

РЕЗИСТЕНТНА до лікування депресія: можливості аугментації терапії

Депресія є поширеним серйозним захворюванням, що значно погіршує якість життя пацієнта, підвищує ризик розвитку проблем зі здоров'ям та може призводити до інвалідизації. Основними цілями лікування пацієнта з великим депресивним розладом (ВДР) є ремісія симптомів і відновлення функціонування. Втім, неповна або недостатня відповідь на лікування є поширеним явищем, що становить серйозну проблему. За даними клінічних досліджень, близько 46 % пацієнтів мають резистентну до лікування депресію (Fava and Davidson, 1996). У дослідженні STAR*D було виявлено, що до 64 % осіб із депресією не досягали належної відповіді на лікування або ремісії за адекватної терапії антидепресантами (АД) (Rush et al., 2006).

На підставі аналізу даних згаданих звітів щодо клінічної практики було встановлено, що частота випадків резистентної до монотерапії АД депресії може сягати близько 65–85 % (Nemeroff, 2007).

Стратегії подолання проблеми неповної відповіді на монотерапію АД передбачають:

- Підвищення дози препарату початкової терапії.
- Переведення пацієнта на лікування іншим препаратом.
- Застосування методів нейромодуляції.
- Аугментацію терапії додатковим АД або препаратом іншого класу.

Стратегії аугментації терапії депресії

Аугментацію терапії АД детально висвітлено в оновленій настанові Канадської мережі з проблем лікування афективних і тривожних розладів (CANMAT, 2024).

Розділ «Що робити, якщо стан пацієнта не поліпшився?» присвячений проблемам лікування резистентної депресії, у якому зокрема йдеться про призначення додаткових препаратів. У таблиці 1 наведено критерії рівнів доказовості, застосовуваних у рекомендаціях CANMAT (2024) (Lam et al., 2024).

Часткова терапевтична відповідь на лікування

У реальних популяціях до половини пацієнтів із ВДР досягають відповіді (зменшення тяжкості симптомів на > 50 %) після восьми тижнів монотерапії антидепресантами (АД); повної ремісії симптомів — лише близько третини; а чверть пацієнтів, які не мали ремісії за першого курсу терапії АД, досягнуть її за повторного фармакологічного лікування.

Для пацієнтів, які отримують перше лікування, показники ремісії вищі, але майже половина не досягає поліпшення стану після шести місяців терапії АД.

Отже, неадекватна відповідь на лікування є загальною клінічною проблемою (Bschor et al., 2018). Відомо, що недостатня відповідь на лікування може бути спричинена низкою клінічних чинників, впливом коморбідної патології та особливостями медикаментів (табл. 2).

Серед супутніх психічних станів, пов'язаних із поганою відповіддю на лікування, тривожні розлади, розлад дефіциту уваги з гіперактивністю, посттравматичний стресовий розлад, розлади, пов'язані із вживанням психоактивних речовин, розлади особистості.

Крім того, недостатня відповідь на терапію АД може бути спричинена недіагностованим апное уві сні, що зумовлює постійні залишкові симптоми безсоння, втомлюваність і низьку вмотивованість. Оскільки перебіг супутніх захворювань може прогресувати, необхідно регулярно оцінювати стан пацієнтів зі стійкими симптомами (Davies et al., 2019).

Резистентна до лікування депресія та така, що важко піддається лікуванню

Термін «резистентна до лікування депресія» використовують за недостатньої відповіді на початкове лікування. На жаль, немає загального консенсусу щодо визначення резистентної до лікування депресії, але найчастіше послуговуються таким, як неналежна відповідь на щонайменше два курси терапії АД у терапевтичних дозуваннях та з належною тривалістю (Lam et al., 2024).

«Депресія, що важко піддається лікуванню» — це термін, запропонований для розширення концепції «резистентної до лікування депресії» та для кращої характеристики спільного шляху пацієнтів і їхніх лікарів, коли стандартні методи лікування виявилися неефективними.

У цій моделі терапевтичний фокус зміщується від ремісії симптомів до лікування, яке сприяє найкращому можливому поліпшенню стану та досягненню пріоритетних для пацієнта результатів, як-от функціонування та якість життя. В академічній літературі згаданий термін застосовують для опису тривалої депресії, яка не піддається численним стандартним методам терапії (на відміну від «щонайменше двох курсів терапії АД»), і спроби лікування якої тривають (McAllister-Williams et al., 2020).

