

Атипові антипсихотики у стратегії лікування резистентних депресій

Застосування антидепресантів (АД) нині є основою лікування депресивних розладів різного ґенезу. Водночас, незважаючи на широку популярність АД у сучасній медицині – не лише у психіатрії, але також неврології та загальномедичній практиці, за їхнього призначення виникає низка важких для розв'язання проблем, що впливають на результати фармакотерапії. Серед них слід зазначити складність вибору АД при конкретному клініко-синдромологічному варіанті патологічного процесу, визначення тривалості лікування, термінів його припинення та/або переведення на інший препарат, проблему адекватного зіставлення результатів клінічних випробувань із критеріями щоденної клінічної практики й пошуку оптимального поєднання АД з іншими ліками психотропної та соматотропної дії в умовах комплексної терапії. Останнім часом одним із провідних питань не тільки в лікуванні депресивних розладів, але й у клінічній психофармакології загалом стала фармакорезистентність при застосуванні АД, яка заслуговує на окремий розгляд.



С.Г. Бурчинський

Що перешкоджає ефективній терапії депресії?

На сьогодні основною метою лікування депресій є досягнення повної ремісії, яка є провідною умовою повноцінної соціальної реабілітації хворих. В арсеналі лікаря останніми роками з'явилося чимало нових високоефективних АД, що мають різноманітні механізми дії та впливають на різні ланки патогенезу депресій. Безсумнівно, це сприяло суттєвому поліпшенню безпеки фармакотерапії. Проте дотепер не існує єдиного медикаменту, що гарантував би повну редукцію симптоматики після проведеного курсу адекватного лікування.

Терапевтична відповідь на перший АД становить тільки 50-70%, а приблизно 60% хворих після першого такого курсу не досягають ремісії [45]. У значній кількості пацієнтів спостерігається частковий ефект лікування (редукція симптоматики на 25-49%) або зберігаються резидуальні симптоми, які заважають відновленню преморбідного рівня соціальної активності [37].

Згідно з сучасними критеріями, депресія вважається резистентною, якщо протягом двох послідовних курсів (по 3-4 тижні кожний) монотерапії фармакологічно різними АД у дозах, еквівалентних 200 мг іміпраміну або 200-300 мг амітриптиліну, клінічної відповіді немає або вона недостатня [11]. Якщо на початку епохи АД, при застосуванні перших трициклічних антидепресантів (ТЦА) у 1960-х рр., показник резистентності становив 20-30% від загальної кількості пролікованих хворих, то вже до кінця ХХ сторіччя він підвищився до 25-35% і продовжує зростати [17]. Це свідчить про роль клінічного патоморфозу депресивних розладів у збільшенні кількості осіб із депресією. Нарешті, чималу роль відіграють власне клінічні фактори переважно суб'єктивного (неправильний вибір дози препарату, тривалості курсу, недотримання пацієнтами схеми лікування тощо) або об'єктивного (несприятливий перебіг захворювання, наявність супутньої патології, конкурентна взаємодія АД з іншими препаратами в умовах поліпрагмації) характеру.

Ці фактори, проаналізовані в низці узагальнювальних публікацій і клінічних ситуацій, безумовно, мають визначальне значення у розвитку резистентності та лікуванні депресивних розладів [2, 5, 11, 29]. Однак хотілося б звернути увагу ще на один дуже важливий механізм формування резистентності до АД, як-от фармакологічний. Він пов'язаний з особливостями механізмів дії препаратів даної групи і появою системних адаптаційно-компенсаторних змін нейромедіаторних систем унаслідок тривалого застосування.

Донедавна у клінічній психіатрії цьому аспекту приділяли невинувато мало уваги, тоді як у психофармакології він вже давно інтенсивно вивчається. Проте саме аналіз фармакологічних механізмів розвитку динаміки рецепторних структур ЦНС в умовах терапії АД дозволяє обґрунтовано підходити до вибору першого АД та визначення подальшої стратегії подолання резистентності.

