

АРИПИПРАЗОЛ (АБИЛИФАЙ): РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ

Е. Б. Любов

ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»

В соответствии с клиническими рекомендациями (2, 5, 91) атипичные антипсихотики (АА) за исключением клозапина – априори являются препаратами первого выбора при шизофрении, но у практического врача мало данных для их дифференцированного взвешенного выбора. В рекомендациях указываются общие подходы к выбору лечения на уровне «усредненного» пациента. Результаты 1600 РКИ 62 антипсихотиков: 51 типичных нейролептиков (ТН) и 11 АА не выявили существенных преимуществ в действенности АА. Представление о существенном улучшении в отношении негативных и когнитивных расстройств при лечении АА пока недостаточно обосновано (41), но АА и не усугубляют эти расстройства в такой степени, как ТН в завышенных дозах и/или в обычном сочетании с антихолинэргическими корректорами. Меньший риск ЭПР и поздней дискинезии в рекомендованных дозах – доказанное преимущество АА (74, 97, 120), отличающее их от ТН. Однако мета-анализы РКИ не позволяют выделить «лучшего» АА, за исключением клозапина, резервируемого для резистентной шизофрении (12, 32, 50, 74, 82). Выводы ряда исследований следует интерпретировать и с учетом источника финансирования (4, 87): поддерживаемые фармацевтическими компаниями исследования обычно выявляют преимущества «нужного» препарата (48, 103). В противовес проводятся независимые прагматические исследования, такие как САТИЕ (69). Отдельные натуралистические исследования указывают на некоторые отличия АА при лечении в остром периоде (82) и длительном (116) лечении в аспектах симптоматического и функционального улучшения. В результате психиатры при выборе АА чаще руководствуются своим опытом («нравится – не нравится»), и повседневная практика, не отражая рекомендаций, основанных на доказательствах, оказывается небезопасной и расточительной (1, 72). Между тем, количество назначений АА в западных странах прогрессивно растет, в основном за счет молодых больных и расширения показаний к применению, при этом увеличиваются и медицинские затраты (3). В связи с критическим отношением к дорогостоящим АА и данными об их

сходной с ТН клинической эффективности (69), делаются административные попытки сокращения формуляров медицинских компаний за счет отдельных АА (64, 111, 115), что приводит к большему потреблению других АА и малоизученным отдаленным клинико-экономическим издержкам. В этой связи актуально определение и уточнение параметров рационального применения отдельных АА и, в частности, арипипразола в повседневной практике (20, 66, 117).

Арипипразол (абилифай) – относительно новый АА, появился на российском рынке в начале 2007 года. Некоторые клиницисты относят арипипразол к антипсихотикам третьего поколения (68), считая его первым представителем класса антипсихотиков допамин-серотониновых стабилизаторов (113). Арипипразол обладает свойствами парциального агониста D_2 и серотониновых $5-HT_{1A}$ -рецепторов и антагониста серотониновых $5-HT_{2A}$ -рецепторов (77). Не до конца ясно, насколько уникальные фармакохимические характеристики отличают его от других АА в аспекте воздействия на продуктивные и негативные симптомы; более прогнозируем его профиль безопасности.

Безопасность и переносимость лечения – приоритет современной медицины и выбора любого лекарства. Нежелательные явления ухудшают compliance, удовлетворенность пациента лечением, опосредованно повышают уровень рецидивов и повторных госпитализаций (11, 63). Несмотря на методологические проблемы оценки и интерпретации данных, класс АА разнороден, в первую очередь, в связи с различным профилем нежелательных действий: по риску ЭПР (наибольший: высокие дозы рисперидона), гипергликемии и дислипидемии, повышения веса (клозапин и оланзапин), гиперпролактинемии (высокие дозы амисульприда, рисперидона), удлинения QT интервала (зипрасидон, сертиндол) (45). Экстрапирамидные расстройства и поздняя дискинезия ухудшают переносимость лечения и приверженность к терапии, функционирование пациентов (97), дополнительно стигматизируя их. Риск ЭПР при применении арипипразола в остром периоде и поддерживающем

(до 52 недель) лечения меньший, чем при лечении галоперидолом (9, 28) и не превышает 10% в РКИ (26) и натуралистическом исследовании (120). Дозозависимость возникновения ЭПР, имеющая место при лечении амисульпридом, zipрасидоном, рисперидоном, оланзапином, не столь выражена при приеме арипипразола (73). Показателем невысокий риск ЭПР при более чем 85% уровне блокады D₂ рецепторов в минимальных терапевтических дозах арипипразола (77), видимо, в связи с указанными выше фармакологическими особенностями арипипразола. Риск развития акатизии, однако, у арипипразола не ниже, чем у других АА (38, 57). Акатизия в малой степени связана с блокадой D₂ рецепторов и отмечена при лечении всеми антипсихотиками, включая клозапин (41, 60). Этот синдром часто расценивается клиницистами как психотическая агитация и ведет к повышению дозы нейрореплетика, что замыкает порочный круг (70). Необходим плавный перевод больного на арипипразол с предыдущего лечения во избежание развития «рикошетных» симптомов отмены, в том числе ЭПР (49, 104, 110). Поздняя дискинезия отмечена у 0,2% пациентов (краткосрочные исследования арипипразола). При годичной терапии АА риск ее развития в 10 раз ниже, чем у ТН в высоких дозах (29). Поэтому АА (и арипипразол, в частности) – препараты выбора при поздней дискинезии вследствие лечения ТН (80, 97).

Гиперпролактинемия не свойственна арипипразолу (38), возможно, в связи с его свойствами парциального агониста D₂. Следовательно, арипипразол показан при симптоматической гиперпролактинемии вследствие лечения отдельными ТН и АА (33) и становится препаратом выбора для больных с карциномой груди, возникшей на фоне повышенного уровня пролактина (45). Риск *повышения веса* (более 7% от исходного), *сахарного диабета 2 типа* и *дислипидемии* при лечении арипипразолом сходен с плацебо в течение 6-месячного наблюдения (98). Риск повышения веса в ряду АА минимален у арипипразола и zipрасидона (9, 16, 41, 92). Так, при 26-недельном лечении (многоцентровое РКИ) прибавка веса отмечена у 37% лечатых оланзапином и 14% больных, получающих арипипразол (85): на 4 и 1,5 кг соответственно. Возможно и существенное снижение веса в течение 6 месяцев лечения (25, 57) при переходе на арипипразол пациентов, прибавивших вес на фоне других АА, а также нормализация уровня триглицеридов и липопротеидов (93). Однако перевод больного на арипипразол не всегда достаточен (59): важно подключение комплексной программы по снижению веса в рамках общего оздоровления образа жизни пациента (5). Риск диабета (напрямую не связанный с повышением веса) не высок при лечении арипипразолом, zipрасидоном, рисперидоном и высокопотентными ТН (41, 100, 124). Хотя проспективные РКИ (треть – не менее года) не выявляют существенных отличий в риске развития гипергликемии при лечении различ-

