

©Олейчик И.В. и др., 2022

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.895

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-134-142>

Особенности клинического применения нового атипичного антипсихотика третьего поколения брекспипразола: опыт и перспективы

Игорь Валентинович Олейчик, Татьяна Игоревна Шишковская, Петр Александрович Баранов, Ирина Юрьевна Никифорова

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Игорь Валентинович Олейчик, i.oleichik@mail.ru

Резюме

Обоснование: индивидуализированный подбор препаратов с оптимальным профилем эффективности и переносимости — основная задача современной психофармакотерапии. Знание особенностей отдельных препаратов позволяет учесть потребности каждого конкретного пациента. **Цель обзора** — обобщить информацию по применению нового атипичного антипсихотика третьего поколения брекспипразола в лечении различных психических расстройств. **Материал и метод:** по ключевым словам «брекспипразол», «психозы», «лечение» проведен поиск научных публикаций по базам данных PubMed и PsychInfo за последние 10 лет. **Заключение:** в обзоре обсуждаются характеристики атипичного антипсихотика брекспипразола. Предполагается, что этот препарат напоминает по своим клиническим свойствам антипсихотики третьего поколения арипипразол и карипразин, но при этом лишен их недостатков. Существует обширный опыт использования брекспипразола при шизофрении и рекуррентном депрессивном расстройстве. Также сообщается об отдельных пилотных исследованиях и клинических случаях, в которых брекспипразол применялся при других заболеваниях: болезни Альцгеймера, посттравматическом стрессовом расстройстве, пограничном расстройстве личности, биполярном аффективном расстройстве. По данным публикаций можно сделать вывод, что препарат эффективен как при купировании острых психотических состояний при шизофрении, так и в качестве поддерживающей терапии; с успехом используется в целях аугментации при лечении рекуррентного депрессивного расстройства и перспективен в плане применения в других областях психиатрии. При использовании брекспипразола регистрировалась минимальная выраженность экстрапирамидных и метаболических расстройств, а также симптомов гиперстимуляции, что характеризует благоприятный профиль безопасности препарата.

Ключевые слова: брекспипразол, психофармакотерапия, шизофрения, рекуррентное депрессивное расстройство

Для цитирования: Олейчик И.В., Шишковская Т.И., Баранов П.А., Никифорова И.Ю. Особенности клинического применения нового атипичного антипсихотика третьего поколения брекспипразола: опыт и перспективы. *Психиатрия*. 2022;20(3):134–142. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-134-142>

REVIEW

UDC 616.895

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-134-142>

Features of Clinical Use of Brexpiprazole, the New Atypical Antipsychotic of the Third Generation: Experience and Perspectives

Igor V. Oleichik, Tatiana I. Shishkovskaya, Pyotr A. Baranov, Irina Yu. Nikiforova

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Igor V. Oleichik, i.oleichik@mail.ru

Summary

Background: personalized approach considering the effectiveness and safety of the medication is the main goal of contemporary psychopharmacotherapy. Knowing special characteristics of any given drug allows a practitioner to choose the tactic meeting needs of the particular patient. **The aim** of this narrative review was to summarize the data about use Brexpiprazole of in pharmacotherapy of different mental disorders. **Method:** using the keywords "brexpiprazole", "psychoses", "treatment" we performed a scientific publications search in PubMed and PsychInfo databases over the last 10 years. **Results:** brexpiprazole is supposed to resemble such third generation antipsychotics as aripiprazole and cariprazine, lacking their drawbacks. There is a history of using brexpiprazole in schizophrenia and unipolar depression. Pilot studies and clinical cases were presented on the possible perspectives in use of brexpiprazole, such as Alzheimer disease, posttraumatic stress disorder, borderline personality disorder and bipolar affective disorder. On the basis of the reviewed data we conclude that brexpiprazole is effective for cupping and maintenance treatment of schizophrenia, for augmentation in recurrent depressive disorder and is also perspective in

other fields of psychiatry. Brexpiprazole has a favorable safety profile with low incidence of metabolic, extrapyramidal and hyperstimulation symptoms.

Keywords: brexpiprazole, psychopharmacotherapy, schizophrenia, recurrent depressive disorder

For citation: Oleichik I.V., Shishkovskaya T.I., Baranov P.A., Nikiforova I.Yu. Features of the Clinical Use of Brexpiprazole, the New Atypical Antipsychotic of the Third Generation: Experience and Perspectives. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(3):134–142. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-134-142>

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение в клиническую практику атипичных антипсихотиков, использование которых в гораздо меньшей степени вызывает развитие экстрапирамидных симптомов и вторичной негативной симптоматики по сравнению с традиционными нейролептиками, с энтузиазмом встречено врачебным сообществом, так как профиль переносимости у атипичных антипсихотиков значительно лучше, чем у препаратов предыдущего поколения, а эффективность клинического действия является сопоставимой.

Однако, по мере накопления опыта применения данной группы препаратов, выяснилось, что это не совсем так. Несмотря на меньшую частоту и интенсивность экстрапирамидных симптомов, возникающих на фоне применения атипичных антипсихотиков, они вызывают выраженные метаболические нарушения, которые значительно сокращают продолжительность жизни пациентов за счет последующего развития эндокринных и сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, использование ряда атипичных антипсихотиков, которые не обладают сколь-либо выраженным седативным эффектом или имеют отчетливое стимулирующее действие, повышает риск обострения психоза и возникновения аутоагрессивных тенденций. В связи с этим в последние годы активно ведется поиск новых антипсихотических препаратов, которые были бы лишены перечисленных выше недостатков. Одно из направлений поиска — выявление принципиально новых рецепторных мишеней (луматеперон [1], ксаномелин [2] и проч.), а другое — попытки усовершенствовать уже существующие препараты с изученным механизмом действия.

