

УДК 616.895.2–085:615.214(048.8)

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ АРИПИПРАЗОЛА ПРИ КУПИРОВАНИИ МАНИАКАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

А. А. Шафаренко, С. Г. Капилетти

ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»

Появление новых лекарственных форм, в том числе и атипичных антипсихотиков, расширило возможности в лечении острых маниакальных состояний (МС). Несмотря на рост количества препаратов рекомендуемых для купирования маний, эти состояния остаются серьезной терапевтической проблемой для врачей-психиатров. Средняя продолжительность маниакального эпизода даже при квалифицированной помощи составляет порядка 10 недель [15]. Основными задачами при терапии МС являются скорейшая редукция маниакальной и бредовой симптоматики, предотвращение развития или усиления (при смешанных состояниях) депрессивной симптоматики, нормализация поведения (редукция психомоторного возбуждения и агрессивности), налаживание сна. Выбор терапии при купировании МС должен определяться не только особенностями действия препарата, но и его переносимостью.

Арипипразол (абилифай) – новый препарат класса атипичных антипсихотиков, появившийся на российском фармацевтическом рынке вслед за рисперидоном, оланзапином, кветиапином и zipрасидоном.

Профиль рецепторного связывания арипипразола отличается от других антипсихотических средств, поскольку он является частичным агонистом D<sub>2</sub>-рецепторов и рецепторов серотонина 5-HT<sub>1A</sub> [5, 9] и антагонистом 5HT<sub>2A</sub> [16]. Основное отличие арипипразола от других антипсихотических средств заключается в том, что данный препарат может оказывать модулирующее или стабилизирующее действие на дофамин-серотониновую систему головного мозга. Взаимодействие препарата с рецептором может приводить к отсутствию развития эффекта (полный антагонизм), развитию полноценного эффекта (полный агонизм) или действия, занимающего промежуточное положение между двумя указанными вариантами (частичный агонизм). Поскольку частичные агонисты обладают промежуточной способностью к стимуляции рецепторов (то есть меньшей внутренней активностью по сравнению с полными агонистами), степень проявления их

внутренней активности к рецептору определяется конкурентным окружением. Следовательно, при шизофрении в зонах избыточного содержания дофамина, например, в лимбической коре, арипипразол будет действовать в качестве антагониста, а в условиях недостаточной экспрессии дофамина, например, во фронтальной коре, наиболее вероятно, что данный препарат проявит свойства частичного агониста. Таким образом, способность к промежуточному сродству или внутренней активности по отношению к специфическим рецепторам подчеркивает уникальные фармакологические свойства арипипразола. При этом новый препарат имеет наименьшее сродство среди всех атипичных антипсихотических средств к адренергическим ( $\alpha 1$ ), гистаминовым (H1) и мускариновым (M1) рецепторам, что обуславливает его высокую переносимость даже при длительном применении.

### Клинические исследования эффективности арипипразола при маниакальных состояниях

Р.Кекк и соавт. [11] изучали арипипразол в сравнении с плацебо в условиях 3-недельного мультицентрового исследования двойным слепым методом. 262 больных с МС получали 30 мг арипипразола в течение 21 дня. Основными показателями эффективности являлось снижение общего количества баллов по шкале MRS (Mania Rating Scale), по шкале CGI-BP (Clinical Global Impression – Bipolar Version) и числу респондеров (50% редукция по шкале MRS). Результаты исследования показали, что арипипразол продемонстрировал статистически значимое снижение симптомов маний по сравнению с группой плацебо. Уже к 4 дню терапии редукция баллов по шкале MRS в группе арипипразола была значительно больше, чем в группе плацебо (14% и 5%). На 3-й неделе эти цифры составили 40% и 19% соответственно. 42% пациентов в группе арипипразола и 21% в группе плацебо полностью закончили исследование. Ведущей причиной, приводящей к выбыванию, стала низкая эффективность и нежелательные явления: 22% в группе арипипразола и 23% в

группе плацебо, что сопоставимо с данными при сравнении оланзапина и плацебо – 29% и 31% [21, 22], а также зипрасидона – 26% [12]. Экстрапирамидные симптомы в виде акатизии встречались в 11% случаев, тремор – в 6% при приеме арипипразола, против 3% при приеме плацебо. Изменение массы тела в обеих группах было незначительным, и вес больных даже несколько снижался. Также в группе арипипразола уменьшался уровень пролактина в крови. Ни у одного из пациентов, получавших препарат, не были выявлены изменения интервала QTc.

