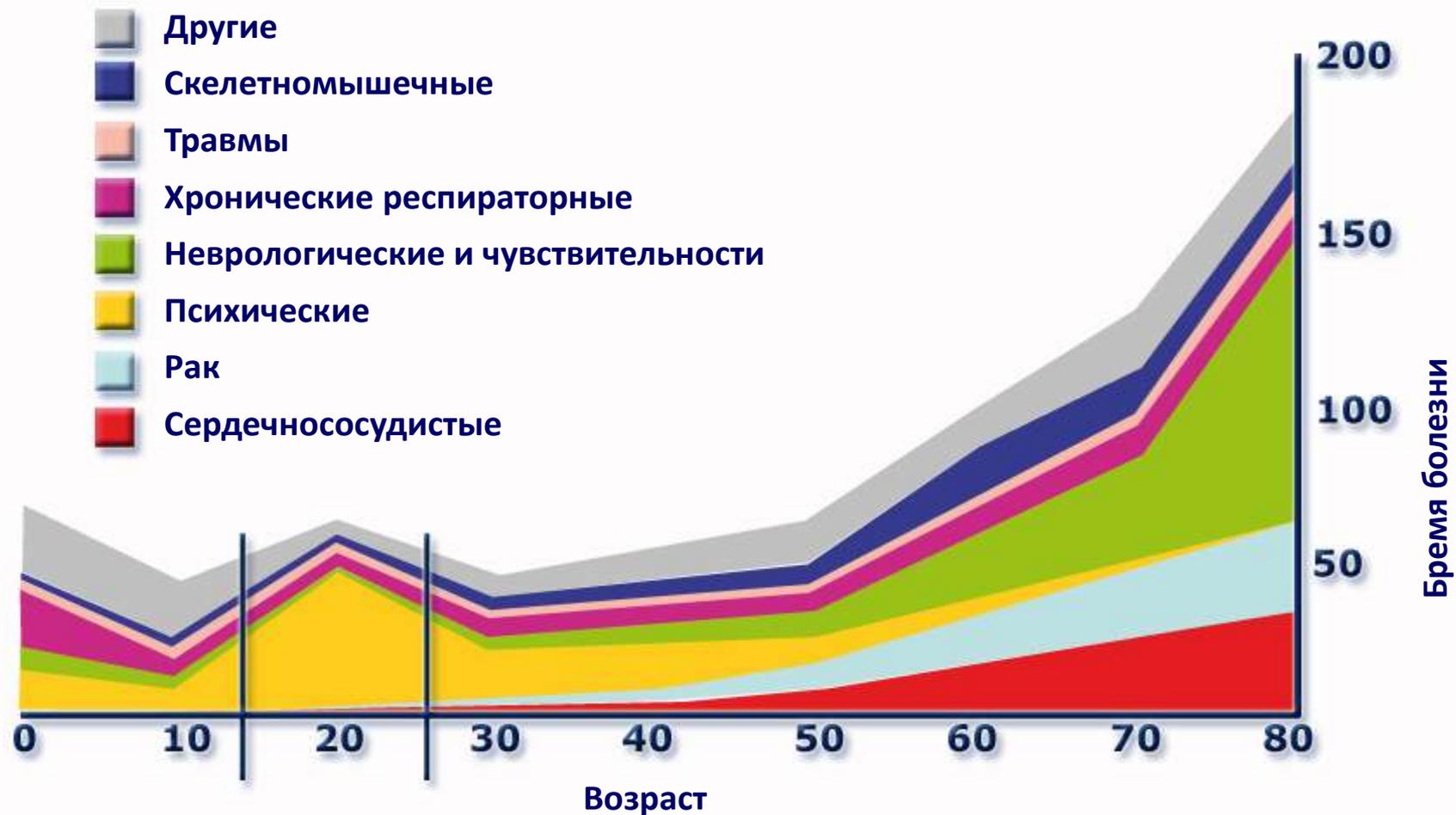
The image features two hands, one from the left and one from the right, holding a rectangular frame. The frame is positioned over a landscape. The background is a dark, cloudy sky. In the middle ground, there is a golden field with several hay bales. In the foreground, there is a dark, textured surface, possibly a field of small plants or a road. The overall mood is one of hope and possibility.

Меня качество жизни

**Новые
возможности
арипипразола**

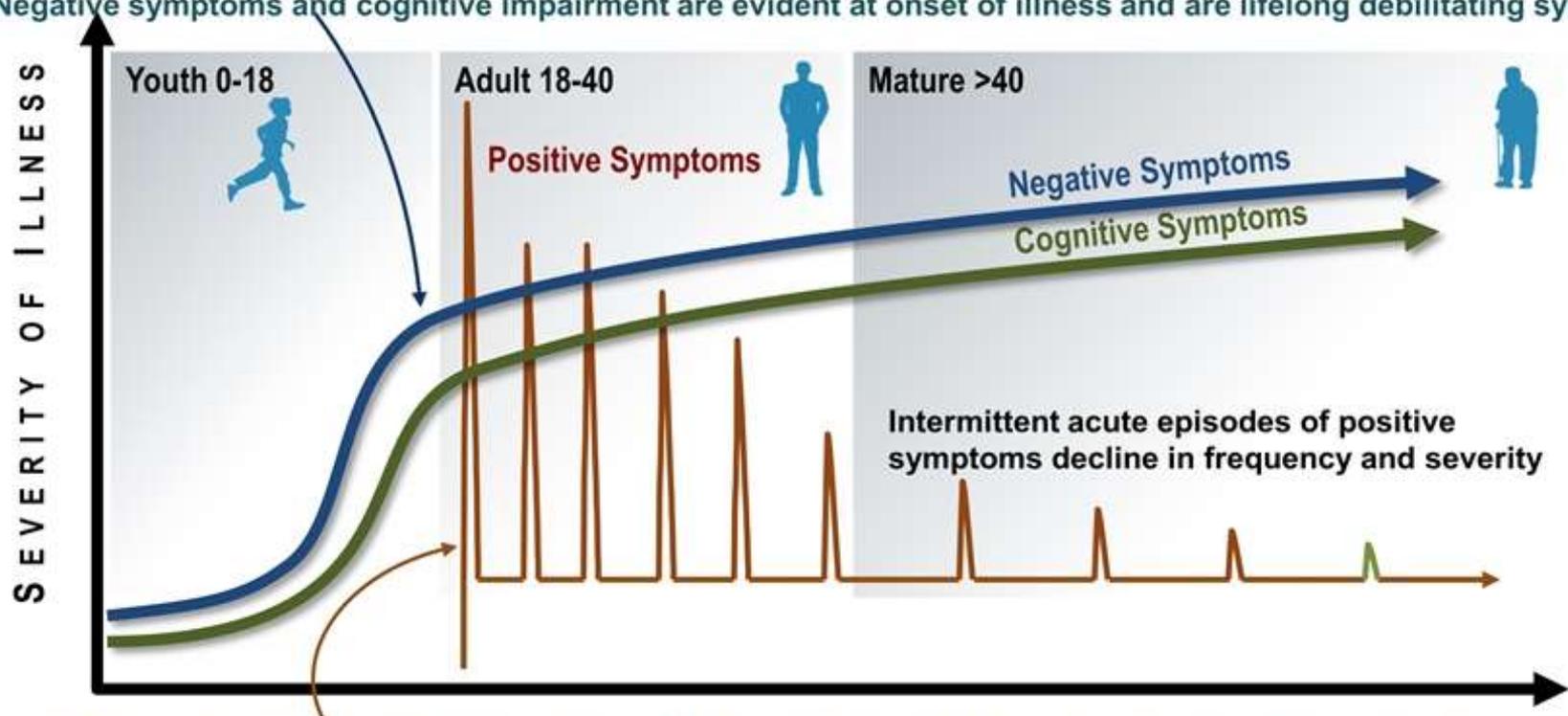
**д.м.н., проф. Бархатова А.Н.
ФГБНУ НЦПЗ, Москва**

Бремя болезни в зависимости от возраста



Positive symptoms fluctuate over time while negative and cognitive symptoms persist and cause lifelong disability

