для брекспіпразолу в дозі 1 мг/добу порівняно з плацебо за коефіцієнта  $\alpha = 0,05$ .

Аналізована вибірка охоплювала пацієнтів, яких рандомізували для отримання принаймні однієї дози досліджуваного препарату або плацебо, оцінюючи загальний показник за CMAI на початковому рівні та щонайменше один раз після цього.

Як зазначають дослідники, аналіз первинного результату здійснювали за допомогою змішаних моделей для повторних вимірювань (MMRM) для розрахунку відповідних середніх значень за методом найменших квадратів (LS) для кожної групи, а також різниці середніх LS та їхніх двобічних 95% довірчих інтервалів (ДІ) для груп терапії брекспіпразолом порівняно з плацебо. Вторинні результати аналізували в подібний спосіб. Безпеку лікування визначали за даними всієї аналізованої вибірки пацієнтів. Усі підрахунки виконували за допомогою програмного забезпечення SAS версії 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

## Результати дослідження

### Пацієнти

Дослідження тривало з 20 серпня 2018 року до 15 травня 2023 року; 410 пацієнтів, які відповідали критеріям включення, рандомізували до трьох груп: 112 і 149 осіб отримували брекспіпразол у дозах 1 або 2 мг/добу відповідно, а 149 — плацебо (далі групи лікування описано в такому порядку).

Показники завершення дослідження становили 74,1% (83/112); 68,5% (102/149) і 77,9% (116/149) відповідно. У всіх групах найчастішою причиною припинення дослідження були побічні явища: у 12,5% (14/112); 25,5% (38/149) і 16,8% (25/149) відповідно.

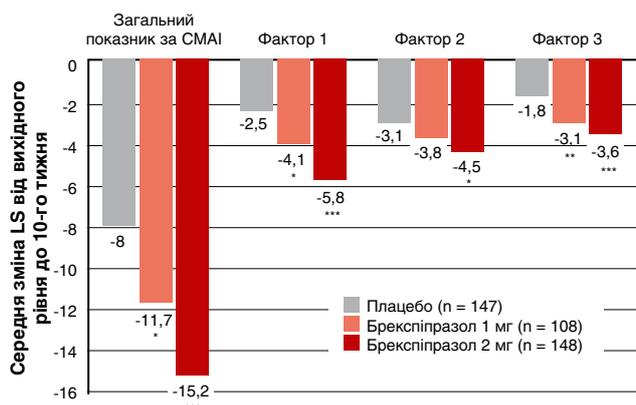
Отримані дані щодо всіх рандомізованих пацієнтів використовували для оцінювання рівня безпеки; ефективності втручання на основі даних 108, 148 і 147 учасників у кожній групі відповідно. Вихідні демографічні та клінічні характеристики були подібними в усіх групах дослідження. Середні загальні показники за CMAI становили 62,1; 64,1 і 62,7 бала відповідно, а середні показники за CGI-S — 4,5; 4,6 і 4,6 бала відповідно.

### Первинний кінцевий результат

Середні зміни загальних показників за CMAI від базового рівня до 10-го тижня, визначені за методом найменших квадратів ( $\pm$  стандартна похибка) у групах терапії брекспіпразолом у дозах 1 і 2 мг/добу і приймання плацебо становили: -11,7 ( $\pm 1,20$ ); -15,2 ( $\pm 1,05$ ) і -8,0 ( $\pm 1,03$ ) бала відповідно.

Для обох груп лікування брекспіпразолом було продемонстровано статистично значуще поліпшення порівняно з групою плацебо: за дози 2 мг/добу середня різниця становила -7,2 (95% ДІ від -10,0 до -4,3);  $p < 0,0001$ ; за дози 1 мг/добу -3,7 (95% ДІ від -6,8 до -0,7);  $p = 0,0175$ . Різниця порівняно з плацебо була більшою для терапії брекспіпразолом у дозі 2 мг/добу (рис. 1).

В обох групах лікування брекспіпразолом, спостерігалось зменшення середніх загальних показників за CMAI: за дози 2 мг/добу — із 4-го тижня ( $p < 0,01$ )



Примітки: CMAI — опитувальник Когена–Мансфілда для оцінювання ажитації; LS — значення за методом найменших квадратів; фактор 1 — агресивна поведінка (як фізичні, так і вербальні ознаки); фактор 2 — фізичні прояви неагресивної поведінки (надмірна рухова активність); фактор 3 — ажитована поведінка (вербальні ознаки); \*p < 0,05, \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,001.