ными антипсихотиками (19), у лечившихся арипипразолом пациентов в натуралистическом исследовании STAR в меньшей степени отмечена гипергликемия, чем на фоне кветиапина, оланзапина, рисперидона (16). В любом случае учет метаболического риска важен при выборе антипсихотика (74), как и скрининг аномалий обмена глюкозы уже в первые месяцы лечения всеми АА (5), обучение пациента и его близких раннему выявлению симптомов диабета; своевременное направление к соответствующим специалистам. Метаболический синдром (объем талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин; липопротеин высокой плотности <40 mg/dL у мужчин и <50 mg/dL у женщин; диастолическое кровяное давление > или =85 мм Hg столба или систолическое > или =130 мм Hg столба; триглицериды натощак > или =150 mg/dL, глюкоза крови натощак > или =110 mg/dL) – фактор риска диабета и ишемической болезни сердца в общей популяции и среди больных шизофренией. При лечении арипипразолом частота возникновения синдрома ниже, чем на фоне некоторых АА (71). При своевременном выявлении синдрома и переводе на арипипразол возможно улучшение состояния у 50% больных через 3 месяца лечения (33).

Сердечно-сосудистые расстройства при длительном антипсихотическом лечении связаны с ожирением, гипергликемией и дислипидемией, гипертензией при повышении веса. Удлинение интервала QT (более 500 мс) на ЭКГ при лечении рядом ТН и АА повышает риск пируэтной аритмии (torsades de pointes), полиморфной желудочковой тахикардии и внезапной смерти (74, 129). У арипипразола меньший риск клинически значимого удлинения QT, чем у рисперидона и галоперидола в повышенных дозах (22, 38).

Другие нежелательные явления. В целом переносимость арипипразола в диапазоне терапевтических доз хорошая. На ранних этапах лечения более часты по сравнению с плацебо бессонница и беспокойство (у 10–20% больных), тошнота, головная боль, головокружение (15, 28, 40, 57, 127), обычно проходящие в течение недели (117). Риск возникновения симптомов рикошета, смешиваемых нередко с нежелательными действиями арипипразола, ниже при постепенном переходе на новое лечение. До установления равновесной концентрации арипипразола (в течение 2-х нед.) дозу предыдущего антипсихотика желательно оставить на прежнем уровне, а затем следует постепенно отменить предшествующий препарат, снижая его дозу в течение нескольких недель. Седация отмечена при приеме всех АА, за исключением сертиндола (73), возможен и седативный дозозависимый эффект арипипразола (в 10% при лечении 15 мг и 15% при назначении 30 мг), условно полезный при лечении острых состояний и при бессоннице. Перенос приема арипипразола на вечер при сонливости и на утро при неспецифической активизации, временное снижение дозы арипипразола, присоединение бензо-

диазепинов на несколько дней помогают большинству пациентов. Арипипразол, как и другие АА, провоцирует злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) в редких случаях (21). Гематологические дискразии у новых АА (и арипипразола, в частности) редки (122). В целом спектр, выраженность и частота нежелательных действий арипипразола в рамках РКИ соответствуют таковым в повседневной практике. При выборе антипсихотика важно соизмерять пользу препарата и потенциальный риск ранних и отставленных нежелательных явлений, их приемлемость для конкретного пациента (табл.1) в ходе информированного согласия и динамического наблюдения. Нет хороших и плохих лекарств, но есть «правильные лекарства для правильного пациента». Важно предупреждать, корригировать любые побочные действия, вызывающие дистресс пациента и повышающие риск обрыва терапии, что ведет к снижению ее эффективности.

Действенность арипипразола (в РКИ) сходна с ТН (галоперидолом) и рисперидоном (9, 23) в остром периоде и при длительном лечении шизофрении и шизоаффективного расстройства.

Подход к ведению острых больных меняется с внедрением АА (94). Безопасность и действенность арипипразола в дозах до 30 мг/день доказана при выраженной ажитации (78, 79, 83) и сопоставима с эффективностью зипрасидона 80–160 мг/день (132).

Возможности неотложного лечения расширит инъекционная (для внутримышечного введения) форма арипипразола. Она применяется в странах Европейского Союза и США для лечения ажитации и нарушений поведения при шизофрении, а в США и при биполярном расстройстве I типа. Инъекционная форма арипипразола сопоставима по действенности с инъекционным галоперидолом (106), но лечение сопряжено с меньшим риском ЭПР: 2% против 13% соответственно (8). В многоцентровом РКИ успокоение больного без гиперседации (важно для ранних диагностики и психосоциальных вмешательств) достигнуто при введении внутримышечного арипипразола 9,75 мг в течение 45 минут (через 105 минут при лечении галоперидолом 7,5

мг) (123). Итак, арипипразол – быстродействующая и хорошо переносимая (возможна головная боль) альтернатива внутримышечной форме галоперидола при острых психотических состояниях. Возможно преемственное продолжение лечения арипипразолом в пероральной форме (30).

Противорецидивный эффект арипипразола и оланзапина (10–20 мг/день) сходен по данным исследования, проводившегося в течение года (26). Критериям симптоматической ремиссии (7) в течение 52 недель лечения соответствовали существенно больше пациентов на арипипразоле, чем на галоперидоле: 32 и 22% соответственно (53). Упрочение ремиссии как основа дальнейших реабилитационных мероприятий – важная составляющая биопсихосоциального подхода (2, 5, 90). Ремиссия позволяет выработать навыки и способности, необходимые для функционального восстановления больного, обеспечивает условия реабилитационных мероприятий. Углублению ремиссии способствует систематическое лечение хорошо переносимым препаратом (54).

Клиническая эффективность арипипразола (в повседневной практике) определена его действенностью, безопасностью, переносимостью и комплаенсом пациента (90, 96). В повседневной практике шанс выписки из стационара после лечения обострения в течение трех недель (82) выше при лечении галоперидолом (89%), чем арипипразолом (64%), но не учтены другие параметры эффективности, в частности, удовлетворенность пациента лечением и готовность продолжать его во внебольничных условиях. Длительное лечение стабилизированных больных акцентирует внимание на аспектах комплаенса, бремени нежелательных действий (90, 121). Симптоматическая и функциональная эффективность арипипразола доказана в различных условиях лечения в течение 6–12 месяцев (25, 36), а также у пациентов, нуждающихся в перемене антипсихотика в связи с непереносимостью и/или недостаточной эффективностью лечения (57). Однако недостаток данных долговременных сравнительных исследований АА (и арипипразола, в частно-

Таблица 1

Преимущества и риск применения АА и ТН (модифицировано из 41)

| Аспекты | Атипичные антипсихотики | | | | | | |
|---------------------------|-------------------------|----------|-----------|-----------|------------|------------|-------------|
| | Арипипразол | Клозапин | Оланзапин | Кветиапин | Рисперидон | Зипрасидон | Галоперидол |
| Нежелательные явления | | | | | | | |
| Антихолинергические | 0 | +++ | + | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Сердечная реполяризация | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | 0 |
| Гипотензия | + | +++ | ++ | ++ | +++ | + | + |
| Гиперпролактинемия | 0 | 0 | + | 0 | ++ | + | ++ |
| Сахарный диабет 2-го типа | ? | ++ | ++ | + | + | + | + |
| Сексуальные расстройства | + | ++ | ++ | + | ++ | + | ++ |
| Повышение веса | 0 | +++ | +++ | ++ | + | 0 | 0 |
| ЭПР | + | 0 | + | 0 | ++ | + | ++++ |
| ЗНС | ? | + | + | + | + | + | +++ |

сти) в обычной практике затрудняет обоснование их рационального выбора и применения (41, 108).