Як відомо, хронічне застосування АД за рахунок блокади зворотного захоплення біогенних амінів – серотоніну та норадреналіну (провідного механізму дії переважної більшості засобів даної групи) викликає активацію амінергічних систем мозку. Це зумовлює розвиток феномена десенситизації, тобто компенсаторного зменшення кількості постсинаптичних рецепторів. Даний універсальний фармакологічний феномен, що має адаптивний характер, є основою клінічного антидепресивного ефекту, який формується через 10-14 днів після початку приймання препарату. Однак останніми роками все більше уваги приділяють вивченню комплексної системної трансформації нейромедіаторних процесів у мозку, що «запускається» активацією амінергічних процесів, і десенситизації постсинаптичних рецепторів як її початкової ланки. Саме розуміння зазначених процесів сприяло розробці ефективних альтернативних стратегій подолання резистентності до АД, про що мова йтиме далі.

Оскільки згадані серотонінові та адренорецептори локалізуються на пресинаптичних терміналях і тілах нейронів дофамін-, ГАМК-, холінергічної, нейропептидної природи, їхня зміна стимулює формування комплексу нейротрансмітерної перебудови вже на гетерорецепторному рівні. Ця перебудова може призводити до послаблення або навіть блокади очікуваного антидепресивного ефекту [4, 48]. Як підсумок, у деяких пацієнтів через індивідуальні особливості морфофункціональної організації нейротрансмітерних процесів, переважно залученість тієї чи іншої медіаторної системи в патогенезі депресій (добре відомі клінічні «серотоніндефіцитні» й «адренорецепторні» варіанти депресій) та/або неадекватний вибір препарату виникає «ланцогава реакція» нейрорімічних змін у мозку. Вона може нівелювати позитивні зсуви в рецепторних структурах на первинному рівні, відповідальній за розвиток власне антидепресивного ефекту. Таким чином, клінічним вираженням розглянутої схеми є розвиток резистентності до того чи іншого АД, що потребує в низці випадків принципово іншого клініко-фармакологічного підходу.

Стратегії досягнення належного ефекту при лікуванні АД

На сьогодні за відсутності або недостатності відповіді на лікування першим АД використовують три провідні терапевтичні стратегії:

- переведення на інший АД;
- додавання до схеми лікування іншого АД (комбінована терапія);
- додавання до схеми лікування препарату з інших фармакологічних груп (додаткова терапія, або аугментація).

При переведенні на інший АД після першого неефективного курсу монотерапії у третині випадків не спостерігалось досягнення ремісії, а після другого – показники значно погіршувалися [37]. Загалом відзначається широкий діапазон параметрів результативності даної стратегії з точки зору досягнення ремісії – від 10 до 80% [24]. Це не дозволяє однозначно рекомендувати зазначену лікувальну тактику в клінічній практиці.

Перспективнішою в цьому плані виглядає комбінована терапія, що дозволяє поєднувати переваги двох АД з одного або різних класів. Водночас брак чітко визначених критеріїв вибору тієї чи іншої комбінації АД суттєво утруднює практику застосування даної стратегії. До того ж у низці масштабних досліджень не виявлено переваг сумісного використання ліків перед монотерапією щодо швидкості настання ремісії чи її виразності – як в осіб із гострим депресивним епізодом, так і в межах протирецидивного лікування [38, 39]. Окрім того, в цій ситуації зростає ризик розвитку побічних ефектів різних АД.

Тому останніми роками все більшу увагу дослідників і клініцистів привертає третя із зазначених вище стратегій оптимізації лікування депресій: додаткова терапія, або аугментація. Її теоретичним підґрунтям виступає можливість впливу на принципово інші шляхи патогенезу депресивних розладів, які мало або зовсім не залучені при застосуванні АД. Із цією метою були апробовані (зі змінним успіхом) різноманітні засоби: літій, гормони – трийодтиронін та тестостерон, β-блокатори, бупірон, ω-3-кислоти, нестероїдні протизапальні препарати тощо. Однак найбільшої популярності на основі широкої доказової бази набула аугментація антидепресивної терапії за допомогою атипичних антипсихотиків (ААП) [2, 6, 24, 40, 50].

Як відомо, ААП, на відміну від конвенційних препаратів даної групи (аміназин, галоперидол), характеризуються більш різноманітним рецепторним профілем дії з погляду застосування при депресіях (окрім впливу на дофамінові D₂-рецептори, їм також притаманна виражена спорідненість до серотонінових рецепторів 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} та дофамінових D₃/D₄), дією на нейротрофічні фактори, нейропластичність тощо [24]. Зазначені механізми тією чи іншою мірою задіяні у патогенезі депресивних розладів. До того ж ААП властива топографічна селективність дії щодо мезолімбічної та мезокортикальної дофамінергічних систем мозку при суттєво меншому ефекті на нігостріарну систему, що напряму пов'язано з їхніми сприятливішими характеристиками стосовно безпеки. Саме комбінацією дофамін- і серотонінергічних механізмів у поєднанні з впливом на процеси нейропластичності можна пояснити ефективність ААП при депресивних розладах та перспективи використання у стратегії аугментації [6].