Пример последнего подхода — создание антипсихотических препаратов третьего поколения (арипипразола, брекспипразола и карипразина), которые, в отличие от предыдущих поколений антипсихотиков, обладают парциальным агонизмом к D2- и D3-рецепторам, что обеспечивает ряд уникальных свойств (возможность влияния как на позитивную, так и на негативную симптоматику, коррекции когнитивных и депрессивных симптомов, благоприятный профиль переносимости и безопасности).

Цель обзора — проанализировать научные публикации о применении в клинической практике новейшего антипсихотика третьего поколения брекспипразола.

Создание данного препарата во многом связано с попыткой видоизменения молекулы арипипразола с целью минимизировать или исключить главные побочные эффекты последнего: акатизию, агитацию и тревогу (так называемый «синдром трех А»),

существенно ограничивавшие применение данного препарата. Брекспипразол является парциальным агонистом дофаминовых D2- и серотониновых 5-HT1A-рецепторов, а также антагонистом 5-HT2A- и ряда норадреналиновых рецепторов [3, 4]. Подобный рецепторный профиль предполагает снижение вероятности развития вторичной негативной симптоматики, а также уменьшение выраженности когнитивной дисфункции [5, 6].

Настоящее сообщение, в отличие от ранее опубликованного обзора А.Б. Шмуклера [7], содержит данные не только об эффективности и безопасности применения препарата при терапии шизофрении, но и результаты его использования по иным показаниям, которые могут считаться весьма перспективными.

Применение брекспипразола при шизофрении

Брекспипразол зарегистрирован в РФ 23.03.2021 г. Шизофрения является в настоящее время единственным показанием для применения брекспипразола в РФ. В научных публикациях имеются данные об использовании препарата на различных этапах течения эндогенного процесса.

Данные о возможности купирования острых психотических состояний с помощью монотерапии брекспипразолом противоречивы. А. Antoun Reyad и соавт. [8] по результатам метаанализа делают вывод об эффективности брекспипразола при подобных состояниях. Однако на представленных авторами графиках видно, что во многих исследованиях различия с плацебо нельзя признать значимыми на основании доверительных интервалов. В большей степени это касается подшкалы негативных симптомов шкалы позитивных и негативных симптомов шизофрении (PANSS), в меньшей — подшкалы позитивных симптомов и общего балла PANSS. В исследовании LIGHTHOUSE [9] различия в динамике состояния по шкале PANSS между группой плацебо-контроля и пациентами, принимавшими брекспипразол, выявлялись лишь на уровне статистической тенденции ($p < 0,1$). В то же время данные исследования VECTOR [10] свидетельствуют о клинической эффективности препарата в дозах 2–4 мг в сутки уже в течение первых двух недель терапии по сравнению с плацебо у взрослых пациентов с обострением шизофрении, при этом улучшение касалось как позитивной, так и негативной симптоматики по шкале PANSS. В другой работе, посвященной терапии обострения шизофрении [11], было достоверно установлено, что брекспипразол превосходит плацебо в отношении купирования возбуждения и враждебности [11].

В работе L. Citrome и соавт. [11] брекспипразол продемонстрировал более высокую эффективность

при лечении пациентов с обострением шизофрении (22,9 против 19,3 балла редукции общего балла по PANSS) по сравнению с арипипразолом, хотя разница и не достигает степени достоверности, вероятно, в силу небольшого числа больных.

В то же время брекспипразол представляет большой интерес при проведении поддерживающей терапии шизофрении. Весьма благоприятный профиль побочных эффектов препарата объясняет повышение стойкой приверженности пациентов лечению [12, 13]. Показано, что у многих пациентов, находящихся на длительной поддерживающей терапии брекспипразолом, наблюдается функциональное восстановление (recovery) и улучшение качества жизни [14]. Особую значимость представляют данные долгосрочных исследований W.W. Fleischacker и соавт. [15], в ходе которых получены впечатляющие результаты: количество рецидивов за год на терапии брекспипразолом составило всего 13%, уступая лишь данным по долгосрочной противорецидивной терапии пролонгированной формой арипипразола (Abilify Maintena).

Исследовалась возможность применения брекспипразола в амбулаторных условиях на начальных этапах заболевания (длительностью менее пяти лет). Речь шла о пациентах, состояние которых было относительно стабильным на фоне проводимой антипсихотической терапии, но при назначении брекспипразола в состоянии больных наблюдалась дальнейшая положительная динамика [16]. В исследовании N. Meade и соавт. [17] в отдельную группу были выделены пациенты, страдающие шизофренией со значительной выраженностью симптоматики (более 95 баллов по шкале PANSS). Представляется важным тот факт, что в этой группе показатели эффективности терапии были несколько выше, чем в группе пациентов с менее выраженной симптоматикой. Кроме того, приведен клинический случай, когда отчетливый положительный ответ на терапию брекспипразолом наблюдался у пациента с резистентной шизофренией, которому ранее безуспешно проводилось лечение клозапином [18].

В статье S.R. Marder и соавт. [19] подробно рассматривается эффективность брекспипразола в отношении отдельных групп симптомов шизофрении, выделенных на основании факторов Мардера: негативные, позитивные, когнитивные симптомы, дезорганизация мышления, возбуждение/агрессия и тревога/депрессия. Показатели эффекта были умеренными, но при лечении острого психотического состояния через 6 нед. после начала терапии брекспипразол превзошел плацебо по всем показателям. Для тех пациентов, состояние которых оценивалось в течение 52 нед. лечения, брекспипразол показал средний уровень эффективности в отношении позитивных симптомов, возбуждения/агрессии и дезорганизации мышления. Для остальных групп симптомов эффект был выражен в меньшей степени, но превосходил плацебо вплоть до окончания срока наблюдения (58 нед.). В ряду атипичных антипсихотиков подобный мультимодальный характер

эффекта показан на данный момент только для брекспипразола (по другим препаратам таких данных нет).

