

Современные подходы к антипсихотической терапии

Демьянов И.А.
Врач-психиатр, психотерапевт
Главный врач
Клиники Глазуновой



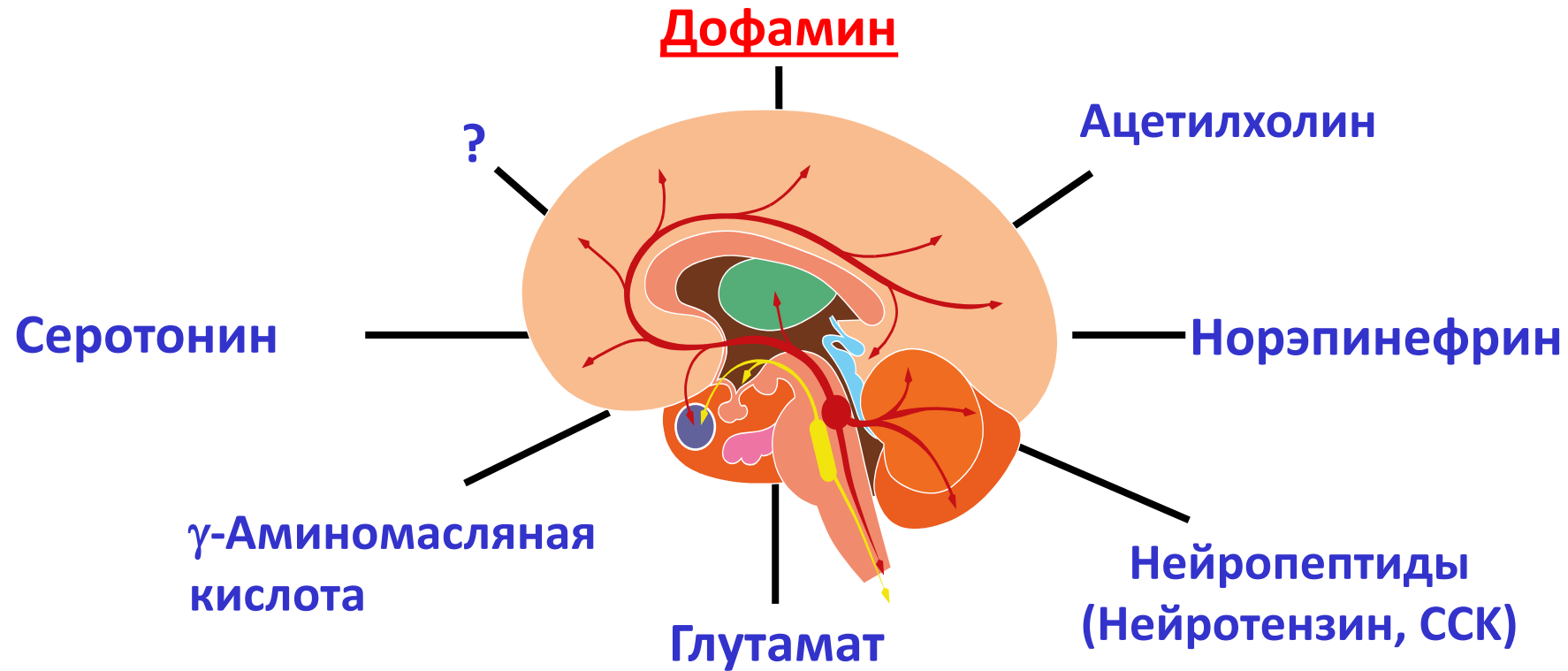
Краснодар, 2023

Четыре всадника

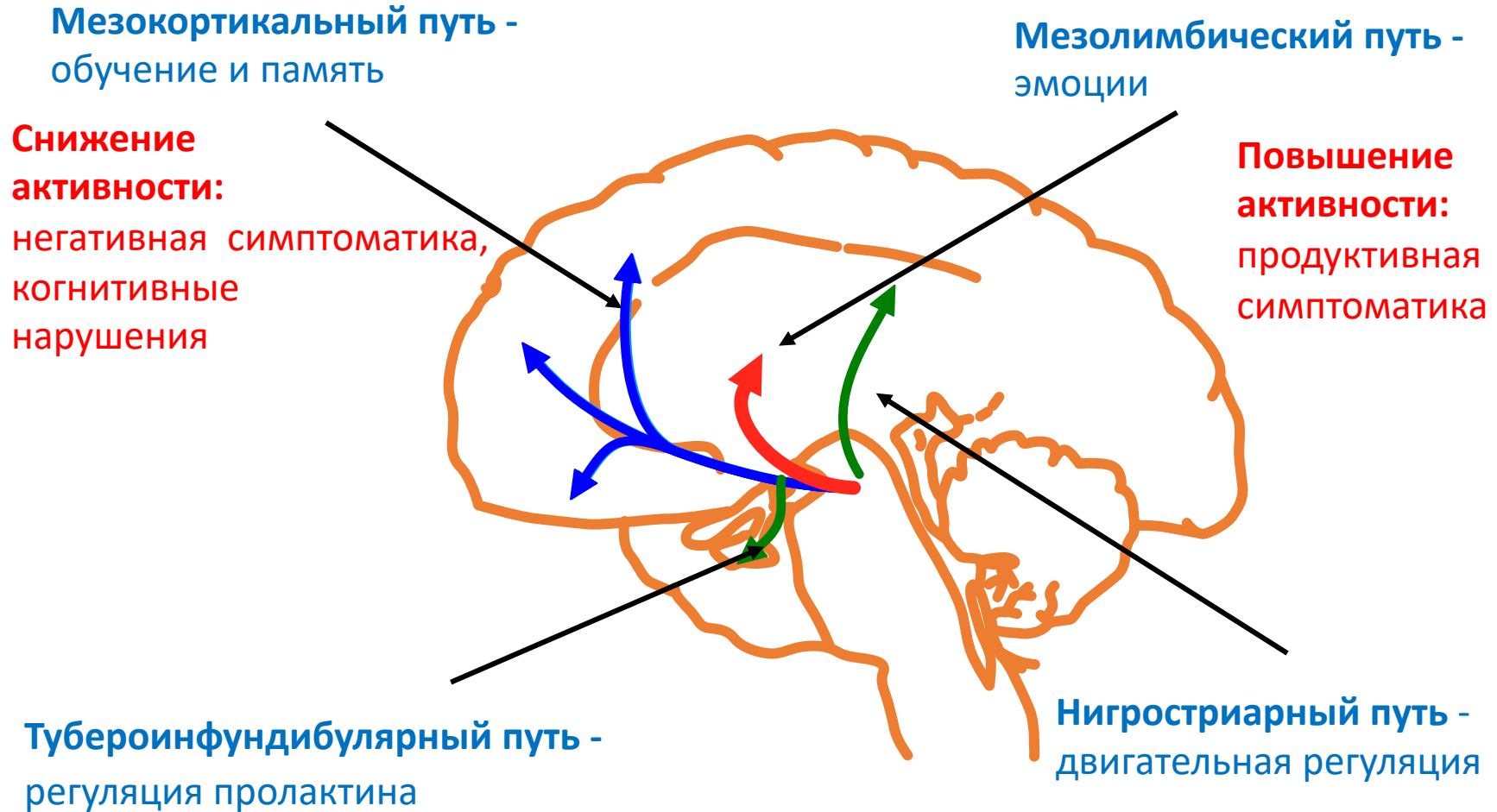
- Шизофрения
- Депрессия
- Тревога
- БАР

