

© Олейчик И.В. и др., 2023

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616-08-031.81

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-3-6-19>

Применение атипичного антипсихотика третьего поколения арипипразола (Зилаксера®) в лечении депрессивных состояний, развившихся в рамках шизофрении: исследование эффективности и безопасности

Игорь Валентинович Олейчик, Петр Александрович Баранов, Татьяна Игоревна Шишковская
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

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

Резюме

Обоснование: арипипразол в ряду других атипичных антипсихотиков рекомендован как препарат для поддерживающей терапии при шизофрении в случаях, когда у пациента выявляются депрессивные симптомы. При этом депрессии при шизофрении не указываются в качестве отдельного показания к назначению арипипразола. Антидепрессивные свойства препарата учтены лишь в рекомендациях по лечению биполярных депрессий и аугментации терапии депрессий при рекуррентном депрессивном расстройстве. Отсутствуют работы, характеризующие эффективность и спектр антидепрессивного действия арипипразола при депрессиях, развивающихся в рамках шизофрении. **Цель исследования:** изучить терапевтическую эффективность и безопасность арипипразола при аугментации терапии депрессивных состояний средней и тяжелой степени, развившихся в рамках шизофрении. **Пациенты и методы:** у 72 больных в возрасте от 18 до 47 лет (все женщины) с депрессивными состояниями тяжестью не менее 17 баллов по шкале Гамильтона в рамках ремиссий приступообразной шизофрении, постшизофренической депрессии и шизотипического расстройства (F20.01 + F32.1–2; F 20.04; F21.3–4 + F32.1–2) изучена эффективность и безопасность аугментации антидепрессивной терапии арипипразолом (Зилаксера®) в дозе 5–20 мг/сут в течение 6 нед. Для психометрической оценки депрессии использовались шкала Гамильтона (HDRS-21), шкала общего клинического впечатления (CGI) и шкала оценки побочного действия UKU (UKU Side-Effect Rating Scale). **Результаты:** эффективность аугментации антидепрессивной терапии препаратом Зилаксера® была выявлена у большинства пациентов: доля респондеров по шкале HDRS-21 (снижение тяжести депрессивных расстройств на 50% и более) составила 67,2%, а по шкале CGI — 71,4%. При этом установлено, что группа респондеров имела определенное сходство в плане психопатологической структуры депрессивных состояний. **Заключение:** установлено, что у пациентов, страдающих шизофренией, Зилаксера® обладает отчетливой эффективностью при аугментации ею антидепрессивной терапии и характеризуется благоприятным профилем переносимости. Максимальная эффективность препарата в рамках подобного применения наблюдается при депрессивных состояниях с преобладанием негативной аффективности.

Ключевые слова: арипипразол (Зилаксера®), атипичный антипсихотик, шизофрения, депрессия, аугментация

Для цитирования: Олейчик И.В., Баранов П.А., Шишковская Т.И. Применение атипичного антипсихотика третьего поколения арипипразола (Зилаксера®) в лечении депрессивных состояний, развившихся в рамках шизофрении: исследование эффективности и безопасности. *Психиатрия*. 2023;21(3):6–19. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-3-6-19>

RESEARCH

UDC 616-08-031.81

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-3-6-19>

Use of the Third-Generation Atypical Antipsychotic Aripiprazole (Zylaxera®) for Treatment of Depressive States in Schizophrenia: Efficacy and Safety Study

Igor V. Oleichik, Pyotr A. Baranov, Tatiana I. Shishkovskaia
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

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

Summary

Background: Aripiprazole, among other atypical antipsychotics, is recommended as a drug for maintenance therapy in schizophrenia in cases in which the patient is identified as having depressive symptoms. At the same time, depression in schizophrenia is not listed as a separate indication for Aripiprazole, its antidepressant properties are considered only in the recommendations for the treatment of bipolar depression and augmentation of antidepressant therapy in recurrent depressive

disorder. There are no works characterizing the efficacy of the drug in depression in patients with schizophrenia, as well as evaluating the spectrum of its antidepressant action in such conditions. **Objective of the study:** to examine the therapeutic efficacy and safety of Aripiprazole (Zylaxera®) in the augmentation therapy of moderate to severe depressive states in patients with schizophrenia. **Patients and methods:** the efficacy and safety of Aripiprazole (Zylaxera®) augmentation therapy with 5–20 mg daily dose for 6 weeks was studied in 72 patients aged 18 to 47 years (all women) with depressive states of at least 17 Hamilton Scale scores in remitted schizophrenia, postschizophrenic depression and schizotypal disorder (F20.01 + F32.1–2; F20.04; F21.3–4 + F32.1–2). The HDRS-21, CGI, and UKU scales were used for psychometric assessment. **Results:** the effectiveness of augmentation of antidepressant therapy with Zylaxera® was revealed in the majority of patients: the rate of responders as evaluated by the HDRS-21 scale (reduction of severity of depressive disorders by 50% or more) was 67.2% and 71.4% for the CGI scale. At the same time, it was established that the group of responders had a certain similarity in terms of psychopathological structure of depressive states. **Conclusion:** it has been established, that in patients suffering from schizophrenia Zylaxera® has a distinct efficacy in augmentation of antidepressant therapy and has a favorable tolerability profile. The maximum efficacy of the drug within the framework of such use is observed in depressive states with predominance of negative affectivity.

Keywords: Aripiprazole (Zylaxera®), atypical antipsychotic, schizophrenia, depression, augmentation

For citation: Oleichik I.V., Baranov P.A., Shishkovskaya T.I. Use of the Third-Generation Atypical Antipsychotic Aripiprazole (Zylaxera®) for Treatment of Depressive States in Schizophrenia: Efficacy and Safety Study. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(3):6–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-3-6-19>

ВВЕДЕНИЕ

Задачи лечения шизофрении в настоящее время не ограничиваются купированием психотической симптоматики и профилактикой ее рецидивов. Современная психофармакотерапия нацелена на повышение качества жизни пациентов во всех ее аспектах, что достигается как восстановлением полноценных когнитивных функций, так и сохранением физического здоровья пациента. Подобные задачи предъявляют жесткие требования к антипсихотическому препарату: быстрое купирование острых психотических симптомов, сохранение эффективности при длительном лечении, эффективность в отношении всех симптомов шизофрении (позитивных, негативных, когнитивных и симптомов дезорганизации), благоприятный профиль переносимости, а также воздействие на аффективные синдромы, учитывая тот факт, что депрессивные расстройства часто встречаются при шизофрении и их редукция существенно улучшает качество жизни больных и снижает риск суицида. Кроме того, препарат не должен ухудшать когнитивные функции и оказывать негативное влияние на способность к обучению и запоминанию, внимание, абстрактное мышление и исполнительские функции. Наличие подобного лекарственного средства давало бы возможность существенного повышения у пациентов приверженности терапии и, как следствие, усиления ее эффективности.

Существенным успехом на пути поиска подобных препаратов было появление второго поколения антипсихотических средств, которые, в отличие от высокоэффективных в отношении позитивных симптомов, но имеющих крайне неблагоприятный профиль переносимости (экстрапирамидная симптоматика, в том числе поздняя дискинезия, гиперпролактинемия, когнитивные нарушения, депрессогенность) нейролептиков первого поколения, проявлявших антагонизм к D2-рецепторам, оказались эффективны в отношении негативных и когнитивных симптомов. Помимо этого, они значительно реже вызывали неврологические и соматические нежелательные эффекты и обнаруживали

антагонизм как к D2, так и к 5-HT_{2A} синаптическим рецепторам. Тем не менее переносимость и этих препаратов нельзя было назвать удовлетворительной, учитывая их нейроэндокринные побочные эффекты, особенно метаболический синдром (прибавка веса, диабет, дислипидемия).