Считается целесообразным дальнейшее исследование специфических эффектов брекспипразола, в частности его прогнозируемого прокогнитивного действия [20]. Помимо этого, на основании данных функциональной магнитно-резонансной томографии предполагается эффективность препарата в отношении нарушений импульсного контроля (согласно дефиниции МКБ-11) в рамках шизофрении [21].

Применение брекспипразола при депрессии

Выраженный антагонизм брекспипразола к 5HT_{2A}-рецепторам потенциально определяет антидепрессивное действие препарата (в США препарат зарегистрирован для лечения большого депрессивного расстройства) [7]. В РФ брекспипразол пока не зарегистрирован в качестве средства для лечения или аугментации терапии при депрессии. В нескольких метаанализах зарубежных исследователей препарат перечислен в ряду других антипсихотических средств, которые показали свою эффективность в рамках аугментационной стратегии терапии депрессий [22–25]. В данных исследованиях речь идет в основном о рекуррентном депрессивном расстройстве и первом депрессивном эпизоде. В отношении применения брекспипразола при депрессии в рамках биполярного аффективного расстройства имеется только одна публикация результатов пилотного исследования [26].

В работе C. Weiss и соавт. [27] у пациентов, страдающих депрессией, с помощью полуструктурированного интервью оценивали субъективный уровень тревоги и раздражительности, а также эмоционального и физического состояния, социального и когнитивного функционирования. Значительная часть обследованных пациентов сообщала о положительной динамике психического состояния при присоединении брекспипразола к лечению. В исследовании J.C. Nelson и соавт. [28] объективная оценка симптомов депрессии осуществлялась с использованием шкалы оценки депрессии Монтгомери–Асберг (Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale, MADRS). Во внимание принимался как общий балл, так и оценки по шести основным симптомам («наблюдаемая печаль», «высказываемая печаль», «внутреннее напряжение», «заторможенность/апатия», «неспособность чувствовать», «пессимистические мысли»). Показано, что пациенты, получавшие брекспипразол в дополнение к терапии антидепрессантами, продемонстрировали значительное улучшение показателей всех вышеперечисленных симптомов, а также нескольких дополнительных («суицидальные мысли» и «снижение аппетита»).

В работе M.E. Thase и соавт. [29] прицельно изучалась эффективность брекспипразола у пациентов с тревожным типом депрессии: оценивались баллы по шкале MADRS у пациентов с проявлениями «тревожного дистресса» по DSM-5 и у больных, страдающих тревожной депрессией (по результатам оценки по шкале Гамильтона — 7 или более баллов по фактору

соматизации). Показано, что пациентам с тревожной депрессией брекспипразол помогает в большей степени, чем больным с другими вариантами депрессивного аффекта. Исследование М. Fava и соавт. [30] продемонстрировало, что обсуждаемый препарат может быть эффективен при дисфорических депрессиях (в эту группу пациенты отнесены на основании самоопросника, который включает оценку субъективно ощущаемой раздражительности), но для этого необходимы несколько большие дозы, чем при лечении депрессий без подобных проявлений. Еще одна работа посвящена изучению влияния брекспипразола на объективные (по данным полисомнографии) и субъективные (на основании самоопросника) аспекты нарушений сна при депрессии; по обоим параметрам была показана положительная динамика [31].

Отдельно следует сказать об исследовании, касающемся применения брекспипразола в комплексной терапии большого депрессивного расстройства у пожилых пациентов: при хорошей переносимости препарат был достаточно эффективен, в том числе в рамках долгосрочного лечения [32].

Важный аспект изучения свойств брекспипразола представляет оценка результатов его назначения пациентам, у которых наблюдалась недостаточная эффективность терапии антидепрессантами. Речь идет о случаях, когда несмотря на проводимое лечение сохранялось 50 и более процентов симптомов депрессии от изначального уровня [33], а присоединение брекспипразола позволяло улучшить результаты терапии. В одном из обзоров литературы показано, что при применении брекспипразола улучшается состояние пациентов, которые прошли уже несколько безуспешных курсов лечения антидепрессантами [34]. Авторами сделан вывод о том, что препарат может выступать в качестве средства для лечения депрессивных расстройств, которые соответствуют критериям резистентных к терапии.

Другие перспективные направления для применения брекспипразола

Для многих препаратов из группы атипичных антипсихотиков доказана возможность применения при самых разных нозологических формах психических нарушений, в связи с чем ставится вопрос о том, что само название «антипсихотик» в применении к данным лекарственным средствам представляется не вполне адекватным. Это справедливо и в отношении брекспипразола: потенциал этого препарата предстоит исследовать подробнее.

Исходя из характеристик рецепторного профиля препарата, уже сейчас признается, что брекспипразол может считаться перспективным в плане возможного использования по самым разным показаниям, помимо уже зарегистрированных [35]. В частности, обсуждается возможность применения брекспипразола при психозах и состоянии возбуждения, возникающих при болезни Альцгеймера. В этих случаях необходимы лекарственные средства, которые не обладают

нежелательными побочными эффектами, не повышают риск развития сердечно-сосудистых нарушений и связанной с ними смерти [36, 37]. Эффективность препарата в этой сфере демонстрируется в отдельных клинических наблюдениях [38]. Интересна также возможность использования брекспипразола при психозах, наблюдающихся при болезни Паркинсона, как препарата, который не усугубляет экстрапирамидную симптоматику — положительный опыт его назначения в подобном случае также описан в публикации [39].