Социальное функционирование (СФ) и качество жизни (КЖ) больного – важные аспекты оценки клинической эффективности любого медицинского вмешательства, предопределяющие социальное выздоровление пациента (44, 63, 78). Клинические, функциональные (СФ) и гуманистические (КЖ) показатели результативности фармакотерапии взаимосвязаны более, чем представлялось ранее при изучении малых групп больных шизофренией (90). Используя арипипразол, можно восстановить СФ больных, которые в результате неправильного лечения ТН стали социально беспомощными (вследствие, например, ЭПР). Хорошая переносимость препарата и удовлетворенность лечением косвенно влияют на КЖ, поэтому в ряде случаев арипипразол может быть предпочтительнее других АА (31, 57).

Фармакоэкономическая позиция арипипразола. Стоимость в Канаде (41) месячного курса арипипразола (10–30 мг в сутки) 370–740 канадских долларов, в 20 раз дороже, чем лечение галоперидолом (4–12 мг в сутки), в 1,5 раза дороже, чем лечение кветиапином (300–600 мг в сутки) или оланзапином (10–20 мг в сутки) и втрое, чем лечение рисперидоном (2–6 мг в сутки). В США несколько иные соотношения затрат в пересчете на день лечения (табл. 2).

Средние затраты на 1 день лечения больного абилифаем (арипипразол) (15 мг), зелдоксом (зипрасидон) (120 мг), сероквелем (кветиапин) (600 мг), зипрексой (оланзапин) (10 мг), рисполептом (рисперидон) (4 мг) находятся в ценовом интервале 160–300 руб. (www.medlux.ru). Однако фармакоэкономические исследования указывают, что отпускная цена лекарства имеет иллюзорно-объективную ценность при формировании формуляра и выборе врача, а ресурсосберегающий потенциал препарата проявляется в полной мере при его рациональном выборе и применении (1, 58). Экономические анализы применения АА немногочисленны и противоречивы, так как опираются на данные РКИ (7, 31, 37, 99) или популяционных баз данных (24, 27, 95), что априори нивелирует потенциальные преимущества отдельного препарата для целе-

вых субпопуляций больных (1). Поэтому их трудно интерпретировать в свете повседневной практики, и при предположении взаимозаменяемости лекарств (101) вновь используется затратно-минимизационный подход формирования формуляров. Мало учтены социальный эффект терапии и улучшение качества жизни пациентов (31, 76), что важно для обоснования затрат на реабилитационные программы. Из 870 публикаций об арипипразоле в Medline на 21 сентября 2008 г. 29 посвящены фармакоэкономике (3,3%), оригинальных 16 или 1,8%. Арипипразол, как и прочие пероральные АА, менее затратно-эффективен при длительном лечении, чем рисполепт конста за счет априорно заложенной в модель лучшей антирецидивной эффективности последнего (37), которая, тем не менее, может сойти на нет при плохой переносимости лечения или отказе от него по причине не критичности больного. Арипипразол предпочтительнее ряда АА в аспектах улучшения качества жизни и удовлетворенности лечением больных и их близких, необходимых составляющих клинического и социального восстановления (90), и эти моменты следует учесть в последующих фармакоэкономических анализах. Так, при подсчете относительных весов АА (арипипразола, зипрасидона, кветиапина, оланзапина, рисперидона) с учетом действенности, нежелательных действий, затрат и комплайенса наиболее высок обобщенный показатель полезности у арипипразола (14). Поэтому адекватно использовать в фармакоэкономических исследованиях подход затраты-полезность (31), позволяющий указать преимущества хорошо переносимого лекарства для отдельных (уязвимых к определенным нежелательным действиям) групп пациентов (51), а также указывающий клинико-экономические выгоды профилактики серьезных медицинских последствий (1, 88). Так, возможно уменьшение на 23 случая диабета в гипотетической когорте из 1000 пациентов при выборе арипипразола; число необходимых для лечения случаев во избежание одного такого осложнения – 43 (16).

Факторы, потенциально определяющие клиническую эффективность и фармакоэкономическую позицию арипипразола

Дозировка – ключевой фактор оптимизации терапии ТН и АА (1, 120). Завышенные дозы АА снижают переносимость лечения при его удорожании, субтерапевтические – эффективность (41). Равновесная концентрация препарата в крови устанавливается спустя две недели после начала лечения (117), уровень ее выше вчетверо, чем в первый день лечения (119), но пока нет данных об оптимальной концентрации в крови арипипразола, как и зипрасидона, сертиндола (81). Доза арипипразола 10 мг приводит к блокаде 85% D2 рецепторов (77), более чем требуется для антипсихотического эффекта. Дозозависимый эффект арипипразола пока точно не определен (61). Возможно, минимальной тера-

Таблица 2

Стоимость распространенных атипичных антипсихотиков (Department of Veterans Affairs Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group, Medical Advisory Panel, and Mental Health Strategic Healthcare Group Updated versions <http://www.pbm.va.gov> or <http://vawww.pbm.va.gov>)

| Атипичный антипсихотик* | Дозировка (мг / день) | Затраты /день, \$ |
|-------------------------|-----------------------|-------------------|
| Арипипразол (А) | 10–30 | 6,15–6,15 |
| Зипрасидон | 120–160 | 6,26–6,24 |
| Кветиапин | 200–800 | 3,68–9,28 |
| Рисперидон | 2–8 | 3,37–10,74 |
| Оланзапин | 5–20 | 4,41–12,49 |

Примечания: * – здесь и далее АА упомянуты, согласно их международным названиям по алфавиту.