Дальнейший прогресс, достигнутый в антипсихотической терапии, связан с разработкой атипичных антипсихотиков третьего поколения. Вместо полного антагонизма к D2-рецепторам данные препараты проявляют частичный D2-агонизм, снижая аномально повышенную или усиливая аномально сниженную дофаминовую активность, т.е. обеспечивая модулирующую функцию. Благодаря особенностям их рецепторного профиля антипсихотические препараты нового поколения могут использоваться не только для лечения шизофрении, но и по многим другим показаниям. В частности, интерес представляет возможность применения атипичных антипсихотиков как средств для аугментации антидепрессивной терапии. В данной статье будет рассмотрен один из препаратов третьего поколения — речь идет об арипипразоле, парциальном агонисте дофаминовых и серотониновых рецепторов, без которого в настоящее время невозможно представить лечение расстройств шизофренического спектра. Арипипразол одобрен FDA (Food and Drug Administration) для применения при аффективных расстройствах в качестве купирующей и поддерживающей терапии при биполярном расстройстве, а также для адъювантной терапии при монополярной депрессии [1]. За последние годы собрано достаточно большое количество данных о применении арипипразола при различных видах депрессий, а также об особенностях его клинических эффектов и переносимости. Клинические особенности действия арипипразола обусловлены своеобразием рецепторного профиля препарата. Будучи частичным агонистом, арипипразол проявляет D2-антагонизм в присутствии высокого уровня эндогенного дофамина, а при его минимальном уровне, наоборот, становится D2-агонистом. Арипипразол также проявляет частичный агонизм к 5-HT_{1A}-рецепторам и антагонизм

к 5-HT_{2A}-рецепторам. Было установлено, что частичный агонизм в отношении 5-HT_{1A}-рецепторов может способствовать устранению тревоги, депрессии, негативных симптомов и снижению частоты экстрапиримидных симптомов (ЭПС). Фармакологический профиль рецепторных эффектов арипипразола обеспечивается влиянием на следующие рецепторы [2]:

- *дофаминовые D₂ и D₃* — частичный агонизм, высокое сродство: низкий потенциал ЭПС, гиперпролактинемии; некоторая способность вызывать акатизию;
- *серотониновые 5-HT* — частичный агонизм, высокое сродство: может улучшать настроение;
- *серотониновые 5-HT_{2A}* — антагонизм, высокое сродство: низкая вероятность ЭПС;
- *гистаминовые H₁* — антагонизм, умеренное сродство: относительно низкий седативный потенциал; низкий потенциал увеличивать вес;
- *мускариновые α₁* — антагонизм, незначительное сродство: низкая вероятность когнитивных нарушений, может вызывать ортостатическую гипотензию, но частота этого побочного эффекта невелика.

Применение арипипразола при различных нозологических формах

Наиболее подробно описано применение арипипразола при монополярной депрессии. Полученные данные обобщены в одном из последних метаанализов: 33% пациентов, которые ранее получали терапию антидепрессантами без достаточного эффекта, продемонстрировали выход в ремиссию при добавлении к схеме арипипразола в дозе 2–5 мг/сут, причем с увеличением продолжительности лечения доля пациентов, достигших ремиссии, также возрастала [3]. В другом крупном исследовании при дополнительном назначении арипипразола доля пациентов, достигших ремиссии, увеличилась на 46% [4]. В этих случаях обнаруживалось также быстрое снижение выраженности симптомов депрессии по всем 10 пунктам шкалы Монгомери–Асберга (MADRS) [5], независимо от исходной тяжести депрессии [6] и предшествующей психофармакотерапии [7]. Кроме того, следует отметить, что добавление к терапии арипипразола оказалось эффективным у пациентов с минимальным или полным отсутствием ответа на предшествующую антидепрессивную терапию [8, 9], а также в случаях ухудшения состояния на монотерапии антидепрессантами [10]. В ряде рандомизированных проспективных исследований показано, что тактика аугментации арипипразолом оказалась более эффективной, чем смена антидепрессанта [11] или комбинация с другим антидепрессантом [12]. Помимо этого, делались попытки применять арипипразол в комбинации с антидепрессантами практически с самого начала терапии: этот подход продемонстрировал свою эффективность в случае комбинации с сертралином [13].

Что касается биполярной депрессии, то по результатам метаанализа арипипразол продемонстрировал

сравнимую с кветиапином эффективность при монотерапии, а в сочетании с литием был эффективнее, чем кветиапин [14]. Арипипразол также может применяться в качестве поддерживающей терапии при биполярном расстройстве, после того как депрессия купирована [15]. Несмотря на то что в последних рекомендациях применение антидепрессантов при биполярной депрессии не рекомендуется как неэффективное и ухудшающее прогноз в долгосрочной перспективе [16], есть данные по успешному применению циталопрама в комбинации со стабилизатором настроения и арипипразолом [17].

Кроме того, установлено, что у пациентов с депрессией в рамках биполярного расстройства II типа арипипразол в виде монотерапии высокоэффективен и хорошо переносится в низких дозах (менее 5 мг) [18]. Согласно данным одного исследования, арипипразол в дозе 20–30 мг/сут продемонстрировал свою эффективность при психотической депрессии [19].

Арипипразол может применяться для лечения депрессий при шизофрении, в частности постпсихотической депрессии. Лечение депрессий при шизофрении представляет собой сложную задачу, учитывая выраженное своеобразие их психопатологической структуры. Данные состояния характеризуются преобладанием тревожного или апатоадинамического аффекта, психической анестезии при редкости классических меланхолических форм, диссоциированностью депрессивной триады (неравномерная выраженность двигательного и идеаторного торможения, степени снижения настроения), высоким суицидальным риском, а также стертой или отсутствием суточных колебаний настроения. Подобные депрессии отличает выраженный полиморфизм и изменчивость симптоматики, частое сочетание аффективных нарушений с редуцированными психотическими, неврозоподобными и психопатоподобными расстройствами, дисфорическими эпизодами, негативной процессуальной симптоматикой. Депрессивные расстройства при шизофрении имеют склонность к волнообразному течению с частым развитием смешанных аффективных состояний и нередко терапевтически резистентны с тенденцией к затяжному, подчас многолетнему течению с «застыванием» клинической картины. У таких пациентов обнаруживаются повышенная чувствительность к побочным действиям традиционных нейролептиков, а также более высокая чувствительность к терапии атипичными антипсихотиками по сравнению с терапией антидепрессантами. Кроме этого, терапию существенно затрудняют недостаточная критика больных шизофренией к своему состоянию, бредовое толкование депрессивных симптомов, а также фиксация на факте наличия психического заболевания в качестве психотравмирующего фактора [20, 21].

Многие антипсихотические препараты с выраженным дофаминоблокирующим действием обладают депрессогенным эффектом [22]. В то же время за счет парциального агонизма по отношению к дофаминовым

и серотониновым рецепторам арипипразол не только не оказывает депрессогенного действия, но и обладает собственно антидепрессивными свойствами [23]. В связи с этим арипипразол, наряду с другими атипичными антипсихотиками, рекомендован как препарат для поддерживающей терапии при шизофрении в случаях, когда у пациента выявляются депрессивные симптомы [24, 25]. Кроме того, показана эффективность арипипразола в дозах 2,5–10 мг/сут в плане коррекции когнитивных нарушений (вербальная память, исполнительские функции, зрительно-моторные реакции) при расстройствах шизофренического спектра [26].

В терапии шизофрении допускается сочетанное применение арипипразола и антидепрессантов, причем доза арипипразола должна быть снижена до 10 мг/сут в случае совместного назначения с флуоксетином или пароксетином. Вместе с тем не требуется коррекции дозировки арипипразола при его применении в комбинации с препаратами лития или вальпроата, а также с бензодиазепинами. При сочетании с карбамазепином дозировку рекомендуется повысить до 30 мг/сут [27].

Еще одно важное свойство арипипразола — хорошая переносимость и клиническая эффективность при депрессиях, которые можно квалифицировать как терапевтически резистентные [28]. В метаанализе 8 рандомизированных клинических исследований (РКИ) получены данные о том, что арипипразол в качестве аугментирующего средства значительно увеличил долю респондеров при небольшом проценте прерывания исследования по причине побочных эффектов [29]. Арипипразол оказался более эффективен у пациентов с биполярной депрессией, чем с монополярной, в отсутствие коморбидных тревожных расстройств [30].

В еще одном исследовании субъективно воспринимаемые эффекты арипипразола оценивались по шкале Келлнера (Kellner Symptom Questionnaire), которая включает подшкалы «тревожность», «депрессия», «соматизация» и «раздражительность» [31]. Установлено, что для купирования депрессивной симптоматики оказалось достаточно малых доз препарата, в то время как для терапии тревоги и дисфории данные дозы были неэффективны [32].