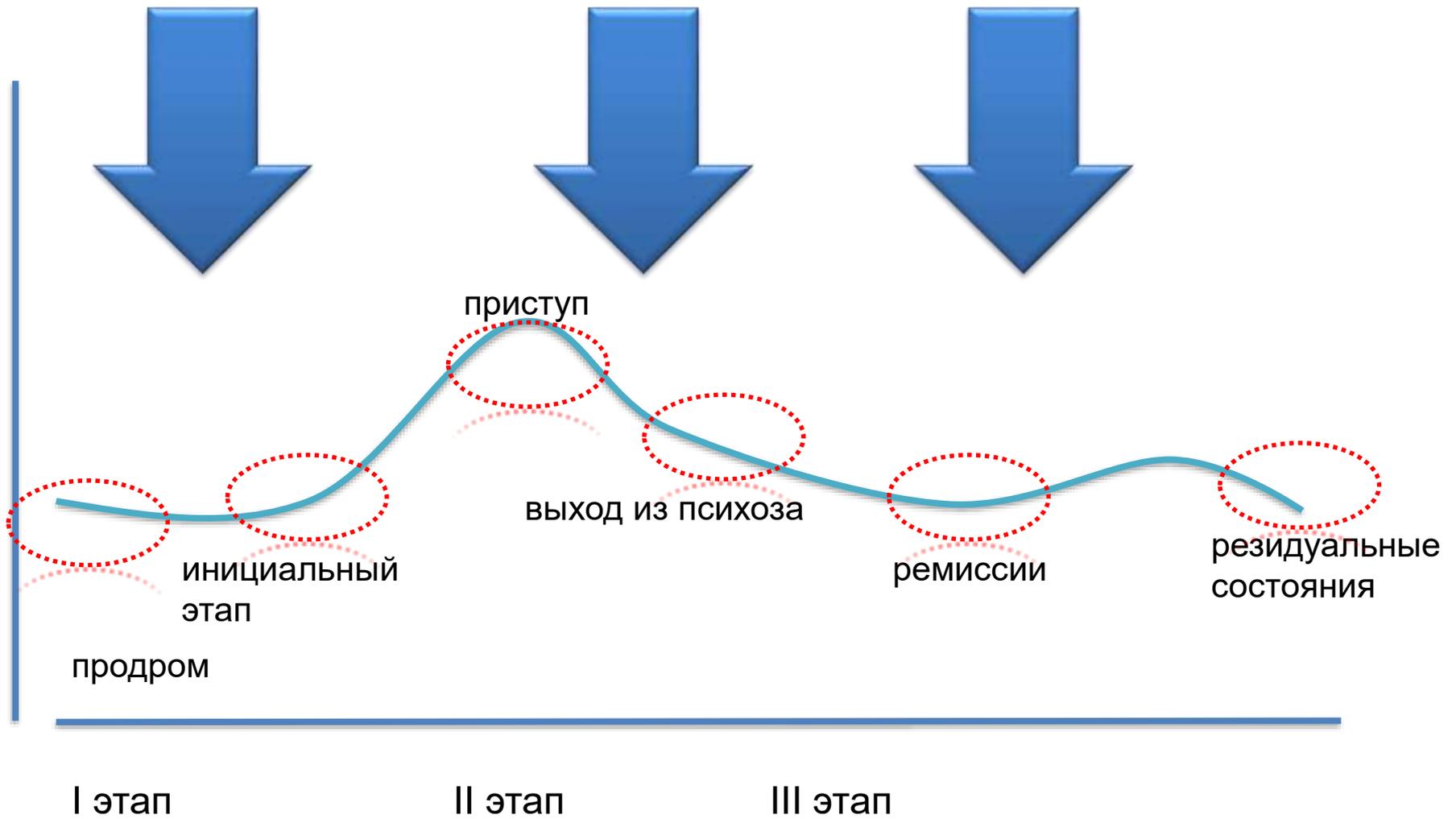
Negative symptoms and cognitive impairment are evident at onset of illness and are lifelong debilitating symptoms



All antipsychotics directly target dopamine (DA) receptors and have only shown efficacy against positive symptoms; none are indicated for negative symptoms or cognitive impairment

- Both cognitive deficits and negative symptoms usually exist before 18 y
- Some experts note that not all positive symptoms are episodic; for some patients, positive symptoms may decline more gradually, and some patients can achieve full remission

Акценты терапии шизофрении



Негативные симптомы (incl. enduring negative subtype»)



Длительная терапия

- Формирование и поддержание ремиссии
- Поддержание социального функционирования
- Влияние на когнитивные нарушения и негативные СИМПТОМЫ
- Контроль развития побочных эффектов

Причины ухудшения качества жизни больных шизофренией

1. Нарушение когнитивных функций
2. Продуктивная и негативная симптоматика
3. Побочные эффекты антипсихотиков
 - Гиперпролактинемия (гинекомастия, бесплодие, галакторея)
 - Экстрапирамидные симптомы
 - Увеличение массы тела
 - Ухудшение сексуальной функции

Негативные и дефицитарные СИМПТОМЫ

Обратимые негативные

изменения

Вторичные
Имеющие
опосредованную связь с
курацией эндогенного
процесса

- Побочные эффекты проводимой психофармакотерапии, депривация
- Реакция личности на болезнь, формирование неадаптивных стратегий

Первичные
Непосредственно
сопряженные с
реализацией
эндогенного процесса

- Переходные синдромы (R.Gross)
- депрессии с негативной аффективностью: апатические, астенические, деперсонализационные, экзистенциальные

Негативные и дефицитарные СИМПТОМЫ

Стойкие негативные изменения

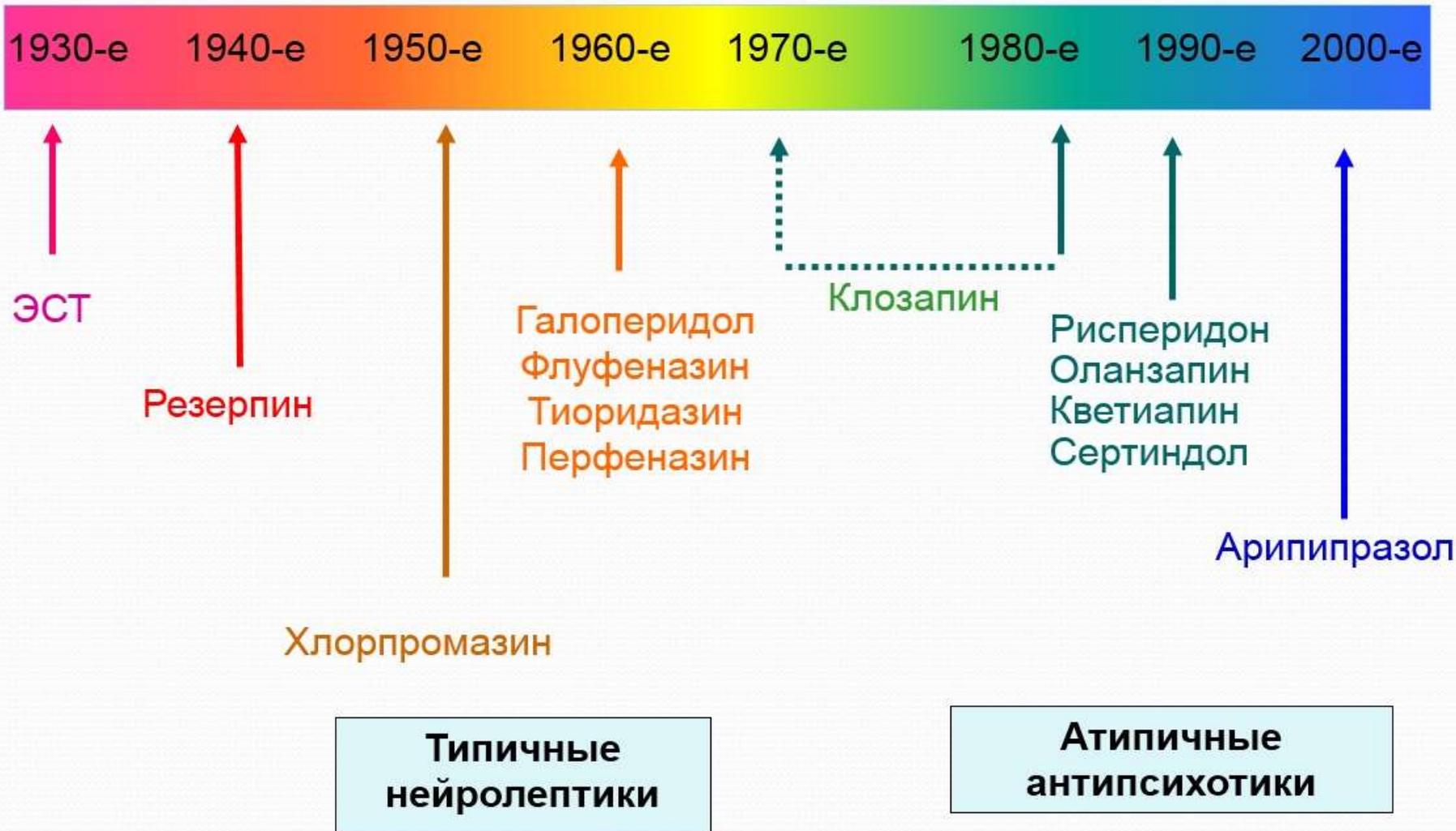
Вторичные
Обусловленные текущим
эндогенным процессом

- Постпроцессуальные развития и формирование резидуальных состояний (эволюционирующая шизоидия, моральная ипохондрия, психастеноподобное развитие и др.)
- Хронические гипертимии с формированием сверхценных идей (моральная ипохондрия)