**Рисунок 2. Зміна показників за підшкалами CMAI від вихідного рівня до 10-го тижня**

Адаптовано згідно з Y. Nakamura et al. Brexpiprazole treatment for agitation in Alzheimer's dementia: a randomized study. *Alzheimers Dement.* 2024 Nov. Vol. 20, № 11. P. 8002–8011.

і продовжувалося на 6-му (p < 0,001), 8-му (p < 0,0001) і 10-му тижнях (p < 0,001); за дози 1 мг/добу — на 8-му і тривало до 10-го тижня (p < 0,05) (рис. 1).

### Вторинні кінцеві результати

Під час оцінювання змін показників за підшкалами CMAI від вихідного рівня до 10-го тижня було отримано подібні результати. Зокрема, спостерігалось поліпшення показників за всіма підшкалами (оцінювання агресивної / неагресивної поведінки з фізичними проявами та ажитованої поведінки з вербальними ознаками) у групах терапії брекспіпразолом (1 і 2 мг/добу) порівняно з групою приймання плацебо (p < 0,05 для кожної), за винятком показника щодо неагресивної поведінки з фізичними симптомами в групі терапії брекспіпразолом у дозі 1 мг/добу (поліпшення було статистично незначущим; p > 0,05).

Різниця щодо ефективності лікування порівняно з плацебо була більшою для групи терапії брекспіпразолом у дозуванні 2 мг/добу (рис. 2).

Для інших вторинних кінцевих точок ефективності втручання — зміна показників за шкалами CGI-S і CGI-I від початкового рівня до 10-го тижня — отримано подібні результати: поліпшення в групах терапії брекспіпразолом у дозах 1 і 2 мг/добу порівняно з групою приймання плацебо (p < 0,01 і p < 0,0001 відповідно); різниця порівняно з прийманням плацебо була більшою для групи застосування брекспіпразолу в дозі 2 мг/добу.

### Інші результати

Середні зміни інших показників за методом найменших квадратів (± стандартна похибка) від вихідного рівня до останнього візиту були незначними. Зокрема, для груп лікування брекспіпразолом у дозах 1 і 2 мг/добу і приймання плацебо зміни показників за ADCS-ADL становили: -0,6 (± 0,52) бала; -0,8 (± 0,46) бала і 0,7 (± 0,44) бала відповідно; зміни показників за MMSE — -0,7 (± 0,34) бала; -0,3 (± 0,30) і 0,0 (± 0,29) відповідно. Клінічно значущих змін не виявлено.

### Результати щодо безпеки

Частота побічних ефектів у групах терапії брекспіпразолом (1 і 2 мг/добу) і приймання плацебо становила 76,8 % (86/112); 84,6 % (126/149) і 73,8 % (110/149) відповідно. У групі лікування брекспіпразолом у дозі 1 мг/добу трапилося два випадки побічних явищ із смертельним наслідком, тоді як за дози 2 мг/добу і приймання плацебо летальних випадків не спостерігалось.

Загальна частота летальних випадків серед пацієнтів, які приймали брекспіпразол, становила 0,8 % (2/261). Частота серйозних побічних реакцій у групах терапії брекспіпразолом у дозуваннях 1 і 2 мг/добу і приймання плацебо становила: 6,3 % (7/112); 6,0 % (9/149) і 4,7 % (7/149) відповідно; частота тяжких небажаних ефектів: 7,1 % (8/112); 10,1 % (15/149) і 6,7 % (10/149) відповідно; частота побічних ефектів, які призвели до припинення приймання досліджуваного препарату: 12,5 % (14/112); 25,5 % (38/149) і 16,8 % (25/149) відповідно.

Із частотою ≥ 5 % у загальній групі терапії брекспіпразолом спостерігалися такі побічні ефекти, як сонливість, брадиканія, безсоння, гіперсаливація, ригідність м'язів, порушення ходи, падіння, лихоманка; ускладнення, пов'язані із седацією; контузія та зниження апетиту.