Препарати для аугментації

На даний час найбільшу популярність у цьому контексті завоювали три препарати: сульпірид, кветіапін та арипіпразол.

Сульпірид достатньо широко застосовують у психіатричній практиці як інструмент корекції поєднаних тривожно-депресивних, тривожно-фобічних та інших розладів, особливо при депресіях із проявами анергії. Водночас його вплив безпосередньо на депресивну симптоматику в межах стратегії аугментації, а також дуже часті при маскованих депресіях іпохондричні прояви достатньо суперечливі, на відміну від виразнішої анкісіолітичної та антифобічної дії [14, 42].

Крім того, хоча сульпіриду властивий сприятливіший профіль безпеки порівняно з конвенційними антипсихотиками, при його застосуванні спостерігаються такі клінічно значущі побічні явища: з боку ЦНС – значне збудження, дискінезії (ранні та пізні), акатизія, рідше – екстрапірамідна симптоматика, серцево-судинної системи – часта виражена гіпотензивна реакція, рідше – порушення провідності та аритмії. Також нерідко зустрічаються сонливість, інсомнія, запаморочення, диспепсичні розлади. Однак найчастішою причиною скасування терапії сульпіридом слід визнати ендокринні та метаболічні порушення, пов'язані з його впливом на D₂-рецептори в гіпоталамо-гіпофізарній системі [41, 43]. Результатом цього є частий розвиток синдрому гіперпролактинемії, асоційованого з комплексом серйозних порушень функцій організму, як-от галакторея, гінекомастія, водний та електролітний дисбаланс, сексуальна дисфункція (порушення менструального циклу, фригідність, імпотенція), остеопороз, збільшення маси тіла, аутоімунні порушення, підвищений ризик розвитку новоутворень [3, 20].

Тому призначення сульпіриду як засобу аугментації при депресіях потребує ретельної оцінки співвідношення ризику й користі та не показане певним категоріям пацієнтів із супутньою неврологічною і соматичною патологією (як-от хвороба Паркінсона, гіперкінезія, судомні розлади, психоорганічний церебральний судинний, метаболічний синдром, артеріальна гіпер- і гіпотензія), а також особам похилого і старечого віку. Тобто сульпірид пов'язаний із суттєвими обмеженнями для широкого використання у практичній психіатрії.

Із поміж інших ААП у стратегії аугментації також досить широко застосовують кветіапін, зокрема за наявності поєднаних тривожних та інсомнічних порушень [18, 44]. Однак майже всю доказову базу ефективності препарату в цьому аспекті отримано в короткострокових дослідженнях (до восьми тижнів) без аналізу результатів протирецидивної терапії. При використанні кветіапіну також вельми часто спостерігалась відмова від подальшого лікування через побічні ефекти, передусім пов'язані з надмірною седатією, сонливістю, головним болем, антихолінергічною дією (як-то сухість у роті, затримання сечовипускання, загострення закритокутової глаукоми, порушення когнітивних функцій, делірій) [28].

Загалом достатньо обґрунтованою є точка зору, за якою застосування кветіапіну як інструменту аугментації більшою мірою спрямоване на корекцію супутніх проявів (тривожності, ажитатії, порушень сну), ніж власне на депресивне «ядро» симптомокомплексу [24, 27].

Тож реальна ефективність кветіапіну в стратегії аугментації, особливо при довготривалому застосуванні, лишається спірною. До того ж наявність виразних несприятливих явищ, що асоційовані з основними фармакологічними властивостями, обмежує можливість його використання в межах зазначеної лікувальної тактики.

Тому останніми роками все більшого інтересу набуває аналіз можливостей у лікуванні депресивних розладів препарату **арипіразол** — одного з найбільш незвичайних і перспективних представників ААП.