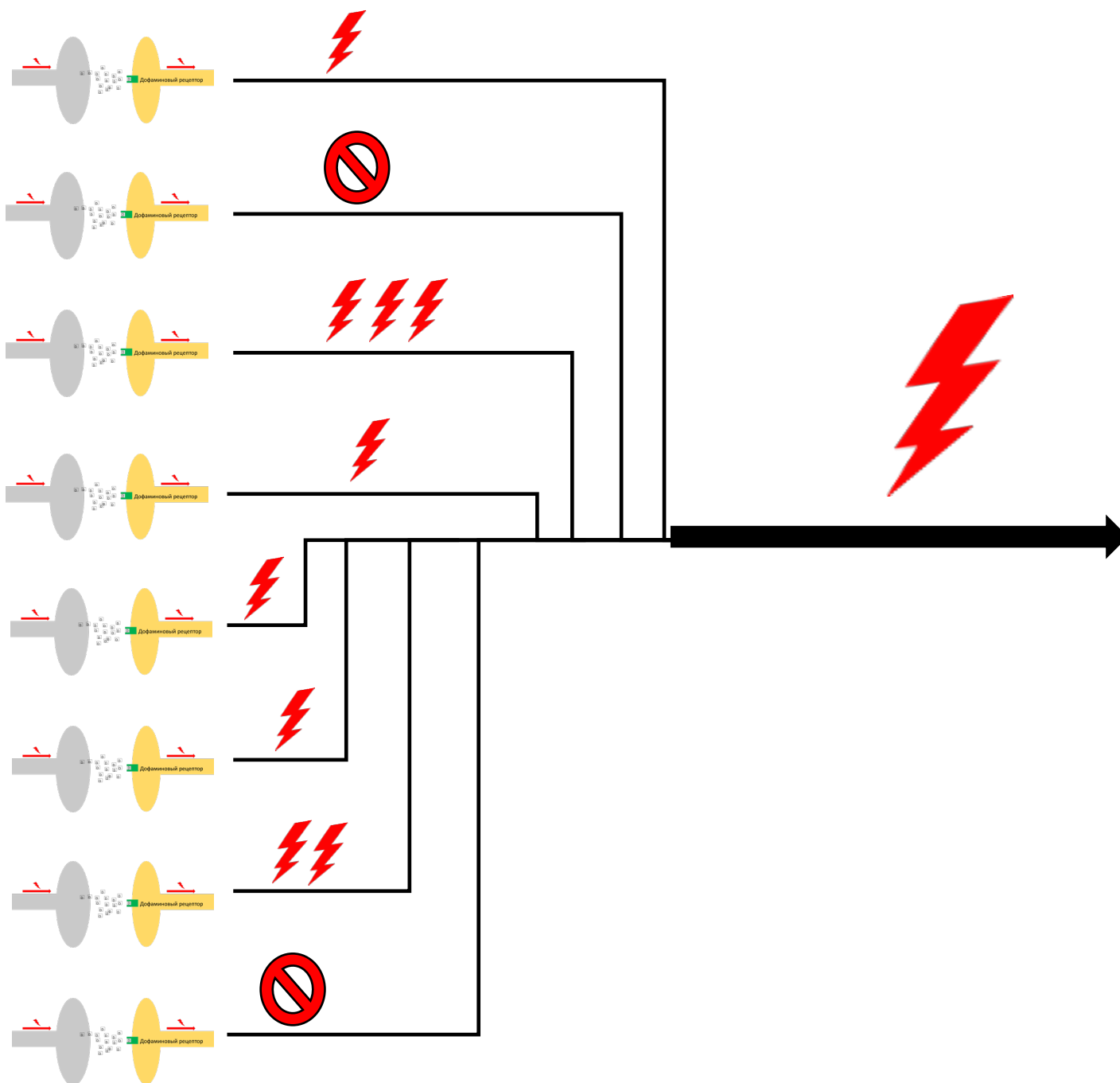


Вклад нейромедиаторной системы в развитие шизофрении



Дофаминовая теория шизофрении

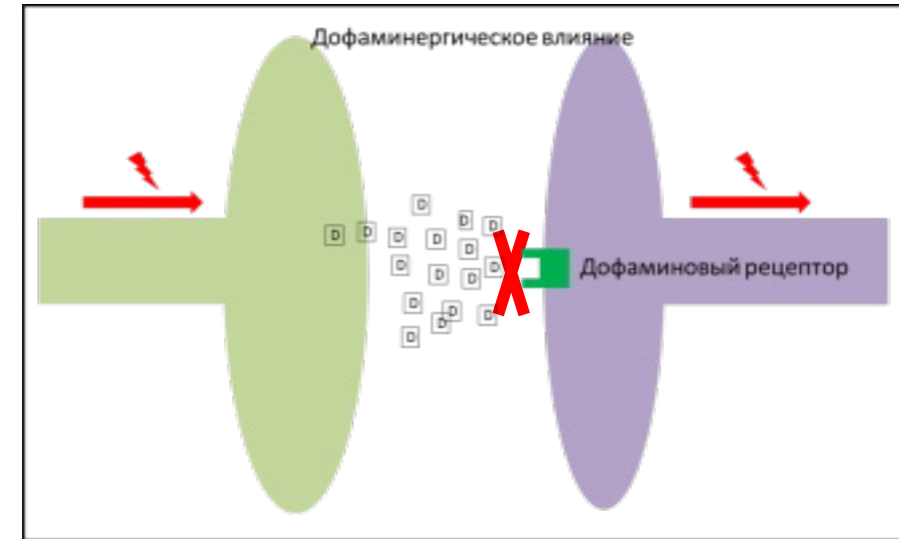
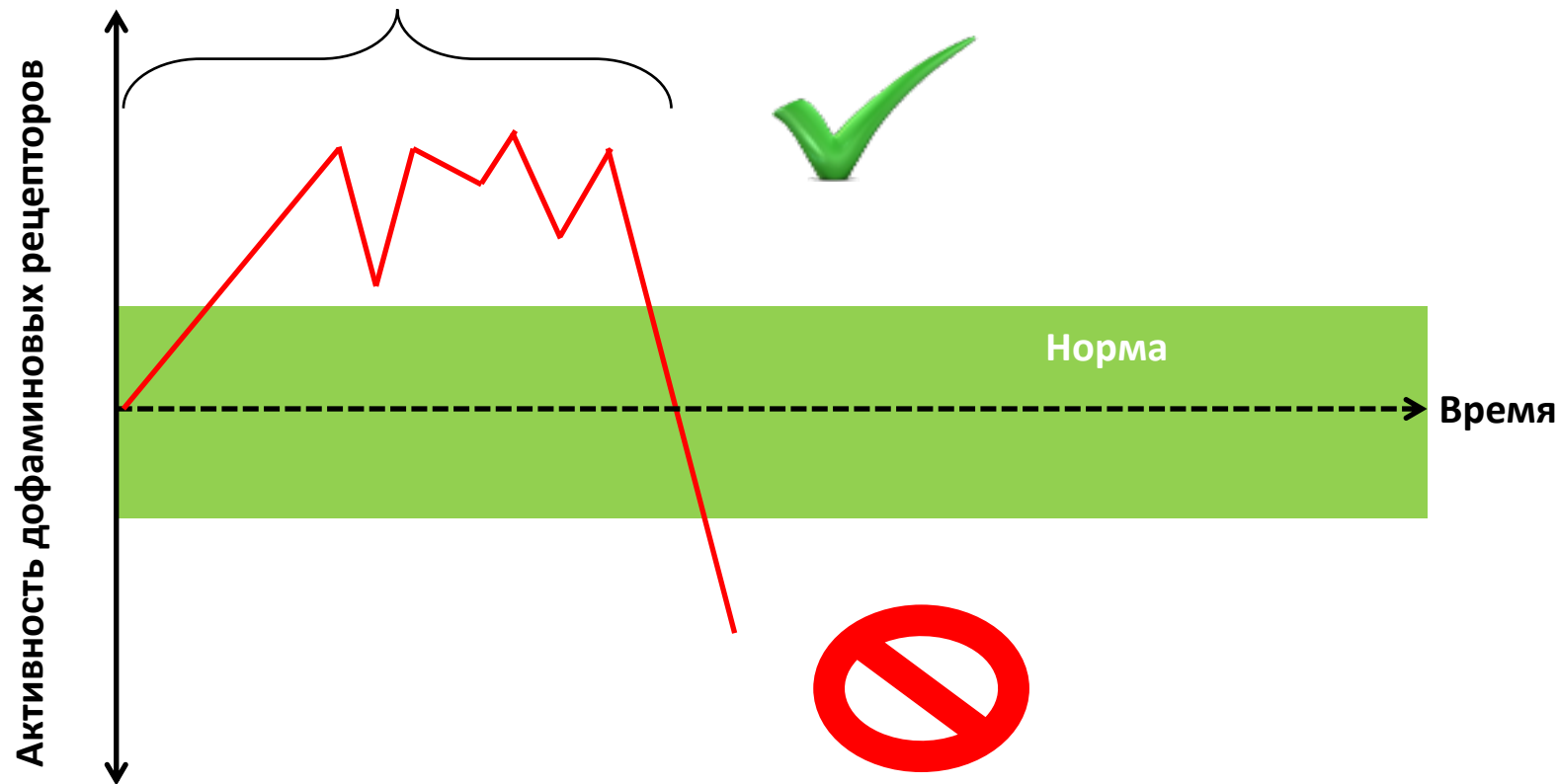




Суммарная активность D₂

АП блокируют D₂ рецепторы

Активность дофаминовых рецепторов повышена.
Фаза продуктивных симптомов (психоз).



Арипризол стабилизирует активность дофаминовых рецепторов



Длительная терапия

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



Арипризол не вызывает нейролептическую гиперпролактинемию

- Не влияет на вес
- Нет нарушения менструального цикла
- Нет галактореи
- Нет гинекомастии
- Нет нарушения сексуальной ф-ции

6.



Относительная безопасность при передозировке
- Важно при попытке суицида

Передозировка 1260 мг, единовременно, не
сопровождалась летальным исходом
(в 42 раза выше макс. сут. дозы)

Carstairs SD, Williams SR. Overdose of aripiprazole, a new type of antipsychotic. J Emerg Med 2005;28:3:311-3.

4.



Минимальный седативный эффект



Tandon R, Jibson M, 2005; Potkin SG et al, 2003

7.



Удобный приём 1 раз в день, независимо от приёма
пищи



8.



Накопительный эффект

- Спустя 2 недели от начала лечения
- Сегодня пропустил приём дозы
- Завтра нужно принять обычную дозу





Не является препаратом выбора в отношении
продуктивных симптомов

- Не следует назначать как препарат для купирования психоза



Применение Арипризол® у работающих пациентов

Проблема - стигматизация психотических больных

Арипризол® поможет сохранить заболевание в тайне

1. Нет внешних проявлений лечения
 - Синдром НГП
 - Увеличение массы тела
2. Нет седативного эффекта
3. Улучшение когнитивных функций
4. Удобство приёма
5. Если забыл – ничего страшного



Рекомендуем применение от 15 мг/сут.

