

О. О. Хаустова, Д. О. Ассонов

**ВИКОРИСТАННЯ АНТИПСИХОТИКІВ В ТАРГЕТНІЙ ТЕРАПІЇ ШИЗОФРЕНІЇ — ПЕРСПЕКТИВИ ТА ВИКЛИКИ
(НА ПРИКЛАДІ АМІСУЛЬПРИДУ)**

Е. А. Хаустова, Д. А. Ассонов

**Использование антипсихотиков в таргетной терапии шизофрении — перспективы и вызовы
(на примере amisulpride)**

О. О. Khaustova, D. O. Assonov

**The use of antipsychotics in targeted therapy of schizophrenia — prospects and challenges
(for example, amisulpride)**

Персоналізована медицина — це інноваційний підхід, що враховує індивідуальні біологічні, соціальні та психологічні відмінності людей під час розроблення заходів профілактики та лікування захворювань. Цілі персоналізованої медицини в психіатрії — передбачити сприйнятливості індивіда до хвороб, досягти точного діагнозу та привести до ефективного та сприятливого реагування на лікування. Персоналізована медицина вже є звичною річчю в різних галузях медицини, проте щодо лікування шизофренії, попри велику потребу, є мало розвинутою. У цій статті проаналізовано наявну в літературі інформацію щодо використання антипсихотиків в терапії шизофренії з позицій персоналізованої медицини з метою виокремлення рекомендацій, які дадуть змогу підвищити ефективність терапії психотичних симптомів та визначити вектор подальших наукових пошуків в цьому напрямі. Попри існування багатьох міжнародних та локальних керівництв і протоколів щодо терапії антипсихотиками, досі є проблема раннього визначення, який антипсихотик буде найбільш ефективним та безпечним для конкретного пацієнта — пацієнти зазвичай проходять терапію різними антипсихотиками, перш ніж оптимальний буде визначений. В терапії шизофренії жодний антипсихотичний препарат та жодне дозування не є універсальними. Отже, для максимізації ефекту та мінімізації ризику появи побічних ефектів потрібно зважати на чисельні індивідуальні характеристики кожного окремого пацієнта. Зокрема, слід зважати на такі характеристики: стать, вік, особливості клінічної картини (домінантна симптоматика, час появи симптомів та їх інтенсивність), коморбідні психічні та соматичні розлади, наявність/відсутність шкідливих звичок, відповідь на попередню терапію (якщо така була). З огляду на можливість застосування широкого діапазону дозування амисульприду та його та значущу ефективність у зменшенні симптомів різних груп у різних категорій пацієнтів, він має потенціал до широкого використання у персоналізованій психіатрії.

Ключові слова: персоналізована медицина, атипичні антипсихотики, ефективність терапії

Персонализованная медицина — это инновационный подход, учитывающий индивидуальные биологические, социальные и психологические особенности людей при разработке мер профилактики и лечения заболеваний. Цели персонализированной медицины в психиатрии — предвидеть восприимчивость человека к болезням, достичь точного диагноза и содействовать благоприятному реагированию на лечение. Персонализованная медицина уже является обыденным подходом в различных областях медицины, однако в лечении шизофрении, несмотря на большую потребность, является мало развитой. В этой статье проанализирована имеющаяся в литературе информация по использованию антипсихотиков в терапии шизофрении с позиций персонализированной медицины с целью составления рекомендаций, позволяющих повысить эффективность терапии психотических симптомов и задать вектор дальнейших научных поисков в данном направлении. Несмотря на существование многих международных и местных руководств и протоколов по терапии антипсихотиками, до сих пор стоит проблема раннего определения, какой антипсихотик будет эффективным и безопасным для конкретного пациента — прежде, чем будет определен наиболее эффективный препарат, пациенты обычно проходят терапию с использованием различных антипсихотиков. В терапии шизофрении ни один антипсихотический препарат и ни одна дозировка не являются универсальными. Следовательно, для максимизации эффекта и минимизации риска возникновения побочных эффектов нужно учитывать многочисленные индивидуальные характеристики каждого отдельного пациента. В частности, следует учитывать такие характеристики: пол, возраст, особенности клинической картины (доминирующая симптоматика, время появления симптомов и их интенсивность), коморбидные психические и соматические расстройства, наличие/отсутствие вредных привычек, ответ на предшествующую терапию (если такая имела место). Учитывая возможность гибкого дозирования амисульприда и его значимую эффективность в уменьшении симптомов различных групп у различных категорий пациентов, он имеет потенциал для широкого использования в персонализированной психиатрии.