Другая работа с похожим дизайном (3-недельное, мультицентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование) была проведена G.Sachs и соавт. [19]. После рандомизации больные получали 30 мг арипипразола, который мог быть уменьшен до 15 мг для лучшей переносимости. В исследовании участвовало 272 пациента: 137 человек в группе арипипразола и 135 в группе плацебо. Закончили исследование 55% пациентов в группе антипсихотика и 52% в группе плацебо. Подобно первому двойному слепому исследованию Р.Кеск [11] у пациентов, лечившихся арипипразолом, на всех визитах наблюдалось более выраженное улучшение, начиная с 4 дня терапии. К 7 дню число респондеров в группе арипипразола составило 37%, а в группе плацебо – 27%. К окончанию исследования (21-й день) 53% респондеров было в группе антипсихотика и 32% – плацебо. Необходимо отметить, что 38 человек в группе арипипразола и 27 человек в группе плацебо достигли критериев выздоровления уже на 2-й неделе приема препарата и были выписаны из стационара и переведены на амбулаторное лечение. Главной причиной, по которой больные прекращали участие в исследовании, был отзыв согласия (арипипразол – 25%, плацебо – 19%). Нежелательные явления являлись причиной прекращения исследования в группе арипипразола в 9%, а в группе плацебо – в 7% случаев, но прекращение из-за низкой эффективности было в два раза меньше в группе арипипразола (9%), чем в группе плацебо (21%) ( $p=0,004$ ). У пациентов с быстрой сменой фаз арипипразол статистически достоверно снижал общий средний балл как по шкале MRS: -15,27 ( $n=26$ ), в группе плацебо – 5,45 ( $n=20$ ), так и по шкале MADRS: - 4,81 ( $n=25$ ) и -0,67 ( $n=19$ ). Арипипразол был более эффективен, чем плацебо и у больных со смешанными аффективными состояниями, редукция симптоматики по шкале MADRS – 7,93 ( $n=59$ ) и -4,29 ( $n=49$ ) соответственно.

Безопасность препарата определяется наличием или отсутствием тех явлений, которые впервые проявились или усугубились в ходе лечения. Экстрапирамидные симптомы – это наиболее частый побочный эффект многих нейролептиков, встречающийся у 50–90% пациентов [7]. В проведенном исследовании не было выявлено существенных различий между группами арипипразола

и плацебо в изменении шкал SAS и AIMS. Самым распространенным экстрапирамидным расстройством была акатизия, которая в 17,6% случаев встречалась в группе арипипразола и в 4,5% в группе плацебо. Однако, акатизия редко приводила к прекращению лечения (2%) или сокращению дозы (5%). Такие нежелательные явления как головокружение, тошнота, диспепсия, запоры более часто встречались в группе арипипразола, чем в группе плацебо (>5% различия между группами), но они наблюдались в течение первой недели и имели умеренную интенсивность. Во вторую и третью недели терапии распространенность данных явлений в группе антипсихотика была подобна группе плацебо.

Изменение массы тела в данных исследованиях было незначительным (<0,6 кг) и сопоставимо между двумя группами. Кроме того, только у 1 человека, получавшего арипипразол (0,7%) и у 5 в группе плацебо (3,8%) было зарегистрировано существенное увеличение веса (>7% от начального). В этом 3-недельном исследовании арипипразол минимально влиял на повышение уровней пролактина, глюкозы и холестерина в крови, которые не отличались от группы плацебо. Изменения интервала QTc также не были выявлены.

E.Vieta и соавт. [24] продемонстрировали эффективность арипипразола по сравнению с галоперидолом в сравнительном, двойном слепом, рандомизированном, 12-недельном исследовании при МС в рамках биполярного расстройства I типа. В первую фазу исследования (1–3 неделя) включались пациенты с суммарным баллом по шкале MRS >20, получавшие 15 мг/сут арипипразола или 10 мг/сут галоперидола. К концу 1-2-й недели эти дозы могли быть увеличены до 30 мг и 15 мг соответственно. К концу 3-й недели пациенты с общим количеством баллов по CGI-BP >4 и MADRS >18 исключались из дальнейшего исследования. Во вторую фазу (4–12 нед.) суточные дозы препаратов при необходимости могли быть уменьшены до 15 мг/сут для арипипразола и 10 мг/сут для галоперидола.