Применение Арипризол® у молодых пациентов

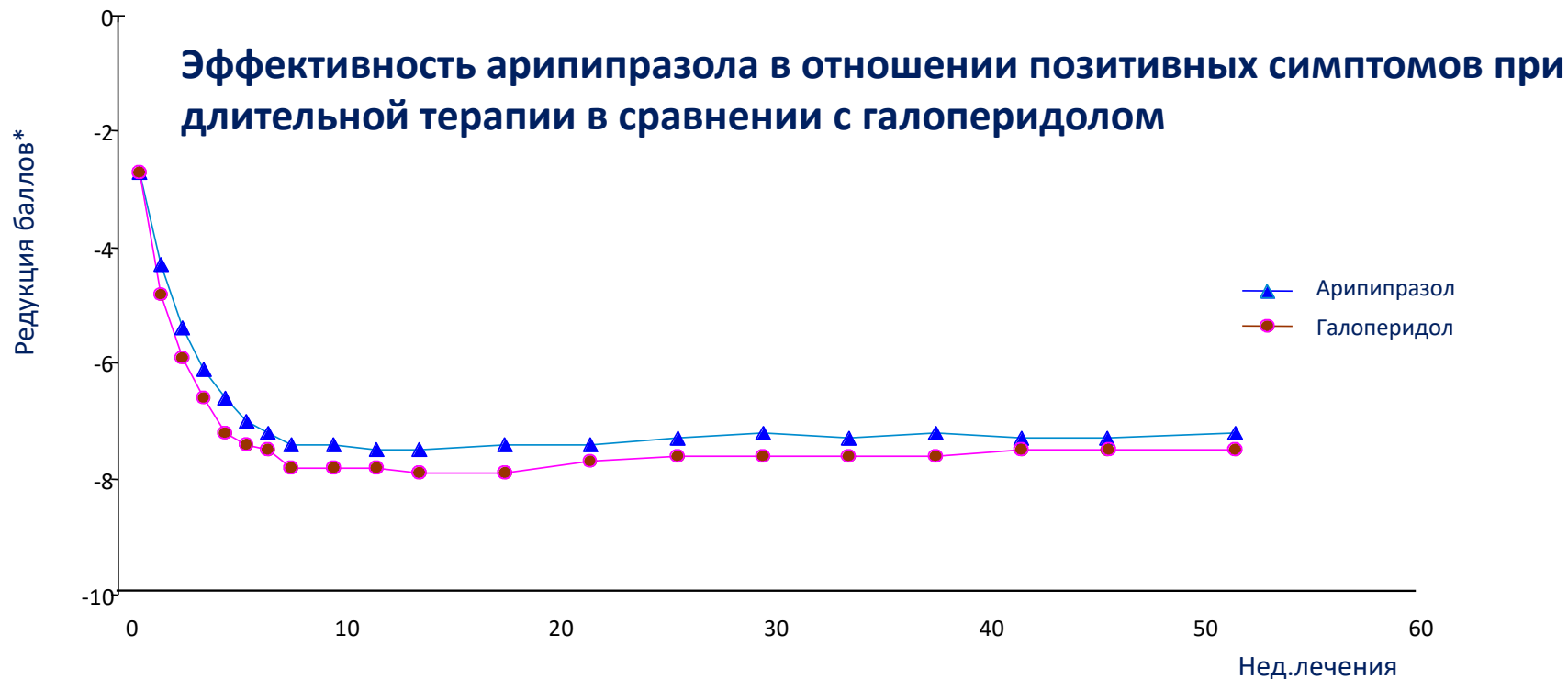
- Проблема:
- Нарушение социальной коммуникации (друзья, личная жизнь) из-за внешних проявлений
 - Нарушение сексуальной функции
 - Снижение самооценки

**Арипризол® поможет сохранить
качество жизни**

1. Нет внешних проявлений лечения
 - Синдром НГП
 - Увеличение массы тела
2. Не ухудшает сексуальную функцию



52-недельное, двойное-слепое исследование: Изменения позитивных симптомов по PANSS при поддерживающей терапии



Исходные демографические характеристики:

К-во лет после 1-го эпизода: 12

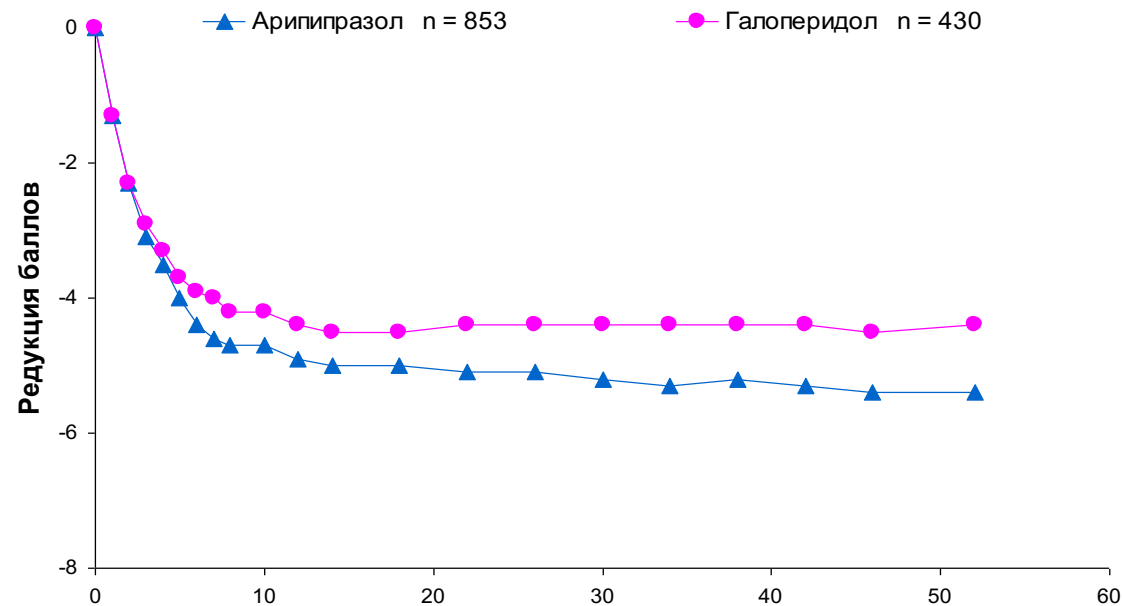
К-во предыдущих госпитализаций: 6

Параноидная шизофрения: 82% пациентов

LOCF анализ

Анализ 52-недельного рандомизированного, двойного-слепого, мультицентрового исследования у 1294 пациентов с обострением хронической шизофрении.

52-недельное, двойное-слепое исследование: Изменения негативных симптомов по PANSS при поддерживающей терапии



К-во лет после 1-го эпизода: 12
К-во предыдущих госпитализаций: 6
Параноидная шизофрения: 82% пациентов