Проводилось также исследование, посвященное возможности применения брекспипразола при мании в рамках биполярного аффективного расстройства, но значимых различий с плацебо обнаружено не было [40]. Однако авторы отмечают, что в их выборке препарат был наиболее эффективным в группе пациентов с большей тяжестью симптоматики и низкой критикой, поэтому делается вывод о целесообразности дальнейших подобных исследований именно в данной группе пациентов.

Брекспипразол упоминается в статье о возможных подходах к лечению синдрома хронической усталости в постковидном периоде [41].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании результатов применения брекспипразола в лечении пограничного расстройства личности убедительной эффективности препарата у этой категории пациентов продемонстрировано не было [42].

В проанализированных публикациях имеются описания казуистики успешного применения брекспипразола при синдроме отмены каннабиноидов [43] и при болезни Гентингтона [44], а также приведены два случая применения препарата в комплексной терапии терапевтически резистентного ПТСР у жертв домашнего насилия [45].

Безопасность и переносимость брекспипразола

При применении брекспипразола были исследованы практически все побочные эффекты, которые часто встречаются при приеме антипсихотиков и выраженность которых во многом определяет приверженность терапии [46].

Акатизия при приеме брекспипразола встречается значительно реже по сравнению с другими атипичными антипсихотиками. Более низкая частота развития акатизии характерна только для илоперидона и пролонгированных форм арипипразола и палиперидона [47, 48]. При этом следует отметить, что, по данным L. Citrome и соавт. [11], акатизия наблюдается на терапии брекспипразолом в два раза реже, чем при лечении арипипразолом (у 9,4% больных против 19,3% соответственно).

Аритмогенный потенциал. В исследовании H. Okayasu и соавт., посвященном влиянию атипичных антипсихотиков, включая брекспипразол, на изменения параметров электрокардиограммы [49], показано, что у брекспипразола есть дозозависимый эффект на скорректированный интервал QT, что теоретически связано с риском жизнеугрожающих

аритмий. Тем не менее, ссылаясь на руководство Модсли по психофармакологии, авторы сообщают, что клинических данных на этот счет нет, и в отношении внезапной сердечной смерти брекспипразол может считаться безопасным.

Метаболические изменения. В нескольких сравнительных исследованиях [50, 51] показано, что при применении брекспипразола отмечается небольшая в абсолютных цифрах, но статистически значимая прибавка в весе. Относительно более благоприятным профилем в этом отношении обладают луразидон и zipразидон, при этом все данные препараты можно считать лекарствами с незначительным метаболическим побочным действием.

Уровень пролактина. Изучение изменения уровня пролактина в период приема брекспипразола в различных дозах показало низкую вероятность развития гиперпролактинемии как при краткосрочной, так и при долговременной терапии [52, 53]. Более того, в тех исследованиях, где авторы наблюдали за пациентами, переведенными на прием брекспипразола после лечения другими атипичными антипсихотиками, обнаружено, что уровень пролактина при этом снижается [54].

Проведено несколько исследований, посвященных безопасности и переносимости терапии брекспипразолом при различных заболеваниях, таких как рекуррентное депрессивное расстройство [33, 55–57] и шизофрения [58, 59].

Безопасность и переносимость терапии брекспипразолом депрессивного расстройства

Обобщая приведенные авторами данные [33, 56, 57], можно сказать, что при терапии большого депрессивного расстройства из побочных явлений наиболее часто встречается акатизия (от 6 до 17% пациентов в разных исследованиях) и неусидчивость (16% пациентов). Нежелательные эффекты, связанные со стимулирующим влиянием препарата, такие как бессонница и акатизия, наблюдаются немногим чаще, чем противоположные им сонливость и утомляемость [56]. Выраженность побочных действий оценивается как низкая или умеренная. Прибавка веса была в среднем небольшой (2–4 кг) и, вероятно, может быть связана с некоторым улучшением аппетита на фоне терапии [28]. Препарат не вызывает усиления суицидальных тенденций: в группе принимавших брекспипразол таких случаев было меньше, чем в группе плацебо [33]. Значимых различий в соматическом статусе, в том числе в данных биохимического анализа крови (включая уровень глюкозы, холестерина, триглицеридов и пролактина), между пациентами, принимавшими в дополнение к антидепрессантам брекспипразол или плацебо, обнаружено не было [55]. За весь период исследования только в двух случаях пациенты, принимавшие брекспипразол, сообщали о сексуальной дисфункции; в большинстве же наблюдений больные, скорее, сообщали об улучшении качества супружеских отношений на фоне разрешения депрессии [33].

Безопасность и переносимость терапии шизофрении брекспипразолом

По данным обзора J.M. Kane и соавт. [58], при лечении шизофрении с кратковременным назначением брекспипразола не было обнаружено побочных эффектов, которые встречались бы с частотой более 5% и могли считаться значимыми. Что касается более длительных периодов лечения, то наиболее частыми нежелательными явлениями были усиление выраженности позитивных симптомов шизофрении (до 11%), бессонница (8%) и акатизия (5,2%). Данные показатели могут быть расценены как весьма умеренные в сравнении с другими антипсихотиками третьего поколения. Кроме того, у небольшого количества пациентов отмечались головная боль и набор веса (до 2 кг). Акатизия регистрировалась лишь у 5,8% пациентов при краткосрочном наблюдении и у 4,6% — при длительном лечении.