Первичные
Результат эндогенного
процесса

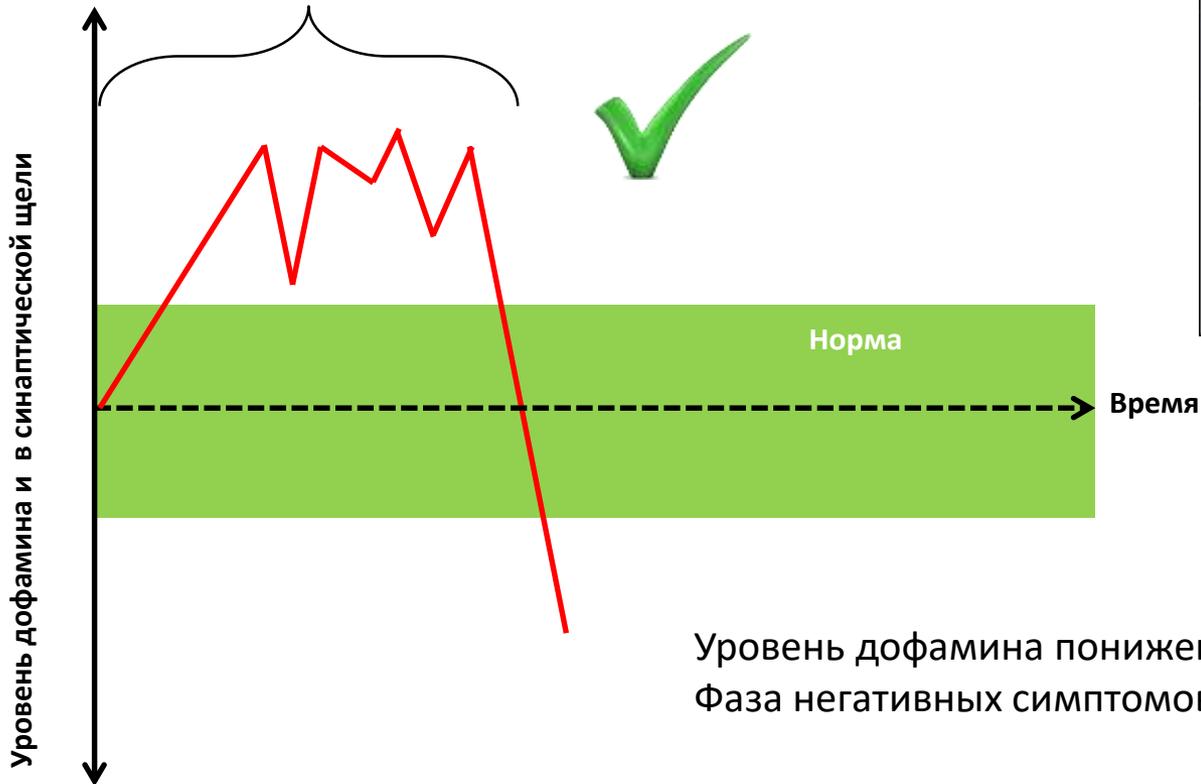
- Реформирование личностного склада – по типу «новой личности» [Саблер В. Ф., 1858], (аутистическое, психастеническое, ипохондрическое)
- Снижение энергетического потенциала (астенический, псевдоорганический дефект, дефект типа динамического опустошения).

Антипсихотики исторический аспект

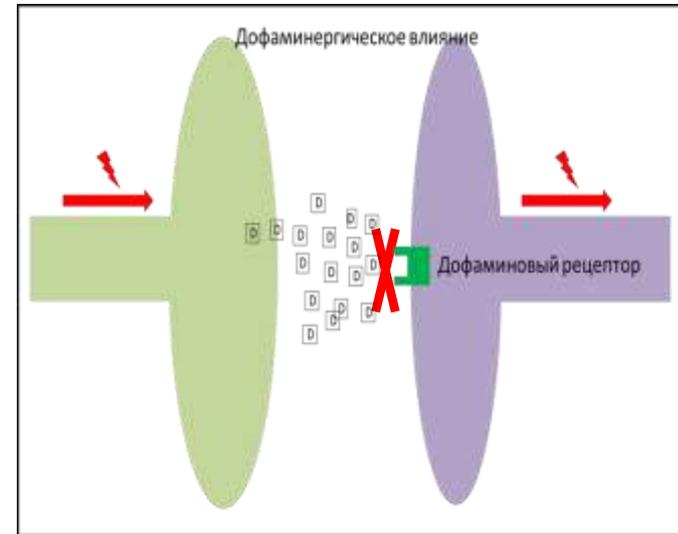


Типичные антипсихотики блокируют D₂ рецепторы

Уровень дофамина повышен.
Фаза продуктивных симптомов (психоз).



Уровень дофамина понижен.
Фаза негативных симптомов.





Современный антипсихотик, стабилизирующий уровень дофамина, высокоэффективный в отношении продуктивных и негативных симптомов шизофрении. Улучшает качество жизни больного

Арипипразол: особенности действия

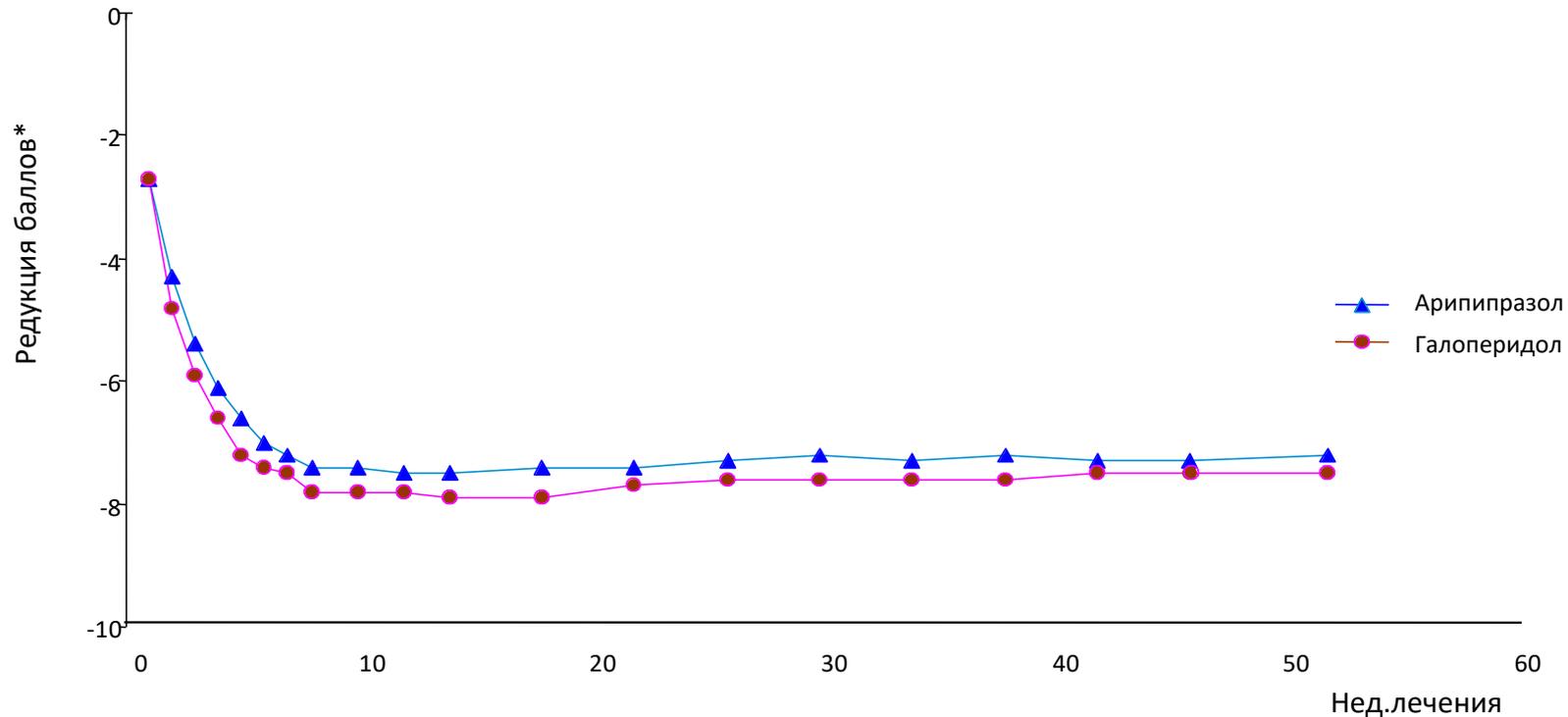
- Частичный агонист D_2 рецепторов головного мозга
- Стабилизация дофаминергической системы



Частичный агонист имеет клинические преимущества

	Механизм	Клинический эффект
Арипипразол	Блокада D ₂ при выс. ур. дофамина	<ul style="list-style-type: none">• ↓ позитивн. с-мов
	Активация D ₂ при низ. ур. дофамина	<ul style="list-style-type: none">• ↓ негативн. с-мов• ↑ когнитивн. ф-ций• ↓ ЭПС
	Блокада 5-HT ₂	<ul style="list-style-type: none">• ↓ ЭПС• ↓ негативн. с-мов
	Частичный агонизм 5-HT ₁	<ul style="list-style-type: none">• ↑ противотревожное д-е• ↑ антидепрессивное д-е

Эффективность арипипразола в отношении позитивных симптомов при длительной терапии в сравнении с галоперидолом



Исходные демографические характеристики:

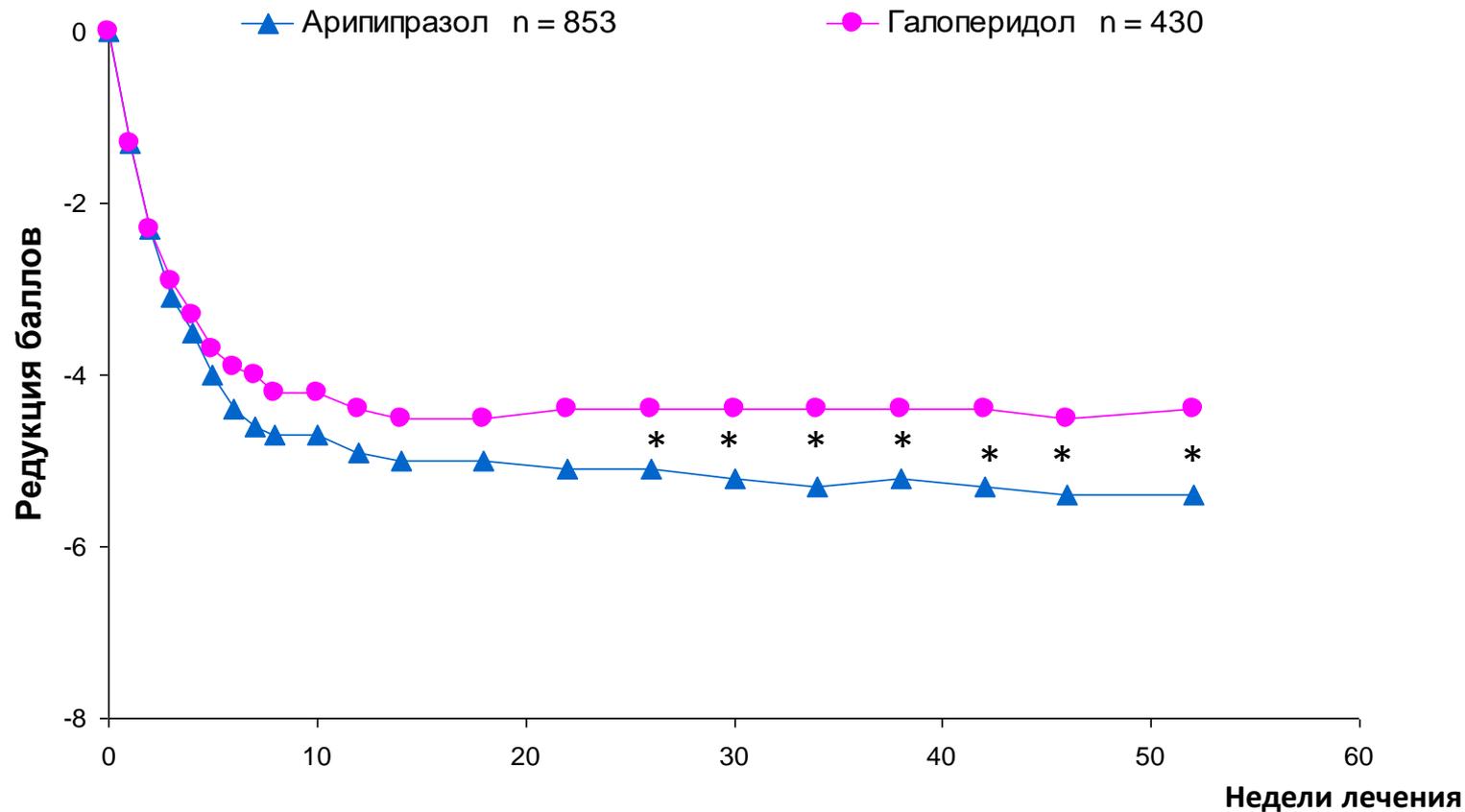
К-во лет после 1-го эпизода: 12

К-во предыдущих госпитализаций: 6

Параноидная шизофрения: 82% пациентов

LOCF анализ

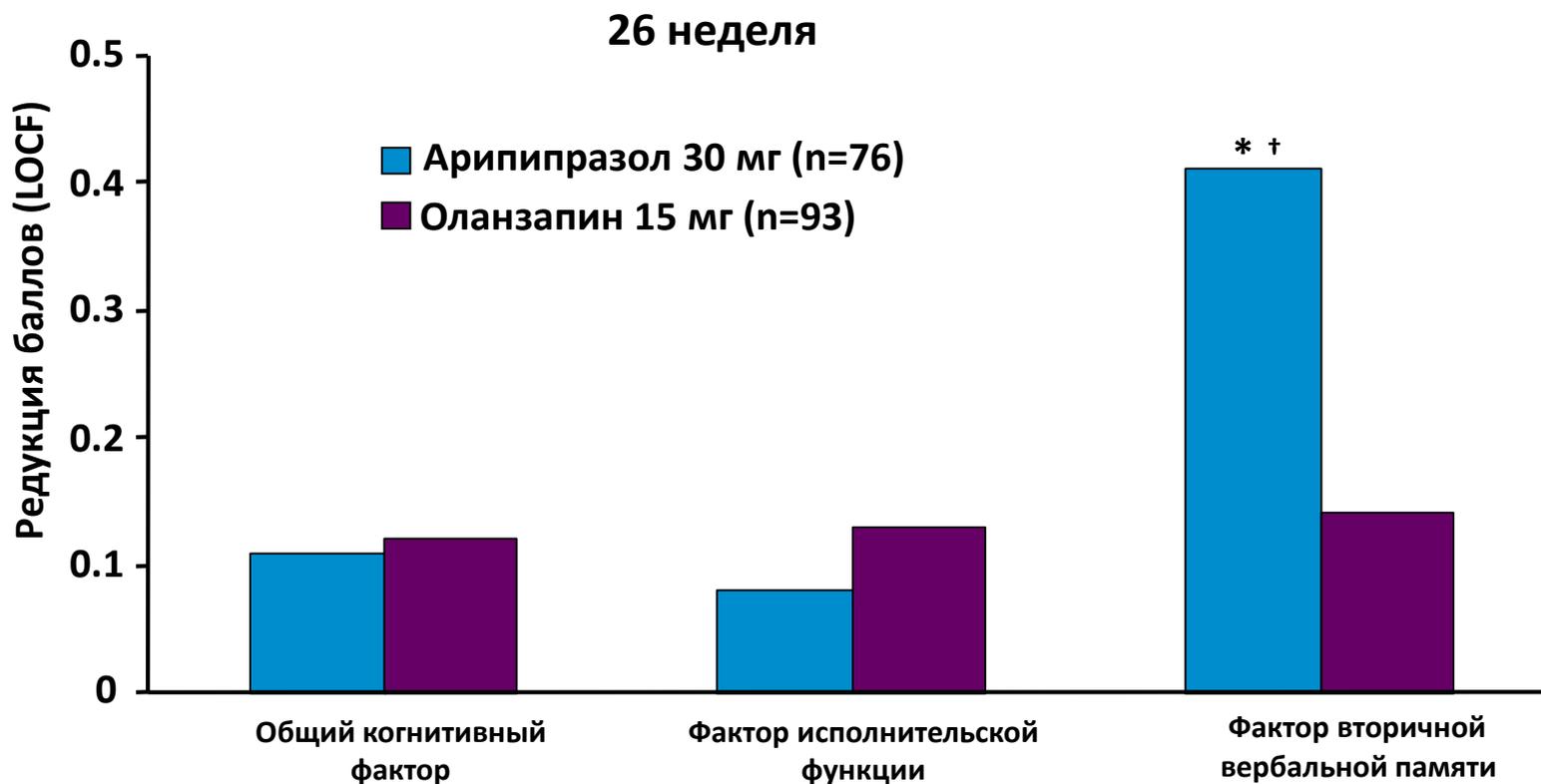
Арипипразол: уменьшение негативных симптомов



* $p < 0.05$ by ANCOVA ; LOCF анализ

Исходное значение: арипипразол = 24.7, галоперидол = 24.7

Арипипразол улучшает когнитивные функции больных шизофренией



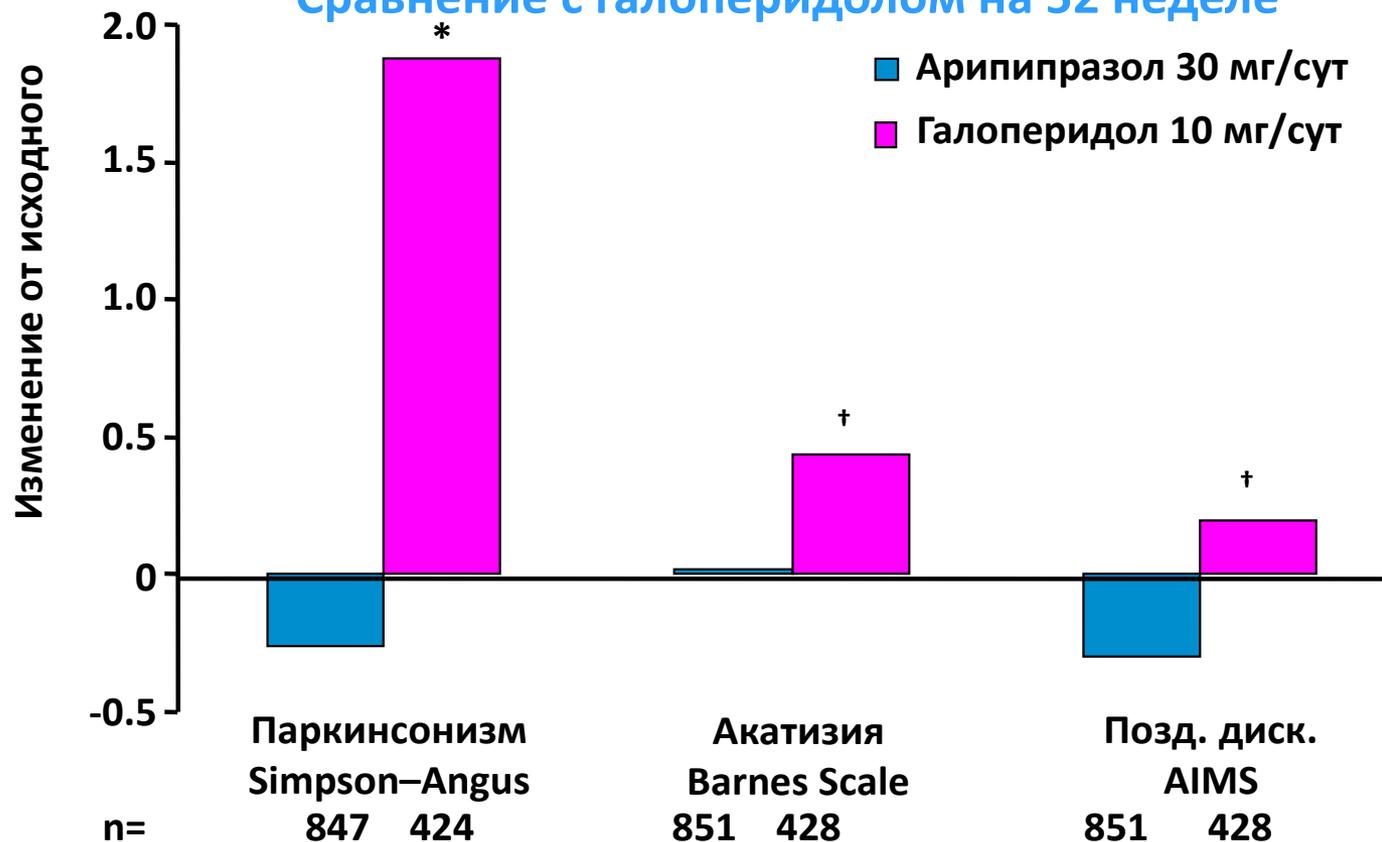
*p<0.001 vs baseline; †p<0.05 vs olanzapine