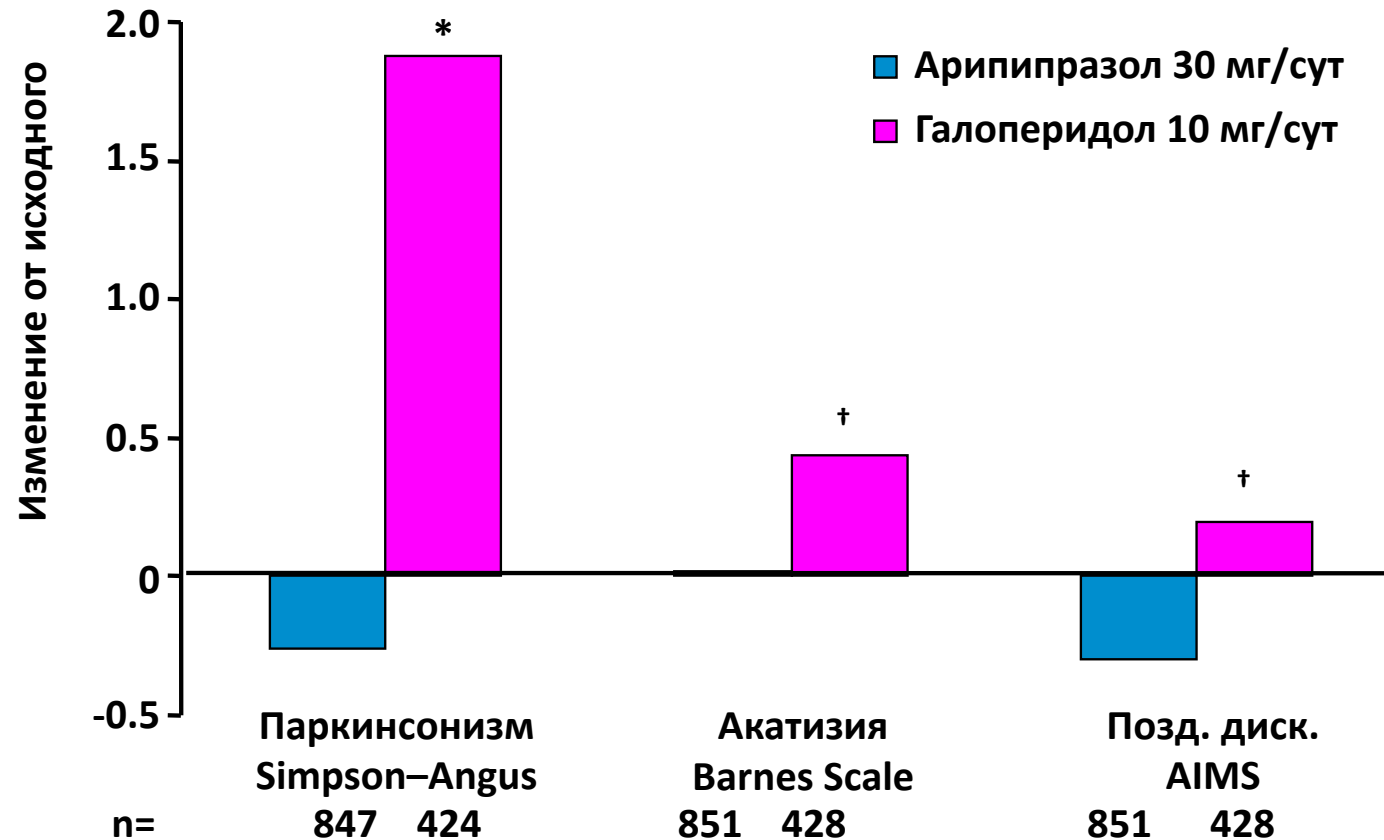
* $p < 0.05$ by ANCOVA ; LOCF анализ

Недели лечения

Исходное значение: арипипразол = 24.7, галоперидол = 24.7

ЭПС в длительных исследованиях

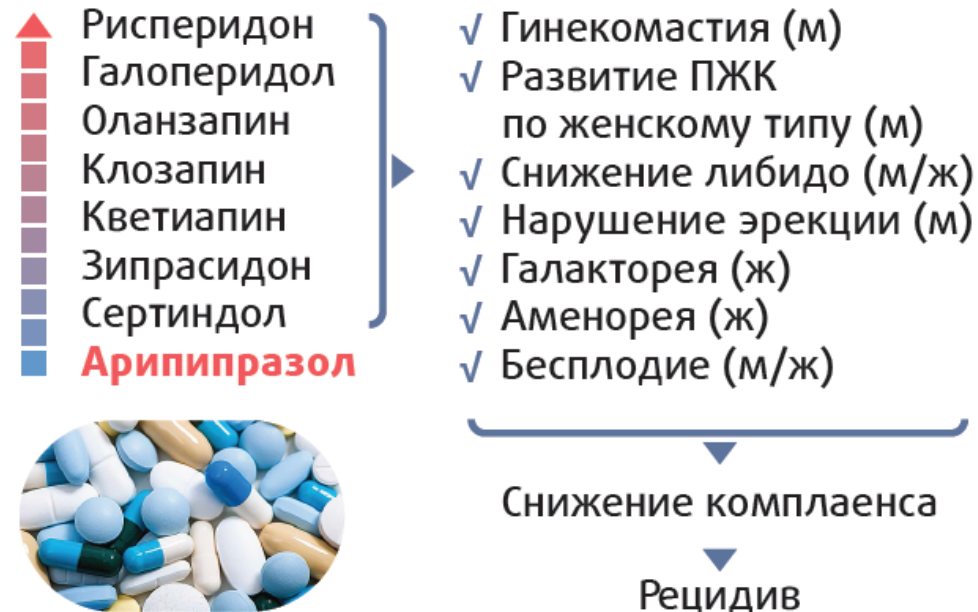
Сравнение с галоперидолом на 52 неделе



* $p < 0.0001$; † $p < 0.001$; LOCF анализ
AIMS = Abnormal Involuntary Movement Scale;

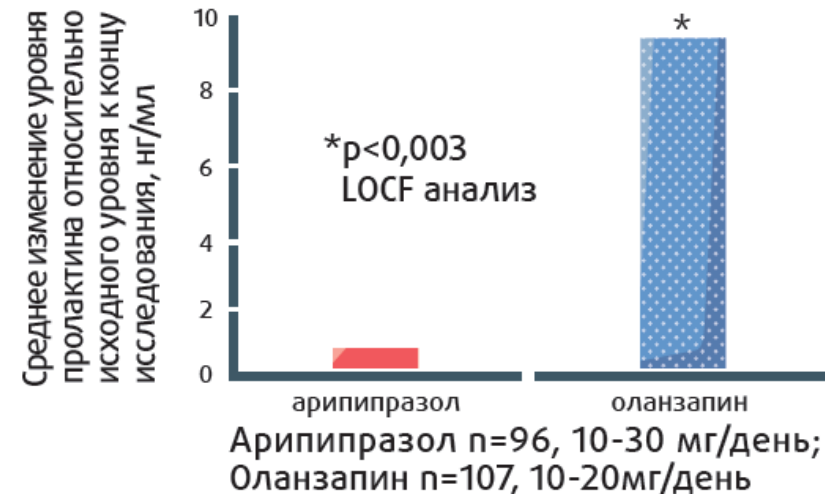
Арипразол практически не влияет на уровень пролактина при длительном применении

Вероятность развития гиперпролактинемии¹⁰



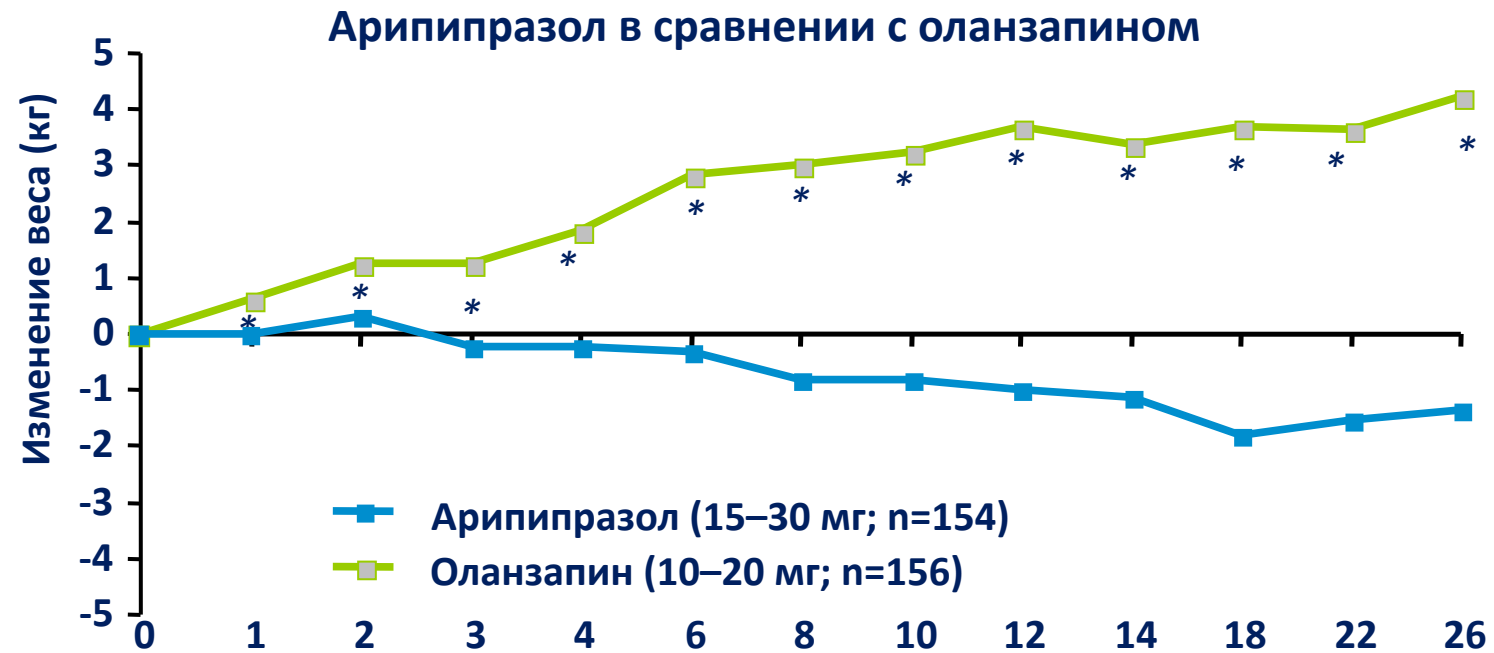
Горобец Л.Н. *Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия.* - М.: ИД «Медпрактика-М», 2007. - 312 с.

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



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

Арипипразол не увеличивает вес на 26 неделе



26-недельное исследование прибавки веса

* $p < 0.05$ в сравнении с арипипразолом

Индивидуальные случаи!