Унікальність механізмів дії та клініко-фармакологічних ефектів арипіразолу зумовила те, що його виділяють як антипсихотик третього покоління [19]. Арипіразол поєднує властивості антагоніста та часткового агоніста дофамінових D_2/D_3 -рецепторів, антагоніста серотонінових $5-HT_{2A}$ -рецепторів і агоніста $5-HT_{1A}$ -рецепторів. За рахунок цього арипіразол здатний діяти як екзогенний регулятор дофамінергічної активності, завдяки чому блокує її підвищений рівень, але зберігає фізіологічні параметри нейротрансмісії дофаміну [31]. На додачу, арипіразол взаємодіє з D_2 -рецепторами в межах тільки мезолімбічної та мезокортикальної систем, практично не зв'язуючись із ними у нігостриатній та гіпоталамо-гіпофізарній. Це визначає високий ступінь його безпеки з погляду розвитку екстрапірамідних, нейроендокринних та метаболічних порушень. Відсутність спорідненості до холінорецепторів у ЦНС мінімізує ризик розвитку антихолінергічних ефектів.

Нарешті, арипіразол практично позбавлений негативного впливу на серцево-судинну систему. Крім того, арипіразол — єдиний ААП, здатний знижувати рівень пролактину в крові за рахунок топографічної селективності дії на D_2 -рецептори і відсутності спорідненості до них у гіпоталамо-гіпофізарній системі [19].

Особливо слід підкреслити не характерний для ААП сприятливий нейрокогнітивний ефект при застосуванні арипіразолу, що зумовлений активацією біосинтезу мозкового нейротрофічного фактора (BDNF) у гіпокампі, а також стимуляцією процесів нейропластичності та нейрогенезу [30]. Враховуючи наявність когнітивних порушень як одного із провідних компонентів клінічної картини депресій і слабкі можливості їхньої корекції за допомогою АД та інших ліків, використовуваних у стратегії аугментації, зазначена властивість арипіразолу заслуговує на особливу увагу в неврології.

Механізми дії арипіразолу

Які ж саме механізмами можуть опосередковувати антидепресивну дію арипіразолу?

Згідно з нинішніми уявленнями (які, втім, залишаються достатньо дискусійними), в основі ефективності арипіразолу при депресіях лежать такі властивості:

1. **Частковий агонізм щодо D_2/D_3 -рецепторів.** При послабленні катехоламінергічних процесів у ЦНС і, зокрема, зниженні вивільнення та рецепторного зв'язування дофаміну як однієї з провідних ланок патогенезу депресій (передусім таких симптомів, як ангедонія, апатія, астенія тощо) він сприяє активації дофамінергічних впливів у ЦНС — важливого механізму тимоаналептичної дії [16, 24].

2. **Блокада $5-HT_{2A}$ -рецепторів.** Це сприяє активації катехоламінергічних процесів, зокрема, підвищує вивільнення дофаміну в стріатумі (з чим пов'язана і мінімізація ризику розвитку побічних екстрапірамідних ефектів) та норадреналіну в префронтальній корі [19]. Антагонізм до $5-HT_{2A}$ -рецепторів розглядається також як важливий компонент анксиолітичної дії при тривожно-депресивних розладах, оскільки гіперактивація зазначеного підтипу серотонінових рецепторів є одним із характерних нейрохімічних феноменів у патогенезі тривоги [32].

3. **Активация $5-HT_{1A}$ -рецепторів.** Даний процес сприяє регуляції балансу активності дофаміну і серотоніну в префронтальній корі та підкіркових структурах, а також забезпечує реалізацію нейропротекторної дії

(захист нейронів від ішемії та реакцій глутаматзалежної ексайтотоксичності) [23, 24]. Це особливо важливо для нейронів гіпокампа і може безпосередньо визначати сприятливий когнітивний профіль арипіразолу.

Таким чином, фармакологічні механізми дії арипіразолу, що лежать в основі його клінічних ефектів при депресії, характеризуються комплексною, мультимодальною, збалансованою дією щодо різноманітних моноамінергічних рецепторних структур у ЦНС, задіяних у патогенезі депресивних і тривожних розладів. У поєднанні з вищезазначеним впливом на нейротрофічні та нейропластичні процеси в мозку арипіразол характеризується своєрідним «портретом» серед інших ААП, що стало підґрунтям його широкого застосування у стратегії аугментації терапії депресій [33].