пептической и служит доза 10 мг/день. В исследованиях не доказано увеличение эффективности арипипразола при повышении суточной дозы до 15 мг (34) и 30 мг (119). Не отмечено это и в натуралистическом исследовании ВЕТА (120). При 8-недельном внебольничном лечении в повседневной практике 54% пациентов сохранили начальную дозу арипипразола 10–15 мг (127), у 29% пациентов суточная доза арипипразола была повышена до максимально рекомендованной – 30 мг в день, однако ценность этого повышения дозы неизвестна. Сходны данные и в длительных РКИ (98). Возможно, при широком фармакоэпидемиологическом изучении арипипразола будут пересмотрены рекомендуемые терапевтические дозы (в настоящее время кветиапин применяется в больших дозах, а рисперидон в меньших, чем рекомендовано ранее) и клиническая эффективность арипипразола. Дозы арипипразола следует вдвое уменьшить при сочетании с СYP3A4 или СYP2D6 ингибиторами (например, флуоксетином, пароксетином) и вдвое увеличить при совместном назначении с СYP3A4 индукторами (карбамазепином) (34, 112). Однако присоединение ингибиторов может привести к нежелательным действиям скорее у АА с узким терапевтическим окном, как клозапин и рисперидон, чем у препаратов с широким терапевтическим окном (оланзапин или арипипразол). Коррекции доз у пожилых пациентов и больных с проблемами печени не требуется. Прекращение курения существенно увеличивает уровни клозапина, возможно, оланзапина, в отношении арипипразола таких данных нет. Переход на арипипразол с поддерживающей терапии другим антипсихотиком возможен в виде перекрестного титрования (20). В этой связи важен учет эквивалентности доз арипипразола по отношению к другим ТН и АА. Американской психиатрической ассоциацией путем консенсуса определена эквивалентность доз арипипразола и рисперидона. 70% экспертов расценили дозу арипипразола 15–20 мг/сутки как эквивалентную дозе рисперидона 4 мг/сутки. Примерно 100 мг/день хлорпромазина соответствует арипипразолу 7,5 мг, зипрасидону 60 мг, оланзапину 5 мг, рисперидону 2 мг, кветиапину 75 мг (128). Действительно, при 4-недельном лечении обострения шизофрении арипипразол в дозе 15 мг/день сходен по эффективности с рисперидоном 6 мг/день (23), противоречивый эффект арипипразола в дозе 15–30 мг сходен с таковым у оланзапина (10–20 мг/день) в течение 52-недельного открытого исследования (26).

Обрыв терапии рассматривается как один из критериев общей терапевтической эффективности лекарства. В САПЕ (69) прекращение лечения ТН и АА (без арипипразола) при разном профиле нежелательных действий (табл. 1) достигло 75% за 18 месяцев. Обрыв терапии достигает 50% при длительном (до года) лечении арипипразолом (25, 26, 38, 57), как и при лечении другими АА (62). 35% больных прекратили прием препарата в 8-недельном натуралистическом исследовании арипипразо-

ла (127). В то же время в 52-недельном исследовании существенно меньше больных, получающих арипипразол, прекратили лечение в связи с нежелательными действиями, чем лечившихся галоперидолом: 8 против 18% соответственно (38). Доля прекращения лечения в связи с нежелательными явлениями (5–7%) при приеме АА вообще сходна в различных РКИ (62). Укрепление комплайенса возможно при выборе антипсихотика, согласно прогнозируемому соотношению риск/польза на индивидуальном уровне. Хотя в обычной практике время до прекращения лечения АА по любым поводам несколько длиннее, чем на фоне ТН (10), выбор хорошо переносимого лекарства не решает проблемы комплайенса автоматически. Несоблюдение режима лечения больными на популяционном уровне определено в большей мере «внутренней картиной болезни» пациента, дисфункциональным отношением к самому факту лечения (1, 90). Для удержания больного на лечении важно связать его актуальные и изменчивые потребности с приемом лекарства. Простота подбора дозы и схемы лечения арипипразолом (однократно в сутки вне связи с едой) облегчает соблюдение режима лечения при когнитивных расстройствах и контроль обученными и заинтересованными в результате терапии близкими больного. Залогом соблюдения режима лечения становится терапевтический союз врача с пациентом и его близкими, участие последних в процессе выбора лекарства и управлении лечением.

Полифармация. АА и ТН требуют обычно не менее 16 недель для выявления терапевтического эффекта, но «нетерпение» врача приводит к завышению доз, полинейротерапии в повседневной практике (1, 13, 114). Распространено сочетание АА в надежде повысить эффективность терапии, но в результате, как правило, она лишь удорожается (72, 115, 130) и становится небезопасной. В течение года не более 30–60% пациентов получают монотерапию АА (1, 39), в том числе и арипипразолом (25). Однако в отдельных случаях оправдано присоединение арипипразола к галоперидолу у больных с гиперпролактинемией на предмет ее нормализации (110), к клозапину при лечении резистентных остаточных симптомов (47, 86, 131). При этом возможно снижение дозы клозапина и частичная нивелировка ряда его нежелательных (дозозависимых) действий (55). Воздействие АА на депрессию (суицидальность) и враждебность больных шизофренией (56) не привело к уменьшению потребности в антидепрессантах на поддерживающей фазе лечения. Так, в естественных условиях лечения АА до 40% пациентов получали антидепрессанты (116). Важность назначения антидепрессантов при постшизофренической депрессии и, видимо, при шизоаффективном расстройстве не уменьшается и при выборе арипипразола. Напротив, меньшая потребность в корректорах (у 23% больных против 57%, получающих галоперидол) при лечении арипипразолом (53) может привести на фоне приема арипи-

празола к облегчению фармакогенных когнитивных расстройств. Стационарные пациенты, получавшие арипипразол, чаще нуждались в транквилизаторах по сравнению со сверстниками, принимавшими другие АА, из-за возбуждения и бессонницы (82), но систематическое лечение транквилизаторами на фазе поддерживающего лечения (возможное исключение – поздняя дискинезия) – признак низкого качества повседневной фармакотерапии (1).

Выбор целевой субпопуляции больных

Первый эпизод шизофрении. Многие клинические руководства рекомендуют АА для таких больных, но на популяционном уровне выгоды длительной терапии АА, в том числе за счет большей безопасности, эффективности и лучшего комплайенса еще не до конца ясны (52, 102). Предварительные данные об эффективности арипипразола 15–30 мг получены в 28-дневном открытом исследовании: у 60% больных существенное клиническое улучшение; увеличение веса у 2-х из 60 пациентов (38). Исходя из вышеизложенного, арипипразол может стать препаратом выбора для пациентов с риском повышения веса (молодые – в группе риска). С учетом благоприятного профиля нежелательных действий возможно применение арипипразола в продромальном периоде шизофрении.

Пожилые. АА с меньшей вероятностью вызывают ЭПР (требуют в меньшей степени корректоров) и лучше переносятся в этой субпопуляции (42), как и арипипразол (75). Достоинством арипипразола являются низкий риск удлинения QT, возникновения адренергических и антихолинергических побочных эффектов, к которым уязвимы пожилые пациенты.

Терапевтически рефрактерная шизофрения. Апробировать новый АА на самых тяжелых больных – обычное желание клинициста. Однако при лечении резистентной шизофрении не обнаруживается отличий между АА, за исключением клозапина, (107, 120). Переход на клозапин после неудачного курса АА эффективнее, нежели перевод на очередной АА нового поколения (84). Вместе с тем, в рамках 12-недельного РКИ арипипразол (15–30 мг в сутки), улучшил симптомы шизофрении и КЖ больных после неуспешных курсов рисперидона или оланзапина, как, впрочем, и перфеназин (54), что указывает на необходимость не менее трех курсов лечения различными ТН и АА как критерия резистентности.