Ключевые слова: персонализированная медицина, атипичные антипсихотики, эффективность терапии

Personalized medicine is an innovative approach that takes into account the biological, social and psychological characteristics of people in the development of preventive drugs and treatment of diseases. The goals of personalized medicine in psychiatry are to anticipate a person's susceptibility to disease, achieve accurate diagnosis, and facilitate a favorable response to treatment. This article analyzes the information presented in the literature on use of antipsychotics in treatment of schizophrenia from the standpoint of personalized medicine with the aim to draw up recommendations for improving the effectiveness of psychotic symptoms therapy and set the vector for further scientific research in this direction. Despite the existence of many international and local guidelines and protocols for antipsychotic therapy, there is still the problem of early determination of which antipsychotic will be effective and safe for a particular patient — before the most effective drug is determined, patients are usually treated with various antipsychotics. In the treatment of schizophrenia, no antipsychotic drug or dosage is universal. Therefore, to maximize the useful effect and minimize the risk of side effects, numerous individual characteristics of each individual user must be considered. In particular, such characteristics as sex, age, clinical features (dominant symptoms, time of onset of symptoms and their intensity), comorbid mental and somatic disorders, presence/absence of bad habits, response to previous therapy (in case of such) should be taken into account. Given the possibility of flexible dosage of amisulpride and its significant effectiveness in reducing various groups of symptoms in various categories of patients, it has the potential for widespread use in personalized psychiatry.

Keywords: personalized medicine, atypical antipsychotics, effectiveness of therapy

Управління з продовольства і медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA) визначає таргетну, або ж персоналізовану, медицину (*precision medicine, personalized medicine*) як інноваційний підхід, що враховує індивідуальні біологічні, соціальні та психологічні відмінності людей під час розроблення заходів з профілактики та лікування захворювань. Її ціллю є надання правильного лікування правильному пацієнту в правильний час [1, 5]. Модель таргетної медицини пропонує індивідуальне налаштування медичної допомоги та її адаптацію до конкретних підгруп пацієнтів замість пошуку моделі «один препарат, придатний для всіх» [2, 6, 7]. Цілі персоналізованої медицини в психіатрії — передбачити сприйнятливості індивіда до хвороб, досягти точного діагнозу та привести до ефективного та сприятливого реагування на лікування [1, 2]. Персоналізована медицина базується на припущенні, що унікальні характеристики індивіда відіграють велику роль у адаптації їх терапії. Такі характеристики включають: генетичні зміни та епігенетичні модифікації, клінічну симптоматику, помітні зміни біомаркерів та чинники зовнішнього середовища тощо [1].

Таргетна медицина вже є звичною річчю в різних галузях медицини, проте щодо лікування шизофренії, попри велику потребу, є мало розвинутою [11]. Основними терапевтичними мішенями у лікуванні шизофренії до 1950 року були агресія та самопошкодження; з винайденням антипсихотиків (АП) до них приєдналася позитивна симптоматика; з 1990 року, після винайдення атипичних антипсихотиків (ААП), терапевтичними мішенями стали також негативні симптоми та побічні дії. А з кінця 1990 терапевтичними мішенями вже є такі показники: якість життя, когнітивне функціонування та досягнення ремісії/відновлення, що потребує оптимізації терапії в бік її індивідуалізації [4]. У багатьох випадках при лікуванні психотичних розладів монотерапія є більш рекомендованою [36]. Однак багато пацієнтів

із шизофренією не задоволені нинішньою ефективністю монотерапії, що є стимулом і далі вести пошуки оптимальних схем терапії [35]. Сьогодні питання ранньої та точної діагностики і терапії шизофренії та інших психотичних розладів залишаються актуальними [2]. Murck H. et al. виокремлюють дві основні причини невдач у психофармакотерапії пацієнтів: 1) лікування невідповідної групи пацієнтів; 2) неправильний підбір дози. Треба підбирати терапію індивідуально таким способом, щоб досягати максимального позитивного ефекту та зменшити побічну дію антипсихотиків [44]. Підхід персоналізованої психіатрії та краща характеристика пацієнтів потенційно дають змогу зробити лікування більш таргетним та завдяки цьому підвищити його ефективність [33].