В исследовании приняло участие 347 пациентов: 175 попало в группу арипипразола и 172 в группу галоперидола. Средний балл по шкале MRS для арипипразола составил  $31,1 \pm 0,5$ , для галоперидола –  $31,5 \pm 0,6$ . На 3-й неделе средняя суточная доза арипипразола составила 22,6 мг, а галоперидола – 11,6 мг, к концу 12-й недели – 21,6 мг и 11,1 мг соответственно. 229 человек (66%) закончили первую фазу исследования: 134 (76,6%) больных в группе арипипразола и 95 (55,2%) больных в группе галоперидола. Разница составила 21,3%. К концу второй фазы полностью завершили исследование 89 (50,9%) больных в группе арипипразола и 50 (29,1%) больных в группе галоперидола. К концу первой фазы исследования в группе арипипразола было 51% респондеров и в группе галоперидола – 42,6%. Редукция по шкале MRS в среднем составила -15,7 баллов в обеих группах. К концу второй

фазы число респондеров в группах арипипразола и галоперидола составило 49,7% и 28,4% соответственно. Средний балл по шкале MRS редуцировался на 29 баллов в группе арипипразола и на 27,4 баллов в группе галоперидола, по шкале CGI-BP – на 3,71 и на 3,55, по шкале MADRS – на 2,0 и на 0,7 соответственно. Из 12-недельного исследования выбыло 208 (59,9%) пациентов: в группе галоперидола – 122 (70,9%), арипипразола – 86 (49,1%). Из них в первые 3 недели выбыло 118 пациентов (34,0%): галоперидол – 77 (44,8%), арипипразол – 41 (23,4%). Экстрапирамидная симптоматика чаще встречалась при применении галоперидола (18,9%), чем арипипразола (2,9%), из них акатизия – 14,2% и 5,1% соответственно. Средние значения по таким шкалам, как SAS, BAS, AIMS во время лечения были более выражены в группе галоперидола. В этом исследовании увеличение массы тела было минимальным: в группе арипипразола – 0,27 кг, а галоперидола – -0,1кг. Повышение уровня пролактина в крови выше нормы в группе галоперидола было зафиксировано у 57,1% пациентов, а в группе арипипразола – в 14,1% случаев. Расширение комплекса QTc на ЭКГ было зарегистрировано у 4 (2,7%) пациентов в группе галоперидола и 5 (3%) в группе арипипразола.

Интересные данные были получены Р.Кеск и соавт. [13] в 26-недельном, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании пациентов с биполярным расстройством I типа. Оно было разбито на две фазы: стабилизационная (6–18 нед.), где пациенты получали арипипразол в дозировках 15 или 30 мг. При достижении редукиции баллов по шкалам MRS и MADRS (MRS<10, MADRS<13) наступала следующая фаза в виде двойного слепого назначения препарата (15 или 30 мг) или плацебо. 567 человек вошло в стабилизационный период исследования. Из них 361 (64%) выбыли на этой стадии: из-за нежелательных явлений (22%), низкой эффективности (12%), отзыва согласия (12%) и только 206 пациентов (32%) завершили участие на этом отрезке. В следующую фазу был включен 161 пациент (28%), 67 (42%) из которых закончили его и 94 (58%) выбыли, в том числе по причине недостаточной эффективности (арипипразол – 24%, плацебо – 43%). Оценивая профилактическую эффективность арипипразола, необходимо отметить, что на протяжении 26-недельного лечения у 49% пациентов, получавших плацебо, и 72%, принимавших антипсихотик, не наблюдалось рецидива маниакального состояния. Во время второй фазы рецидив был отмечен у 43% больных в группе плацебо и только у 25% больных в группе арипипразола.

В течение второй фазы 58 (69,9%) больных, получавших плацебо и 57 (74%) больных, принимавших арипипразол, пожаловались хотя бы на одно нежелательное явление. В группе арипипразола такие явления, как тремор (9,1%), акатизия (6,5%), вагинит (6,4%) и боли в конечностях (5,2%)

встречались как минимум вдвое чаще, чем в группе плацебо. Кроме того, у 7 больных, получавших арипипразол (13%), наблюдалось увеличение веса (>7% от начального). Изменения клинических лабораторных тестов были минимальны и сопоставимы с результатами в группе плацебо.