Пациенты с коморбидными соматическими расстройствами (диабет, паркинсонизм, сердечная блокада) и нежелательными эффектами прежнего антипсихотического лечения (гиперпролактинемия,

неврологические, метаболические расстройства). Переход на арипипразол позволяет рассматривать ряд нежелательных действий при их своевременной диагностике как обратимые. Отдельные исследования посвящены переносимости и эффективности арипипразола у детей и подростков (43, 105), группы риска развития неврологических и метаболических нежелательных расстройств. В настоящее время арипипразол зарегистрирован для взрослых пациентов.

Дальнейшие длительные прагматические исследования определяют клиническую и экономическую эффективность арипипразола (по сравнению с другими АА, в первую очередь, зипрасидоном, позиционируемым близко к арипипразолу по профилю безопасности, и ТН) на разных этапах шизофрении и в различных субпопуляциях пациентов. Так, интересно изучить анксиолитический и антидепрессивный эффект арипипразола в рамках аффективных расстройств при шизофрении. Мало данных о воздействии арипипразола на негативную симптоматику и когнитивные расстройства. Пока же выделение арипипразола в группу антипсихотиков третьего поколения лишь усложнит систематизацию АА.

При постоянно расширяемом ряде АА не отмечено существенного «прорыва» психофармакотерапии в аспекте эффективности: поиск направлен на создание препаратов, более безопасных и лучше переносимых, соответственно примату выбора лечения в современной психиатрии (126). Дороговизна АА требует более точных и гибких клинико-экономических критериев их применения в повседневной практике. Исследование САПЕ (69) подчеркнуло возможность «прироста эффективности» АА и ТН при индивидуализированной оценке соотношения риск-польза терапии. Пока мы не можем выделить «лучшего или худшего АА», но можем утверждать, что они взаимозаменяемы лишь на популяционном уровне. Адекватный выбор и применение АА у конкретного пациента определяет качество помощи, обращенной к его нуждам и проблемам как к целостной личности.

Арипипразол, соответствуя действенности и эффективности АА (помимо клозапина) и ТН, отличается низким риском возникновения метаболических расстройств, «бича» ряда АА, а также ЭПР (возможно, поздней дискинезии) и гиперпролактинемии, компрометирующих относительно дешевые ТН. Профиль нежелательных эффектов арипипразола важен с учетом того факта, что более трети больных шизофренией вынуждены лечиться антипсихотиками многие годы. Это позволяет выдвинуть арипипразол в первый ряд выбора поддерживающего лечения (20).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурович И.Я., Любов Е.Б. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. – М.: Медпрактика, 2003. – 264 с.
2. Психиатрическая помощь больным шизофренией: Клиническое руководство / Под ред. В.Н.Краснова, И.Я.Гуровича, С.Н.Мосолова и

соавт. – М.: Медпрактика-М, 2007. – 260 с.

3. Alessi-Severini S., Biscontri R.G., Collins D.M. et al. Utilization and costs of antipsychotic agents: a Canadian population-based study, 1996–2006 // Psychiatr. Serv. – 2008. – Vol. 59. – P. 547–553.