В недавнем исследовании, проведенном в Словении на большом клиническом материале (321 пациент с шизофренией и биполярным расстройством в возрасте $41,8 \pm 13,3$ года), 85% включенных в исследование были оценены как пациенты с выраженным, тяжелым и очень тяжелым расстройством по шкале общего клинического впечатления (CGI-Severity). По результатам применения арипипразола (Зилаксера®) в дозе от 10 мг/сут до 30 мг/сут выявлен высокий уровень эффективности и переносимости препарата. По субшкале улучшения (CGI-Improvement) через 8 нед. от начала терапии психическое состояние одной трети больных удовлетворяло критерию «значительное улучшение», а улучшение различной степени выраженности зафиксировано в целом у 80,7% больных. Пациенты очень хорошо переносили терапию — у 78% больных не наблюдалось

побочных эффектов, 69,2% пациентов высказали удовлетворенность или высокую удовлетворенность результатами терапии арипипразолом (Зилаксера®) [33].

В связи с благоприятным профилем переносимости арипипразол также активно применяется в лечении депрессий позднего возраста. В исследованиях, оценивающих клинические особенности депрессивных состояний у пациентов, получавших арипипразол с хорошим эффектом, выявлена группа респондеров пожилого возраста с нарушениями сна, ангедонией, апатией и отсутствием витальной тоски. В других исследованиях эффективность антидепрессивной терапии с применением арипипразола коррелировала с хорошим состоянием физического здоровья, высокими показателями когнитивного тестирования, а также с наличием суицидальных тенденций. Предиктором плохого ответа на терапию было наличие болевых синдромов и выраженной социально-трудовой дезадаптации. В исследованиях, где оценивались клинические особенности пациентов с хорошим ответом на лечение арипипразолом, препарат был особенно эффективен у пожилых пациентов с нарушениями сна, жалобами на отсутствие интересов, но без переживания витальной тоски [34]. В других работах со схожим дизайном предикторами полноценного ответа на терапию также были хорошее состояние физического здоровья, более высокие результаты при когнитивном тестировании, наличие суицидальных мыслей и ажитация, а предикторами плохого ответа — наличие болевых синдромов и жалобы на снижение продуктивности в работе [35, 36]. Арипипразол в этих исследованиях назначался в начальной дозе 2 мг/сут с дальнейшим титрованием по переносимости до максимальной дозы 15 мг/сут.

Недостаточно исследован вопрос о применении арипипразола для лечения депрессии в детском и подростковом возрасте; в современной литературе описан лишь один клинический случай успешной монотерапии арипипразолом при первом эпизоде депрессии [37]. Также представлены данные об эффективности аугментации арипипразолом СИОЗС для лечения юношеских депрессий с преобладанием обсессивно-компульсивных расстройств [38].

Кроме того, арипипразол показал хорошие результаты в небольшом открытом исследовании по аугментации антидепрессивной терапии при послеродовой депрессии [39]. Данные по применению арипипразола при беременности ограничены, однако по результатам недавнего крупного метаанализа авторы приходят к выводу, что, по имеющимся сведениям, риски для матери и плода в случае терапии арипипразолом во время беременности можно считать низкими [40].

Особенности клинической эффективности

Помимо знания о применении препарата при различных нозологических формах, клиницисту важны сведения о воздействии арипипразола на определенные клинические симптомы. Такие факты чаще изложены в небольших исследованиях и описаниях клинических случаев, но вместе с тем в нескольких крупных

рандомизированных и контролируемых исследованиях были изучены клинические симптомы/симптомокомплексы, при которых арипипразол особенно эффективен.

Так, в частности, проводилось РКИ, где сравнивали динамику выраженности *симптомов соматизации* по шкале SCL-90-R у пациентов с депрессией, получающих в дополнение к антидепрессанту арипипразол, в сравнении с группой контроля, получавшей плацебо. В исследуемой группе выраженность соматических симптомов значительно снизилась, клиническое улучшение при этом коррелировало с уменьшением выраженности альфа-ритма в лобных долях и в целом на ЭЭГ [41]. В еще одном РКИ показано, что у пациентов, получавших арипипразол в комплексной терапии монополярной депрессии, снижался *суицидальный риск* [42].

Большой интерес представляют данные о динамике выраженности симптомов такого компонента депрессивного синдрома, как *апатия*. Этот вопрос изучался в РКИ на примере пациентов, получавших первоначально монотерапию эсциталопрамом, а затем к ней присоединяли арипипразол либо плацебо. Для пациентов с высокими баллами апатии по соответствующему пункту MADRS монотерапия эсциталопрамом была малоэффективна, и только при аугментации арипипразолом достигался отчетливый клинический эффект [43].

При депрессии часто встречаются *обсессивно-компульсивные симптомы*, и данные отдельных исследований позволяют предположить, что арипипразол может быть эффективен в качестве монотерапии при коморбидности этих состояний [44]. В ретроспективном исследовании, посвященном изучению пациентов, страдающих *депрессией с чертами смешанного аффекта*, арипипразол также продемонстрировал эффективность в качестве средства аугментации [45].

Показано, что у пациентов с депрессией, которые в дополнение к терапии антидепрессантами получали арипипразол, уменьшалась выраженность проявлений *синдрома зависимости*. В частности, у них ослабевала тяга к курению, предположительно, за счет парциального агонизма по отношению к дофаминовым рецепторам и изменения активности в передней поясной коре [46]. С этим же механизмом связывают эффективность арипипразола в отношении симптоматического алкоголизма у пациентов с монополярной депрессией [47]. По результатам еще одного исследования арипипразол снижает выраженность *симптомов сексуальной дисфункции*, которая может быть как признаком депрессии, так и побочным действием антидепрессантов, назначенных в качестве основной терапии [48].

К настоящему времени опубликовано несколько клинических случаев, описывающих влияние монотерапии арипипразолом на *нарушения сна* при депрессии [49]. В одном из случаев арипипразол в качестве монотерапии был эффективен при нарушении цикла сна и бодрствования у пациентки с депрессией в анамнезе, но без актуальных депрессивных симптомов, что позволило предположить, что арипипразол оказывает самостоятельный эффект на это расстройство, не

зависящий от антидепрессивного действия препарата [50]. В другом наблюдении отмечен положительный опыт монотерапии арипипразолом в случае стойких и дезадаптирующих *руминаций* у пациента с непсихотической депрессией [51]. Описан случай быстрого разрешения *кататонии* в рамках монополярной депрессии на фоне лечения арипипразолом [52]. Также сообщается о нескольких случаях редукции проявлений *деперсонализации* в рамках депрессии, которые обычно тяжело поддаются фармакологическому лечению [53].

Профиль побочных эффектов арипипразола

Благоприятный профиль побочных эффектов — одно из ключевых свойств антипсихотических препаратов последних поколений, которое позволяет использовать их для аугментации антидепрессивной терапии. Для пациентов с депрессией, которые нередко получают лечение длительными курсами в амбулаторных условиях, при этом продолжая работать и в целом вести обычный для себя образ жизни, важно, чтобы препарат не препятствовал последнему. Из побочных эффектов в исследованиях чаще всего указывались акатизия (15–16%), бессонница (12–17%), сонливость (7%) и утомляемость (8%), однако тяжесть этих расстройств была, как правило, невелика и редко приводила к прерыванию исследований. Значимый с медицинской точки зрения набор веса чаще отмечался в исследованиях, где пациенты получали дозы ≥ 5 мг (25–28% участников), а в исследовании, где дозы были менее 5 мг, лишь у 3,5% пациентов. Поздняя дискинезия за год наблюдения развилась менее чем у 1% пациентов [3]. При долгосрочном применении арипипразола для адъювантной терапии при монополярной депрессии у пациентов не было выявлено никаких значимых метаболических отклонений [54]. В исследованиях, которые оценивали функциональный исход [55] и качество жизни [56] пациентов, начавших принимать арипипразол в дополнение к антидепрессанту, влияние препарата однозначно оценивалось как позитивное.

Важно отметить, что присоединение арипипразола к другим антипсихотикам способствует нормализации повышенного ранее уровня пролактина и устранению связанного с гиперпролактинемией целого спектра нежелательных явлений [57]. Так, добавление низких доз арипипразола (5 мг/сут в течение 8 нед.) к терапии рисперидоном или палиперидоном способствовало снижению гиперпролактинемии, вызванной этими препаратами [58, 59], а также уменьшению побочных эффектов, включая снижение массы тела, увеличение которой было связано с нейролептической терапией [60], и снижению триглицеридов [61]. Еще одно исследование установило, что присоединение арипипразола к антипсихотической терапии сопровождалось улучшением результатов теста толерантности к глюкозе и снижением содержания липидов низкой плотности [62].