В то же время в уже упоминавшемся 6-недельном исследовании VECTOR [10] частота возникновения как симптомов гиперстимуляции, так и седативного эффекта была равна таковой в группе плацебо. В работе A. Malla и соавт. [16] после 16-недельной терапии больных с первым эпизодом шизофрении лишь 6,1% пациентов выбыли из исследования вследствие возникновения нежелательных явлений (преобладали бессонница, седация, сонливость, тошнота), однако выраженность расстройств в большинстве случаев была легкой или умеренной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, брекспипразол представляется перспективным во многих отношениях препаратом: он обнаруживает хорошую эффективность как при купировании, так и при поддерживающей терапии шизофрении, а также в лечении рекуррентного депрессивного расстройства. В соответствии с вышесказанным можно предполагать особую роль препарата в лечении депрессивных состояний при шизофрении (очевидно, что необходимы исследования в данном направлении). Важным отличием обсуждаемого лекарственного средства от других антипсихотиков третьего поколения является относительная редкость и умеренная выраженность симптомов гиперстимуляции (так называемого «синдрома трех А») и в целом благоприятный профиль побочных эффектов, что повышает приверженность пациентов лечению и может сделать препарат одним из ведущих в современной психофармакотерапии эндогенных психических расстройств.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Greenwood J, Acharya RB, Marcellus V, Rey JA. Lumateperone: A Novel Antipsychotic for Schizophrenia. *Ann Pharmacother.* 2021;55(1):98–104. doi: [10.1177/1060028020936597](https://doi.org/10.1177/1060028020936597)
2. Brannan SK, Sawchak S, Miller AC, Lieberman JA, Paul SM, Breier A. Muscarinic Cholinergic Receptor

- Agonist and Peripheral Antagonist for Schizophrenia. *N Engl J Med*. 2021;384(8):717–726. doi: [10.1056/NEJMoa2017015](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2017015)
3. Ekinci A, Ekinci O. Brexpiprazole: A Partial Dopamine Agonist for the Treatment of Schizophrenia. *Rev Recent Clin Trials*. 2018;13(1):37–44. doi: [10.2174/1574887112666170821114831](https://doi.org/10.2174/1574887112666170821114831)
 4. Maeda K, Sugino H, Akazawa H, Amada N, Shimada J, Futamura T, Yamashita H, Ito N, McQuade RD, Mørk A, Pehrson AL, Hentzer M, Nielsen V, Bundgaard C, Arnt J, Stensbøl TB, Kikuchi T. Brexpiprazole I: in vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;350(3):589–604. doi: [10.1124/jpet.114.213793](https://doi.org/10.1124/jpet.114.213793) Epub 2014 Jun 19. PMID: 24947465.
 5. Sumiyoshi T, Matsui M, Nohara S, Yamashita I, Kurachi M, Sumiyoshi C, Jayathilake K, Meltzer HY. Enhancement of cognitive performance in schizophrenia by addition of tandospirone to neuroleptic treatment. *Am J Psychiatry*. 2001;158(10):1722–1725. doi: [10.1176/appi.ajp.158.10.1722](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.10.1722) PMID: 11579010.
 6. Sumiyoshi T, Matsui M, Yamashita I, Nohara S, Kurachi M, Uehara T, Sumiyoshi S, Sumiyoshi C, Meltzer HY. The effect of tandospirone, a serotonin(1A) agonist, on memory function in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001;49(10):861–868. doi: [10.1016/s0006-3223\(00\)01025-8](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)01025-8) PMID: 11343682.
 7. Шмуклер АБ. Парциальный агонист дофаминовых рецепторов брекспипразол — возможности терапии пациентов с шизофренией. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2020;30(3):49–54. Shmukler AB. Parcialnyj agonist dofaminovyh receptorov brekspiprazol — vozmozhnosti terapii pacientov s shizofreniej. *Social and Clinical Psychiatry*. 2020;30(3):49–54. (In Russ.).
 8. Antoun Reyad A, Girgis E, Mishriky R. Efficacy and safety of brexpiprazole in acute management of psychiatric disorders. *Int Clin Psychopharmacol*. 2020;35(3):119–128. doi: [10.1097/YIC.0000000000000308](https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000308)