4. Als-Nielsen B., Chen W., Gluud C. et al. Association of funding and conclusions in randomized drug trials // *JAMA*. – 2003. – Vol. 290. – P. 921–928.
5. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition // *Am. J. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161. – P. 1–56.
6. Ananth J., Parameswaran S., Gunatilake S. et al. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs // *J. Clin. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65. – P. 464–470.
7. Andreasen N., Carpenter W., Kane J. et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus // *Am. J. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162. – P. 441–449.
8. Andrezina R., Josiassen R.C., Marcus R.N. et al. Intramuscular aripiprazole for the treatment of acute agitation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a double-blind, placebo-controlled comparison with intramuscular haloperidol // *Psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 188. – P. 281–292.
9. Argo T.R., Carnahan R.M., Perry P.J. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug // *Pharmacotherapy*. – 2004. – Vol. 24. – P. 212–228.
10. Ascher-Svanum H., Zhu B., Faries D. et al. Time to discontinuation of atypical versus typical antipsychotics in the naturalistic treatment of schizophrenia // *BMC Psychiatry*. – 2006. – Vol. 21, N 6. – P. 8.
11. Awad A.G., Voruganti L.N. Impact of atypical antipsychotics on quality of life in patients with schizophrenia // *CNS Drugs*. – 2004. – Vol. 18. – P. 877–893.
12. Barbui C., Lintas C., Percudani M. Head-to-head comparison of the costs of atypical antipsychotics: a systematic review // *CNS Drugs*. – 2005. – Vol. 19. – P. 935–950.
13. Barbui C., Nose M., Mazzi M.A. et al. Determinants of first- and second-generation antipsychotic drug use in clinically unstable patients with schizophrenia treated in four European countries // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 21, N 2. – P. 73–79.
14. Betteger T.L., Shuler G., Jones D.R., Wilson J.P. Schizophrenia: multi-attribute utility theory approach to selection of atypical antipsychotics // *Ann. Pharmacother.* – 2007. – Vol. 41. – P. 201–207.
15. Bhattacharjee J., El-Sayeh H.G. Aripiprazole versus typical antipsychotic drugs for schizophrenia // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. – N 3. CD006617.
16. Blonde L., Kan H.J., Gutterman E.M. et al. Predicted risk of diabetes and coronary heart disease in patients with schizophrenia: aripiprazole versus standard of care // *J. Clin. Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69. – P. 741–748.
17. Bounthavong M., Okamoto M.P. Decision analysis model evaluating the cost-effectiveness of risperidone, olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia // *J. Eval. Clin. Pract.* – 2007. – Vol. 13. – P. 453–460.
18. Brown E.S., Jeffress J., Liggin J.D. et al. Switching outpatients with bipolar or schizoaffective disorders and substance abuse from their current antipsychotic to aripiprazole // *J. Clin. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 66. – P. 756–760.
19. Bushe C.J., Leonard B.E. Blood glucose and schizophrenia: a systematic review of prospective randomized clinical trials // *J. Clin. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68. – P. 1682–1690.
20. Cassano G.B., Fagioli A., Lattanzi L. et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: a consensus report produced by schizophrenia experts in Italy // *Clin. Drug Investig.* – 2007. – Vol. 27, N 1. – P. 1–13.
21. Chakraborty N., Johnston T. Aripiprazole and neuroleptic malignant syndrome // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 351–353.
22. Chan H.Y., Lin W.W., Lin S.K. et al. Efficacy and safety of aripiprazole in the acute treatment of schizophrenia in Chinese patients with risperidone as an active control: a randomized trial // *J. Clin. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68. – P. 29–36.
23. Chan J., Sweeting M. Review: Combination therapy with non-clozapine atypical antipsychotic medication: a review of current evidence // *J. Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 21. – P. 657–664.
24. Chen L., McCombs J.S., Park J. The impact of atypical antipsychotic medications on the use of health care by patients with schizophrenia // *Value Health*. – 2008. – Vol. 11, N 1. – P. 34–43.
25. Christensen A.F., Poulsen J., Nielsen C.T. et al. Patients with schizophrenia treated with aripiprazole, a multicentre naturalistic study // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2006. – Vol. 113. – P. 148–153.
26. Chrzanoski W.K., Marcus R.N., Torbeyns A. et al. Effectiveness of long-term aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic, stable schizophrenia: a 52-week, open-label comparison with olanzapine // *Psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 189, N 2. – P. 259–266.
27. Citrome L. Comparison of intramuscular ziprasidone, olanzapine, or aripiprazole for agitation: a quantitative review of efficacy and safety // *J. Clin. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68. – P. 1876–1885.
28. Citrome L., Sanders K., Palmer L. et al. Atypical antipsychotics: hospitalizations and expenditures in a Medicaid cohort // *XIV World Congress of Psychiatry*. – Prague, Czech Republic, Abstracts. – 2008. – Suppl. 2. – Vol. 104. – P. 1251.
29. Correll C.U., Leucht S., Kane J.M. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies // *Am. J. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161. – P. 414–425.
30. Daniel D.G., Currier G.W., Zimbroff D.L. et al. Efficacy and safety of oral aripiprazole compared with haloperidol in patients transitioning from acute treatment with intramuscular formulations // *J. Psychiatr. Pract.* – 2007. – Vol. 13, N 3. – P. 170–177.
31. Davies A., Vardeva K., Loze J.Y. et al. Cost-effectiveness of aripiprazole for the management of schizophrenia in the UK // <http://ispor.confex.com/ispor/intl2008/research/papers/proof.cgi>
32. Davis J.M., Chen N., Glick I.D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60. – P. 553–564.
33. De Hert M., Hanssens L., van Winkel R. et al. A case series: evaluation of the metabolic safety of aripiprazole // *Schizophr. Bull.* – 2007. – Vol. 33. – P. 823–830.
34. DeLeon A., Patel N.C., Crismon M.L. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability // *Clin. Ther.* – 2004. – Vol. 26. – P. 649–666.
35. de Leon J., Armstrong S.C., Cozza K.L. The dosing of atypical antipsychotics // *Psychosomatics*. – 2005. – Vol. 46. – P. 262–273.
36. Di Lorenzo R., Amoretti A., Forghieri M. et al. Aripiprazole: effectiveness and safety under naturalistic conditions // *Exp. Clin. Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 15. – P. 569–575.
37. Edwards N.C., Locklear J.C., Rupnow M.F., Diamond R.J. Cost effectiveness of long-acting risperidone injection versus alternative antipsychotic agents in patients with schizophrenia in the USA // *Pharmacoeconomics*. – 2005. – Vol. 23, Suppl 1. – P. 75–89.
38. El-Sayeh H.G., Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – Vol. 2. CD004578.
39. Faries D., Ascher-Svanum H. et al. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics // *BMC Psychiatry*. – 2005. – Vol. 27, N 5. – P. 26.
40. Fleischhacker W.W. Aripiprazole // *Expert Opin Pharmacother.* – 2005. – Vol. 6. – P. 2091–2101.
41. Gardner D.M., Baldessarini R.J., Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview // *CMAJ*. – 2005. – Vol. 172, N 13. – P. 1703–1711.
42. Gareri P., De Fazio P., De Fazio S. et al. Adverse effects of atypical antipsychotics in the elderly: a review // *Drugs Aging*. – 2006. – Vol. 23. – P. 937–956.
43. Gibson A.P., Crismon M.L., Mican L.M., Fischer C. Effectiveness and tolerability of aripiprazole in child and adolescent inpatients: a retrospective evaluation // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 22, N 2. – P. 101–105.
44. Gilmer T.P., Dolder C.R., Lacro J.P. et al. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161. – P. 692–699.
45. Haddad P.M., Sharma S.G. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications // *CNS Drugs*. – 2007. – Vol. 21. – P. 911–936.
46. Hamann J., Leucht S., Kissling W. Are the second-generation antipsychotics cost-effective? A critical review on the background of different health systems // *Pharmacopsychiatry*. – 2003. – Vol. 36. – P. 18–26.
47. Henderson D.C., Kunkel L., Nguyen D.D. et al. An exploratory open-label trial of aripiprazole as an adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenia // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2006. – Vol. 113. – P. 142–147.
48. Heres S., Davis J., Maino K., Jetzinger E. et al. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics // *Am. J. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163. – P. 185–194.
49. Hung G.C., Chen Y.Y. Extrapyramidal side effects associated with aripiprazole administration in a schizophrenic patient // *Pharmacopsychiatry*. – 2007. – Vol. 40, N 2. – P. 83–84.
50. Johnsen E., Juergensen H.A. Effectiveness of second generation antipsychotics: a systematic review of randomized trials // *BMC Psychiatry*. – 2008. – Vol. 25, N 8. – P. 31.
51. Jones P.B., Barnes T.R., Davies L. et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CULASS 1) // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 63. – P. 1079–1087.
52. Kahn R.S., Fleischhacker W.W., Boter H. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371, N 9618. – P. 1085–1097.