Кроме того, не выявлено данных о влиянии арипипразола на удлинение интервала QT, что делает возможным назначение препарата больным с кардиологической патологией [63].

Таблица 1. Распределение больных по диагностическим рубрикам МКБ-10
Table 1. Distribution of the patients according to ICD-10 diagnostic rubrics

Диагностические рубрики МКБ-10/ICD-10 diagnostic rubrics	Число больных/Number of patients	
	Абс./Abs	%
Шизофрения приступообразно-прогредиентная, состояние ремиссии, депрессивный эпизод (F20.01 + F32.1–2)/Schizophrenia, episodic with progressive deficit, state of remission, depressive episode (F20.01 + F32.1–2)	21	29,2
Шизотипическое расстройство с коморбидной депрессией (F21.3–4 + F32.1–2)/Schizotypal disorder with comorbid depression (F21.3–4 + F32.1–2)	29	40,3
Постшизофреническая депрессия (F20.04)/Post-schizophrenic depression (F20.04)	22	30,5
Vcero/Total	72	100

Таким образом, арипипразол в ряду других атипичных антипсихотиков рекомендован как препарат для поддерживающей терапии при шизофрении в случаях, когда у пациента выявляются депрессивные симптомы. Поскольку депрессии при шизофрении не указываются в качестве отдельного показателя к назначению арипипразола и отсутствуют данные об особенностях спектра его антидепрессивного действия при подобных состояниях, становится актуальным изучение этого вопроса в рамках отдельного исследования. С целью решения этой задачи на базе клинического отделения группы приступообразных психозов отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» было проведено исследование, посвященное эффективности и безопасности применения атипичного антипсихотика третьего поколения арипипразола (Зилакса®) при лечении депрессивных состояний, развившихся в рамках шизофрении.

Результаты проведенного исследования

Цель — изучить терапевтическую эффективность и безопасность препарата Зилакса® при аугментации терапии депрессивных состояний средней и тяжелой степени, развившихся в рамках шизофрении.

Дизайн исследования: открытое неконтролируемое обсервационное исследование.

Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в программе и были предупреждены о возможных побочных эффектах. Применялись адекватные методы контрацепции для женщин детородного возраста. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным этическим комитетом НЦПЗ (протокол № 329 от 09.01.2017).

Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. The women of childbearing age used the adequate contraception. The research protocol was approved by Local Ethical Committee (protocol № 329 from 09.01.2017). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Критерии включения: соответствие клинической картины расстройства диагностическим критериям МКБ-10 для коморбидного умеренно выраженного или тяжелого депрессивного эпизода без психотических симптомов в рамках ремиссии приступообразной шизофрении (F20.01 + F32.1–2 — 21 больная), постшизофренической депрессии (F20.04 — 22 больных) либо шизотипического расстройства с коморбидной депрессией (F21.3–4 + F32.1–2 — 29 больных); тяжесть депрессии не менее 17 баллов по шкале депрессий Гамильтона (HDRS-21).

Критерии невключения: сведения о злоупотреблении психоактивными веществами в течение 3 мес. до момента включения в исследование; наличие признаков органического поражения ЦНС и соматических заболеваний, отклонений в лабораторных тестах.

Пациенты, материал и методы исследования: всего изучены 72 больных (все женщины) в возрасте от 18 до 47 лет с депрессивными состояниями, развившимися в рамках ремиссии приступообразной шизофрении, в постпсихотическом периоде, а также коморбидных с шизотипическим расстройством (табл. 1). Пациенты проходили стационарное лечение в клиническом отделении отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ НЦПЗ (заведующий отделом д.м.н. А.Н. Бархатова, директор проф., д.м.н. Т.П. Ключник). Основные клиничко-демографические характеристики больных приведены в табл. 2, типология исследованных депрессий представлена в табл. 3.

Проводилась аугментация терапии препаратом Зилакса® пациентам, у которых предшествующее лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) в сочетании с атипичными антипсихотиками второго поколения не дало положительного эффекта. Комбинация СИОЗС и атипичных антипсихотиков второго поколения (ААП) применялась не менее трех недель (СИОЗС в максимальных дозировках, а ААП в адекватных состоянии пациентов). Из СИОЗС назначались флувоксамин (21 человек); сертралин (17 человек); пароксетин (15 человек); циталопрам (14 человек); флуоксетин (5 человек). Среди атипичных антипсихотиков второго поколения использовались кветиапин (20 человек); оланзапин (16 человек); клозапин (12 человек); zipрасидон (9 человек); луразидон

Таблица 2. Общая характеристика больных, получавших лечение препаратом Зилакса®
Table 2. General characteristics of patients treated with Zylaxera®

Учитываемый фактор/Factor	
Женщины/Women	72
Возрастные границы, лет/Age limits, years	18–47
Средний возраст, лет/Mean age, years	24,6 ± 1,4
Средняя длительность заболевания, лет/Mean duration of illness, years	8,45 ± 2,7
Средняя продолжительность текущего депрессивного эпизода, мес./Mean duration of current depressive episode, months	9,8 ± 3,2
Средний балл депрессии по шкале HDRS-21/Mean HDRS-21 depression score	32,3 ± 4,7

Таблица 3. Типологическая классификация исследованных депрессий
Table 3. Typological classification of the studied depressions

Тип доминирующего аффекта/Predominant affect	Число больных/Number of patients	
	Абс./Abs	%
Апатоадинамический/Apato-adyamic	31	43,1
Тоскливый/Melancholic	23	31,9
Тревожный/Anxious	18	25,0
Всего/Total	72	100

(8 человек); сертиндол (7 человек). После начала исследования дозировки СИОЗС и ААП второго поколения оставались неизменными, а доза препарата Зилакса® подбиралась индивидуально.

В исследовании использовался арипипразол (Зилакса®) производства фирмы КРКА (Словения) в таблетках по 10 и 15 мг. Препарат назначался один раз в день, утром после еды, в дозе 2,5–5 мг/сут. При необходимости суточную дозу препарата увеличивали, доводя до 15–20 мг/сут. Средняя доза препарата Зилакса® составляла 12 ± 1,2 мг в день. В ряде случаев лечение дополняли назначением умеренных доз бензодиазепиновых транквилизаторов или гидроксизина для коррекции бессонницы и тревоги на начальных этапах терапии. Курс лечения препаратом Зилакса® составил 42 дня (6 нед.). Полностью завершили протокол 69 больных. Три пациентки выбыли из исследования досрочно: у одной произошло усиление суицидальных и аутоагрессивных тенденций, у другой отмечалось обострение психотической симптоматики, у третьей не удалось купировать проявления акатизии.

Для оценки тяжести депрессивной симптоматики в динамике терапии использовалась шкала Гамильтона для оценки депрессии, содержащая 21 пункт (HDRS-21). Выбор данной шкалы, которая обычно применяется для обследования пациентов с аффективными расстройствами, обусловлен достаточно подробным и всесторонним ее характером, позволяющим судить о синдромальной структуре депрессии и ее динамике в процессе лечения. На наш взгляд, традиционно используемая для оценки депрессий у больных шизофренией шкала Калгари не отвечает в полной мере

поставленным нами целям и задачам. Также использовали шкалу общего клинического впечатления (CGI). Выраженность нежелательных явлений измеряли по шкале UKU. Тяжесть депрессивной симптоматики оценивали до начала курсового лечения (0 день) и затем на 7-й, 14-й, 28-й и 42-й день (всего 5 визитов).