Тяжкість більшості ТЕАЕ була легкою або помірною. У двох летальних випадках причинами смерті учасників дослідження стали серцеві захворювання та аспіраційна пневмонія. Як зазначають Y. Nakamura et al., вони не були пов'язані з прийманням брекспіпразолу. Єдиним серйозним побічним явищем, що виникло у двох або більше пацієнтів будь-якої групи терапії брекспіпразолом, була аспіраційна пневмонія (1,8 % [2/112] і 1,3 % [2/149] у групах приймання брекспіпразолу в дозах 1 і 2 мг/добу відповідно); лише один випадок у групі терапії брекспіпразолом (1 мг/добу) дослідники вважали пов'язаним із застосуванням препарату.

Частота побічних ефектів, пов'язаних з екстрапірамідними симптомами у групах терапії брекспіпразолом у дозах 1 і 2 мг/добу і приймання плацебо становила 25,9; 32,2 і 7,4 % відповідно. Середні зміни загальних показників за DIEPSS (± стандартна похибка) від вихідного рівня до останнього візиту становили 1,0 (± 0,22); 1,6 (± 0,19) і 0,0 (± 0,19) бала відповідно. Показники за AIMS та BARS були < 1,0 бала у всіх групах; клінічно значущих змін показників за S-STS не виявлено.

У всіх групах дослідження не спостерігалось клінічно значущих змін і помітних відмінностей щодо даних лабораторних досліджень, життєво важливих показників, маси тіла, індексу маси тіла і показників електрокардіографії в дванадцяти відведеннях.

Частка пацієнтів із визначеним клінічно значущим збільшенням маси тіла на ≥ 7 % у групах терапії брекспіпразолом у дозах 1 і 2 мг/добу і приймання плацебо становила: 2,9 % (3/104); 6,2 % (9/145) і 2,8 % (4/145), а зниження — 4,8 % (5/104); 4,1 % (6/145) і 2,8 % (4/145) випадків відповідно.

### Обговорення

За первинним кінцевим результатом ефективності (зміна загального показника за CMAI від вихідного рівня до 10-го тижня) терапія брекспіпразолом в обох дозах

(1 і 2 мг/добу) сприяла статистично значущому поліпшенню стану порівняно з плацебо, ефект лікування був більшим за вищої дози препарату.

Щодо вторинних результатів ефективності (зміни показників за підшкалами СМАІ, зміни показників за CGI-S від початкового рівня до 10-го тижня, і показників за CGI-I на 10-му тижні), спостерігали подібні результати, за винятком того, що поліпшення балів за субшкалою СМАІ 2 (фізичні ознаки неагресивної поведінки) у групі застосування брекспіпразолу (1 мг) було статистично незначущим.

Поліпшення показників відбувалося не лише за субшкалами агресивної та ажитованої поведінки з вербальними проявами, але й за субшкалою неагресивної поведінки з фізичними ознаками. Зокрема, поліпшення середніх змін загального показника за СМАІ раніше фіксували в разі застосування брекспіпразолу в дозуванні 2 мг/добу (із 4-го тижня;  $p < 0,01$ ), ніж у дозі 1 мг/добу (із 8-го тижня;  $p < 0,05$ ).

Лікування брекспіпразолу в обох дозах є ефективним і в разі збільшення дозування препарату можна очікувати на раніше бажаний результат. Частота побічних ефектів була вищою в групі терапії брекспіпразолу у дозі 2 мг (84,6 %), ніж у дозі 1 мг (76,8 %), і в групі приймання плацебо (73,8 %), а частота таких наслідків, що призводили до припинення досліджуваного лікування, була більшою для групи терапії в дозі 2 мг/добу (25,5 %), ніж у дозі 1 мг/добу (12,5 %) і групі приймання плацебо (16,8 %). Більшість побічних реакцій мали легкий або середній ступінь тяжкості, обидві дози брекспіпразолу учасники дослідження переносили добре.

У подібному попередньому дослідженні за участю пацієнтів із деменцією, спричиноюю ХА, і ознаками ажитації, для загальної групи терапії брекспіпразолу (у фіксованих дозах 2 або 3 мг/добу) було продемонстровано статистично значуще поліпшення порівняно з групою приймання плацебо щодо первинного кінцевого результату ефективності (зміна загального показника за СМАІ від вихідного рівня до 12-го тижня).