У цій статті проаналізовано наявну в літературі інформацію щодо використання антипсихотиків в терапії шизофренії з позицій персоналізованої медицини з метою виокремлення рекомендацій, які дадуть змогу підвищити ефективність терапії психотичних симптомів та визначити вектор подальших наукових пошуків в цьому напрямі.

Врахування факторів ризику в таргетній терапії. Попри існування міжнародних та локальних протоколів і гайдлайнів щодо терапії антипсихотиками, досі є проблема раннього визначення, який антипсихотик буде найбільш ефективним та безпечним для конкретного пацієнта — пацієнти зазвичай проходять терапію різними антипсихотиками, перш ніж оптимальний буде визначений [37, 38]. Дослідники нині намагаються вирішити це питання, досліджуючи, що спільного є між різними чинниками та реагуванням на антипсихотичну терапію. У своєму дослідженні Citrome L. et al. визначали фактори ризику небажаних ефектів, проаналізували безпечність використання атипичних антипсихотиків за наявності цих факторів ризику, та ґрунтуючись на цьому поділили пацієнтів з шизофренією на групи та запропонували відповідні опції терапії ААП (табл. 1) [26].

Таблиця 1. Опції терапії пацієнтів з шизофренією, які мають різні характеристики (адапт. з Citrome L. et al., 2015)

Контингенти пацієнтів	Опції терапії ААП з доброю переносимістю
Група 1. Пацієнти, що мають коморбідні діабет, серцево-судинні захворювання, надмірну масу тіла, ортостатичну гіпотензію, пролонгований QTc	Арипіпразол, асенапін, луразидон, паліперидон
Група 2. Пацієнти з підвищеним пролактином	Арипіпразол, асенапін, ілоперидон, луразидон, оланзапін, кветіапін, зипразидон
Група 3. Пацієнти, що мають потребу уникнути надмірної седації	Арипіпразол, ілоперидон, паліперидон, зипразидон
Група 4. Пацієнти, що мають екстрапірамідні розлади або акатизію	Ілоперидон, кветіапін

Окрім того, автори сформулювали рекомендації щодо терапії пацієнтів, які мають характеристики одразу двох груп. Для пацієнтів, яким притаманні характеристики першої та другої груп, опціями терапії є арипіпразол, асенапін, луразидон. Для пацієнтів з характеристиками другої та третьої груп — арипіпразол, ілоперидон, зипразидон.

Таргетна терапія первинного психотичного епізоду. Пацієнти з первинним психотичним епізодом є дуже різномірними за вираженістю симптомів та біологічними механізмами захворювання, що також ускладнює підбір ефективної терапії [34]. Для того, щоб визначити фенотипи відповіді на антипсихотики, Mas S. et al. провели кластерний аналіз

даних щодо пацієнтів з первинним психотичним епізодом та виокремили чотири кластери реагування на терапію антипсихотиками [17]:

Кластер *A* — гарна відповідь на терапію, нечасті прояви побічних ефектів;

Кластер *B* — гарна відповідь на терапію, часті прояви побічних ефектів;

Кластер *C* — немає терапевтичної відповіді та побічних ефектів;

Кластер *D* — часті прояви побічних ефектів, погана відповідь на терапію.

Для кожного класу вони розробили відповідні рекомендації щодо персоналізованої медицини (табл. 2):

Таблиця 2. Кластери пацієнтів з первинним психотичним епізодом та рекомендації щодо вибору АП (адапт. Mas S. et al., 2019)

Кластер	Характеристика кластеру	Рекомендації щодо вибору АП
<i>A</i>	Гарна вербальна пам'ять, нижчі результати за шкалою позитивних та негативних синдромів (PANSS), ранній початок лікування, менша кількість симптомів, менша імпульсивність	Амісульприд, рисперидон, оланзапін
<i>B</i>	Гарна вербальна пам'ять, нижчі результати за PANSS, більш пізній початок лікування, менша кількість симптомів, менша імпульсивність	Низькі дози АП, уникати появи екстрапірамідних симптомів (не застосовувати рисперидон)
<i>C</i>	Погана вербальна пам'ять, вищі результати за PANSS, пізній початок лікування, більша кількість симптомів, вища імпульсивність	Вищі дози АП, пошук інших стратегій терапії
<i>D</i>	Погана вербальна пам'ять, обтяжений сімейний анамнез, пізній початок лікування, вищі результати за PANSS, більша кількість симптомів, вища імпульсивність	Кандидати для досліджень з раннім початком приймання клозапіну