Продолжение этого исследования в виде 100-недельной двойной слепой терапии арипипразолом или плацебо представлено Р. Кеск и соавт. [14]. Пациентам, завершившим 26-недельный период предыдущего исследования без наступления рецидива, было предложено продолжить двойное слепое лечение тем же препаратом в течение последующих 74 недель. Увеличение общего среднего балла по шкале YMRS в группе арипипразола было достоверно меньше: +5,3 в сравнении с плацебо – +9,4 (p=0,03). Продолжительность периода до развития рецидива в виде любого аффективного эпизода на протяжении двойной слепой фазы терапии среди пациентов, получавших арипипразол, была достоверно выше, чем в группе плацебо (p=0,011; относительный риск=0,53). Кроме того, соотношение пациентов с рецидивом к 100-й неделе исследования в группе плацебо составляло 51% (42 из 83 больных), а в группе арипипразола – 33% (25 из 77 больных) (относительный риск=0,64; p=0,02). В период исследования у 60 (72%) пациентов в группе плацебо и 60 (78%) пациентов в группе арипипразола было отмечено, по крайней мере, одно побочное явление. Среди побочных явлений, отмеченных в группе арипипразола в сравнении с группой плацебо (частота развития >5% и превышающая в два раза в группе плацебо), были тремор, акатизия, сухость во рту, гипертензия, повышение массы тела, вагинит, нарушение мышления, фарингит, гриппоподобный синдром. Побочные явления, относящиеся к экстрапирамидной симптоматике, чаще регистрировались в группе арипипразола в сравнении с группой плацебо (плацебо, 15%; арипипразол, 22%). Наиболее частыми из них (>3%) были тремор (плацебо, 1%; арипипразол, 9%), акатизия (плацебо, 1%; арипипразол, 8%) и повышение мышечного тонуса (плацебо, 2%; арипипразол, 4%). В большинстве случаев данные побочные явления разрешались до окончания исследования, лишь двое пациентов прекратили участие в исследовании по причине развития акатизии. Случаев прекращения терапии вследствие развития тремора или гипертонуса зарегистрировано не было. Серьезные побочные явления были чаще отмечены в группе плацебо в сравнении с группой арипипразола (23% vs 12%). Наиболее частыми серьезными побочными явлениями (>3%) в группе плацебо и арипипразола были маниакальные состояния (12% vs 8%) и депрессия (5% vs 0%). Частота прекращения терапии вследствие развития побочных явлений была более частой в группе плацебо в сравнении с группой арипипразола (28% vs 16%). Наиболее частыми (>3%) среди этих побочных явлений были маниакальные состояния (11%), депрессия

(10%), бессонница (5%) и тревога (4%) в группе плацебо, и маниакальные состояния (6%) в группе арипипразола. Значимых различий между группами по показателю повышения массы тела отмечено не было. Имевшие место изменения веса за этот период были невыраженными (плацебо  $-1,9 \pm 0,8$  кг, арипипразол  $+0,4 \pm 0,8$  кг,  $p=0,052$ ). В то же время у большего количества пациентов, получавших терапию арипипразолом ( $n=12, 20\%$ ), было отмечено клинически значимое повышение массы тела ( $>7\%$  от исходной величины) в сравнении с плацебо ( $n=3, 5\%$ ). Пациенты с клинически значимым повышением массы тела в соответствии с изменением индекса массы тела распределялись следующим образом:  $<23$  кг/м<sup>2</sup>: плацебо – 0, арипипразол – 2;  $23-27$  кг/м<sup>2</sup>: плацебо – 1, арипипразол – 4;  $>27$  кг/м<sup>2</sup>: плацебо – 2, арипипразол – 6. К 100-й неделе терапии не отмечалось статистически значимой разницы между группами плацебо и арипипразола в отношении изменений показателей уровня глюкозы, липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов, общего холестерина натощак или после приема пищи. Не было отмечено статистически значимой разницы в числе случаев метаболического синдрома в группе плацебо и арипипразола на исходном уровне ( $p=0,84$ ), 26-й неделе ( $p=0,99$ ) и 100-й неделе ( $p=0,84$ ) данного исследования.