Недостатня відповідь на початкове лікування антидепресантом

Перші кроки за недостатньої відповіді на лікування депресії передбачають повторне оцінювання діагнозу (як-от наявність невстановленого діагнозу біполярного афективного розладу [БАР]), супутніх захворювань і прихильності до терапії.

Таблиця 1. Критерії рівнів доказовості рекомендацій CANMAT

Рівні доказовості*	Критерії
1	Високоякісний метааналіз із вузькими довірчими інтервалами та/або такий, що оцінює дані щонайменше двох РКД з адекватним розміром вибірки**, бажано з контролем плацебо
2	Метааналіз нижчої якості із широкими довірчими інтервалами та/або такий, що оцінює дані щонайменше одного РКД з адекватним розміром вибірки**
3	Дані РКД із невеликими вибірками або нерандомізованих контрольованих проспективних досліджень, або високоякісних ретроспективних досліджень
4	Експертні думки / консенсуси

Примітки: РКД — рандомізовані контрольовані дослідження; * докази рівнів 1 і 2 стосуються досліджень ефективності лікування, у яких доступні рандомізовані порівняння. Рекомендації, що стосуються епідеміологічних даних або чинників ризику, переважно базуються на даних обсерваційних досліджень, які вважаються доказами 3-го рівня. Рекомендації щодо принципів надання медичної допомоги часто відображають судження про силу доказів, отриманих з різних джерел даних, і тому є переважно доказами 3-го або 4-го рівнів; ** адекватний розмір вибірки визначається як ≥ 30 учасників, а невелика вибірка — у кожній рандомізованій групі < 30 учасників.

Адаптовано згідно з R.W. Lam et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults. *Can J Psychiatry*. 2024 Sep. Vol. 69, № 9. P. 641–687.

Крім повторного клінічного оцінювання стану пацієнта слід розглянути проведення лабораторних досліджень, щоб виключити потенційні медичні чинники, які можуть призводити до розвитку стійких симптомів і потребувати додаткових втручань. Фармакогенетичне тестування може бути корисним для встановлення фармакокінетичних причин неналежної відповіді або незвичайної тяжкості побічних ефектів. Дані систематичного послідовного та ґрунтованого на оцінюванні стану ведення пацієнта можуть поліпшити ефекти лікування ВДР, якщо початкова терапія не була достатньо результативною (*рівень доказовості 2*).

За недостатньої відповіді на початкову терапію АД залучають стратегії оптимізації дози, переходу на інший АД, аугментацію додатковим препаратом та психотерапію та/або нейромодуляційного лікування. Попри обмежені доказові дані, фахівці CANMAT рекомендують лікування пацієнтів із депресією, що ґрунтується на спільному підході, який об'єднує історію попереднього втручання, силу доказів ефективності, потенційні побічні явища та вподобання пацієнта (рисунк) (*рівень доказовості 4*).

Алгоритм ведення пацієнта з депресією передусім стосується медикаментозного лікування; психотерапію розглядають за субоптимальної відповіді на початкове лікування; методи нейромодуляції — як стратегію переведення на інший АД або аугментації терапії, яка виявилася невдалою (за резистентної до лікування депресії) (Nuñez et al., 2022).

Психотерапію як засіб лікування першої лінії рекомендовано розглядати на початку курсу, зважаючи на ефективність і низький потенціал виникнення побічних явищ (*рівень доказовості 2*).

Нейромодуляційне лікування, попри отримані хороші докази ефективності за резистентної депресії і такої, яка важко піддається лікуванню, менш імовірно розглядати

Таблиця 2. Чинники, що зумовлюють недостатню відповідь на первинне лікування антидепресантами

Клінічні чинники	Чинники, пов'язані з терапією
Некоректно встановлено діагноз (як-от недіагностований біполярний афективний розлад)	Неадекватне дозування препарату
Демографічні характеристики та особливості захворювання (старший вік, жіноча стать, молодший вік дебюту захворювання, вищий ступінь тяжкості, збільшення кількості / тривалості епізодів, травматичні події в анамнезі)	Неадекватна тривалість лікування
Супутні психічні захворювання (як-от тривожні розлади, розлади особистості, розлад дефіциту уваги з гіперактивністю, розлади, пов'язані з вживанням психоактивних речовин тощо)	Маскування побічних ефектів під симптоми
Непсихічні супутні захворювання (як-от анемія, ожиріння, апное уві сні, захворювання щитоподібної залози тощо)	Погана прихильність до лікування
Гострі або хронічні стресові чинники	Фармакогенетична мінливість (швидкий або повільний метаболізм ліків)

Адаптовано згідно з R.W. Lam et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults. *Can J Psychiatry*. 2024 Sep. Vol. 69, № 9. P. 641–687.