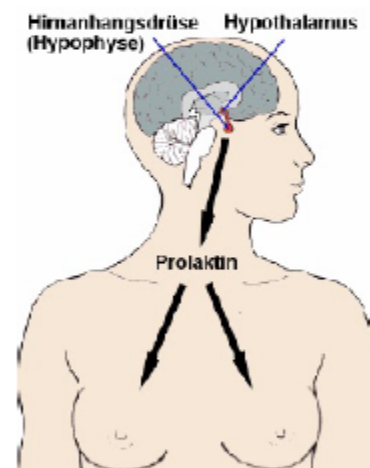
- В единичных случаях отмечается значимый набор массы, который может потребовать отмены препарата.

(крайне редко)



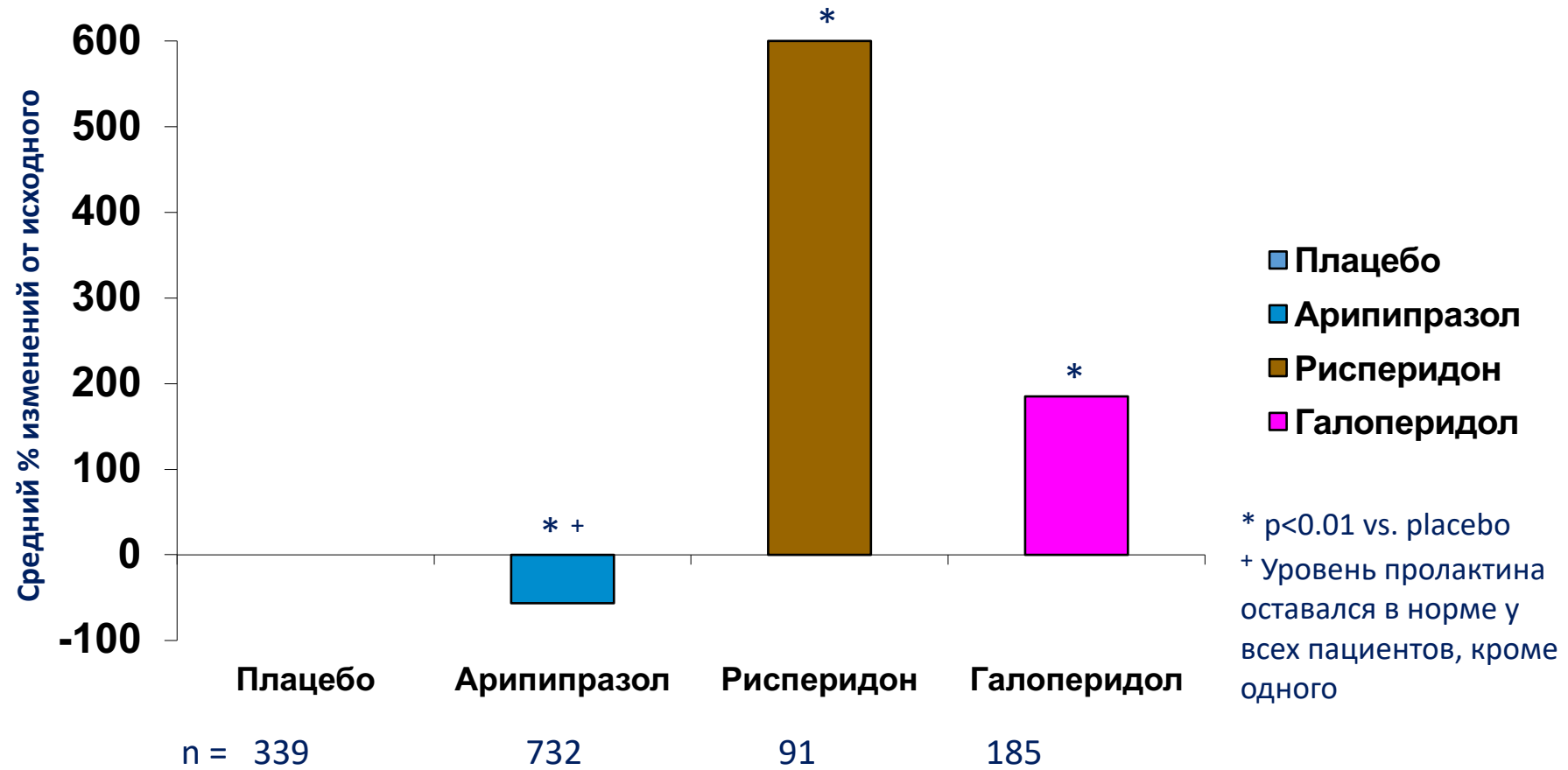
Антипсихотики: влияние на пролактин

Вероятность гиперпролактинемии	Стандартизированная разность средних
Палиперидон	1,30
Рisperидон	1,23
Галоперидол	0,70
Сертиндол	0,45
Зипразидон	0,25
Хлорпромазин	0,16
Оланзапин	0,14
Азенапин	0,12
Кветиапин	-0,05
Арипипразол	-0,22



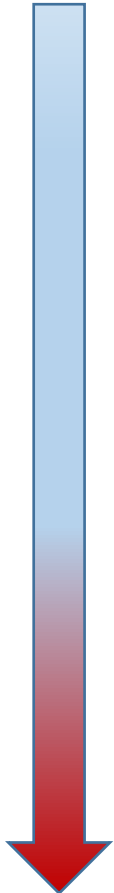
Leucht S. et al., 2013

Изменение уровня пролактина



Кардиобезопасность антипсихотиков

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



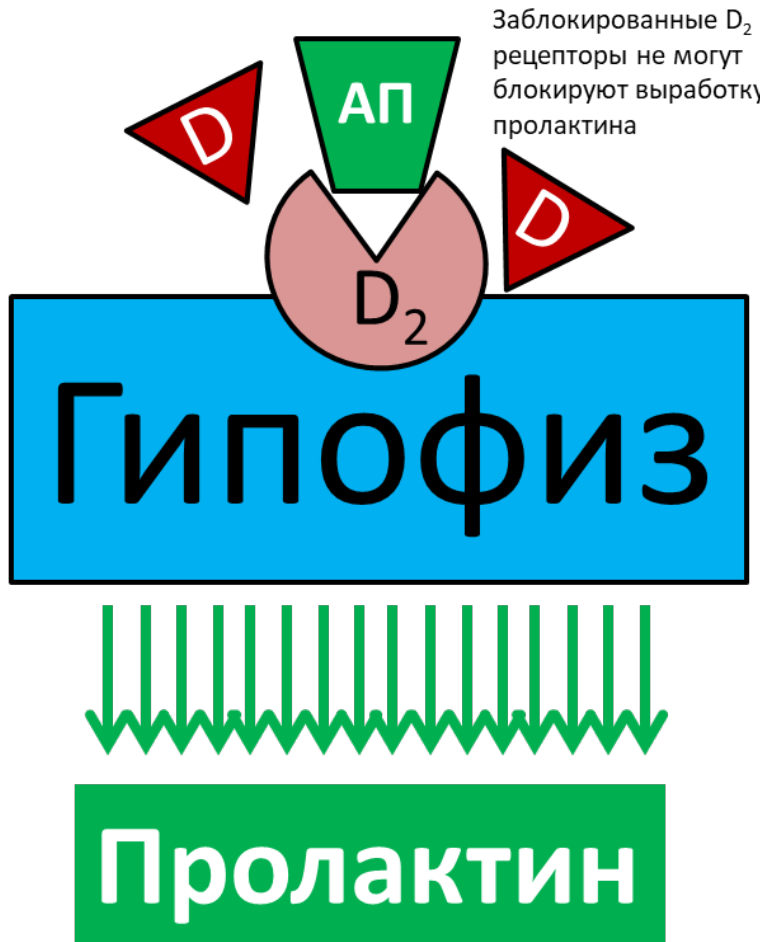
Ситуация:

- Девушка 21 год, диагноз – шизофрения, учится, сохранный
- Ведёт активную социальную жизнь
- Удалось добиться ремиссии только на рисперидоне – менять антипсихотик не представляется возможным
- Возник синдром нейролептической гиперпролактинемии
 - ✓ Нарушение менструации
 - ✓ Галакторея
 - ✓ Увеличение массы тела
 - ✓ Проблемы в сексуальной жизни
 - ✓ ...
- Риск самовольной отмены антипсихотика
 - ✓ «Лучше я буду чёртиков видеть, но у меня будет всё хорошо в отношениях с моим молодым человеком»