Эффективность антидепрессивного действия препарата Зилакса® оценивалась по степени редукции баллов шкалы Гамильтона в процентах по отношению к нулевому дню до назначения этого препарата. Эффективность терапии определялась числом больных, положительно отреагировавших на терапию снижением среднего суммарного балла шкалы Гамильтона (HDRS-21) через 14 дней на 50% и более (респондеры); а также числом пациентов, достигших оценок «значительное улучшение» и «существенное улучшение» состояния по шкале CGI. С целью установления особенностей антидепрессивного действия препарата Зилакса® регистрировались показатели снижения среднего суммарного балла ряда симптомов шкалы Гамильтона, условно соответствовавшие меланхолическим (тоскливым) (пункты 1, 2, 3), апатоадинамическим (пункты 7, 8) и тревожным (пункты 9, 10) проявлениям в психопатологической структуре депрессии.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета Statistica 6.0 для Windows XP (StatSoft Inc., 2001).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность лечения препаратом Зилакса® была выявлена у большинства пациентов: доля респондеров по шкале HDRS-21 (снижение тяжести

депрессивных расстройств на 50% и более) составила 67,2%, а по шкале CGI — 71,4%. При этом установлено, что группа респондеров имела определенное сходство в плане психопатологической структуры депрессивных состояний (доминирование негативной аффективности: апатоадинамических нарушений, ангедонии, психической анестезии, деперсонализации, а также обсессивно-компульсивной симптоматики и выраженных когнитивных расстройств).

Динамика депрессивной симптоматики в процессе лечения (повышение средних суммарных показателей по шкале HDRS-21) представлена на рис. 1. Изменение суммы баллов по данной шкале статистически значимо выявляется ближе ко второй неделе терапии (при этом некоторые пациенты фиксировали улучшение своего состояния ранее, на 5–7-й день лечения, особенно выделяя повышение концентрации внимания и появление ощущения бодрости), к 4-й неделе терапии снижение значений показателей шкалы HDRS-21 достигло 60,0%.

Таким образом, можно утверждать, что показатели антидепрессивного действия препарата Зилакса® в отношении условно выделенных кластеров шкалы Гамильтона отличались неравномерностью, с явным преобладанием стимулирующей (активизирующей, антиапатической, антиангедонической) активности (рис. 2). Анксиолитический эффект на фоне терапии препаратом Зилакса® был незначителен и проявлялся лишь через 4–6 нед. после начала лечения при условии увеличения дозировки препарата до 15–20 мг/сут. Стимулирующий же эффект обнаруживался уже на второй неделе терапии и продолжал усиливаться в последующем. Меланхолический (собственно тимический) кластер HDRS-21 занял промежуточное место между вышеописанными по характеристикам динамики.

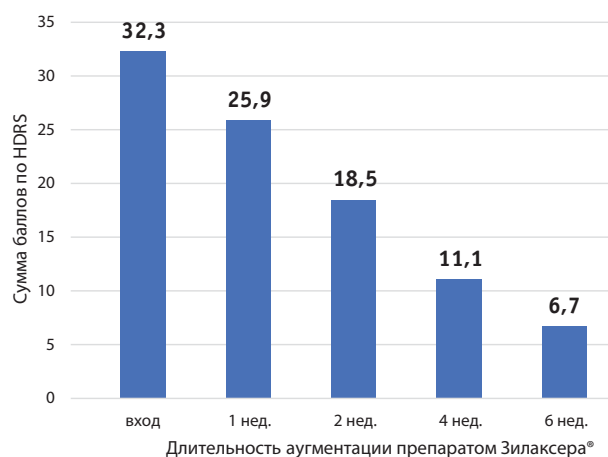


Рис. 1. Средний балл HDRS-21

Fig. 1. Average HDRS-21 score

Нежелательные явления при присоединении препарата Зилакса® к предшествующей терапии зарегистрированы у 35 (48,6%) больных. Большинство побочных эффектов имели ранг средней или легкой выраженности. У ряда пациентов имело место сочетание нескольких из них. Как это показано на рис. 3, нежелательные явления были представлены тошнотой (7 человек), усилением тревоги (6 наблюдений), бессонницей (8 человек), акатизией (5 человек), экстрапирамидной симптоматикой (7 человек), головной болью (3 человека), сонливостью (5 человек); в ряде случаев требовалось добавление к лечению антихолинэргических корректоров, бензодиазепинов или гидроксизина. Следует отметить, что у пациентов, имевших в схеме терапии к началу исследования клозапин или кветиапин, добавления к лечению бензодиазепинов или гидроксизина не потребовалось, т.е. эти препараты выполнили функцию «прикрытия».

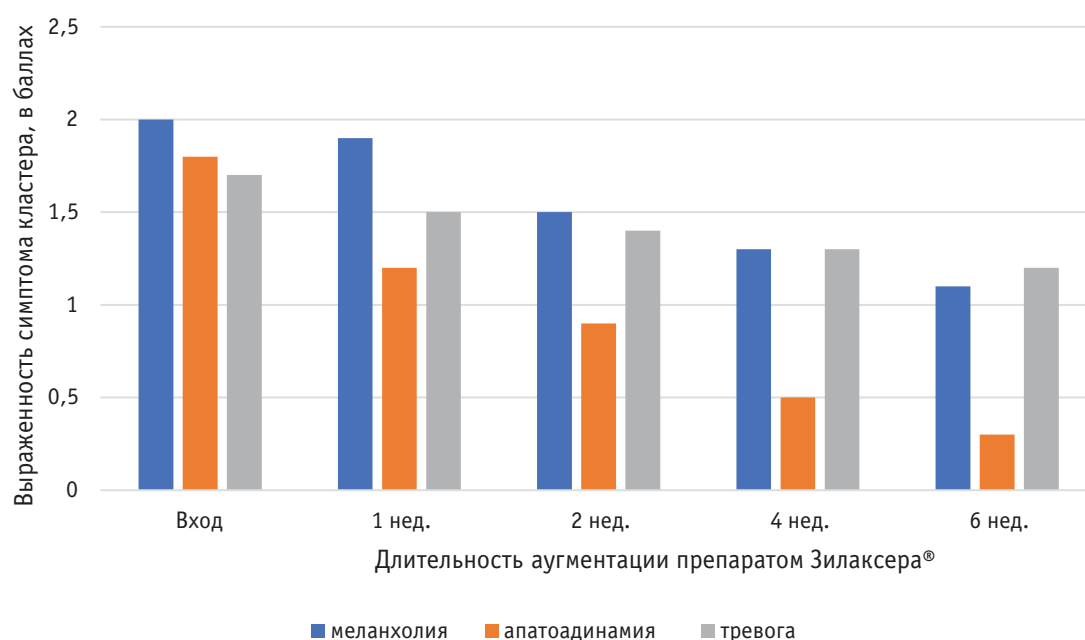


Рис. 2. Динамика показателей HDRS-21 по кластерам меланхолии, апатоадинамии и тревоги

Fig. 2. Dynamics of HDRS-21 scores in the melancholy, apathetic-adynamic, and anxiety clusters



Рис. 3. Нежелательные явления (%), возникавшие в процессе аугментации терапии препаратом Зилакса®
Fig. 3. Adverse events (%) that occurred during augmentation therapy with Zylaxera®

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования применения препарата Зилакса® для аугментации лечения депрессивных состояний в рамках шизофрении показали высокую степень антидепрессивной активности данного препарата. У 67,2% пациентов наблюдалась положительная динамика состояния с уменьшением тяжести депрессивной симптоматики на 50% и более по шкале HDRS-21. Эффект аугментации терапии препаратом Зилакса® отмечался уже через две недели лечения на уровне значительной (43,1%) редукции выраженности симптомов по HDRS-21, а к четвертой неделе терапии редукция баллов шкалы Гамильтона достигала уже более 60%.

Установлено, что препарат Зилакса® в дозах 5–20 мг/сут отличается хорошей переносимостью; нежелательные явления имеют слабую или умеренную тяжесть и выявляются преимущественно в первые 5–7 дней лечения, обычно при этом не требуется отмены терапии и изменения режима дозирования. При увеличении дозы препарата выраженность и частота побочных эффектов существенно не изменялись. На фоне добавления к предшествующей терапии препаратом Зилакса® не наблюдалось таких серьезных побочных эффектов, как судороги, задержка мочеиспускания, снижение артериального давления, ортостатическая гипотензия, выраженная сонливость, гиперпролактинемия, прибавка массы тела, сексуальные нарушения, свойственных целому ряду иных антипсихотиков.