Частота побічних ефектів у загальній групі застосування брекспіпразолу та плацебо становила 40,7 і 31,0 % відповідно, а частота небажаних явищ, що призводили до припинення досліджуваного лікування, — 5,3 і 4,3 % відповідно (Lee et al., 2023).

Примітно, що в попередньому дослідженні  $\geq 90$  % пацієнтів були представниками білої раси, їхній середній вік становив 73–75 років, а середня маса тіла — 70–71 кг, тоді як у дослідженні Y. Nakamura et al. усі пацієнти були азіатами, мали вищий середній вік (~ 80 років) та нижчу середню масу тіла (~ 48 кг).

Вища частота побічних ефектів як у групах терапії брекспіпразолу, так і в групі приймання плацебо в другому дослідженні, на думку авторів, може бути пов'язана з відмінностями саме в цих характеристиках пацієнтів.

У попередньому дослідженні з використанням фіксованих доз брекспіпразолу (1 або 2 мг/добу) статистично значуще поліпшення зміни загального показника за СМАІ від вихідного рівня до 12-го тижня виявлено лише для групи осіб, які приймали вищу дозу препарату (Grossberg et al., 2020).

Тоді як у дослідженні Y. Nakamura et al. було продемонстровано статистично значуще поліпшення цього показника в обох групах терапії брекспіпразолу (у дозах 1 і 2 мг/добу). Щодо безпеки застосування атипичних антипсихотичних препаратів, то для цієї популяції пацієнтів досліджували ризик смерті, екстрапірамідних симптомів, збільшення ваги та розвитку метаболічного синдрому (Burghardt et al., 2018; Yunusa et al., 2019).

Дві смерті, зафіксовані під час дослідження Y. Nakamura et al., дослідники вважали не пов'язаними з терапією брекспіпразолу; не виявлено також клінічно значущих змін суїцидальності, оціненої за S-STS.

Терапія брекспіпразолу асоціювалася з вищою частотою екстрапірамідних симптомів, ніж приймання плацебо. Однак, за показниками за шкалами DIEPSS, AIMS і BARS, вплив препарату був незначущим або взагалі не спостерігався. Не виявлено також значущих змін маси тіла та індексу маси тіла.

Побічні ефекти, пов'язані з порушенням мозкового кровообігу, сонливість / седація, падіння / переломи / травми та нетримання сечі / інфекції сечовивідних шляхів є відомими побічними ефектами за терапії атипичними антипсихотичними засобами (Yunusa et al., 2019).

Зокрема, у дослідженні Y. Nakamura et al. сонливість та ускладнення, пов'язані із седацією, спостерігали із частотою  $\geq 5$  % і в  $\geq 2$  рази частіше в обох групах застосування брекспіпразолу (1 і 2 мг/добу), ніж плацебо: сонливість із частотою 8,0; 16,1 і 2,0 %; ускладнення, пов'язані із седацією — 2,7; 7,4 і 1,3 % відповідно. Проте частота інших побічних ефектів не була вищою за використання брекспіпразолу, ніж плацебо.

Ризик смерті впродовж проведення дослідження, як зазначають автори, не збільшувався; така тенденція також спостерігалася в межах проведеного масштабного проспективного когортного випробування H. Arai et al. (2016). У цьому дослідженні частка учасників, які були пацієнтами лікувальних або геріатричних закладів, становила близько 30 %.

## Висновки

Результати представленого дослідження підтвердили, що лікування брекспіпразолу (1 і 2 мг/добу) протягом 10 тижнів сприяє статистично значущому поліпшенню загального показника за СМАІ порівняно з прийманням плацебо. На тлі терапії брекспіпразолу було зафіксовано поліпшення вторинних кінцевих результатів. Загалом лікування вказаним препаратом в обох дозах добре переносилося. Схема лікування брекспіпразолу у початковій дозі 0,5 мг/добу з подальшим її збільшенням до 1 або 2 мг/добу дає змогу ефективно і безпечно зменшити виразність ознак ажитації у пацієнтів із деменцією, спричиноюю ХА.

Як зазначають Y. Nakamura et al., можливість контролювати тяжкість і частоту ажитації за допомогою брекспіпразолу в амбулаторних умовах запобігає ранній госпіталізації таких пацієнтів.