53. Kane J.M., Crandall D.T., Marcus R.N. et al. Symptomatic remission in schizophrenia patients treated with aripiprazole or haloperidol for up to 52 weeks // *Schizophr. Res.* – 2007. – Vol. 95, N 1–3. – P. 143–150.
54. Kane J.M., Meltzer H.Y., Carson W.H. et al. Aripiprazole for treatment-resistant schizophrenia: results of a multicenter, randomized, double-blind, comparison study versus perphenazine // *J. Clin. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68. – P. 213–223.
55. Karunakaran K., Tungaraza T.E., Harborne G.C. Is clozapine-aripiprazole combination a useful regime in the management of treatment-resistant schizophrenia? // *J. Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 21. – P. 453–456.
56. Keck P.E., Strakowski S.M., McElroy S.L. The efficacy of atypical antipsychotics in the treatment of depressive symptoms, hostility, and suicidality in patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 61, Suppl. 3. – P. 4–9.
57. Kerwin R., Millet B., Herman E. et al. A multicentre, randomized, naturalistic, open-label study between aripiprazole and standard of care in the management of community-treated schizophrenic patients Schizophrenia Trial of Aripiprazole: (STAR) study // *Eur. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 22. – P. 433–443.
58. Kilian R., Angermeyer M.C., Becker T. Methodological issues of naturalistic observational studies on the economic evaluation of neuroleptic treatment for schizophrenic disease // *Gesundheitswesen.* – 2004. – Vol. 66, N 3. – P. 180–185.
59. Kim S.H., Ivanova O., Abbasi F.A. et al. Metabolic impact of switching antipsychotic therapy to aripiprazole after weight gain: a pilot study // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 365–368.
60. Kinghorn W.A., McEvoy J.P. Aripiprazole: pharmacology, efficacy, safety and tolerability // *Expert Rev. Neurother.* – 2005. – Vol. 5. – P. 297–307.
61. Kinon B.J., Ahl J., Stauffer V.L. et al. Dose response and atypical antipsychotics in schizophrenia // *CNS Drugs.* – 2004. – Vol. 18. – P. 597–616.
62. Kinon B.J., Liu-Seifert H., Adams D.H., Citrome L. Differential rates of treatment discontinuation in clinical trials as a measure of treatment effectiveness for olanzapine and comparator atypical antipsychotics for schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 632–637.
63. Lambert M., Conus P., Eide P. et al. Impact of present and past antipsychotic side effects on attitude toward typical antipsychotic treatment and adherence // *Eur. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 19. – P. 415–422.
64. Law M.R., Ross-Degnan D., Soumerai S.B. Effect of prior authorization of second-generation antipsychotic agents on pharmacy utilization and reimbursements // *Psychiatr. Serv.* – 2008. – Vol. 59. – P. 540–546.
65. Leucht S., Wahlbeck K., Hamann J., Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 1581–1589.
66. Levoyer D., Drapier D., Fadier-Salice G., Millet B. Clinical impact of aripiprazole in patients suffering from schizophrenia // *Encephale.* – 2007. – Vol. 33, N 3. – P. 332–338.
67. Lewis S.W., Davies L., Jones P.B. et al. Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment // *Health Technol. Assess.* – 2006. – Vol. 10, N 17. – P. 1–165.
68. Lieberman J.A. Dopamine partial agonists: a new class of antipsychotic // *CNS Drugs.* – 2004. – Vol. 18. – P. 251–267.
69. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 1209–1223.
70. Lima A.R., Bacalchuk J., Barnes T.R., Soares-Weiser K. Central action beta-blockers versus placebo for neuroleptic-induced acute akathisia // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2004. – N 4. CD001946.
71. L'Italiani G.J., Casey D.E., Kan H.J. et al. Comparison of metabolic syndrome incidence among schizophrenia patients treated with aripiprazole versus olanzapine or placebo // *J. Clin. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68. – P. 1510–1516.
72. Loosbrock D.L., Zhao Z., Johnstone B.M., Morris L.S. Antipsychotic medication use patterns and associated costs of care for individuals with schizophrenia // *J. Ment. Health Policy Econ.* – 2003. – Vol. 6, N 2. – P. 67–75.
73. Lublin H., Eberhard J., Levander S. Current therapy issues and unmet clinical needs in the treatment of schizophrenia: a review of the new generation antipsychotics // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2005. – Vol. 20, N 4. – P. 183–198.
74. Luft B., Taylor D. A review of atypical antipsychotic drugs versus conventional medication in schizophrenia // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2006. – Vol. 7. – P. 1739–1748.
75. Madhusoodanan S., Brenner R., Gupta S. et al. Clinical experience with aripiprazole treatment in ten elderly patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: retrospective case studies // *CNS Spectr.* – 2004. – Vol. 9. – P. 862–867.
76. Magnus A., Carr V., Mihalopoulos C. et al. Assessing cost-effectiveness of drug interventions for schizophrenia // *Aust N Z J. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 39, N 1–2. – P. 44–54.
77. Mamo D., Graff A., Mizrahi R. et al. Differential effects of aripiprazole on D(2), 5-HT(2), and 5-HT(1A) receptor occupancy in patients with schizophrenia: a triple tracer PET study // *Am. J. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 164. – P. 1411–1417.
78. Marder S.R. Subjective experiences on antipsychotic medications: synthesis and conclusions // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2005. – Vol. 111. – P. 43–46.
79. Marder S.R., West B., Lau G.S. et al. Aripiprazole effects in patients with acute schizophrenia experiencing higher or lower agitation: a post hoc analysis of 4 randomized, placebo-controlled clinical trials // *J. Clin. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68. – P. 662–668.
80. Margolese H.C., Chouinard G., Kolivakis T.T. et al. Tardive dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. Part 2: Incidence and management strategies in patients with schizophrenia // *Can. J. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 50. – P. 703–714.
81. Mauri M.C., Volonteri L.S., Colasanti A. et al. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: a critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response // *Clin. Pharmacokinet.* – 2007. – Vol. 46. – P. 359–88.
82. McCue R.E., Waheed R., Urcuyo L. et al. Comparative effectiveness of second-generation antipsychotics and haloperidol in acute schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 189. – P. 433–440.
83. McEvoy J.P., Daniel D.G., Carson W.H. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, study of the efficacy and safety of aripiprazole 10, 15 or 20 mg/day for the treatment of patients with acute exacerbations of schizophrenia // *J. Psychiatr. Res.* – 2007. – Vol. 41. – P. 895–905.
84. McEvoy J.P., Lieberman J.A., Stroup T.S. et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment // *Am. J. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 163. – P. 600–610.
85. McQuade R.D., Stock E., Marcus R. et al. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 65, Suppl. 18. – P. 47–56.
86. Mitsonis C.I., Dimopoulos N.P., Mitropoulos P.A. et al. Aripiprazole augmentation in the management of residual symptoms in clozapine-treated outpatients with chronic schizophrenia: An open-label pilot study // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 30–31. – P. 373–377.
87. Montgomery J.H., Byerly M., Carmody T. et al. An analysis of the effect of funding source in randomized clinical trials of second generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia // *Control. Clin. Trials.* – 2004. – Vol. 25. – P. 598–612.
88. Mortimer A., Williams P., Meddis D. Impact of side-effects of atypical antipsychotics on non-compliance, relapse and cost // *J. Int. Med. Res.* – 2003. – Vol. 31, N 3. – P. 188–196.
89. Mullins C.D., Obeidat N.A., Cuffel B.J. et al. Risk of discontinuation of atypical antipsychotic agents in the treatment of schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2008. – Vol. 98, N 1–3. – P. 8–15.
90. Nasrallah H.A., Lasser R. Improving patient outcomes in schizophrenia: achieving remission // *J. Psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 20, Suppl. 6. – P. 57–61.
91. National Institute for Clinical Excellence: Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Primary and Secondary Care. London: NICE, 2002.
92. Newcomer J.W. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review // *CNS Drugs.* – 2005. – Vol. 19, Suppl.1. – P. 1–93.
93. Newcomer J.W., Campos J.A., Marcus R.N. et al. A multicenter, randomized, double-blind study of the effects of aripiprazole in overweight subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from olanzapine // *J. Clin. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 69. – P. 1046–1056.
94. Nordstrom K., Allen M.H. Managing the acutely agitated and psychotic patient // *CNS Spectr.* – 2007. – Vol.10, Suppl. 17. – P. 5–11.
95. Obradovic M., Mrhar A., Kos M. Cost-effectiveness of antipsychotics for outpatients with chronic schizophrenia // *Int. J. Clin. Pract.* – 2007. – Vol. 61. – P. 1979–1988.
96. Peuskens J. Clinical effectiveness in adults with chronic schizophrenia // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 14, Suppl. 4. – P. S453–459.
97. Pierre J.M. Extrapyramidal symptoms with atypical antipsychotics: incidence, prevention and management // *Drug Saf.* – 2005. – Vol. 28, N 3. – P. 191–208.
98. Pigott T.A., Carson W.H., Saha A.R. et al. Aripiprazole Study Group. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients

- with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64. – P. 1048–1056.
99. Polsky D., Doshi J.A., Bauer M.S., Glick H.A. Clinical trial-based cost-effectiveness analyses of antipsychotic use // *Am. J. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 163. – P. 2047–2056.
100. Ramaswamy K., Masand P.S., Nasrallah H.A. Do certain atypical antipsychotics increase the risk of diabetes? A critical review of 17 pharmacoepidemiologic studies // *Ann. Clin. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 18. – P. 183–194.
101. Rosenheck R.A., Leslie D.L., Doshi J.A. Second-generation antipsychotics: cost-effectiveness, policy options, and political decision making // *Psychiatr. Serv.* – 2008. – Vol. 59. – P. 515–520.
102. Rummel C., Hamann J., Kissling W., Leucht S. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2003. – N 4. CD004410.
103. Safer D.J. Design and reporting modifications in industry-sponsored comparative psychopharmacology trials // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 2002. – Vol. 190. – P. 583–592.
104. Salmoiraghi A., Odiyoor M. A case of Aripiprazole and extrapyramidal side effects // *J. Psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 20. – P. 592–593.
105. Sanford M., Keating G.M. Aripiprazole: in adolescents with schizophrenia // *Paediatr. Drugs.* – 2007. – Vol. 9. – P. 419–423.
106. Sanford M., Scott L.J. Intramuscular aripiprazole: a review of its use in the management of agitation in schizophrenia and bipolar I disorder // *CNS Drugs.* – 2008. – Vol. 22. – P. 335–352.
107. Schafer I., Lambert M., Naber D. Atypical antipsychotics in therapy refractory schizophrenia // *Nervenarzt.* – 2004. – Vol. 75. – P. 79–91.
108. Sebastian C.S., Glazer W., Buckley P.F. Naturalistic studies of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *Curr. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 11. – P. 329–342.
109. Shim J.C., Shin J.G., Kelly D.L. et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial // *Am. J. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 164. – P. 1404–1410.
110. Shim J.C., You Y.S., Kelly D.L. Aripiprazole treatment causes extrapyramidal side effects but not prolactin elevation: a disconnect of the striatal D2 occupancy story: case report // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 353–354.
111. Soumerai S.B., Zhang F., Ross-Degnan D. et al. Use Of Atypical Antipsychotic Drugs For Schizophrenia In Maine Medicaid Following A Policy Change // *Health Aff.* – 2008. – Vol. 27, N 3. – P. w185–w195.
112. Spina E., de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2007. – Vol. 100. – P. 4–22.
113. Stahl S.M. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 1, “Goldilocks” actions at dopamine receptors // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62. – P. 841–842.
114. Stahl S.M., Grady M.M. A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation // *Curr. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 11. – P. 313–327.
115. Stahl S.M., Grady M.M. High-cost use of second-generation antipsychotics under California’s Medicaid program // *Psychiatr. Serv.* – 2006. – Vol. 57. – P. 127–129.
116. Suarez D., Haro J.M. Overview of the findings from the European SOHO study // *Expert Rev. Neurother.* – 2008. – Vol. 8. – P. 873–880.
117. Sullivan G., Bienroth M., Jones M. et al. Practical prescribing with aripiprazole in schizophrenia: consensus recommendations of a UK multidisciplinary panel // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2007. – Vol. 23. – P. 1733–1744.
118. Surles R.C. Atypical Antipsychotics: Considerations for Medicaid Coverage // *Am. J. Manag. Care.* – 2005. – Vol. 11. – P. S248–S253.
119. Swainston-Harrison T., Perry C.M. Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder // *Drugs.* – 2004. – Vol. 64. – P. 1715–1736.
120. Tandon R., Belmaker R.H., Gattaz W.F. et al. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2008. – Vol. 100, N 1–3. – P. 20–38.
121. Thomas P. The stable patient with schizophrenia - from antipsychotic effectiveness to adherence // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2007. – Vol. 17, Suppl. 2. – P. S115–122.
122. Thome J., Kopf D. Haematological abnormalities during treatment with atypical antipsychotics // *Psychiatr. Prax.* – 2005. – Vol. 32, N 4. – P. 167–171.
123. Tran-Johnson T.K., Sack D.A., Marcus R.N. et al. Efficacy and safety of intramuscular aripiprazole in patients with acute agitation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J. Clin. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68. – P. 111–119.
124. van Winkel R., De Hert M., Wampers M. et al. Major changes in glucose metabolism, including new-onset diabetes, within 3 months after initiation of or switch to atypical antipsychotic medication in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 69. – P. 472–479.
125. Vohora D. Atypical antipsychotic drugs: current issues of safety and efficacy in the management of schizophrenia // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* – 2007. – Vol. 8. – P. 531–538.
126. West J.C., Wilk J.E., Olfson M. et al. Patterns and quality of treatment for patients with schizophrenia in routine psychiatric practice // *Psychiatr. Serv.* – 2005. – Vol. 56. – P. 283–291.
127. Wolf J., Janssen F., Lublin H. et al. A prospective, multicentre, open-label study of aripiprazole in the management of patients with schizophrenia in psychiatric practice in Europe: Broad Effectiveness Trial with Aripiprazole in Europe (EU-BETA) // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2007. – Vol. 23. – P. 2313–2323.
128. Woods S.W. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64. – P. 663–667.
129. Zareba W., Moss A.J. QT interval and its drug-induced prolongation / I.Gussak, C.Antzelevitch (Eds.). *Cardiac repolarization bridging basic and clinical science.* – Totowa (NJ): Humana Press, 2003. – P. 311–328.
130. Zhu B., Ascher-Svanum H., Faries D.E. et al. Cost of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia // *BMC Psychiatry.* – 2008. – Vol. 4, N 8. – P. 19.
131. Ziegenbein M., Wittmann G., Kropp S. Aripiprazole augmentation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a clinical observation // *Clin. Drug Investig.* – 2006. – Vol. 26, N 3. – P. 117–124.
132. Zimbroff D., Warrington L., Loebel A. et al. Comparison of ziprasidone and aripiprazole in acutely ill patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, 4-week study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 363–370.