Дослідження Martinuzzi E. et al. доповнює ці дані. Автори визначали можливі предиктори відповіді на лікування пацієнтів з первинним психотичним епізодом. Використавши кластерний аналіз, дослідники виокремили чотири кластерних підтипи пацієнтів залежно від симптомів за PANSS — C1A, C1B, C2A, C2B. Кластер C1A порівняно з іншими демонстрував набагато тяжчу симптоматику та меншу ймовірність ремісії під час лікування амісульпридом. У цих пацієнтів вищий рівень прозапальних цитокінів та біомаркерів, нижчі рівні інтерлейкіну-15, вищі рівні хемокіну-12, попередній вплив цитомегаловірусу (CMV), вживання наркотиків та молодий вік були пов'язані з меншими шансами ремісії внаслідок терапії амісульпридом [34].

Амісульприд — атипичний антипсихотик, який функціонує переважно як антагоніст D₂- та D₃-рецепторів та є препаратом першої лінії для лікування шизофренії [9, 39, 44]. Проте, попри схожий рецепторний профіль, клінічні властивості амісульприду є більш атипичними, ніж в інших представників його групи, як-от сульпірид [25]. За результатами систематичного та метааналізу ефективності та переносимості 32 антипсихотиків, проведеному Nuhn M. et al. 2019 року, амісульприд є найефективнішим у зменшенні позитивних симптомів, другим з найбільш ефективних (після клозапіну) у загальному поліпшенні симптоматики, третім з найбільш ефективних (після клозапіну та зотепіну) у зменшенні негативних симптомів, третім з найбільш ефективних (після сульпіриду та клозапіну) у зменшенні депресивних симптомів [10].

Рівень амісульприду в плазмі крові має дуже високу індивідуальну варіабельність, що потребує ретельного вивчення різних характеристик пацієнтів (серед яких — вік, стать, функція нирок, взаємодія з іншими препаратами, клінічна група й ін.) та їх ура-

хування для призначення препарату в найбільш ефективній дозі [9]. Це робить його гарним прикладом для аналізу використання антипсихотиків з позиції таргетної медицини.

Ефективність дозувань. У дозозалежному метааналізі 68 досліджень доз антипсихотиків для лікування гострої шизофренії, проведеному Leucht S. et al. 2020 року, автори визначали дозу з 50-відсотковою ефективністю (ED50) і дозу з 95-відсотковою ефективністю (ED95). ED50 — середня доза, при якій симптоми слабшають у 50 % пацієнтів за шкалою PANSS (Шкала оцінки позитивних та негативних синдромів) та BPRS (Коротка психіатрична оціночна шкала). ED95 — симптоми слабшають у 95 % пацієнтів [31]. Дослідники виявили, що ефективні дози амісульприду та оланзапіну для контингентів пацієнтів з негативною та продуктивною симптоматикою істотно відрізняються. Зокрема, у разі, якщо переважають негативні симптоми, ED50/ED95 для амісульприду були 31,5/72,3 мг/день відповідно; ED50/ED95 для оланзапіну — 2,9/6,5 мг/день відповідно. ED50/ED95 для контингенту пацієнтів з переважанням позитивних симптомів були 264/537 мг/день для амісульприду та 6,0/15,1 мг/день — для оланзапіну [31]. Важливим висновком цього дослідження було те, що підвищення дози вище рівня ED95 може не дати більшої ефективності, або навіть знизити її [31]. Такі висновки є важливими в контексті чималого збільшення призначень антипсихотиків у великих дозах в політерапії останніми роками [32].

Водночас, хоча подібні дослідження є важливим орієнтиром щодо призначення ефективної дози, також варто пам'ятати, що на ефективність препарату впливає багато індивідуальних характеристик. Відомими чинниками, які впливають на рівень концентрації амісульприду в плазмі крові, є жіноча стать (ймовірно, через статеві відмінності у Р-глікопротеїні

та гломерулярній фільтрації), старший вік (ймовірно, пов'язаний із віковим зниженням ниркової функції), котрепак з препаратами літію (ймовірно, через нефротоксичну дію літію) та, можливо, куріння [9]. Отже, корекція дози препарату має відбуватися з огляду на ці та інші індивідуальні характеристики кожного окремого пацієнта, що ще раз доводить необхідність персоналізованого підходу до дозування залежно від потреб пацієнта та проведення подальших досліджень в цьому напрямі.