 9. Marder SR, Eriksson H, Zhao Y, Hobart M. Post hoc analysis of a randomised, placebo-controlled, active-reference 6-week study of brexpiprazole in acute schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr*. 2020;32(3):153–158. doi: [10.1017/neu.2020.8](https://doi.org/10.1017/neu.2020.8)
 10. Correll CU, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD, Nyilas M, Carson WH, Sanchez R, Eriksson H. Efficacy and Safety of Brexpiprazole for the Treatment of Acute Schizophrenia: A 6-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2015;172(9):870–880. doi: [10.1176/appi.ajp.2015.14101275](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14101275) Epub 2015 Apr 16. PMID: 25882325.
 11. Citrome L, Ota A, Nagamizu K, Perry P, Weiller E, Baker RA. The effect of brexpiprazole (OPC-34712) and aripiprazole in adult patients with acute schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2016;31(4):192–201. doi: [10.1097/YIC.0000000000000123](https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000123)
 12. Ward K, Citrome L. Brexpiprazole for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: an evidence-based review and place in therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:247–257. doi: [10.2147/NDT.S169369](https://doi.org/10.2147/NDT.S169369)
 13. Ishigooka J, Iwashita S, Tadori Y. Long-term safety and effectiveness of brexpiprazole in Japanese patients with schizophrenia: A 52-week, open-label study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;72(6):445–453. doi: [10.1111/pcn.12654](https://doi.org/10.1111/pcn.12654)
 14. Correll CU, He Y, Therrien F, MacKenzie E, Meehan SR, Weiss C, Hefting N, Hobart M. Effects of Brexpiprazole on Functioning in Patients With Schizophrenia: Post Hoc Analysis of Short- and Long-Term Studies. *J Clin Psychiatry*. 2022;83(2):20m13793. doi: [10.4088/JCP.20m13793](https://doi.org/10.4088/JCP.20m13793) PMID: 35235720.
 15. Fleischhacker WW, Hobart M, Ouyang J, Forbes A, Pfister S, McQuade RD, Carson WH, Sanchez R, Nyilas M, Weiller E. Efficacy and Safety of Brexpiprazole (OPC-34712) as Maintenance Treatment in Adults with Schizophrenia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(1):11–21. doi: [10.1093/ijnp/pyw076](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw076) PMID: 27566723; PMCID: PMC5412583.
 16. Malla A, Ota A, Nagamizu K, Perry P, Weiller E, Baker RA. The effect of brexpiprazole in adult outpatients with early-episode schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2016;31(6):307–314. doi: [10.1097/YIC.0000000000000140](https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000140)
 17. Meade N, Shi L, Meehan SR, Weiss C, Ismail Z. Efficacy and safety of brexpiprazole in patients with schizophrenia presenting with severe symptoms: Post-hoc analysis of short- and long-term studies. *J Psychopharmacol*. 2020;34(8):829–838. doi: [10.1177/0269881120936485](https://doi.org/10.1177/0269881120936485)
 18. Orsolini L, Bellagamba S, Salvi V, Volpe U. A case report of clozapine-treatment-resistant schizophrenia successfully managed with brexpiprazole combination therapy. *Asian J Psychiatry*. 2022;72:103–121. doi: [10.1016/j.ajp.2022.103121](https://doi.org/10.1016/j.ajp.2022.103121)
 19. Marder SR, Meehan SR, Weiss C, Chen D, Hobart M, Hefting N. Effects of Brexpiprazole Across Symptom Domains in Patients With Schizophrenia: Post Hoc Analysis of Short- and Long-Term Studies. *Schizophr Bull Open*. 2021;2(1). doi: [10.1093/schizbullopen/sgab014](https://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgab014)
 20. Torrisi SA, Laudani S, Contarini G, De Luca A, Gera-ci F, Managò F, Papaleo F, Salomone S, Drago F, Leggio GM. Dopamine, Cognitive Impairments and Second-Generation Antipsychotics: From Mechanistic Advances to More Personalized Treatments. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(11):365. doi: [10.3390/ph13110365](https://doi.org/10.3390/ph13110365) PMID: 33167370; PMCID: PMC7694365.
 21. van Erp TG, Baker RA, Cox K, Okame T, Kojima Y, Eramo A, Potkin SG. Effect of brexpiprazole on control of impulsivity in schizophrenia: A randomized functional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry*