По результатам проведенного исследования и данным литературы правомерно создать «портрет» группы пациентов, у которых можно предположить максимальную эффективность препарата Зилакса® при аугментации этим лекарством антидепрессивной терапии

у больных, страдающих шизофренией («идеальный респондер»):

- преобладание у пациентов негативной аффективности: апатии, адинамии, ангедонии, психической анестезии, а также обсессивно-компульсивных и когнитивных нарушений (как аффективного, так и процессуального генеза);
- плохая переносимость лечения другими антипсихотиками (развитие метаболического синдрома, в частности прибавка веса, гиперпролактинемия и дислипидемия, а также экстрапирамидные расстройства и удлинение интервала QT);
- резистентность к проводимой антидепрессивной терапии;
- наличие сопутствующей соматической патологии, препятствующей активной психофармакотерапии;
- некомплаентность к психофармакотерапии в связи с жалобами пациентов на вызываемые ею когнитивные нарушения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что арипипразол (Зилакса®) обладает отчетливой эффективностью при аугментации им антидепрессивной терапии у больных, страдающих шизофренией, и характеризуется благоприятным профилем переносимости. Зилакса® обладает преимущественным действием на симптомы негативной аффективности при менее значительных тимоаналептическом и анксиолитическом эффектах. К преимуществам препарата следует отнести крайне благоприятный профиль нежелательных явлений. С учетом сказанного выше Зилакса® может, наряду с рядом иных атипичных антипсихотиков, рассматриваться

в качестве препарата выбора при аугментации терапии депрессивных состояний, развивающихся в рамках шизофрении. Следует признать, что проведенное исследование имело открытый наблюдательный характер и характеризовалось определенными методологическими ограничениями. В связи с этим необходимы дополнительные контролируемые и рандомизированные клинические исследования, которые могли бы подтвердить сделанные выводы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Taneja C, Papakostas GI, Jing Y, Baker RA, Forbes RA, Oster G. Cost-effectiveness of adjunctive therapy with atypical antipsychotics for acute treatment of major depressive disorder. *Ann Pharmacother*. 2012;46(5):642–649. doi: [10.1345/aph.1Q326](#) Epub 2012 May 1. PMID: 22550279.
2. Goodwin GM, Abbar M, Schlaepfer TE, Grunze H, Licht RW, Bellivier F, Fountoulakis KN, Altamura AC, Pitchot W, Ågren H, Holsboer-Trachsler E, Vieta E. Aripiprazole in patients with bipolar mania and beyond: an update of practical guidance. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(12):2285–2299. doi: [10.1185/03007995.2011.628380](#)
3. Seshadri A, Wermers ME, Habermann TJ, Singh B. Long-term Efficacy and Tolerability of Adjunctive Aripiprazole for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-analysis. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2021;23(4):20r02799. doi: [10.4088/PCC.20r02799](#). PMID: 34167174.
4. Shin C, Pae CU, Kwak KP, Jeon SW, Jeong HG, Kim JW, Lee YJ, Patkar AA, Han C. Additional Reduction of Residual Symptoms with Aripiprazole Augmentation in the Patients with Partially Remitted Major Depressive Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2021;19(2):243–253. doi: [10.9758/cpn.2021.19.2.243](#) PMID: 33888653; PMCID: PMC8077065.
5. Ozaki N, Otsubo T, Kato M, Higuchi T, Ono H, Kamijima K, ADMIRE Study Group. Efficacy of aripiprazole augmentation in Japanese patients with major depressive disorder: A subgroup analysis and Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale and Hamilton Rating Scale for Depression item analyses of the Aripiprazole Depression Multicenter. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;69(1):34–42. doi: [10.1111/pcn.12214](#)
6. Stewart TD, Hatch A, Largay K, Sheehan JJ, Marler SV, Berman RM, Nelson JC. Effect of symptom severity on efficacy and safety of aripiprazole adjunctive to antidepressant monotherapy in major depressive disorder: a pooled analysis. *J Affect Disord*. 2014;162:20–5. doi: [10.1016/j.jad.2014.03.017](#) Epub 2014 Mar 24. PMID: 24766999.
7. Dunner DL, Laubmeier KK, Manos G, Forbes RA, Baker RA, Berman RM. Beneficial effects of adjunctive aripiprazole in major depressive disorder are not dependent on antidepressant therapy history: a post hoc analysis of 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2012;14(6):PCC.12m01380. doi: [10.4088/PCC.12m01380](#) Epub 2012 Nov 22. PMID: 23585997; PMCID: PMC3622536.
8. Casey DE, Laubmeier KK, Eudicone JM, Marcus R, Berman RM, Rahman Z, Sheehan J. Response and remission rates with adjunctive aripiprazole in patients with major depressive disorder who exhibit minimal or no improvement on antidepressant monotherapy. *Int J Clin Pract*. 2014;68(11):1301–8. doi: [10.1111/ijcp.12480](#) Epub 2014 Sep 6. PMID: 25196314.
9. Nelson JC, Thase ME, Bellocchio EE, Rollin LM, Eudicone JM, McQuade RD, Marcus RN, Berman RM, Baker RA. Efficacy of adjunctive aripiprazole in patients with major depressive disorder who showed minimal response to initial antidepressant therapy. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012;27(3):125–33. doi: [10.1097/YIC.0b013e3283502791](#) PMID: 22466058.
10. Nelson JC, Rahman Z, Laubmeier KK, Eudicone JM, McQuade RD, Berman RM, Marcus RN, Baker RA, Sheehan JJ. Efficacy of adjunctive aripiprazole in patients with major depressive disorder whose symptoms worsened with antidepressant monotherapy. *CNS Spectr*. 2014;19(6):528–34. doi: [10.1017/S109285291300103X](#)
11. Han C, Wang S-M, Kwak K-P, Won W-Y, Lee HY, Chang CM, Tang TC, Pae C-U. Aripiprazole augmentation versus antidepressant switching for patients with major depressive disorder: A 6-week, randomized, rater-blinded, prospective study. *J Psychiatr Res*. 2015;66–67:84–94. doi: [10.1016/j.jpsy-chires.2015.04.020](#)
12. Han C, Wang S-M, Seo H-J, Lee BC, Jeon HJ, Kim W, Kwak K-P, Pae C-U. Aripiprazole augmentation, antidepressant combination or switching therapy in patients with major depressive disorder who are partial- or non-responsive to current antidepressants: A multi-center, naturalistic study. *J Psychiatr Res*. 2014;49:75–82. doi: [10.1016/j.jpsy-chires.2013.11.001](#)
13. Lin C-H, Lin S-H, Jang F-L. Adjunctive Low-Dose Aripiprazole with Standard-Dose Sertraline in Treating Fresh Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(5):563–8. doi: [10.1097/JCP.0b013e31822bb0db](#)
14. Tao H, Wang J, Shen D, Sun F, Jin W. Is aripiprazole similar to quetiapine for treatment of bipolar depression? Results from meta-analysis of Chinese data. *Front Psychiatry*. 2022;13:850021. doi: [10.3389/fpsy.2022.850021](#)
15. Yatham LN. A clinical review of aripiprazole in bipolar depression and maintenance therapy of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2011;128:S21–8. doi: [10.1016/S0165-0327\(11\)70005-2](#)
16. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, Sharma V, Goldstein BI, Rej S, Beaulieu S, Alda M, MacQueen G, Milev RV, Ravindran A, O'Donovan C, McIntosh D, Lam RW, Vazquez G,