на ранніх стадіях терапії, зокрема, через обмежену доступність такого втручання (Lam et al., 2024).

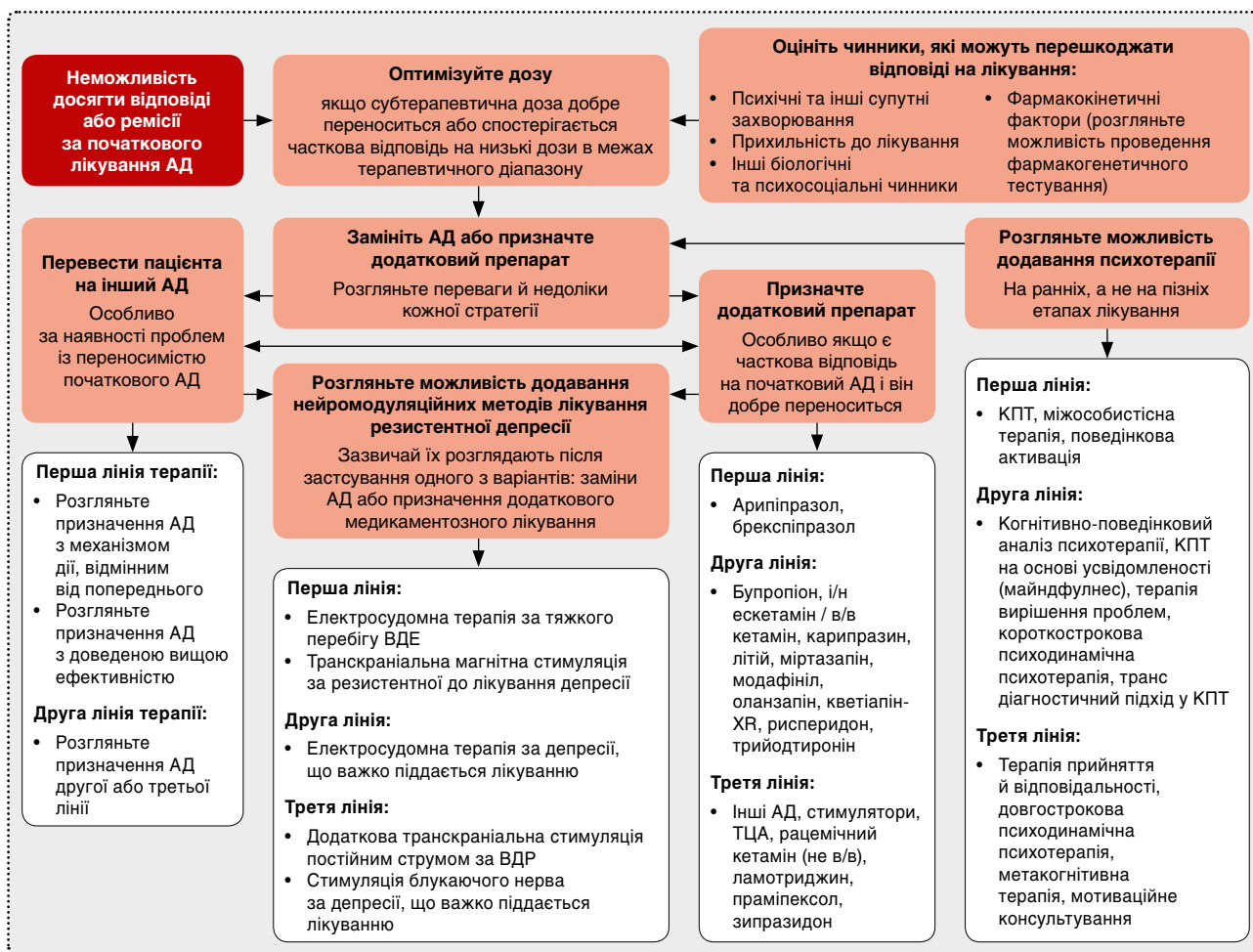
Оптимізація дозування АД є важливим першим кроком. Терапевтичні дози, вищі за мінімальні, є ефективнішими (до досягнення плато, еквівалентного 50 мг флуоксетину), але переносяться гірше (*рівень доказовості 1*).