Врахування статевих аспектів. Через фармакокінетичні та фармакодинамічні аспекти метаболізму антипсихотиків в печінці за участі цитохрому P450 підвищується їх концентрація в плазмі крові. Отже, мінімальні ефективні дози більшості антипсихотиків є на 25—50 % меншими у жінок порівняно з чоловіками [8]. Поки що немає рекомендацій щодо призначення антипсихотиків пацієнтам з шизофренією залежно від статевих відмінностей, а найбільш застосовуваними антипсихотиками першої лінії для обох статей є арипіпразол, амисульприд та рисперидон [41]. Проте однаковий підхід до дозування для чоловіків та жінок може призводити до збільшення вмісту антипсихотиків в плазмі крові жінок вище очікуваного. Ймовірно, з цим явищем пов'язане те, що у жінок побічні ефекти від антипсихотиків реєструються в 1,5 раза частіше, ніж у чоловіків [42]. Тому для пацієнток може бути доцільною доза АП на 40—50 % менше від стандартної дози. Ця думка підтверджується дослідженням, в якому вимірювали рівень амисульприду в плазмі крові. Автори виявили, що у жінок цей рівень є вищим, що може призводити до ризику розвитку екстрапірамідних та метаболічних симптомів [8]. Отже, для більшого ефекту та зниження ризиків від антипсихотику, зокрема амисульприду, доцільним може бути призначення АП жінкам у дозі на 40—50 % менше від стандартної.

Проте, порівняно з пацієнтами-жінками, пацієнти-чоловіки частіше страждають супутніми психічними розладами, захворюваннями нервової системи та частіше мають фізичні травми в анамнезі [41]. Це потребує від лікаря навичок повного й точного збору інформації про стан здоров'я пацієнта та вміння підібрати препарат відповідно до індивідуальних потреб пацієнта задля уникнення негативних ускладнень, пов'язаних із супутніми захворюваннями.

Врахування вікових аспектів. Хоча хворіти на шизофренію можуть особи усіх вікових груп, численні питання лікування шизофреноподібного психозу з пізнім та дуже пізнім початком залишаються невирішеними [13]. Попри те, що антипсихотики широко використовують у лікуванні шизофреноподібного психозу з пізнім початком, ризики та переваги терапії є мало дослідженими.

У дослідженні ATLAS, проведеному Howard R. et al., дослідники виявили, що пацієнти з пізнім шизофреноподібним психозом мають гарну та тривалу відповідь (–9,0 балів за BPRS, порівняно з –2,3 балами у групі плацебо) на терапію дозами амисульприду, набагато нижчими за стандартні (100 мг щоденно

протягом 12 тижнів), окрім того, ця терапія добре толерувалася пацієнтами [12]. Не менш важливим виявилось, що підтримувальна терапія після 12 тижня давала ще кращий результат (додатково –1,1 бала за шкалою BPRS порівняно з +5,2 бала за шкалою BPRS у пацієнтів групи плацебо) [12]. Отже, використовуючи амисульприд у низьких дозах, можна досягнути ефективної терапії пізнього шизофреноподібного психозу та нижчого ризику розвитку екстрапірамідних ускладнень. Поясненням цьому може бути те, що у пацієнтів літнього віку функція нирок є зниженою, що, в свою чергу, може призводити до підвищення рівня антипсихотиків в плазмі крові [9, 43]. Отже, при підборі дози варто зважати й на вікові особливості метаболізму і виведення антипсихотиків.

У разі недостатньої або надмірної дії АП іншою опцією, окрім зменшення дози, також є заміна на інший препарат. Зокрема, для лікування шизофренії пацієнтам віком від 15 до 17 років, які не переносять рисперидон, або для кого рисперидон протипоказаний, або чия шизофренія не була належно контрольована рисперидоном, Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) рекомендує арипіпразол [40].