Підготувала *Наталія Купко*

①

# Розширення можливостей ваших пацієнтів з Рексалті<sup>1,2</sup>

- ▶ Рексалті - новий атипсовий антипсихотичний засіб, частковий агоніст D<sub>2</sub> рецепторів<sup>3</sup>
- ▶ Ефективність при гострій та підтримуючій терапії шизофренії у дорослих<sup>3</sup>
- ▶ Добра переносимість: низька частота седативних або активуючих побічних ефектів<sup>1-3</sup>



1. Correll et al. Schizophr Res. 2016. 2. Fleischhacker et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2017.  
3. Рексалті, Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, 2022.

#### Коротка інформація про лікарський засіб\*

**Торгова назва:** Рексалті. Реєстраційне посвідчення № UA/19347/01/01, UA/19347/01/02, UA/19347/01/03, UA/19347/01/04, UA/19347/01/05, UA/19347/01/06 (Наказ МОЗ України 03.05.2022 № 725). Діюча речовина: brexpiprazole. 1 таблетка містить брекспіразолу 0,25 мг, 0,5 мг, 1,0 мг, 2,0 мг, 3,0 мг або 4,0 мг. Психолептичний засіб. Код АТХ N05A X16. Брекспіразол є атипсовим антипсихотичним засобом, фармакологія опосередковується модулюючою активністю в серотоніновій та допаміновій системах, що поєднує часткову агоністичну активність до серотонінергічних 5-HT<sub>1A</sub> та допамінергічних D<sub>2</sub> рецепторів з антагоністичною активністю до серотонінергічних 5-HT<sub>2A</sub> рецепторів із подібною високою афінністю до всіх цих рецепторів. Демонструє антагоністичну активність щодо норадренергічних α<sub>1B/2C</sub> рецепторів. **Показання.** Лікування шизофренії у дорослих пацієнтів. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Спадкові проблеми непереносимості галактози, тотальний дефіцит лактази або мальабсорбція глюкози-галактози. Дитячий вік до 18 років. Брекспіразол переважно метаболізується CYP3A4 та CYP2D6. Дані щодо застосування брекспіразолу вагітним відсутні або обмежені. **Спосіб застосування та дози.** Приймають 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. Рекомендована початкова доза становить 1 мг один раз на добу у дні з 1 по 4, діапазон цільової дози становить 2-4 мг один раз на добу. Титувати до 2 мг 1 раз на добу у дні з 5 по 7 і надалі до 4 мг у день 8. Максимальна рекомендована добова доза становить 4 мг. Безпека та ефективність застосування брекспіразолу дітям та підліткам віком до 18 років не встановлені. **Передозування.** Промивання шлунка та застосування еметиків може бути доцільним відразу після передозування. У разі передозування слід оцінити електрокардіограму та при подовженні інтервалу QT призначити кардіомоніторинг. **Побічні реакції.** Дуже часті: Підвищення рівня пролактину крові. Часті: Висипання; Збільшення маси тіла; Акатизія, запаморочення, тремор, седація; Діарея, нудота, біль у верхній ділянці живота; Біль у спині, біль у кінцівці; Підвищення рівня креатинфосфокінази крові. Нечасті: Ангіоневротичний набряк, кропив'янка, набряк обличчя; Спроба суїциду, суїцидальне мислення; Паркінсонізм; Венозна тромбоемболія (включаючи легенева емболію та тромбоз глибоких вен), ортостатична гіпотензія; Кашель; Карієс зубів, метеоризм; Міалгія; Підвищення артеріального тиску, підвищення рівня тригліцеридів крові, підвищення рівнів печінкових ферментів. Частота невідома: Патологічна схильність до азартних ігор, імпульсивна поведінка, неконтрольований потяг до вживання їжі, компульсивні покупки, компульсивна сексуальна поведінка; Судоми, злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС); Подовження інтервалу QT на ЕКГ; Рабдоміоліз; Синдром відміни препарату у новонароджених. **Термін придатності.** 3 роки. Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг або 4 мг у блістерах. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Х. Лундбек А/С, Данія. Елаяфарм, Франція. Дата перегляду 03.05.2022.

\* Докладну інформацію про препарат див. в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.



Лундбек Експорт А/С  
вул. Хрещатик, 19А, Київ 01001  
тел. 044-490-29-10  
e-mail: ENA@lundbeck.com  
brintellix.com.ua

UA-REXU-0008