- Res Neuroimaging*. 2020;301:111085. doi: [10.1016/j.pscychresns.2020.111085](https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2020.111085) Epub 2020 May 5. PMID: 32450497.
22. Kishimoto T, Hagi K, Kurokawa S, Kane JM, Correll CU. Efficacy and safety/tolerability of antipsychotics in the treatment of adult patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. Published online May 5, 2022:1–19. doi: [10.1017/S0033291722000745](https://doi.org/10.1017/S0033291722000745)
 23. Nuñez NA, Joseph B, Pahwa M, Kumar R, Resendez MG, Prokop LJ, Veldic M, Seshadri A, Biernacka JM, Frye MA, Wang Z, Singh B. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022;302:385–400. doi: [10.1016/j.jad.2021.12.134](https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.134) Epub 2022 Jan 2. PMID: 34986373; PMCID: PMC9328668.
 24. Mishra A, Sarangi SC, Maiti R, Sood M, Reeta K. Efficacy and Safety of Adjunctive Serotonin-Dopamine Activity Modulators in Major Depression: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Pharmacol*. 2022;62(6):721–732. doi: [10.1002/jcph.2022](https://doi.org/10.1002/jcph.2022)
 25. Vázquez GH, Bahji A, Undurraga J, Tondo L, Baldessarini RJ. Efficacy and Tolerability of Combination Treatments for Major Depression: Antidepressants plus Second-Generation Antipsychotics vs. Esketamine vs. Lithium. *J Psychopharmacol*. 2021;35(8):890–900. doi: [10.1177/02698811211013579](https://doi.org/10.1177/02698811211013579)
 26. Brown ES, Khaleghi N, Van Enkevort E, Ivleva E, Nakamura A, Holmes T, Mason BL, Escalante C. A pilot study of brexpiprazole for bipolar depression. *J Affect Disord*. 2019;249:315–318. doi: [10.1016/j.jad.2019.02.056](https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.02.056) Epub 2019 Feb 19. PMID: 30802696.
 27. Weiss C, Meehan SR, Brown TM, Gupta C, Mørup MF, Thase ME, McIntyre RS, Ismail Z. Effects of adjunctive brexpiprazole on calmness and life engagement in major depressive disorder: post hoc analysis of patient-reported outcomes from clinical trial exit interviews. *J Patient Rep Outcomes*. 2021;5(1):128. doi: [10.1186/s41687-021-00380-4](https://doi.org/10.1186/s41687-021-00380-4) PMID: 34894307; PMCID: PMC8665966.
 28. Nelson JC, Weiller E, Zhang P, Weiss C, Hobart M. Efficacy of adjunctive brexpiprazole on the core symptoms of major depressive disorder: A post hoc analysis of two pooled clinical studies. *J Affect Disord*. 2018;227:103–108. doi: [10.1016/j.jad.2017.09.054](https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.054)
 29. Thase ME, Weiller E, Zhang P, Weiss C, McIntyre RS. Adjunctive brexpiprazole in patients with major depressive disorder and anxiety symptoms: post hoc analyses of three placebo-controlled studies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;15:37–45. doi: [10.2147/NDT.S185815](https://doi.org/10.2147/NDT.S185815)
 30. Fava M, Weiller E, Zhang P, Weiss C. Efficacy of Brexpiprazole as Adjunctive Treatment in Major Depressive Disorder With Irritability. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(2):276–278. doi: [10.1097/JCP.0000000000000678](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000678)
 31. Krystal AD, Mittoux A, Meisels P, Baker RA. Effects of Adjunctive Brexpiprazole on Sleep Disturbances in Patients With Major Depressive Disorder. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2016;18(5). doi: [10.4088/PCC.15m01914](https://doi.org/10.4088/PCC.15m01914)
 32. Lepola U, Hefting N, Zhang D, Hobart M. Adjunctive brexpiprazole for elderly patients with major depressive disorder: An open-label, long-term safety and tolerability study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(10):1403–1410. doi: [10.1002/gps.4952](https://doi.org/10.1002/gps.4952)
 33. Hobart M, Skuban A, Zhang P, Augustine C, Brewer C, Hefting N, Sanchez R, McQuade RD. A Randomized, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Fixed-Dose Brexpiprazole 2 mg/d as Adjunctive Treatment of Adults With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(4):17m12058. doi: [10.4088/JCP.17m12058](https://doi.org/10.4088/JCP.17m12058) PMID: 29873953.
 34. Fornaro M, Fusco A, Anastasia A, Cattaneo CI, De Berardis D. Brexpiprazole for treatment-resistant major depressive disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(16):1925–1933. doi: [10.1080/14656566.2019.1654457](https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1654457)
 35. Howland RH. Brexpiprazole: Another Multipurpose Antipsychotic Drug? *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2015;53(4):23–25. doi: [10.3928/02793695-20150323-01](https://doi.org/10.3928/02793695-20150323-01)
 36. Stummer L, Markovic M, Maroney M. Brexpiprazole in the treatment of schizophrenia and agitation in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis Manag*. 2020;10(4):205–217. doi: [10.2217/nmt-2020-0013](https://doi.org/10.2217/nmt-2020-0013)
 37. Caraci F, Santagati M, Caruso G, Cannavò D, Leggio GM, Salomone S, Drago F. New antipsychotic drugs for the treatment of agitation and psychosis in Alzheimer's disease: focus on brexpiprazole and pimavanserin. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-686. doi: [10.12688/f1000research.22662.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.22662.1) PMID: 32695312; PMCID: PMC7344175.
 38. Hamuro A, Wakaura Y. Brexpiprazole improves behavioral and psychological symptoms of dementia in patients with dementia in the oldest old. *Aust N Z J Psychiatry*. 2020;54(12):1226–1227. doi: [10.1177/0004867420937789](https://doi.org/10.1177/0004867420937789)
 39. Sanagawa A, Shiraishi N, Sekiguchi F, Akechi T, Kimura K. Successful Use of Brexpiprazole for Parkinson's Disease Psychosis Without Adverse Effects. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(6):685–687. doi: [10.1097/JCP.0000000000001127](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001127)
 40. Vieta E, Sachs G, Chang D, Hellsten J, Brewer C, Peters-Strickland T, Hefting N. Two randomized, double-blind, placebo-controlled trials and one open-label, long-term trial of brexpiprazole for the acute treatment of bipolar mania. *J Psychopharmacol*. 2021;35(8):971–982. doi: [10.1177/0269881120985102](https://doi.org/10.1177/0269881120985102) Epub 2021 Mar 10. PMID: 33691517; PMCID: PMC8366183.
 41. Manu P. Repurposing Drugs for Post-COVID-19 Fatigue Syndrome: Methylphenidate, Duloxetine, and