Проблема побочных эффектов (ПЭ)

- При выборе антипсихотического препарата должны учитываться все побочные эффекты
- На этапе длительной противорецидивной терапии рекомендован контроль развития ПЭ
- Основные причины отказа от лечения: недостаточный эффект, ПЭ, отсутствие критики
- Основные ПЭ антипсихотиков: ЭПС, метаболический синдром, гиперпролактинемия, избыточная седация, кардиотоксичность

Арипипразол и ЭПС

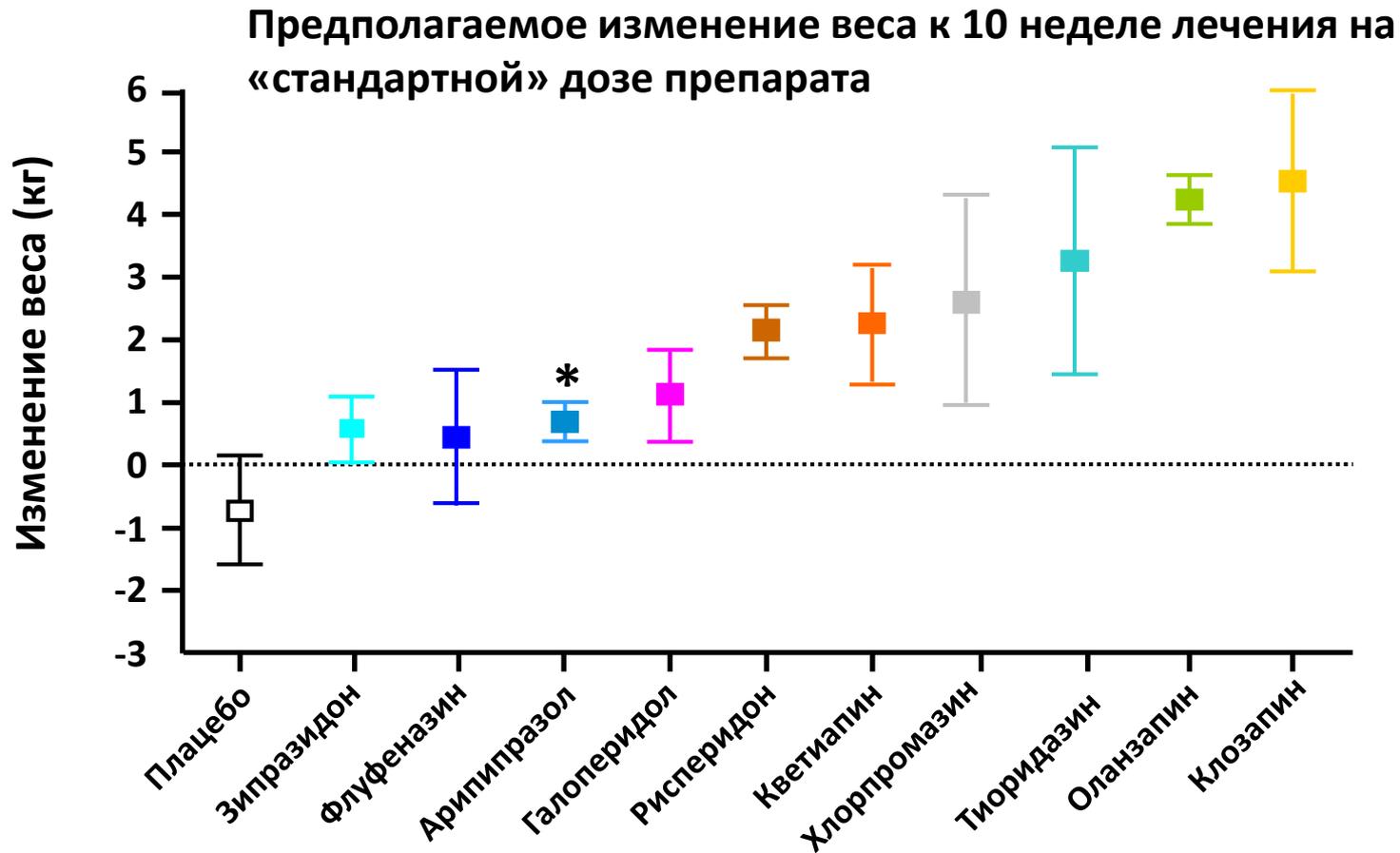
Сравнение с галоперидолом на 52 неделе



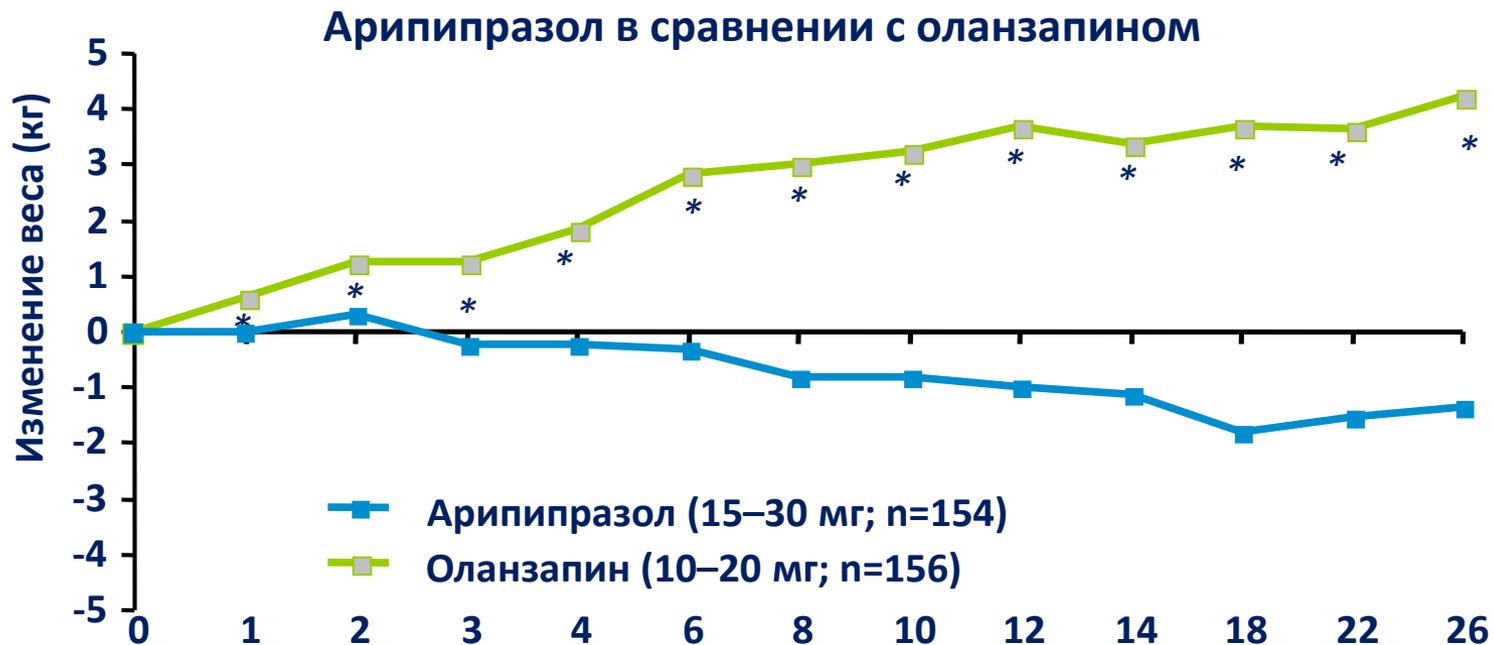
* $p < 0.0001$; † $p < 0.001$; LOCF анализ

AIMS = Abnormal Involuntary Movement Scale;

Антипсихотики и масса тела



Арипипразол не увеличивает вес



26-недельное исследование прибавки веса

* $p < 0.05$ в сравнении с арипипразолом

Арипризол практически не влияет на уровень пролактина при длительном применении

Вероятность развития гиперпролактинемии¹⁰

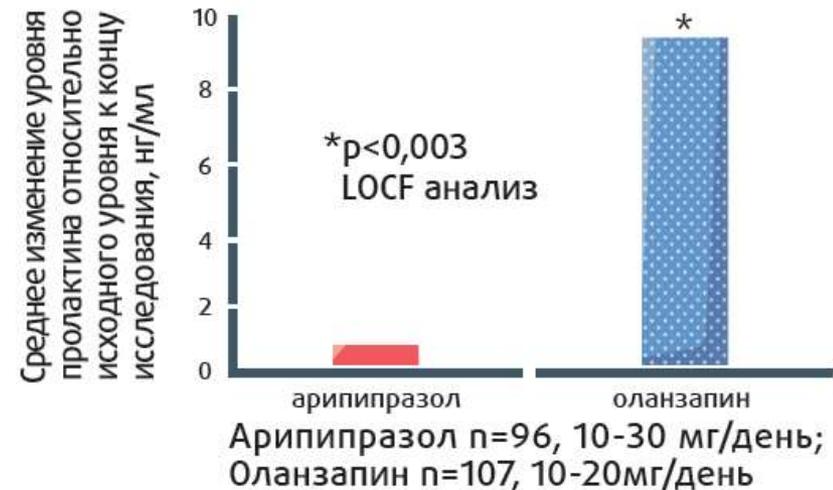


- ✓ Гинекомастия (м)
- ✓ Развитие ПЖК по женскому типу (м)
- ✓ Снижение либидо (м/ж)
- ✓ Нарушение эрекции (м)
- ✓ Галакторея (ж)
- ✓ Аменорея (ж)
- ✓ Бесплодие (м/ж)