- Kapczinski F, McIntyre RS, Kozicky J, Kanba S, Lafer B, Suppes T, Calabrese JR, Vieta E, Malhi G, Post RM, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018;20(2):97–170. doi: [10.1111/bdi.12609](https://doi.org/10.1111/bdi.12609)
17. Quante A, Zeugmann S, Luborzewski A, Schommer N, Langosch J, Born C, Anghelescu I, Wolf J. Aripiprazole as adjunct to a mood stabilizer and citalopram in bipolar depression: a randomized placebo-controlled pilot study. *Hum Psychopharmacol.* 2010;25(2):126–32. doi: [10.1002/hup.1096](https://doi.org/10.1002/hup.1096) PMID: 20196183.
 18. Kelly T, Lieberman DZ. The Utility of Low-Dose Aripiprazole for the Treatment of Bipolar II and Bipolar NOS Depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2017;37:99–101. doi: [10.1097/JCP.0000000000000636](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000636)
 19. Matthews JD, Siefert C, Dording C, Denninger JW, Park L, van Nieuwenhuizen AO, Sklarsky K, Hilliker S, Homberger C, Rooney K, Fava M. An Open Study of Aripiprazole and Escitalopram for Psychotic Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(1):73–6. doi: [10.1097/JCP.0b013e318193dfb4](https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318193dfb4)
 20. Антохин ЕЮ, Будза ВГ, Крюкова ЕМ, Паляева РИ. Психопатология депрессий на постприступном этапе течения первого эпизода шизофрении: организация помощи пациентам в отделении первого психотического эпизода, понятие диссоциированной постприступной депрессии. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2017;4:4–11. Antokhin YeYu, Budza VG, Kryukova YeM, Palyaeva RI. Psikhopatologiya depressiy na postpristupnom etape techeniya pervogo epizoda shizofrenii: organizatsiya pomoshchi patsiyentam v otdelenii pervogo psikhoticheskogo epizoda, ponyatiye disotsiirovannoy postpristupnoy depressii. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya* 2017;4:4–11. (In Russ.).
 21. Мазо ГЭ, Бубнова ЮС. Депрессия при шизофрении: диагностика и терапия. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2013;113:90–3. Mazo GE, Bubnova YuS. Depressiya pri shizofrenii: diagnostika i terapiya. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2013;113:90–3. (In Russ.).
 22. Conley R, Aschersvanum H, Zhu B, Faries D, Kinnon BJ. The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007;90(1–3):186–97. doi: [10.1016/j.schres.2006.09.027](https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.09.027)
 23. Морозов ПВ. Арипипразол (абилифай) — новый атипичный антипсихотик. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2006;8:14–7. Morozov PV. Aripiprazol (Abilifay) — novyy atipichnyy antipsikhotik. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* 2006;8:14–7. (In Russ.).
 24. Van Rooijen G, Vermeulen JM, Ruhé HG, de Haan L. Treating depressive episodes or symptoms in patients with schizophrenia. *CNS Spectr.* 2019;24(2):239–48. doi: [10.1017/S1092852917000554](https://doi.org/10.1017/S1092852917000554)
 25. Mauri MC, Moliterno D, Rossattini M, Colasanti A. Depression in schizophrenia: Comparison of first- and second-generation antipsychotic drugs. *Schizophr Res.* 2008;99(1–3):7–12. doi: [10.1016/j.schres.2007.10.020](https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.10.020)
 26. Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, Hayashi K, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W, Nakamura J. The cognitive profile of aripiprazole differs from that of other atypical antipsychotics in schizophrenia patients. *J Psychiatr Res.* 2012;46:757–61. doi: [10.1016/j.jpsychires.2012.02.013](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.02.013)
 27. Петрова НН. Выбор оптимальной терапевтической тактики у больных шизофренией. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2017;19:38–43. Petrova NN. Vybora optimalnoy terapevticheskoy tak-tiki u bolnykh shizofreniyey. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* 2017;19:38–43. (In Russ.).
 28. Pae C-U, Jeon HJ, Lee BC, Seo H-J, Kim SG, Park E-J, Kim W, Kwak K-P, Han C, Cho S-J, Hahn S-W, Jon D-I, Choi J-H, Jun T-Y. Aripiprazole augmentation for treatment of patients with chronic or recurrent major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2013;28(6):322–9. doi: [10.1097/YIC.0b013e3283643728](https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3283643728)
 29. Luan S, Wan H, Zhang L, Zhao H. Efficacy, acceptability, and safety of adjunctive aripiprazole in treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14:467–477. doi: [10.2147/NDT.S156619](https://doi.org/10.2147/NDT.S156619)
 30. Sakamoto K, Sugawara H, Harada T, Shimizu S, Ishigooka J. A retrospective study of predictive factors for effective aripiprazole augmentation of antidepressant therapy in treatment-resistant depression. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12(1):1151–6. doi: [10.2147/NDT.S104115](https://doi.org/10.2147/NDT.S104115)
 31. Benasi G, Fava GA, Rafanelli C. Kellner's Symptom Questionnaire, a Highly Sensitive Patient-Reported Outcome Measure: Systematic Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom.* 2020;89(2):1–16. doi: [10.1159/000506110](https://doi.org/10.1159/000506110)
 32. Dording C, Cassiello C, King F, Pencina M, Fava M, Mischoulon D. The effects of aripiprazole on the subscales of the Kellner Symptom Questionnaire in treatment resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol.* 2013;28(5):238–244. doi: [10.1097/YIC.0b013e32836220df](https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32836220df)
 33. Koprivšek J, Vrzal M, Barbič-Žagar B. Učinkovitost in varnost aripiprazole v zdravljenju shizofrenije in bipolarnе manije. *VICEVERSA — glasilo Združenja psihiatrov pri Slovenskem zdravniškem društvu.* 2017;62:52–59.
 34. Gebara MA, DiNapoli EA, Kasckow J, Karp JF, Blumberger DM, Lenze EJ, Mulsant BH, Reynolds CF 3rd. Specific depressive symptoms predict remission to aripiprazole augmentation in late-life treatment resistant depression. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33(2):e330–5. doi: [10.1002/gps.4813](https://doi.org/10.1002/gps.4813)

35. Smagula SF, Wallace ML, Anderson SJ, Karp JF, Lenze EJ, Mulsant BH, Butters MA, Blumberger DM, Diniz BS, Lotrich FE, Dew MA, Reynolds CF 3rd. Combining moderators to identify clinical profiles of patients who will, and will not, benefit from aripiprazole augmentation for treatment resistant late-life major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2016;81:112–8. doi: [10.1016/j.jpsychires.2016.07.005](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.005)
36. Kaneriya SH, Robbins-Welty GA, Smagula SF, Karp JF, Butters MA, Lenze EJ, Mulsant BH, Blumberger D, Anderson SJ, Amanda Dew MA, Lotrich F, Aizenstein HJ, Diniz BS, Reynolds CF 3rd. Predictors and Moderators of Remission With Aripiprazole Augmentation in Treatment-Resistant Late-Life Depression. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(4):329–36. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2015.3447](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.3447)
37. Çiray RO, Tunçtürk M. Effective Treatment of 2 Childhood Depression Cases Carrying High Risk of Bipolar Disorder With Aripiprazole Monotherapy. *J Clin Psychopharmacol*. 2021;41:223–5. doi: [10.1097/JCP.0000000000001340](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001340)
38. Олейчик ИВ, Щелокова ОА. Опыт применения арипиразола в терапии юношеских эндогенных депрессий с доминированием в клинической картине обсессивно-компульсивных расстройств. В: XVI Российский Национальный Конгресс ‘Человек и лекарство’. Москва: 2009:363–4. Oleychik IV, Shchelokova OA. Opyt primeneniya aripiprazole v terapii yunosheskikh endogennykh depressiy s dominirovaniyem v klinicheskoy kartine obsessivno-kompulsivnykh rasstroystv. In: XVI Rossiyskiy Natsionalnyy Kongress ‘Chelovek i lekarstvo’. Moscow: 2009:363–4. (In Russ.).
39. Sharma V, Sommerdyk C, Xie B. Aripiprazole augmentation of antidepressants for postpartum depression: a preliminary report. *Arch Womens Ment Health*. 2015;18(1):131–4. doi: [10.1007/s00737-014-0462-3](https://doi.org/10.1007/s00737-014-0462-3)
40. Cuomo A, Goracci A, Fagiolini A. Aripiprazole use during pregnancy, peripartum and lactation. A systematic literature search and review to inform clinical practice. *J Affect Disord*. 2018;228:229–237. doi: [10.1016/j.jad.2017.12.021](https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.021)
41. Kim HJ, Han DH, Choi KT, Hwang HC, Min KJ, Kim SM. Efficacy of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder with somatic symptoms: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with clinical and electroencephalography evidence. *J Psychopharmacol*. 2023;37(3):289–302. doi: [10.1177/02698811221127294](https://doi.org/10.1177/02698811221127294) Epub 2022 Oct 14. PMID: 36239033.
42. Weisler RH, Khan A, Trivedi MH, Yang H, Eudicone JM, Pikalov A, Tran OV, Berman RM, Carlson BX. Analysis of Suicidality in Pooled Data From 2 Double-Blind, Placebo-Controlled Aripiprazole Adjunctive Therapy Trials in Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(4):548–55. doi: [10.4088/JCP.09m05495gre](https://doi.org/10.4088/JCP.09m05495gre)
43. Uher R, Frey BN, Quilty LC, Rotzinger S, Blier P, Foster JA, Müller DJ, Ravindran AV, Soares CH, Turecki G, Parikh SV, Milev R, MacQueen G, Lam RW, Kennedy SH; CAN-BIND Investigator Team. Symptom Dimension of Interest-Activity Indicates Need for Aripiprazole Augmentation of Escitalopram in Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2020;81(4):20m13229. doi: [10.4088/JCP.20m13229](https://doi.org/10.4088/JCP.20m13229)
44. Pae C. Potential utility of aripiprazole monotherapy for the treatment of major depressive disorder comorbid with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63(4):593. doi: [10.1111/j.1440-1819.2009.01990.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2009.01990.x)
45. Han C, Wang SM, Bahk WM, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, Pae CU. The Potential Utility of Aripiprazole Augmentation for Major Depressive Disorder with Mixed Features Specifier: A Retrospective Study. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2019;17(4):495–502. doi: [10.9758/cpn.2019.17.4.495](https://doi.org/10.9758/cpn.2019.17.4.495) PMID: 31671486; PMCID: PMC6852679.
46. Chu C-S, Tzeng N-S, Chang H-A, Chang C-C, Chen T-Y. Killing two birds with one stone: The potential role of aripiprazole for patients with comorbid major depressive disorder and nicotine dependence via altering brain activity in the anterior cingulate cortex. *Med Hypotheses*. 2014;83(3):407–9. doi: [10.1016/j.mehy.2014.07.008](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.07.008)
47. Han DH, Kim SM, Choi JE, Min KJ, Renshaw PF. Adjunctive aripiprazole therapy with escitalopram in patients with co-morbid major depressive disorder and alcohol dependence: clinical and neuroimaging evidence. *J Psychopharmacol*. 2013;27(3):282–91. doi: [10.1177/0269881112472563](https://doi.org/10.1177/0269881112472563) Epub 2013 Jan 16. PMID: 23325372; PMCID: PMC4651436.
48. Fava M, Dording CM, Baker RA, Mankoski R, Tran Q-V, Forbes RA, Eudicone JM, Owen R, Berman RM. Effects of Adjunctive Aripiprazole on Sexual Functioning in Patients with Major Depressive Disorder and an Inadequate Response to Standard Antidepressant Monotherapy. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2011;13(1):PCC.10m00994. doi: [10.4088/PCC.10m00994gre](https://doi.org/10.4088/PCC.10m00994gre)
49. Suzuki H, Hibino H, Inoue Y, Mikami K. Effect of aripiprazole monotherapy in a patient presenting with delayed sleep phase syndrome associated with depressive symptoms. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;72(5):375–376. doi: [10.1111/pcn.12650](https://doi.org/10.1111/pcn.12650)
50. Matsui K, Takaesu Y, Inoue T, Inada K, Nishimura K. Effect of aripiprazole on non-24-hour sleep and wake rhythm disorder comorbid with major depressive disorder: a case report. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1367–1371. doi: [10.2147/NDT.S136628](https://doi.org/10.2147/NDT.S136628)
51. Hou Y-C, Lai C-H. Aripiprazole Monotherapy Can Relieve Ruminations in a Case With Nonpsychotic Depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2014;26(4):E32–3. doi: [10.1176/appi.neuropsych.13100324](https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.13100324)
52. Sichert V, Volz HP. Rapid efficacy of aripiprazole in the treatment of catatonic depression/catatonia with consideration of the drug’s unique receptor profile: a case report. *Fortschr Neurol Psychiatr*.