Підвищення дозування застосовуваного препарату за недостатньої відповіді має бути збалансованим зі збільшенням тягаря побічних ефектів і погіршенням прихильності до лікування. Власне, після оптимізації дози основними варіантами лікування є перехід на інший АД або аугментація додатковим препаратом. Докази ефективності зміни АД є доволі суперечливими. Перехід на інший АД не є кращим, ніж продовження приймання того самого препарату (*рівень доказовості 2*). Імовірно, спостерігається зниження рівня відповіді на монотерапію АД після першого переходу (Nuñez et al., 2022).

Нині накопичено достатньо доказів щодо ефективності стратегій аугментації, особливо атипovими антипсихотичними засобами (модуляторами активності серотоніну та дофаміну), які допомагають за короткий час досягти відповіді на терапію або ремісії, проте, як правило, асоційовані з більшим тягарем побічних ефектів, ніж монотерапія АД (*рівень доказовості 2*).

За даними РКД, у яких порівнювали варіанти стратегій аугментації, такі підходи сприяють досягненню кращих результатів лікування, а їх переносимість часто є порівнянною (Nuñez et al., 2022).

Відповідно до настанови CANMAT (2024) рекомендовано розглядати застосування стратегій аугментації на ранніх стадіях лікування, зокрема після обмеженої відповіді на перший чи другий курс терапії АД, збалансовуючи при цьому індивідуальні ризики, переваги та вподобання пацієнта (*рівень доказовості 2*) (Lam et al., 2024).



Примітки: АД — антидепресант; КПТ — когнітивно-поведінкова терапія; ВДЕ — великий депресивний епізод; ВДР — великий депресивний розлад; ТЦА — трициклічний антидепресант; і/н — інтраназальний; в/в — внутрішньовенний; XR — пролонгованого вивільнення.

Рисунок. Алгоритм ведення пацієнта з депресією після субоптимальної відповіді на початкову терапію антидепресантом

Адаптовано згідно з R.W. Lam et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults. *Can J Psychiatry*. 2024 Sep. Vol. 69, № 9. P. 641–687.

Для прийняття рішення щодо застосування зазначених стратегій всебічний необхідний ретельний огляд ефективності попередньої медикаментозної терапії, основних побічних ефектів, а також даних щодо того, чи була відповідь на лікування частковою.

Перехід на інший АД рекомендовано розглянути, якщо немає відповіді на початкову терапію АД або якщо він чинить серйозний побічний вплив.

Стратегію аугментації рекомендовано розглядати, коли є часткова відповідь на лікування початковим АД, а проблем із його переносимістю немає або вони мінімальні (Lam et al., 2024).

Переведення на інший антидепресант

Раннє поліпшення стану, зокрема зниження принаймні на 20 % показника за шкалою оцінювання симптомів упродовж перших чотирьох тижнів після початку приймання АД, є предиктором відповіді на терапію.

Якщо такого поліпшення не відбувається протягом чотирьох тижнів, імовірність досягнення відповіді або ремісії через 8–12 тижнів є низькою. Тому після чотирьох тижнів терапії рекомендовано прийняти рішення щодо збільшення дози препарату або зміни АД, якщо є проблеми з переносимістю (Henssler et al., 2022).

У разі переходу на другий АД необхідно зважати на такі чинники, як профіль побічних явищ, механізм дії та порівняльна ефективність.

За даними декількох досліджень, немає різниці щодо результатів між переходом на інший АД у межах одного класу і на препарат іншого класу. У разі переведення пацієнта на терапію іншим АД рекомендовано спочатку вибрати препарат першої лінії з доказами високої ефективності та сприятливим профілем переносимості (рівень доказовості 4).