Снижение комплаенса

Рецидив

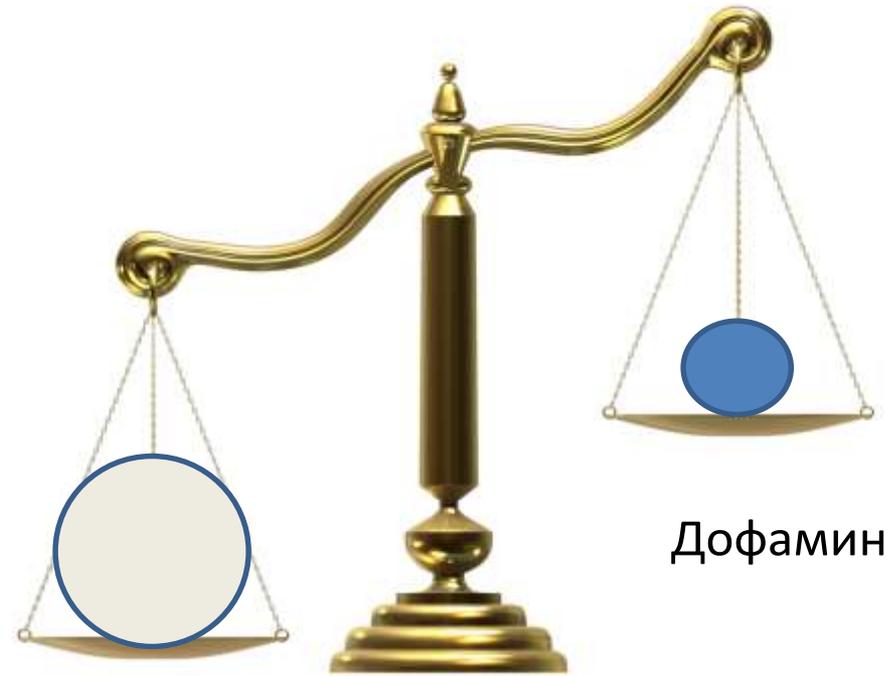
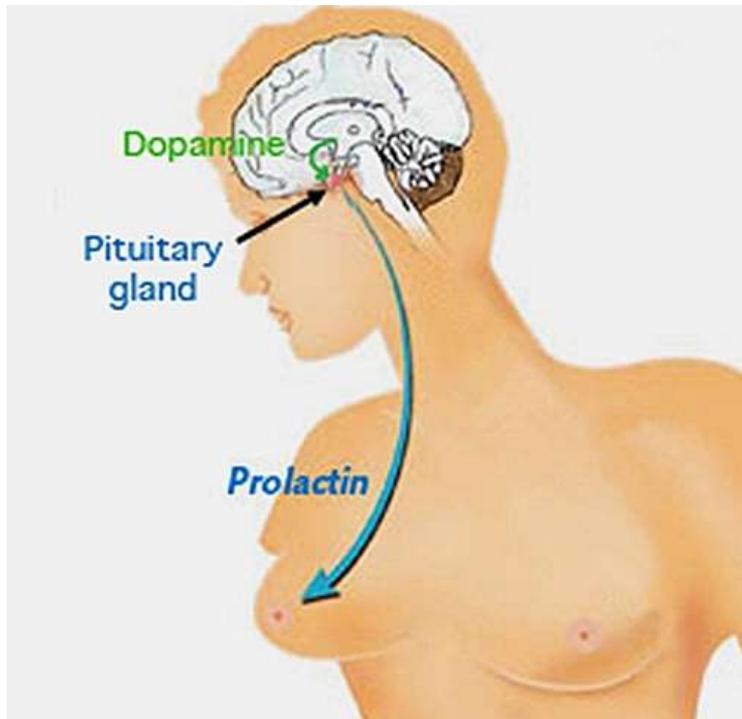
Среднее изменение уровня пролактина в сыворотке крови. Сравнение арипипразола и оланзапина 52 недели⁴



Горобец Л.Н. *Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия.* - М.: ИД «Медпрактика-М», 2007. - 312 с.

Chrzanowski W.K. 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. *J Psychopharmacology.* 2006. Vol. 189. p. 259-266

Гиперпролактинемия



Пролактин

Результат блокады D_2 -рецепторов
тубероинфундибулярной области

Синдром гиперпролактинемии в краткосрочной перспективе

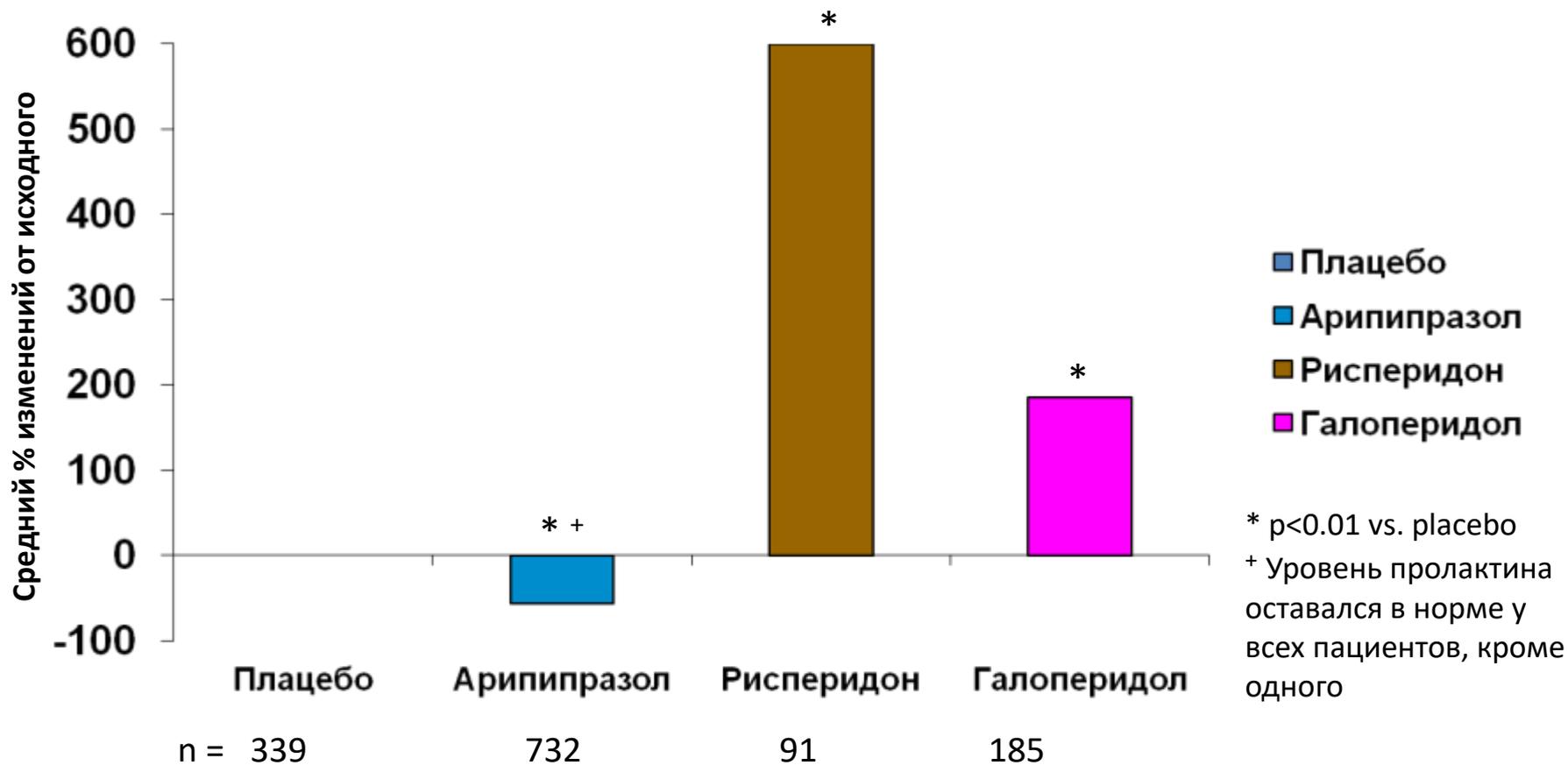
1. Галакторея
2. Нарушение менструального цикла
3. **Гинекомастия**, нагрубание, увеличение и болезненность молочных желёз;
4. Сексуальные расстройства:
 - а. Снижение либидо;
 - б. Импотенция;
 - в. Нарушение эрекции;
 - г. Нарушение эякуляции;
 - д. Анаргамия;
5. Повышение массы тела;
6. Повышение аппетита;
7. Кожные проявления в виде акне;
8. **Гирсутизм** – избыточный рост терминальных волос у женщин и детей по мужскому типу;
9. Психоэмоциональные нарушения: снижение настроения, депрессия, сужение круга интересов, когнитивные нарушения.