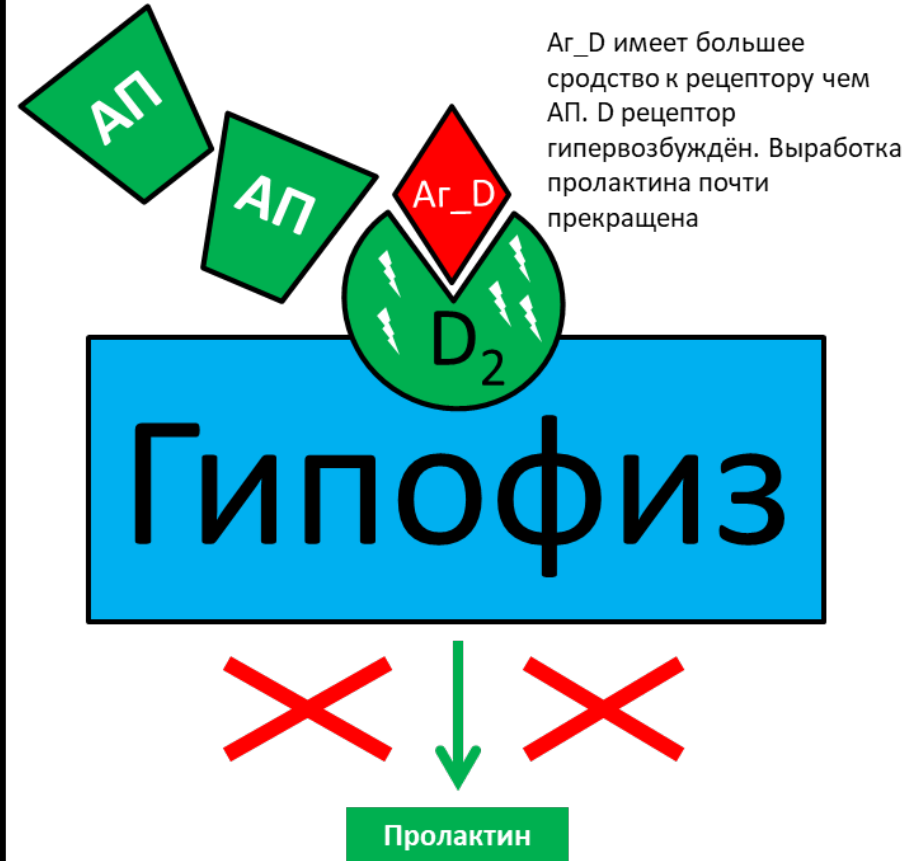
Назначение агонистов D2 крайне не желательно из-за риска срыва ремиссии

Механизм действия агонистов D рецепторов

Действие антипсихотика

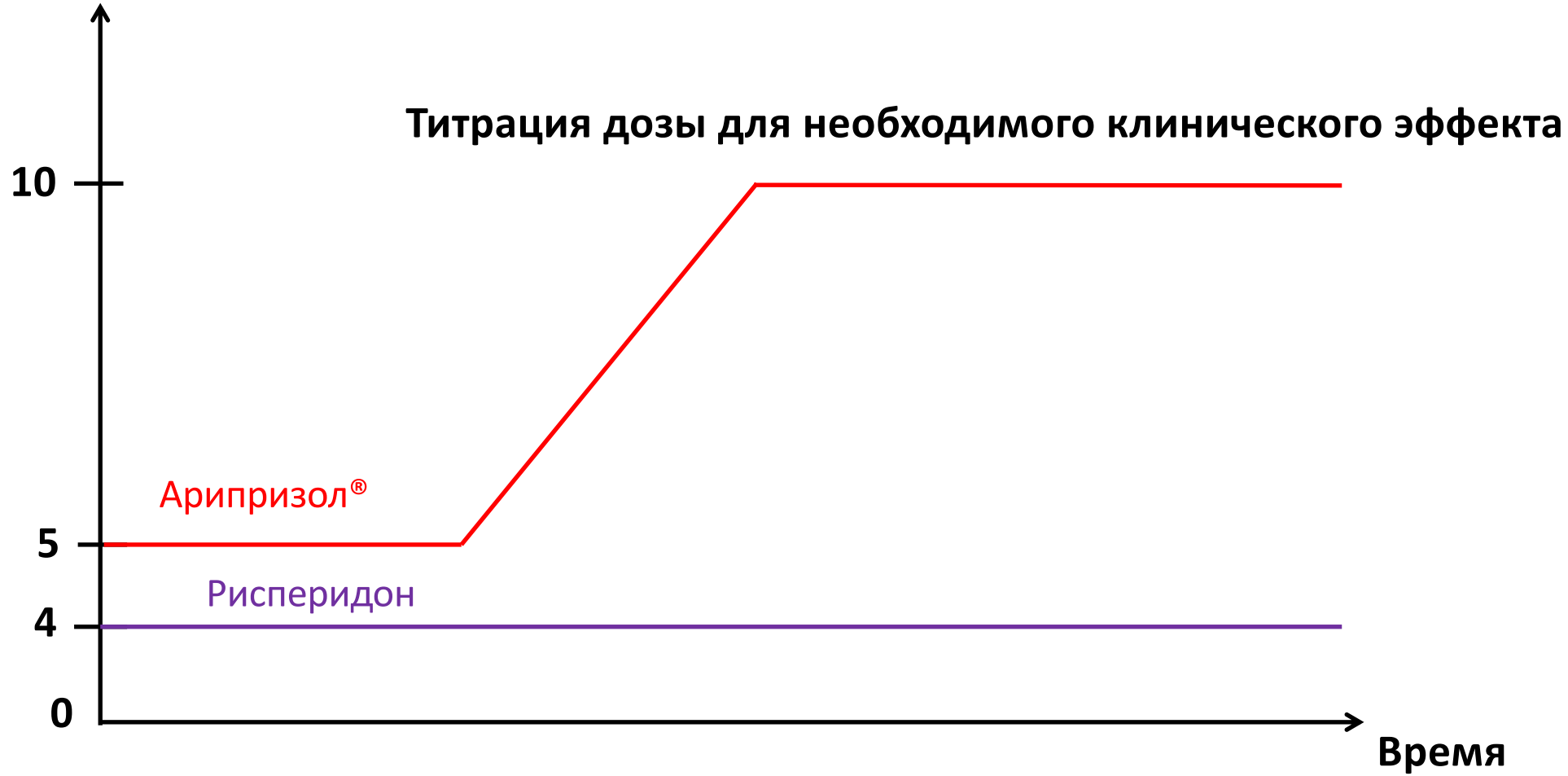


Действие агониста дофаминовых рецепторов (Ag_D)



Добавление Арипризол® для коррекции НГП

Доза, мг



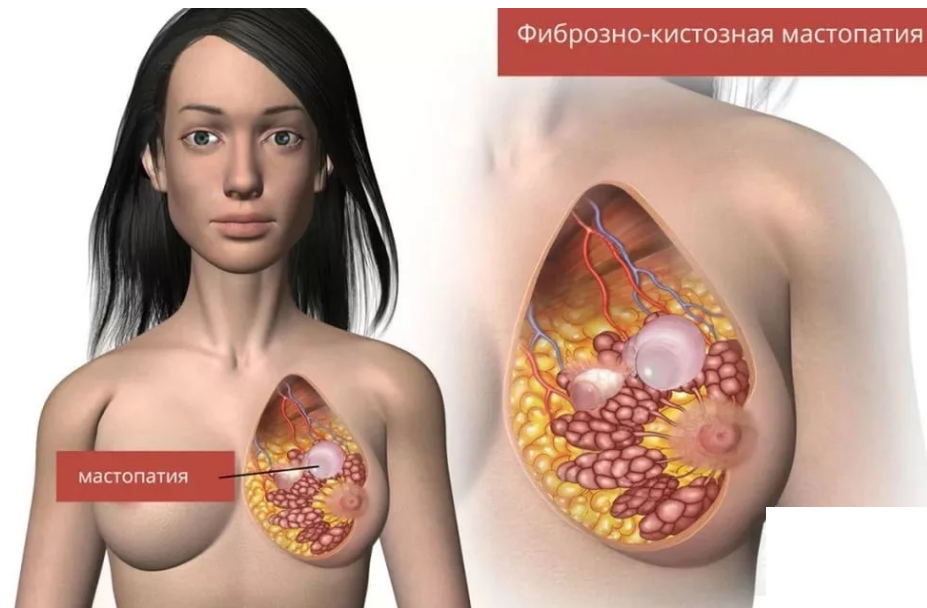
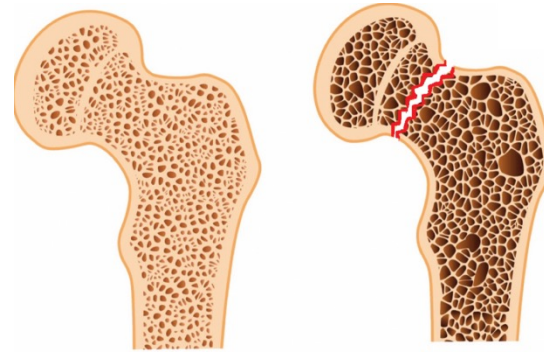
Синдром гиперпролактинемии в краткосрочной перспективе

1. Галакторея
2. Нарушение менструального цикла
3. **Гинекомастия**, нагрубание, увеличение и болезненность молочных желёз;
4. Сексуальные расстройства:
 - a. Снижение либидо;
 - b. Импотенция;
 - c. Нарушение эрекции;
 - d. Нарушение эякуляции;
 - e. Аноргазмия;
 - f. ...
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.



В долгосрочной перспективе гиперпролактинемия может привести к:

1. Остеопороз;
2. ИБС;
3. Бесплодие;
4. Фиброзно-кистозная мастопатия.