Любопытное продолжение этого исследования было сделано D.Muzina [17], где автор из 161 пациента выделил 28 человек, у которых было диагностировано биполярное расстройство I типа с быстроциклическим течением (не менее 4 аффективных фаз в течение одного года). Из них при последующей рандомизации 14 человек получали арипипразол и 14 плацебо. 12 пациентов (плацебо – 5 чел. или 36%; арипипразол – 7 или 50%) закончили начальный 26-недельный, двойной слепой период и вошли в 74-недельную, двойную слепую фазу продления. Полностью 100-недельный, двойной слепой период, завершили 3 пациента (21%) из группы арипипразола. Средняя доза препарата на этапе 26 недель составила 25,3 мг/сут, на этапе 74 недели – 23,6 мг/сут. За это время общий средний балл по шкале MRS вырос в обеих группах: +2,6 в группе арипипразола и +9,5 в группе плацебо ( $p=0,077$ ). При таких же условиях, но у пациентов без быстрой смены циклов, в группе арипипразола увеличение общего среднего балла по сравнению с плацебо было достоверно меньше: +5,3 и +9,4 ( $p=0,03$ ). Показатели среднего балла шкалы MADRS увеличились в обеих группах без существенных различий: +7,7 – арипипразол и +12,5 – плацебо ( $p=0,3$ ). Из побочных эффектов ( $>10\%$  от исходного и в 2 раза превышающее плацебо), выявленных на протяжении 100-недельной терапии, можно выделить: беспокойство, синусит и респираторную инфекцию. Один пациент выбыл из исследования из-за акатизии. У двух из 11 пациентов отмечалось существенное повышение массы тела ( $>7\%$ ). Уровни

пролактина, сахара и триглицеридов в группах плацебо и арипипразола существенно не отличались.

Современные подходы к терапии МС предполагают начинать лечение комбинацией нормотимика (лития или вальпроата) с антипсихотиком. Следует учитывать, что у менее тяжелых пациентов может оказаться достаточной монотерапия, например солями лития или производными вальпроевой кислоты.

В 6-недельном, двойном слепом, рандомизированном исследовании E.Vieta и соавт. [25] продемонстрировали сравнение арипипразола и плацебо в качестве комбинированной терапии с нормотимиками. 384 пациента, получающие препараты лития ( $n=157$ ) или вальпроевой кислоты ( $n=227$ ) в течение двух недель и имеющие к концу лечения по шкале MRS больше 16 баллов, были включены в следующую фазу, где к нормотимикам были добавлены либо антипсихотик, либо плацебо. Средняя доза арипипразола в течение шести недель составила 19 мг/сут. Средняя доза лития в группе антипсихотика была 1 160 мг/сут, в группе плацебо – 985 мг/сут, средняя доза вальпроата – 1 225 мг/сут и 1 179 мг/сут соответственно. За 6 недель терапии редукция среднего балла по шкале MRS была выше в группе арипипразола – 13,3, чем в группе плацебо – 10,7, а эффект присоединения антипсихотика отмечался уже на 4-й день терапии. Необходимо отметить, что редукция среднего балла в подгруппе вальпроатов составила для арипипразола –14,0, для плацебо –10,7; а в подгруппе лития – 12,4 и 10,8 соответственно. Число респондеров (редукция 50% баллов по шкале MRS) к 6-й неделе в группе антипсихотика было 62,8% и 48,55% в группе плацебо. Количество пациентов с суммарным баллом  $<12$  по шкале MRS составило 66% в группе арипипразола и 50,8% в группе плацебо. Группа арипипразол+нормотимик превосходила плацебо также по таким показателям, как MADRS и CGI-BP. Исследование закончили 79% пациентов, получавших антипсихотик+нормотимик, и 85% – плацебо. Экстрапирамидная симптоматика также чаще встречалась в группе арипипразола. Среди прочих наиболее часто наблюдалась акатизия (арипипразол – 18,6%; плацебо – 5,4%). В подгруппе лития частота симптомов акатизии составила для арипипразола – 28,3%, для плацебо – 4%; в подгруппе вальпроатов – 11,6% и 6,3% соответственно. Увеличение веса ( $>7\%$  от начального) было зафиксировано у 3,9% на плацебо и 3% на арипипразоле. Среднее изменение веса на протяжении всего исследования (+0,55 кг – арипипразол; +0,23 кг – плацебо) было незначительным, что может иметь специфическое клиническое значение, поскольку литий и вальпроаты нередко вызывают увеличение веса [10, 23]. В данной работе не было зарегистрировано клинически значимых различий в таких показателях, как уровни пролактина, сахара, триглицеридов в крови, а также интервал QTc на ЭКГ.