Необходимо соблюдать особую осторожность при назначении антипсихотиков

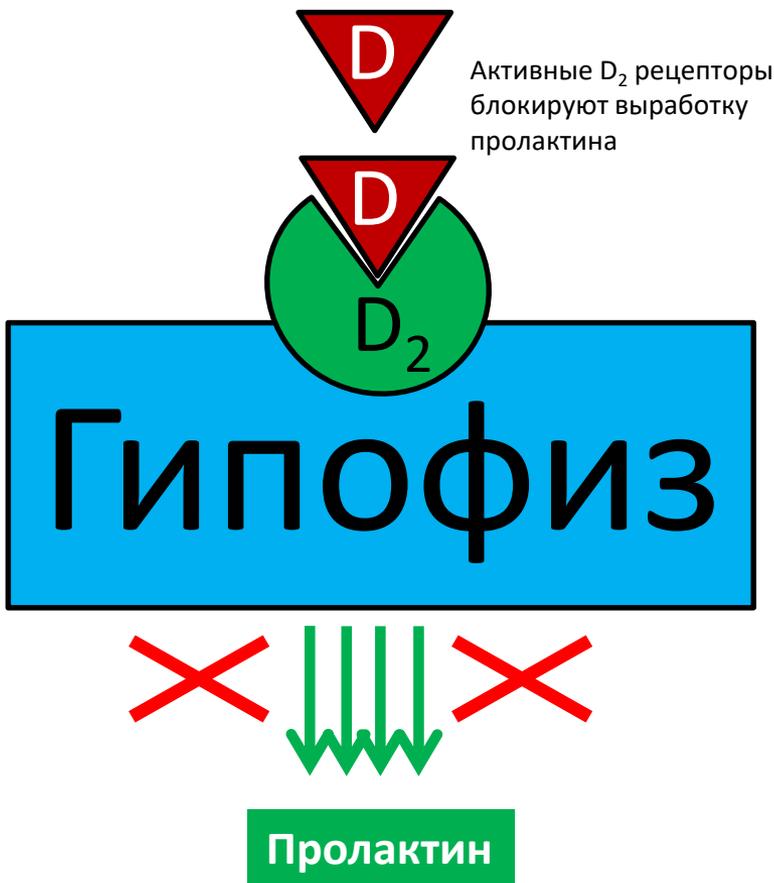
1. Женщины, с нарушением менструального цикла, дисфункциональными маточными кровотечениями, с проблемами фертильности и вынашиванием, тяжело протекающим климактерическим синдромом.
2. Пациентки с мастопатией и циклическими болями в молочной железе.
3. Пациенты с диагностированным раком молочной железы.
4. Пациенты с историей гиперпролактинемии при приёме антипсихотиков.
5. Пациенты с пролактиномой.
6. Пациенты с ожирением.
7. Мужчины с гинекомастией, эректильной дисфункцией, снижением полового влечения, уменьшением роста волос.
8. Пациенты с гипофункцией щитовидной железы.
9. Пациенты со сниженной плотностью костной ткани.

Изменение уровня пролактина

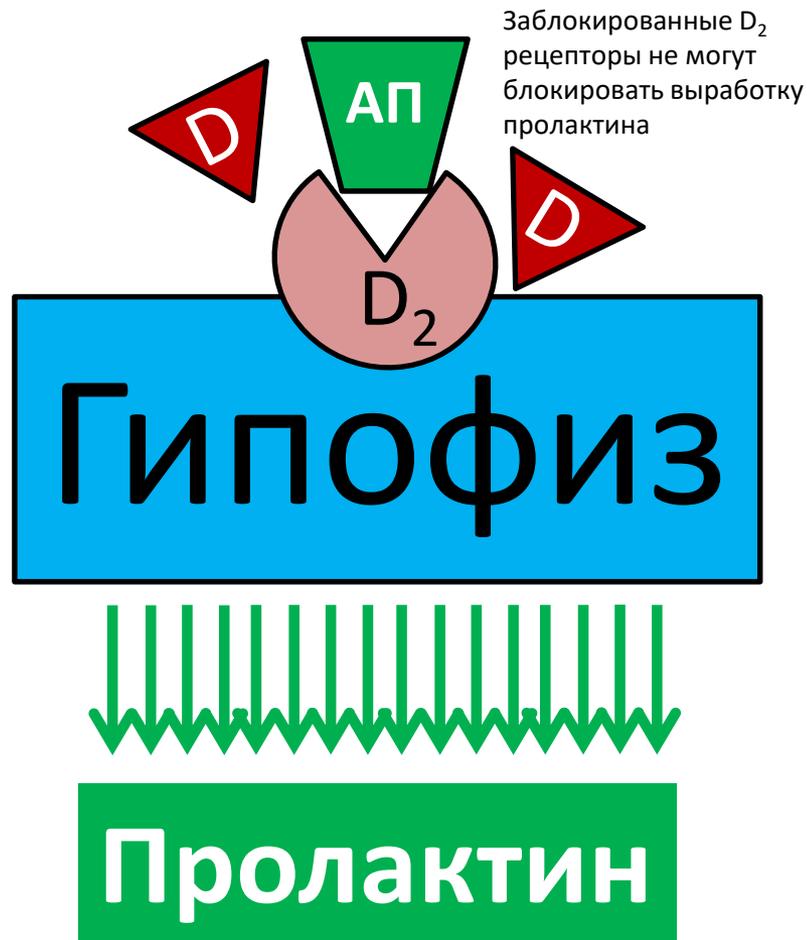


Патогенез нейролептической гиперпролактинемии

Норма

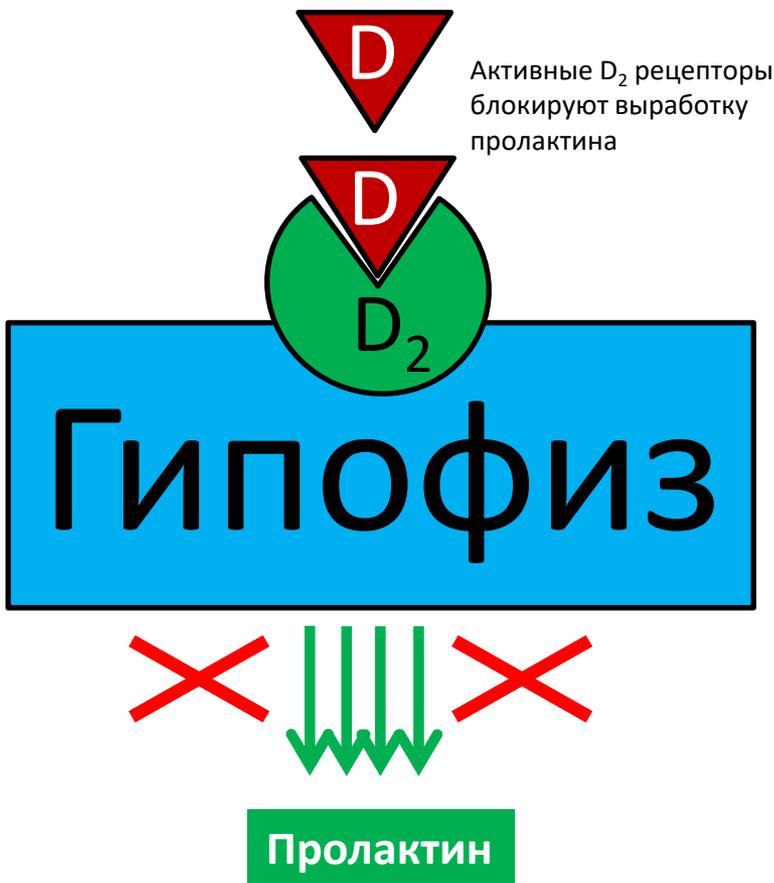


Действие антипсихотика

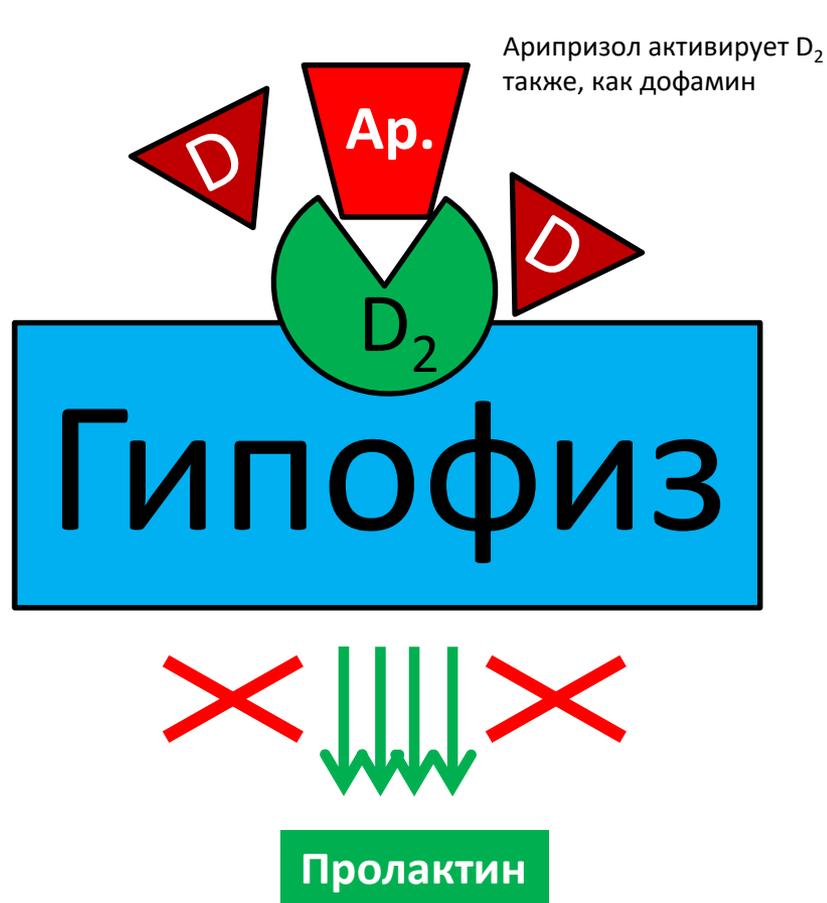


Действие Арипризола на D2 отличается от обычных антипсихотиков.