- Brexipiprazole. *Am J Ther.* 2022;29(2):229–230. doi: [10.1097/MJT.0000000000001471](https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001471)
42. Grant JE, Valle S, Chesivoir E, Ehsan D, Chamberlain SR. A double-blind placebo-controlled study of brexpiprazole for the treatment of borderline personality disorder. *Br J Psychiatry.* 2022;220(2):58–63. doi: [10.1192/bjp.2021.159](https://doi.org/10.1192/bjp.2021.159)
 43. Kung FH, Lin HY, Tai YM, Chang HA, Chiao HY, Huang YC, Tzeng NS. Brexpiprazole in the Treatment of Cannabis Withdrawal Psychotic Disorder. *Am J Ther.* 2022;29(4):492–493. doi: [10.1097/MJT.0000000000001425](https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001425) PMID: 34264885.
 44. Mimura Y, Funayama M, Oi H, Takata T, Takeuchi H, Mimura M. Effectiveness of brexpiprazole in the treatment in a patient with Huntington's disease. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2020;74(4):278–279. doi: [10.1111/pcn.12982](https://doi.org/10.1111/pcn.12982)
 45. O'Connor M. Adjunctive therapy with brexpiprazole improves treatment resistant complex post traumatic stress disorder in domestic family violence victims. *Australas Psychiatry.* 2020;28(3):264–266. doi: [10.1177/1039856219889303](https://doi.org/10.1177/1039856219889303)
 46. Perkins DO. Predictors of Noncompliance in Patients With Schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(12):1121–1128. doi: [10.4088/JCP.v63n1206](https://doi.org/10.4088/JCP.v63n1206)
 47. Chow CL, Kadouh NK, Bostwick JR, VandenBerg AM. Akathisia and Newer Second-Generation Antipsychotic Drugs: A Review of Current Evidence. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2020;40(6):565–574. doi: [10.1002/phar.2404](https://doi.org/10.1002/phar.2404)
 48. Demyttenaere K, Detraux J, Racagni G, Vansteelandt K. Medication-Induced Akathisia with Newly Approved Antipsychotics in Patients with a Severe Mental Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs.* 2019;33(6):549–566. doi: [10.1007/s40263-019-00625-3](https://doi.org/10.1007/s40263-019-00625-3)
 49. Okayasu H, Shinozaki T, Takano Y, Sugawara N, Fujii K, Yasui-Furukori N, Ozeki Y, Shimoda K. Effects of Antipsychotics on Arrhythmogenic Parameters in Schizophrenia Patients: Beyond Corrected QT Interval. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;17:239–249. doi: [10.2147/NDT.S287042](https://doi.org/10.2147/NDT.S287042) PMID: 33542628; PMCID: PMC7851579.
 50. Greger J, Aladeen T, Lewandowski E, Wojcik R, Westphal E, Rainka M, Capote H. Comparison of the Metabolic Characteristics of Newer Second Generation Antipsychotics: Brexpiprazole, Lurasidone, Asenapine, Cariprazine, and Iloperidone With Olanzapine as a Comparator. *J Clin Psychopharmacol.* 2021;41(1):5–12. doi: [10.1097/JCP.0000000000001318](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001318) PMID: 33177350.
 51. Kearns B, Cooper K, Cantrell A, Thomas C. Schizophrenia Treatment with Second-Generation Antipsychotics: A Multi-Country Comparison of the Costs of Cardiovascular and Metabolic Adverse Events and Weight Gain. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;17:125–137. doi: [10.2147/NDT.S282856](https://doi.org/10.2147/NDT.S282856)
 52. Ivkovic J, Lindsten A, George V, Eriksson H, Hobart M. Effect of Brexpiprazole on Prolactin. *J Clin Psychopharmacol.* 2019;39(1):13–19. doi: [10.1097/JCP.0000000000000979](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000979)
 53. Clayton AH, Ivkovic J, Chen D, George V, Hobart M. Effect of Brexpiprazole on Prolactin and Sexual Functioning. *J Clin Psychopharmacol.* 2020;40(6):560–567. doi: [10.1097/JCP.0000000000001297](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001297)
 54. Nakamura M, Nagamine T. Brexpiprazole as a New Serotonin-Dopamine Receptor Modulator: Considering the Clinical Relevance for Metabolic Parameters and Prolactin Levels. *Innov Clin Neurosci.* 2019;16(9–10):30–32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32082947>
 55. Hobart M, Zhang P, Skuban A, Brewer C, Hefting N, Sanchez R, McQuade RD. A Long-Term, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Brexpiprazole as Adjunctive Therapy in Adults With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2019;39(3):203–209. doi: [10.1097/JCP.0000000000001034](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001034) PMID: 30946704; PMCID: PMC6494030.
 56. Hobart M, Skuban A, Zhang P, Josiassen MK, Hefting N, Augustine C, Brewer C, Sanchez R, McQuade RD. Efficacy and safety of flexibly dosed brexpiprazole for the adjunctive treatment of major depressive disorder: a randomized, active-referenced, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(4):633–642. doi: [10.1080/03007995.2018.1430220](https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1430220) Epub 2018 Jan 25. PMID: 29343128.
 57. Nelson J, Zhang P, Skuban A, Hobart M., Weiss C. Overview of Short-Term and Long-Term Safety of Brexpiprazole in Patients with Major Depressive Disorder and Inadequate Response to Antidepressant Treatment. *Curr Psychiatry Rev.* 2016;12(3):278–290. doi: [10.2174/1573400512666160816095900](https://doi.org/10.2174/1573400512666160816095900)
 58. Kane JM, Skuban A, Hobart M, Ouyang J, Weiller E, Weiss C, Correll CU. Overview of short- and long-term tolerability and safety of brexpiprazole in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2016;174(1–3):93–98. doi: [10.1016/j.schres.2016.04.013](https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.013) Epub 2016 May 14. PMID: 27188270.
 59. Forbes A, Hobart M, Ouyang J, Shi L, Pfister S, Hakala M. A Long-Term, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Brexpiprazole as Maintenance Treatment in Adults with Schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2018;21(5):433–441. doi: [10.1093/ijnp/pyy002](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy002)

Сведения об авторах

Игорь Валентинович Олейчик, доктор медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

i.oleichik@mail.ru

Татьяна Игоревна Шишковская, младший научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9154-4104>

tszyszkowska@gmail.com

Петр Александрович Баранов, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4423-4007>

pab1960@mail.ru

Ирина Юрьевна Никифорова, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3486-7126>

inikiforova.art@gmail.com

Information about the authors

Igor V. Oleichik, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

i.oleichik@mail.ru

Tatiana I. Shishkovskaya, Junior Researcher, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9154-4104>

tszyszkowska@gmail.com

Pyotr A. Baranov, Cand. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4423-4007>

pab1960@mail.ru

Irina Yu. Nikiforova, Cand. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3486-7126>

inikiforova.art@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests.

Дата поступления 12.08.2022
Received 12.08.2022

Дата рецензии 31.08.2022
Revised 31.08.2022

Дата принятия 01.09.2022
Accepted for publication 01.09.2022