ТЦА та інгібітори МАО можуть бути використані, якщо відповідь на терапію АД першого та/або другого ряду була слабкою (Henssler et al., 2022).

Переваги та недоліки аугментації терапії

Аугментація додатковим препаратом сприяє збереженню часткових переваг лікування початковим АД, уникненню симптомів відміни після припинення приймання першого препарату та потенційно додає переваги механізму дії додаткового засобу, відповідь на терапію яким є швидшою.

Такі переваги є особливо корисними, якщо спостерігалася часткова відповідь на перший АД із хорошою переносимістю. Додавання іншого препарату також може бути

Таблиця 3. Препарати для аугментації терапії депресії, яка важко піддається лікуванню

Лінія терапії	Препарат аугментації	Цільові дози*	Рівень доказовості
Перша	Арипіпразол	2–10 мг	1
	Брексспіразол	0,5–2,0 мг	1
Друга	Бупропіон	150–450 мг	1
	Ескетамін для і/н введення	56–84 мг і/н	1
	Рацемічний кетамін в/в	0,5–1,0 мг / кг маси тіла в/в	1
	Оланзапін	2,5–10,0 мг	1
	Кветіапін-XR	150–300 мг	1
	Рисперидон	1–3 мг	1
	Літій	600–1200 мг (терапевтичний рівень у сироватці крові 0,5–0,8 ммоль/л)	1
	Карипразин	1,5–3,0 мг	2
	Міртазепін / міансерин	30–60 мг / 30–90 мг	2
	Модафініл	100–400 мг	2
	Триодтиронін	25–50 мг	2
Третя	Інші АД, зокрема ТЦА	Варіюють залежно від препарату	3
	Стимулятори	Варіюють залежно від препарату	3
	Ламотриджин	100–300 мг	3
	Рацемічний кетамін не для в/в введення	Варіюють залежно від препарату	3
	Праміпексол	1–2 мг двічі на добу	3
	Зипразидон	20–80 мг двічі на добу	3
Досліджуваний підхід	Психотерапія із застосуванням психоделічних речовин	Помірні та високі дози в поєднанні з психотерапією	3
Не рекомендовано	Препарати канабісу (бракує доказів ефективності; ризик заподіяння шкоди)	Не застосовують	Не застосовують

Примітки: АД — антидепресант; ТЦА — трициклічний антидепресант; і/н — інтраназальний; в/в — внутрішньовенний; XR — пролонгованого вивільнення; * діапазони доз взято з фармакопейних статей щодо препаратів; у клінічній практиці можуть використовувати дози поза вказаними діапазонами.

Адаптовано згідно з R.W. Lam et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults. *Can J Psychiatry*. 2024 Sep. Vol. 69, № 9. P. 641–687.

«націленим» на конкретні залишкові симптоми або побічні ефекти початкового АД (Nuñez et al., 2022).

Серед недоліків аугментації можливість додаткових побічних ефектів, підвищення вартості лікування та потенційну лікарську взаємодію (*рівень доказовості 4*). Застосування кількох препаратів може призводити до зменшення рівня прихильності до лікування (*рівень доказовості 4*).

Аугментація додатковим препаратом у низькій дозі може спричинити менше побічних ефектів, ніж збільшення препарату монотерапії до вищих доз (*рівень доказовості 3*).

Доказових даних щодо ефективності підтримувального лікування допоміжними препаратами нині недостатньо, тож незрозуміло, як довго слід продовжувати приймання допоміжних препаратів (Lam et al., 2024).

Вибір допоміжного препарату

Найраціональнішим підходом до лікування будь-якого захворювання є етіологічна або патогенетична терапія — вплив на причину захворювання або на патофізіологічні механізми, що лежать в основі розвитку хвороби. Вибір

додаткового препарату передбачає розгляд ефективності та переносимості як цього засобу, так і АД, терапія яким буде продовжуватися (табл. 3).

Оскільки засоби для аугментації мають дуже різні профілі побічних ефектів, слід також зважати на можливі взаємодії ліків. Якщо доступні результати фармакогенетичних тестів, вони можуть допомогти у виборі лікування, особливо за депресії, яка важко піддається терапії (*рівень доказовості 3*).