Арипіразол став першим представником ААП, офіційно схваленим Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) як препарат вибору в стратегії аугментації терапії депресивних розладів [33]. Він також включений до настанови з лікування депресії Національної служби охорони здоров'я Великої Британії (NHS) [10]. У вітчизняному протоколі з ведення пацієнтів із депресією є рекомендація щодо використання з метою аугментації комбінації АД та ААП, а саме арипіразолу, що нині розглядається як оптимальний варіант у даній ситуації [13].

Застосування арипіразолу при депресіях як засобу аугментації, насамперед у поєднанні з АД групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, має широку доказову базу на основі проведених рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих випробувань, переважно у терапії гострого депресивного епізоду курсом 6-8 тижнів [25, 33, 40, 46, 47]. Клінічну ефективність аналізували з використанням шкал MADRS, SDS, CGI-S, CGI-CB після виявлення недостатньої ефективності монотерапії АД упродовж восьми тижнів. Було продемонстровано достовірно вищу ефективність арипіразолу порівняно із плацебо вже на шостому тижні лікування. Згідно з основним критерієм — балом за шкалою MADRS — у різних дослідженнях показники клінічної відповіді при застосуванні арипіразолу та плацебо становили 25-35 і 10-17% відповідно. Це є переконливим свідченням ефективності лікування і підтвердженням оцінкою за іншими шкалами.

Особливо слід виділити антидепресивну дію арипіразолу в пацієнтів із тривожно-депресивними та іпохондричними розладами, за яких монотерапія антидепресантами часто виявляється недостатньо ефективною [21, 25]. Також арипіразол продемонстрував свою ефективність при депресіях різного ступеня виразності, зокрема тяжких клінічних формах [40]. При цьому арипіразол проявляє аугментувальну дію не лише в осіб із частковою відповіддю на монотерапію АД, але й у ситуаціях, коли ефект був відсутній, або внаслідок монотерапії спостерігалось погіршення стану хворих [24, 34]. На додаток, важливою є наявність довгострокового ефекту аугментації арипіразолом при проведенні протирецидивного лікування терміном до одного року, що не виявлено, зокрема, у рisperидоні [14].

Окрім того, арипіразол характеризується одними з найсприятливіших параметрів безпеки серед усіх ААП. Загалом слід зазначити, що критерій безпеки у багатьох випадках є вирішальним при виборі того чи іншого ААП [49]. Арипіразолу не властиві такі серйозні побічні явища інших ААП, як екстрапірамідні розлади, нейроендокринні порушення, серцево-судинні події, антихолінергічні ефекти. Серед можливих ускладнень терапії арипіразолом — порушення сну, тривожність, головний біль, диспепсичні розлади. Перші успішно коригуються супутнім введенням анксиолітиків, а другі — прийманням препарату після їжі та повільним титруванням дози [7]. Також можливий розвиток акатизії та у поодиноких випадках — збільшення маси тіла, що переважно не є клінічно значущим феноменом і може коригуватися зменшенням дози препарату [33].

Отже, можна виділити кілька груп пацієнтів із депресією, для яких арипіразол особливо показаний і є препаратом вибору:

- пацієнти похилого і старечого віку;
- особи з серцево-судинною патологією;
- пацієнти з метаболічним синдромом, цукровим діабетом, гіпертригліцеридемією, гіперпролактинемією;
- хворі з виразним нейрокогнітивним дефіцитом.

Важливими клінічними питаннями є визначення тривалості курсу терапії арипіразолом і оптимальної дози препарату в неврологічній практиці. У більшості клінічних досліджень як кінцеву точку оцінки ефективності обирали термін лікування вісім тижнів, а загальні рекомендації щодо періоду терапії коливаються в межах 6-12 тижнів. Проте з урахуванням ризику розвитку рецидивів, ефективності арипіразолу як протирецидивної терапії та параметрів безпеки, доцільною є пропозиція щодо термінів аугментації арипіразолом від 3 до 6 місяців із моменту настання ремісії з наступною оцінкою клінічної ситуації [24].

При виборі дозового режиму загальним принципом має бути застосування мінімальної ефективною дози як цільовою. У більшості досліджень такою дозою вважається 5 мг/добу з можливим її підвищенням до 10 мг/добу [35]. Оскільки строгої залежності доза/ефект у межах стратегії аугментації для ААП не виявлено, вирішальним фактором у даному випадку стає переносимість препарату. Побічні реакції при використанні арипіразолу загалом є дозозалежними, тож мінімізація дози забезпечує мінімальний ризик їхнього розвитку.