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)

Преимущества применения препарата Арипризол® для коррекции НГП

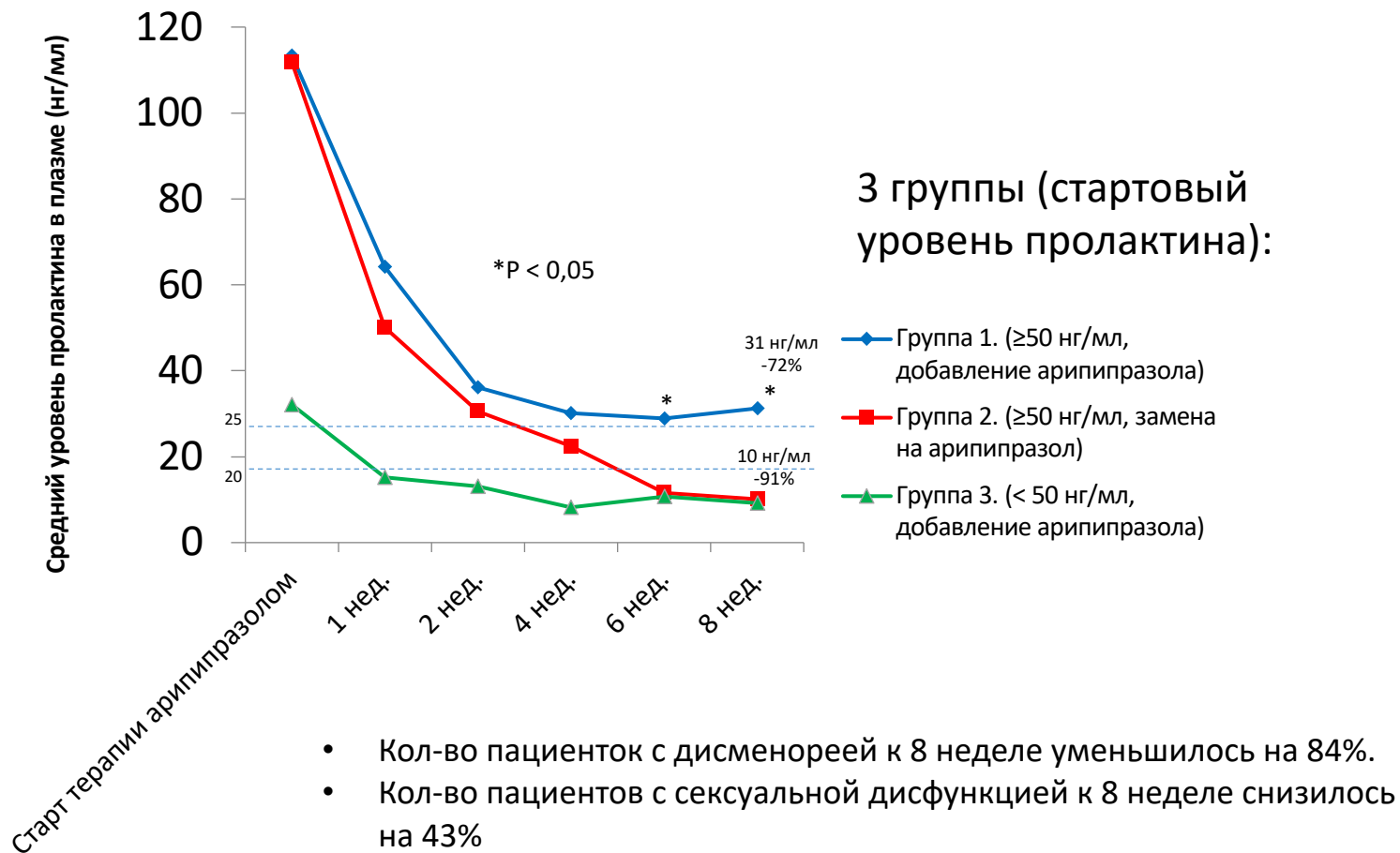
1. Эффективно снижает уровень пролактина и нивелирует СГП
2. Нет замены антипсихотика – нет риска обострения
3. Нет гиперактивации D2 – нет риска обострения
4. Два АП обеспечивают более стабильную ремиссию
5. Улучшается качество жизни

Сравнение эффективности 2-х стратегий использования Арипризола для коррекции нейролептической гиперпролактинемии

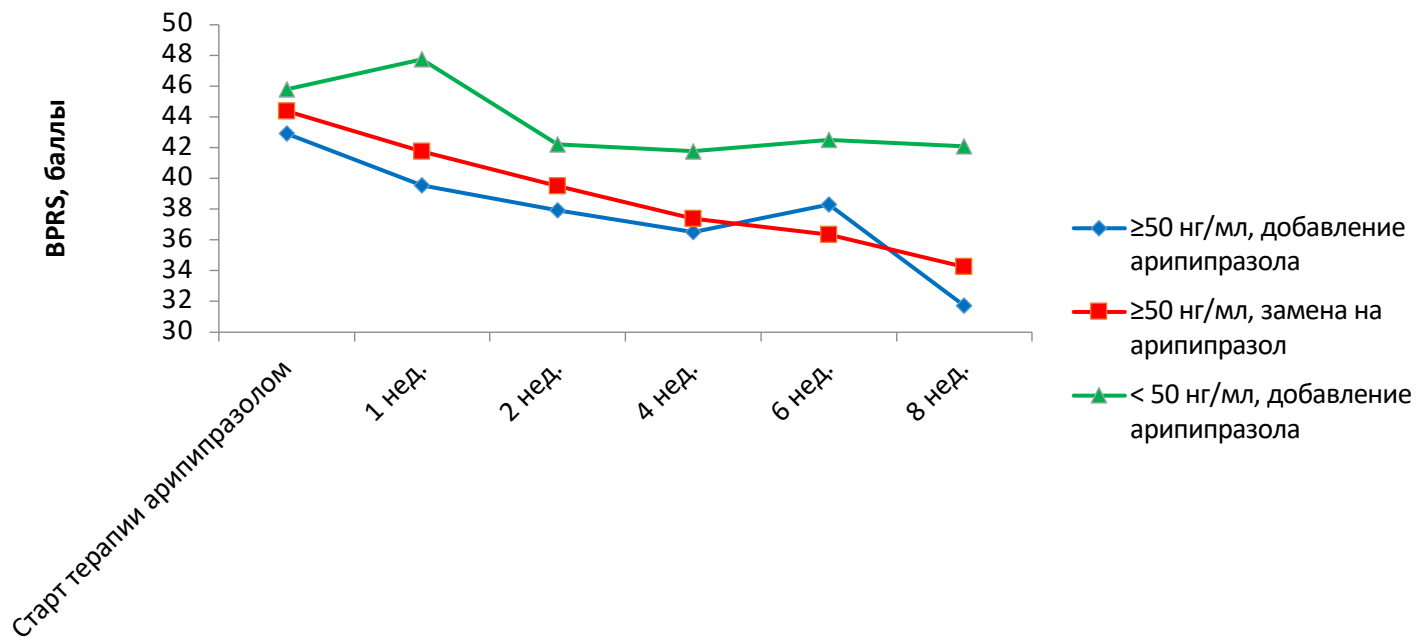
Рандомизированное, открытое, мультицентровое, проспективное, сравнительное исследование эффективности и безопасности стратегий добавления арипипразол и переключения на арипипразол для решения проблемы антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии.

Comparing the Effectiveness and Safety of the Addition of and Switching to Aripiprazole for Resolving Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia: A Multicenter, Open-Label, Prospective Study // Clinical Neuropharmacology. Volume 39, N 6, 11-12 2016

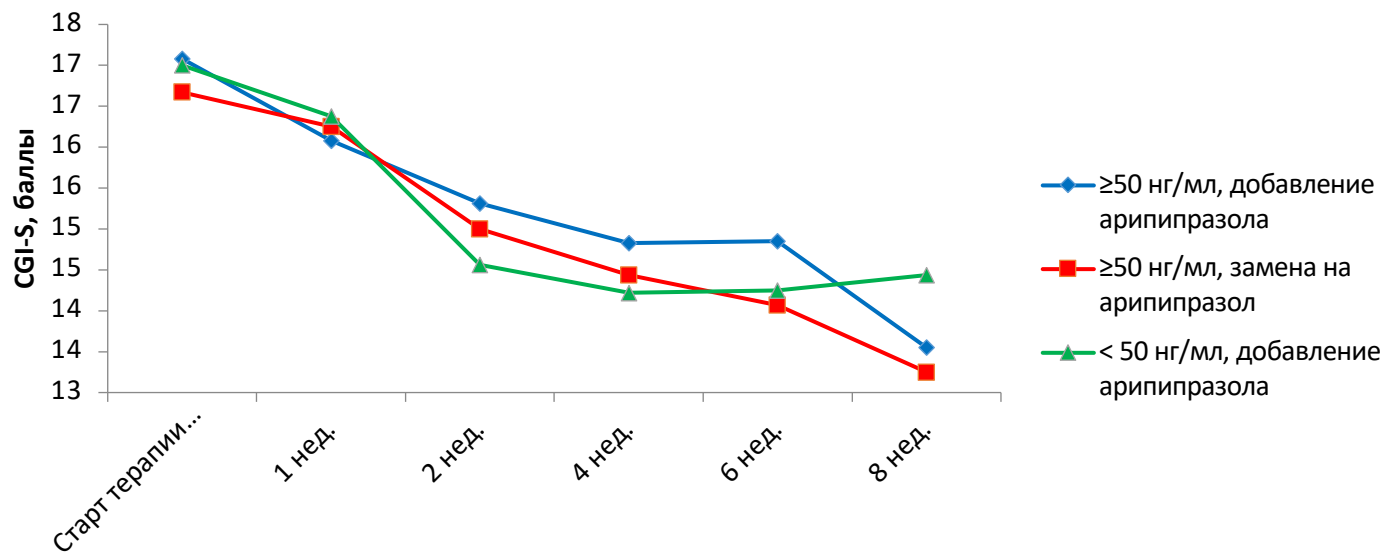
- N = 52, 18-45 лет, муж. и жен.
- Шизофрения и др. психотические р-ва
- Принимали до исследования: палиперидон, рисперидон, кветиапин, ...
- Симптомы гиперпролактинемии >2 мес.
- Применение аripипразола с 0 недели исследования
- Аripипразол назначался в дозах 10-30 мг/сутки