### Заключение

Новый атипичный антипсихотик арипипразол существенно увеличивает наши возможности как при купировании МС, так и при проведении противорецидивной терапии биполярного расстройства I типа. В настоящее время в США официально одобрено применение оланзапина, рисперидона, кветиапина, зипрасидона и арипипразола для купирования МС при биполярном расстройстве I типа, а оланзапин и арипипразол также и в качестве противорецидивной терапии при данном заболевании. В краткосрочных исследованиях арипипразола эффект препарата при МС наблюдался уже на 4-й день терапии, а к концу исследования респондерами становились порядка 40% пациентов. При этом следует отметить низкий уровень выбывания больных из исследований. Нужно отметить и высокую эффективность препарата в случае смешанного аффективного эпизода и при быстроциклическом течении биполярного расстройства. При быстрой смене фаз, как известно, возрастает число диагностических ошибок, увеличивается количество и продолжительность госпитализаций, усложняется подбор адекватной терапии [1, 4, 6]. Купирование МС является лишь первым шагом к выздоровлению. Немаловажную роль в последующем играет поддерживающая и противорецидивная терапия. Возможности арипипразола в этом направлении были показаны в долгосрочных исследованиях. По сравнению с пациентами, получавшими плацебо, у больных, принимавших арипипразол, безрецидивный период был более продолжительным.

Все исследования с использованием арипипразола при МС показали хороший профиль переносимости и безопасности препарата. При этом выраженность экстрапирамидной симптоматики (ЭПС) в отличие от галоперидола при применении арипипразола была близка к плацебо. Результаты долгосрочных исследований также показали преимущества арипипразола: показатели либо не изменялись, либо улучшились по сравнению с исходным уровнем, в то время как в группе галоперидола отмечалось усиление выраженности ЭПС.

Повышение массы тела является распространенным побочным эффектом антипсихотических средств [3], который способствует значительной социальной дезадаптации и плохому соблюдению режима терапии [2, 20]. Изменение массы тела

вызывает интерес и озабоченность еще и потому, что ожирение более распространено у людей, страдающих биполярным расстройством I типа, чем в общей популяции в целом [8]. При купирующей терапии МС арипипразолом не было выявлено различий с плацебо в отношении прибавки веса. Аналогичные данные были получены и при противорецидивной терапии. Существенное увеличение веса (>7% от начального) составило не более 5%, в некоторых исследованиях отмечалось незначительное снижение массы тела.

Гиперпролактинемия – другой частый побочный эффект антипсихотической фармакотерапии в клинической практике нередко проявляется симптомами галактореи, аменореи и сексуальной дисфункции [18]. Как при купирующем, так и при длительном назначении арипипразола не только не выявлялось увеличение уровня пролактина в плазме крови, но и происходило его снижение от исходного. Эта информация соответствует представлениям о механизме действия арипипразола как частичного агониста D<sub>2</sub>-рецепторов. Из других возможных побочных эффектов, возникающих при применении атипичных антипсихотиков, следует иметь в виду изменения на ЭКГ (удлинение интервала QT). В случаях назначения арипипразола как в целях купирующей, так и длительной поддерживающей терапии значимых изменений этого показателя отмечено не было.

В целом препарат хорошо переносился большинством больных биполярным аффективным расстройством. К наиболее часто выявляемым побочным эффектам относились головная боль, головокружения, бессонница, тошнота, диспепсия. В условиях примерно равной терапевтической эффективности атипичных антипсихотиков при МС преимуществом обладает препарат с лучшей переносимостью, то есть с минимальным уровнем неврологических, метаболических и эндокринных нарушений, что обеспечивает более высокое соблюдение режима приема лекарств.