На завершення неможливо не згадати про фармакоеконімічний ефект застосування арипіразолу при депресіях. Середні витрати на лікування арипіразолом є суттєво нижчими, ніж кветіапіном або оланзапіном. До того ж використання арипіразолу сприяє зменшенню випадків госпіталізацій

і скороченню термінів перебування у стаціонарі порівняно з таким кветіапіну [26].

Висновки

Отже, впровадження арипіразолу в фармакотерапію депресивних розладів дозволяє суттєво підвищити її ефективність за досить численних випадків неефективності або недостатньої ефективності монотерапії АД та відкриває нові можливості стратегії аугментації. Серед препаратів арипіразолу, що представлені в Україні, особливо слід відзначити вітчизняний препарат **Фрейм®** (ПАТ «Фармак») у формі таблеток, що містять 10 або 15 мг арипіразолу.

Фрейм виробляється за повної відповідності світовим стандартам та є одним із найдоступніших препаратів арипіразолу на вітчизняному фармринку. З урахуванням необхідності тривалого приймання лікарського засобу при терапії депресій, це стає одним із визначальних чинників широти його використання. У межах стратегії аугментації можливе застосування таблеток Фрейму по 10 мг шляхом її поділу для отримання стартової рекомендованої дози 5 мг.

Насамкінець важливо підкреслити, що можливості ААП, зокрема, арипіразолу в терапії депресивних розладів розкриті далеко не повністю. Детального клінічного вивчення заслуговують, наприклад, спектр когнітивних ефектів даного препарату, особливості його дії при коморбідності із неврологічними та соматичними захворюваннями, шляхи оптимізації тривалості лікування тощо. У цьому контексті накопичення максимально широкого досвіду застосування препарату Фрейм у вітчизняній клінічній практиці може сприяти майбутнім успіхам у фармакотерапії однієї з найпоширеніших форм патології сучасного суспільства.

Список літератури знаходиться в редакції






**Мені здається, вранці я була дещо інша.
Хто я тепер? Ось у чому загадка**
Л. Керол "Аліса в Країні Чудес"



- ефективний при шизофренії та біполярному афективному розладі^{1,6,14}
- має високий профіль безпеки^{2,3,4,5,6}
- ефективний при негативній симптоматичі^{1,4,12}
- покращує когнітивні функції^{7,13}

1. Джерікс З, Сесей ДЕ, Карсон ВА, Саха АР, et al. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study // *Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 166. – P. 391-399. 2. Harrison TS, Perry CM. Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder // *Drugs.* – 2004. – Vol. 64, N 15. – P. 1715-1736. 3. Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, et al. Efficacy and safety of aripiprazole versus haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia // *Int. J. Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 6. – P. 325-337. 4. Spigitt TA, Carson WA, Saaha AR, et al. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64, N 9. – P. 1049-1056. 5. Potkin SG, Saaha AR, Kjaava MJ, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 60, N 4. – P. 391-399. 6. Cornblatt B, Kern RS, Carson WA, et al. Neurocognitive effects of aripiprazole versus dancapine in stable psychosis [abstract] // *Int. J. Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. S185. 7. "Аліса в Країні Чудес" // Керол Л. 12. A Randomized Comparison of Aripiprazole and Risperidone for the Acute Treatment of First-Episode Schizophrenia and Related Disorders: 3-Month Outcomes. Delbert G. Robinson. *Schizophr. Bull.* 2015 Nov; 41(6): 1227-1236. 13. Cognitive-enhancing effects of aripiprazole: a case report. *Am J Geriatr. Pract. Epidemiol. Ment. Health.* 2008; 4: 24. 14. The Treatment of Adult Bipolar Disorder with Aripiprazole: A Systematic Review. *Cureus.* 2016 Apr; 8(4): e562. *Other Material:* Реклама лікарських засобів. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Виробник: АТ «Фармак» 04080, м. Київ, вул. Кирпильська, 63.
тел.: +38 (044) 239-19-40; факс: +38 (044) 417-10-55
e-mail: info@farmak.ua; web-site: www.farmak.ua

УКРПРОМО/02/2020/ФРМ/10/002.