- 2021;89(4):178–181. doi: [10.1055/a-1183-3887](https://doi.org/10.1055/a-1183-3887) Epub 2020 Jun 23. PMID: 32575133.
53. Uguz F, Sahingoz M. Aripiprazole in Depersonalization Disorder Comorbid with Major Depression and Obsessive-Compulsive Disorder. *Clin Neuropharmacol.* 2014;37(4):125–7. doi: [10.1097/WNF.0000000000000036](https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000036)
 54. Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Baker RA, Tran Q-V, Pikalov A, Yang H, Marcus RN, Berman RM. Metabolic Assessment of Aripiprazole as Adjunctive Therapy in Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(4):362–7. doi: [10.1097/JCP.0b013e3181ac9b0b](https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181ac9b0b)
 55. Fabian TJ, Cain ZJ, Ammerman D, Eudicone JM, Tang Y, Rollin LM, Forbes RA, Berman RM, Baker RA. Improvement in Functional Outcomes with Adjunctive Aripiprazole Versus Placebo in Major Depressive Disorder. *Prim Care Companion CNS Disord*, Published Online First: 20 December 2012;14(6):PCC.12m01394. doi: [10.4088/PCC.12m01394](https://doi.org/10.4088/PCC.12m01394)
 56. Morton E, Bhat V, Giacobbe P, Lou W, Michalak EE, McInerney S, Chakrabarty T, Frey BN, Milev RV, Müller DJ, Parikh SV, Rotzinger S, Kennedy SH, Lam RW; CAN-BIND Investigator Team. Predictors of Quality of Life Improvement with Escitalopram and Adjunctive Aripiprazole in Patients with Major Depressive Disorder: A CAN-BIND Study Report. *CNS Drugs.* 2021;35(4):439–50. doi: [10.1007/s40263-021-00803-2](https://doi.org/10.1007/s40263-021-00803-2)
 57. Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. 2020.
 58. Kane JM, Correll CU, Goff DC, Kirkpatrick B, Marder SR, Vester-Blokland E, Sun W, Carson WH, Pikalov A, Assunção-Talbott S. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 16-Week Study of Adjunctive Aripiprazole for Schizophrenia or Schizoaffective Disorder Inadequately Treated With Quetiapine or Risperidone Monotherapy. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(10):1348–57. doi: [10.4088/JCP.09m05154yel](https://doi.org/10.4088/JCP.09m05154yel)
 59. Qiao Y, Yang F, Li C, Guo Q, Wen H, Zhu S, Ouyang Q, Shen W, Sheng J. Add-on effects of a low-dose aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone or paliperidone. *Psychiatry Res.* 2016;237:83–9. doi: [10.1016/j.psychres.2015.12.033](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.12.033)
 60. Choi YJ. Efficacy of adjunctive treatments added to olanzapine or clozapine for weight control in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Scientific World Journal.* 2015;2015:970730. doi: [10.1155/2015/970730](https://doi.org/10.1155/2015/970730) Epub 2015 Jan 13. PMID: 25664341; PMCID: PMC4310265.
 61. Henderson DC, Fan X, Copeland PM, Sharma B, Borba CP, Boxill R, Freudenreich O, Cather C, Evins AE, Goff DC. Aripiprazole Added to Overweight and Obese Olanzapine-Treated Schizophrenia Patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(2):165–9. doi: [10.1097/JCP.0b013e31819a8dbe](https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31819a8dbe)
 62. Fan X, Borba CPC, Copeland P, Hayden D, Freudenreich O, Goff DC, Henderson DC. Metabolic effects of adjunctive aripiprazole in clozapine-treated patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2013;127(3):217–26. doi: [10.1111/acps.12009](https://doi.org/10.1111/acps.12009)
 63. Polcwiartek C, Sneider B, Graff C, Taylor D, Meyer J, Kanters JK, Nielsen J. The cardiac safety of aripiprazole treatment in patients at high risk for torsade: a systematic review with a meta-analytic approach. *Psychopharmacology (Berl).* 2015;232(18):3297–308. doi: [10.1007/s00213-015-4024-9](https://doi.org/10.1007/s00213-015-4024-9)

Сведения об авторах

Игорь Валентинович Олейчик, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>
i.oleichik@mail.ru

Петр Александрович Баранов, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4423-4007>
pab1960@mail.ru

Татьяна Игоревна Шишковская, младший научный сотрудник, отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9154-4104>
tszyszkowska@gmail.com

Information about the authors

Igor V. Oleichik, Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Department of Endogenous Mental Disorders and Affective Conditions, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>
i.oleichik@mail.ru

Pyotr A. Baranov, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Endogenous Mental Disorders and Affective Conditions, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4423-4007>
pab1960@mail.ru
Tatiana I. Shishkovskaia, Junior Researcher, Department of Endogenous Mental Disorders and Affective Conditions, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9154-4104>
tszyszkowska@gmail.com
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare about no conflict of interests.

Дата поступления 15.03.2023 Received 15.03.2023	Дата рецензии 10.04.2023 Revised 10.04.2023	Дата принятия 18.04.2023 Accepted for publication 18.04.2023
--	--	---