Обзор современных зарубежных исследований по применению арипипразола при МС показывает, что введение в практику этого нового антипсихотического препарата с оригинальным механизмом действия расширяет наши терапевтические возможности в лечении расстройств биполярного спектра.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Мосолов С.Н. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и терапия. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 384 с.
2. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии // Социальная и клиническая психиатрия. 2003. Т. 13, № 2. С. 162–172.
3. Allison D.B., Casey D.E. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature // J. Clin. Psychiatry. 2001. Vol. 62. P. 22–31.
4. Arvilommi P., Suominen K., Mantere O. Adequacy of treatment received by diagnosed and undiagnosed patients with bipolar I and II disorders // J. Clin. Psychiatry. 2007. Vol. 68. P. 102–110.
5. Burris K.D., Molski T.F., Xu C. et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high affinity partial agonist at human dopamine D<sub>2</sub> receptors // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002. P. 381–389.
6. Calabrese J., Rapport D., Yungstrom E. et al. New data on the use of lithium, divalproate, and lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder // Eur. Psychiatry. 2005. Vol. 20. P. 92–95.
7. Casey D. Will the new antipsychotics bring hope of reducing the risk of developing extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia? // Int. Clin. Psychopharmacol. 1997. Vol. 12. P. 19–27.
8. Fagiolini A., Frank E., Houck P. et al. Prevalence of obesity and weight change during treatment in patients with bipolar I disorder // J. Clin. Psychiatry. 2002. Vol. 63. P. 528–533.
9. Jordan S., Koprivica V., Chen R. et al. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT<sub>2A</sub> receptor // Eur. J. Pharmacol. 2002. N 441. P. 137–140.
10. Keck P., McElroy S.L. Bipolar disorder, obesity, and pharmacother-

- rapy-associated weight gain // J. Clin. Psychiatry. 2003. Vol. 64. P. 1426–1435.
11. Keck P., Marcus R., Tourkodimitris S. et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania // Am. J. Psychiatry. 2003. Vol. 160. P. 1651–1658.
12. Keck P., Versiani M., Potkin S. et al. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial // Am. J. Psychiatry. 2003. Vol. 160, N 4. P. 741–748.
13. Keck P., Calabrese J.R., McQuade R.D. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder // J. Clin. Psychiatry. 2006. Vol. 67, N 4. P. 626–637.
14. Keck P., Calabrese J.R., McIntyre R. et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week double-blind study versus placebo // J. Clin. Psychiatry. 2007. Vol. 68. P. 1428–1491.
15. Kupfer D.J., Frank E., Grochocinski V.J., Luther J.F. Stabilization in the treatment of mania, depression and mixed states // Acta Neuro-psychiatry. 2000. Vol. 12. P. 110–114.
16. McQuade R.D., Burris K.D., Jordan S. et al. Aripiprazole: a dopamine-serotonin system stabilizer // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2002. Vol. 5, Suppl. 1. P. S176.
17. Muzina D., Momah C., Eudicone J. et al. Aripiprazole monotherapy in patients with rapid-cycling bipolar I disorder: an analysis from a long-term, double-blind, placebo-controlled study // Int. J. Clin. Pract. 2008. Vol. 62, N 5. P. 679–687.
18. Petty R. Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action // Schizophr. Res. 1999. Vol. 35. P. 67–73.
19. Sachs G., Sanchez R., Marcus R. et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study // J. Psychopharmacol. 2006. Vol. 20, N 4. P. 536–546.
20. Sussman N. Review of atypical antipsychotics and weight gain // J. Clin. Psychiatry. 2001. Vol. 62. P. 5–12.
21. Tohen M., Sanger T.M., McElroy S.L. et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania // Am. J. Psychiatry. 1999. Vol. 156. P. 702–709.
22. Tohen M., Jacobs T.G., Grundy S.L. et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study // Arch. Gen. Psychiatry. 2000. Vol. 57. P. 841–849.
23. Vieta E. Maintenance therapy for bipolar disorder: current and future management options // Expert Rev. Neurother. 2004. Vol. 4. P. s35–s42.
24. Vieta E., Bourin M., Sanchez R. et al. Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12-week trial // Br. J. Psychiatry. 2005. Vol. 187. P. 235–242.
25. Vieta E., Tohen C., McQuade R. et al. Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: A placebo-controlled study // Am. J. Psychiatry. 2008.

**Ключевые слова:** мания, маниакальные состояния, биполярное аффективное расстройство, арипипразол, атипичные нейролептики.  
**Key words:** mania, manic conditions, bipolar affective disorder, aripiprazole, atypical antipsychotics.

---

**Шафаренко Алексей Александрович** – аспирант отдела терапии психических заболеваний ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава». e-mail: profmosolov@mtu-net.ru  
**Капилетти Софья Гариевна** – старший научный сотрудник отдела терапии психических заболеваний ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава». e-mail: profmosolov@mtu-net.ru