Норма



Действие Арипризола

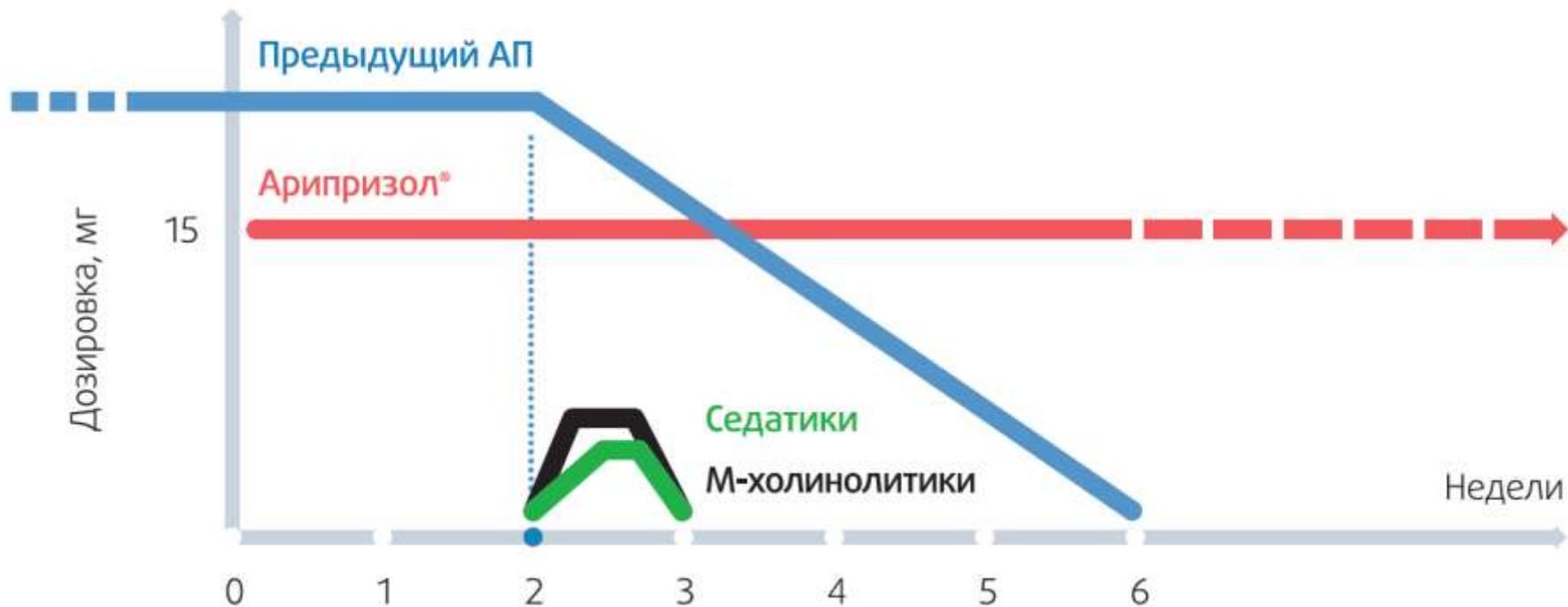


**Стратегии применения
Арипризола
при нейролептической гиперпролактинемии**

Подходы к минимизации проявления синдрома нейролептической гиперпролактинемии

1. Смена антипсихотика (Арипризол 10-30 мг/сут)
2. **Назначение корректирующей терапии:**
 - а. Добавление агонистов D рецепторов (1-ая линия);
 - б. Добавление Арипризола (5-30 мг в сутки)

Схема переключения на Арипризол® с другого АП (минимальный риск осложнений)^{2,9}



1. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Application. Cambridge University Press, 4th Ed. 2013. ISBN 978-1107025981. 628 pages

2. Любов ЕБ. Арипипразол : рациональный выбор при лечении шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2008;4(18):94-102



Но

- Нет смены антипсихотика
- Минимальный риск обострения
- Снижается уровень пролактина
- Более качественная ремиссия

- Дорого

Антипсихотики: седативный эффект

Выраженность седации	Отношение шансов
Амисульприд	1,42
Палиперидон	1,40
Сертиндол	1,53
Арипипразол	1,84
Рисперидон	2,45
Галоперидол	2,76
Азенапин	3,28
Оланзапин	3,34
Кветиапин	3,76
Зипрасидон	3,80
Хлорпромазин	7,56
Клозапин	8,82



Арипризол®
арипипразол

**О НЕДУГЕ
НИКТО НЕ**



10 мг №30



15 мг №30



30 мг №30



**1 раз в день, вечером,
независимо от приёма
пищи¹**

**м эффектом^{2,3}
функции^{2,4,5}
олактина^{5,6,7}**

**(мужчин и женщин)⁸
льный цикл⁷
й вес, нет галактореи,**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Арипризол®

2. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Application. Cambridge University Press, 4th Ed. 2013. ISBN 978-1107025981. 628 pages

3. Tandon R, Jibson M. Comparing efficacy of first-line atypical antipsychotics: no evidence of differential efficacy between risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, and aripiprazole. Int. J. Psychiatry Clin. Practice. 2005;9(3):204-212.

4. Jordan S, Koprivica V, Chen R et al. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT(1A) receptor // Eur. J. Pharmacol. 2002;441:137-140

5. Морозов ПВ. Арипипразол® – новый атипичный антипсихотик // Психиатрия и психофармакотерапия. 2006;4(8):14-7

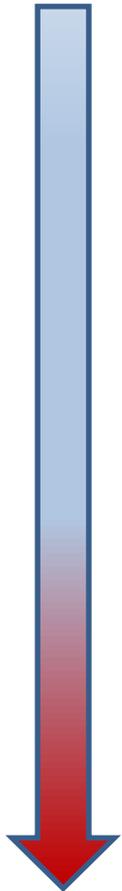
6. Muneer A. The Treatment of Adult Bipolar Disorder with Aripiprazole: A Systematic Review. Cureus. 2016;8(4):562

7. Горобец ЛН. Вопросы переносимости арипипразолом (эндокринологический аспект проблемы) // Современная терапия психических расстройств. 2013;1:24-9

8. Adam RL, Sidi H, Midin M et al. The role of atypical antipsychotics in sexuality: Road to recovery in schizophrenia. Curr Drug Targets. 2017

Антипсихотики: кардиобезопасность

Удлинение QT	Отношение шансов
Арипипразол	0,01
Палиперидон	0,05
Галоперидол	0,11
Кветиапин	0,17
Оланзапин	0,22
Рisperидон	0,25
Азенапин	0,30
Зипрасидон	0,41
Амисульприд	0,66
Сертиндол	0,90



В отличие от других антипсихотиков, Арипризол удобен в применении

Арипризол

ТИТРАЦИЯ ДОЗЫ У ВЗРОСЛЫХ НЕ ТРЕБУЕТСЯ¹

- > Начальная и терапевтическая дозы 10-15 мг
- > Максимальная доза 30 мг
- > 1 раз в день
- > Без связи с приёмом пищи

ПЕРЕКЛЮЧЕНИЕ НА АРИПРИЗОЛ[®] С ДРУГОГО АНТИПСИХОТИКА¹¹

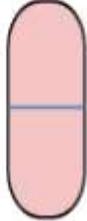
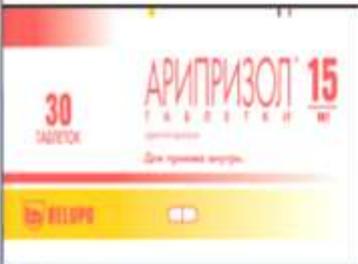
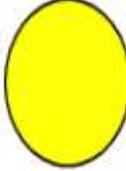
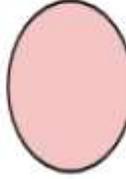
Допускается начать приём Арипризола[®] в дозе 15 мг и сразу отменить приём другого антипсихотика¹¹

Другие антипсихотики

- Необходима титрация дозы
- У многих приём 2 раза в день
- Приём связан с приёмом пищи

- Сложная схема переключения с другого антипсихотика

Формы выпуска препарата Арипризол. Способ применения и дозы.

	SKU	Вид формы схематично	Описание формы	Делимость	Режим дозирования
	10 мг №30		Усечённо-овальные, двойковыпуклые таблетки бледно-розового цвета с риской на одной стороне.	Да	1 раз в день, вечером, независимо от приёма пищи. Максимально: 30 мг/сутки
	15 мг №30		Круглые, плоские таблетки с фаской бледно-желтого цвета.	Нет	
	30 мг №30		Круглые, двойковыпуклые таблетки бледно-розового цвета.	Нет	

Арипризол: ключевые свойства для выбора

- Контроль продуктивной симптоматики
- Уменьшение дефицитарных и когнитивных симптомов шизофрении
- Низкий потенциал экстрапирамидных нарушений
- Не вызывает повышения уровня пролактина
- Минимальное влияние на массу тела
- Низкий уровень седации, отсутствие кардиотоксичности
- Однократный прием без связи с пищей