Вибір додаткового препарату передбачає застосування такого засобу, який може усунути конкретні залишкові симптоми та/або побічні ефекти, що відчуває пацієнт (як-от використання седативного препарату в разі безсоння); однак доступних доказових даних на підтримку цієї стратегії нині недостатньо.

Розглядаючи препарати для аугментації, необхідно (наскільки це можливо) мінімізувати поліпрагмазію, зокрема, завдяки переоцінюванню ефективності одночасно застосовуваних препаратів і припинення приймання тих засобів, переваги яких є сумнівними, часто невиправданими та нераціональними (Lam et al., 2024).

Модулятори активності серотоніну та дофаміну

Нині накопичено докази щодо ефективності модуляторів активності серотоніну та дофаміну (відомих як атипичні антипсихотичні засоби), застосовуваних для аугментації терапії пацієнтів із депресією, що важко піддається лікуванню (табл. 2).

Зазвичай у клінічній практиці використовують менші дози зазначених препаратів, ніж для терапії пацієнтів із БАП або шизофренією (*рівень доказовості 1*).

До препаратів першої лінії лікування належать арипіпразол і брекспіпразол, зокрема завдяки їхній ефективності та профілям переносимості. Як препарат другої лінії рекомендовано карипразин, оскільки він досліджений у меншій кількості випробувань; зипразидон є препаратом третьої лінії через неоднорідні результати щодо ефективності в РКД і мережових метааналізах (Davies et al., 2019; Nuñez et al., 2022).

Препарати, що модулюють серотонін і дофамін, мають дуже різні рецепторні профілі та чинять різні побічні ефекти. Серед поширених побічних ефектів застосування арипіпразолу й брекспіпразолу акатизія та збільшення маси тіла.

Через підвищений ризик певних побічних явищ як препарати другої лінії рекомендовано:

- Оланзапін (як-от збільшення маси тіла і метаболічні побічні ефекти).
- Кветіапін пролонгованого вивільнення (XR) (як-от седативні й метаболічні побічні ефекти).
- Рисперидон (як-от гіперпролактинемія, побічні ефекти з боку сечостатевої системи та екстрапірамідні симптоми) (*рівень доказовості 1*) (Nuñez et al., 2022).

Також відомо про потенційні довгострокові ризики, асоційовані з прийманням цих препаратів, наприклад, пізня дискінезія (хоча ризик нижчий порівняно зі антипсихотиками першого покоління і знижується завдяки меншим дозам, використовуваним у пацієнтів із ВДР).

Застосування арипіпразолу як допоміжного препарату аугментації

Арипіпразол став першим антипсихотиком другого покоління, застосування якого було схвалене Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) (Mohamed et al., 2017).

Завдяки частковому агонізму щодо дофамінового D2-рецептора застосування арипіпразолу зумовлює так звану «стабілізацію дофаміну». Крім того, йому притаманний частковий агонізм щодо серотонінового 5-HT_{1A}-рецептора. Нині арипіпразол успішно застосовують

як додатковий препарат для лікування пацієнтів із ВДР (Frankel and Schwartz, 2017).

Так, за результатами метааналізу даних, присвячених стратегіям аугментації за резистентної до лікування депресії, застосування арипіпразолу як додаткового препарату сприяє досягненню найвищого розміру терапевтичного ефекту серед усіх досліджених антипсихотиків другого покоління (Strawbridge et al., 2019).

У настановах Американської психіатричної асоціації (APA, 2010) щодо лікування пацієнтів із ВДР рекомендовано застосування арипіпразолу як доповнення до лікування пацієнтів із ВДР, які не відповідають принаймні на один курс терапії АД.

Для аугментації терапії приймання арипіпразолу слід розпочинати з дозування 2–5 мг/добу, цільова доза становить 5–10 мг/добу, а максимальна — 15 мг/добу. Коригування дозування вказаного препарату має відбуватися поступово, з інтервалами не менш ніж тиждень, при цьому корекція дози АД не потрібна.

Згідно з настановою Європейської психіатричної асоціації (EPA, 2016) арипіпразол рекомендовано використовувати як додатковий засіб до терапії АД, якщо відповідь на монотерапію АД є недостатньою.

Всесвітня федерація товариств біологічної психіатрії (WFSBP, 2013) також рекомендує застосовувати арипіпразол як засіб аугментації терапії резистентної до лікування депресії (Bauer et al., 2013).