Положительная динамика средней суммы баллов BPRS (продуктивные, негативные, аффективные с-мы) во всех 3-х группах



Положительная динамика средней суммы баллов CGI-S (тяжесть заболевания) во всех 3-х группах



Арипризол также является препаратом выбора при необходимости лечения АП больных с такими состояниями, как карцинома молочной железы, предраковые мастопатии, синдром поликистозных яичников, при которых препараты, повышающие пролактин, противопоказаны или опасны (P.Haddad, S.Sharma, 2007).

Aripiprazole sensitizes head and neck cancer cells to ionizing radiation by enhancing the production of reactive oxygen species

Hyeon-Jeong Jeong ^{1 2}, Chan-Woong Jung ^{1 3}, Hee-Jin Kim ¹, Byunghee Park ⁴, Youna Moon ⁴, Jeong-Yub Kim ¹, Myung-Jin Park ¹

Affiliations + expand

PMID: 35904494 PMID: [PMC9337216](#) DOI: [10.1002/prp2.989](#)

[Free PMC article](#)

Abstract

Drug repositioning is an alternative process for drug development in cancer. Specifically, it is a strategy for the discovery of new antitumor drugs by screening previously approved clinical drugs. On the basis of this strategy, aripiprazole, an antipsychotic drug, was found to have anticancer activity. In this study, we investigated the radiosensitizing effects of aripiprazole on head and neck cancer cells at sublethal doses of ionizing radiation (IR) *in vitro* and *in vivo*. Treatment with aripiprazole suppressed the growth of head and neck cancer cells in a concentration-dependent manner, as evidenced by the 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide assay. Intriguingly, aripiprazole significantly enhanced the sensitivity of these cells to the IC₅₀ dose of IR. The combination of aripiprazole with IR synergistically increased annexin and propidium iodide double-positive and terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling-positive cell populations, and induced cleaved poly(ADP-ribose) polymerase and caspase-3 expression, indicating the induction of apoptosis in these cells. Aripiprazole and IR-induced apoptosis were accompanied by an increase in reactive oxygen species and was almost completely suppressed by the addition of the antioxidant, N-acetylcysteine. Finally, aripiprazole greatly sensitized xenograft tumors to IR at doses that did not affect tumor growth. Taken together, these results suggest that aripiprazole could be considered a potent radiosensitizer for head and neck cancer.

- Арипипразол увеличивает чувствительность опухолей головы и шеи к ионизирующему излучению

Antipsychotic Safety in Liver Disease: A Narrative Review and Practical Guide for the Clinician

Matthew Gunther ¹, Julie Dopheide ²

- 2022
- Арипипразол, лurasидон и палиперидон обладают наименьшим риском гепатотоксичности

Results: Of the 1861 publications, 21 papers met criteria and were included. Evidence shows antipsychotic-induced liver dysfunction is uncommon to rare. Chlorpromazine, clozapine, and olanzapine pose the greatest risk of hepatotoxicity; quetiapine and risperidone pose moderate risk with haloperidol considered low to moderate risk. Paliperidone, aripiprazole, lurasidone and loxapine are lower risk agents with no reports of liver failure. Transaminitis that is mild and self-limiting is the most common antipsychotic-induced liver injury followed by hepatocellular disease, steatosis, and mixed liver injury. A careful risk-benefit analysis should guide the decision to discontinue the antipsychotic in severe liver disease. Dose adjustments and careful monitoring is recommended for mild to moderate disease when the benefits of treating psychosis outweigh the risks. Patients without existing liver disease initiating treatment with a higher risk antipsychotic should be counseled to report symptoms of liver injury along with regular lab monitoring.

Conclusion: Antipsychotic selection, dosing, monitoring, and counseling should be individualized based on whether a patient has existing liver disease and if they are receiving an agent that poses a higher risk of liver injury. The consult-liaison psychiatry provider can guide the primary team in management through thoughtful integration of the known pathophysiologic changes in hepatic disease and risk-benefit analysis of antipsychotic safety profiles.

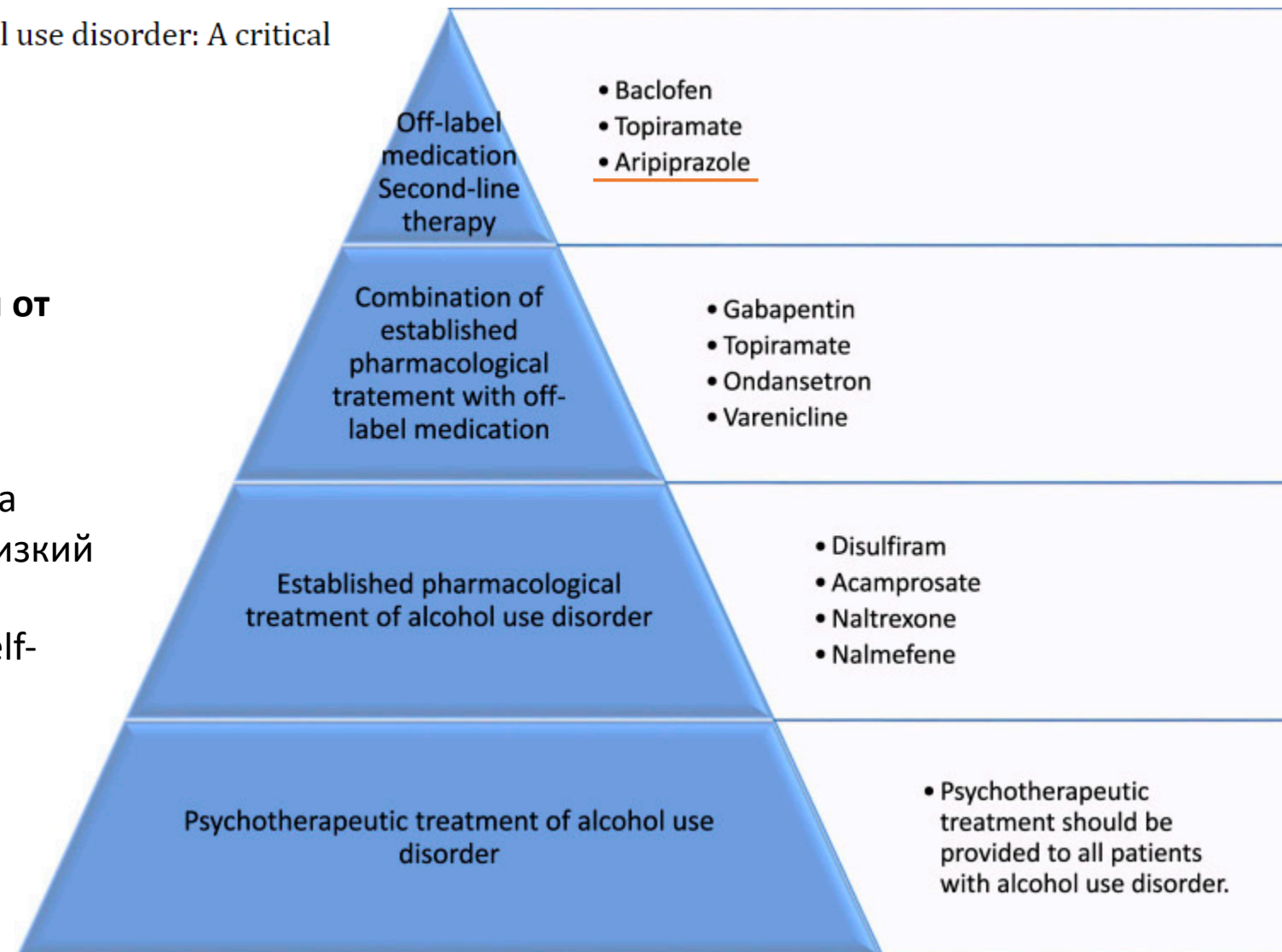
Off-label and investigational drugs in the treatment of alcohol use disorder: A critical review

Pascal Valentin Fischler,^{1,*} Michael Soyka,² Erich Seifritz,³ and Jochen Mutschler⁴

Использование арипипразола при зависимости от алкоголя.

Некоторые позитивные данные о влиянии арипипразола (вторая линия терапии off label) на высокий уровень импульсивного поведения и низкий самоконтроль

Second-line therapy for high-impulsivity and low self-control



Спасибо за внимание!