Висновки

У клінічній практиці резистентна до монотерапії антидепресантами депресія становить серйозну проблему, яка без належного лікування може перейти у важку форму і стати причиною суттєвого погіршення якості життя таких пацієнтів. Шляхами її подолання є стратегії аугментації терапії. Доведено ефективність застосування антипсихотиків другого покоління як препаратів додаткової терапії для пацієнтів із резистентною депресією та такою, що важко піддається лікуванню.

Сьогодні одним із препаратів першої лінії, успішно застосовуваних із такою метою, є арипіпразол. Ефективність лікування арипіпразолом для аугментації терапії депресії доведено в низці клінічних дослідженнях, результати яких стали основою для розробки відповідних клінічних настанов.

Підготувала **Наталія Купко**



Перейди на **СВІТЛИЙ БІК** життя

АРИПРАЗОЛ®

арипіпразол

- ◆ Препарат вибору для пацієнтів із шизофренією при несприятливому метаболічному профілі¹
- ◆ Покращує соціальне функціонування¹⁻⁴
- ◆ Доведена біоеквівалентність оригінальному арипіпразолу⁵



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату АРИПРАЗОЛ®

Діюча речовина: арипіпразол; 1 таблетка містить арипіпразолу 10 мг або 15 мг (у перерахунку на 100% суху речовину арипіпразол). Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Психолептичні засоби. Антипсихотичні засоби. Інші нейролептики. Код АТХ N05A X12. Фармакологічні властивості. Терапевтична дія арипіпразолу в лікуванні шизофренії та біполярного розладу типу I обумовлена сполученням часткового агонізму відносно рецепторів дофаміну D2 і серотоніну 5-HT_{1A}, а також антагонізмом відносно рецепторів серотоніну 5-HT_{2A}. Відомо, що арипіпразол виявляє антагоністичні властивості на тваринних моделях дофамінергічної гіперактивності і агоністичні властивості на тваринних моделях дофамінергічної гіпоактивності. Арипіпразол має високу афінність зв'язування in vitro відносно рецепторів дофаміну D2 і D3, рецепторів серотоніну 5-HT_{1A} і 5-HT_{2A}, а також помірну афінність відносно рецепторів дофаміну D4, серотоніну 5-HT_{2C} і 5-HT₇, адренергічних рецепторів альфа-1 і рецепторів гістаміну H1. Арипіпразол також має помірну афінність відносно серотонінових рецепторів і не має помітної афінності відносно мускаринових рецепторів. Взаємодія з іншими рецепторами, крім підтипу дофаміну і серотоніну, може пояснювати деякі інші клінічні ефекти арипіпразолу. Показання. Препарат Арипразол® показаний для лікування шизофренії у дорослих. Арипразол® показаний також для лікування помірних і тяжких маніакальних епізодів при біполярному розладі I типу, а також для запобігання новим маніакальним епізодам у дорослих, які раніше перенесли маніакальні епізоди, та які відповідали на лікування арипіпразолом. Протипоказання. Гіперчутливість до арипіпразолу або до будь-якого іншого компонента препарату. Побічні реакції. Збудження, безсоння, неспокій; екстрапірамідні порушення, акатизія, тремор, запаморочення, сонливість, седативний ефект, головний біль; розмитість поля зору, диспепсія, блювання, нудота, запор, надмірне слиновиділення; втома (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Р. П. МОЗ України: NUA/15765/01/01, NUA/15765/01/02 N1994 від 21.09.2021. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Acino (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних фахівців, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. 1. Hasan A. et al. (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. The World Journal of Biological Psychiatry, 2013; 14: 2-44. 2. Matsuda Y. et al. Effects of risperidone and aripiprazole on neurocognitive rehabilitation for schizophrenia. Psychiatry and Clinical Neurosciences 2014; 68: 425-431. 3. Wang J. et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic drugs in first-episode drug-naïve schizophrenic patients. Neural Regen Res 2013; 8: 277-86. 4. Bervoets C. et al. Effect of aripiprazole on verbal memory and fluency in schizophrenic patients: results from the ESCAPE study. CNS Drugs. 2012 Nov; 26(11):975-82. 5. Bioequivalence Study Number 464/14, Clin. Report, Jan. 2016.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна | Група компаній Acino, Швейцарія

www.acino.ua