Таргетна терапія когнітивних порушень. Тимчасом як антипсихотики ефективно елімінують позитивні симптоми шизофренії, їхня дія на негативні симптоми та когнітивну функцію потребує подальшого вдосконалення [19, 20]. Проте є дані, які свідчать, що поліпшення когнітивних функцій при шизофренії внаслідок використання антипсихотиків першого та другого покоління може залежати від дофамінергічних механізмів фармакологічної дії АП [18]. Схоже, що блокада або частковий агонізм до D₃-рецепторів поліпшує когнітивне функціонування, тоді як D₃-агонізм знижує його [21]. Оскільки амисульприд є антагоністом D₂- та D₃-рецепторів, він є перспективним препаратом для таргетної терапії когнітивних порушень [39]. Механізм дії амисульприду дає змогу йому бути ефективним у зменшенні позитивних симптомів та не мати при цьому негативного ефекту на когнітивне функціонування. Отже, він може бути ефективним для різних груп пацієнтів з різними особливостями симптоматики. Окрім амисульприду, деякі автори також вбачають перспективність у таргетному використанні арипіпразолу — антипсихотичного препарату з частковим агонізмом до D₂/D₃- та 5HT_{1A}-рецепторів та антагонізмом до рецепторів 5HT_{2A} [23, 24]. У дослідженні Shin S. et al. за допомогою позитронно-емісійної томографії автори визначили, що вища зайнятість рецепторів D₂/D₃ арипіпразолом позитивно впливає на когнітивне функціонування пацієнтів з шизофренією [22]. Отже, для пацієнтів з переважанням когнітивних симптомів використання антипсихотиків з частковим агонізмом/антагонізмом до D₃-рецепторів може мати більший ефект, ніж використання інших груп антипсихотиків.

Тактики комбінування при резистентній до терапії шизофренії. Монотерапія клозапіном є золотим стандартом для лікування резистентної до терапії шизофренії, але його побічні дії часто спричиняють відмову пацієнтів від його приймання [27]. Від 40 до 70 % пацієнтів не мають задовільного ефекту від лікування клозапіном [28]. Тому виникає потреба пошуку персоналізованих схем терапії, які б зважали на особливості різних груп пацієнтів. До антипсихотичної політерапії можна вдаватися, якщо тактики монотерапії, заміни та комбінування з не антипсихотиками не досягли бажаного результату [16]. Однією з можливих тактик комбінування є поєднання оланзапіну та амисульприду. Комбінація оланзапін + амисульприд може бути вибором у клінічних ситуаціях ще до початку приймання клозапіну та у випадках, коли клозапін не дієвий. Зменшення добової дози обох препаратів мінімізує побічні ефекти (збільшення маси тіла та екстрапірамідні симптоми), що призводить до кращого комплаєнсу, окрім того, дослідники не спостерігали жодних додаткових побічних дій або небажаних лікарських взаємодій [27].

Якщо стандартні дози клозапіну (300—500 мг) не приводять до бажаного ефекту, іншою опцією є поєднання з іншим антипсихотиком, наприклад, амисульпридом або арипіпразолом. Додавання амисульприду до схеми терапії клозапіном може підвищити ефективність останнього, зменшити прояви побічних ефектів, зокрема гіперсалівації, а активуючий ефект арипіпразолу є додатковою перевагою комбінації з клозапіном і, на противагу клозапіну, ці препарати не збільшують маси тіла [16, 27]. Окрім того, комбінування клозапіну з арипіпразолом пов'язане з поліпшенням толерантності до глюкози та зниженням рівня ліпопротеїнів низької щільності [30].

Коли амисульприд використовують як основний антипсихотик, при додаванні до схеми терапії арипіпразолу, який має один з найсприятливіших метаболічних профілів порівняно з іншими антипсихотиками [14, 15], можна спостерігати редукцію метаболічних порушень, як-от збільшення маси тіла та дисліпідемії [16].

Окрім того, є дослідження ефективності комбінованої терапії антипсихотиками для різних популяцій пацієнтів [30]:

— комбінація оланзапіну та арипіпразолу для пацієнтів з надмірною масою тіла пов'язана зі зменшенням ваги та індексу маси тіла;

— додавання амисульприду до схеми терапії пацієнтів з частковою відповіддю на монотерапію оланзапіном пов'язане із загальним зменшенням симптоматики;

— додавання арипіпразолу до схеми терапії рисперидоном чи кветіапіном пов'язане зі зниженням рівня пролактину, що є додатковою перевагою для популяції пацієнтів з гіперпролактинемією.

Отже, при комбінуванні препаратів також потрібно зважати на індивідуальні характеристики

пацієнтів та особливості їхнього реагування на терапію різними антипсихотиками.

В терапії шизофренії жодний антипсихотичний препарат та жодне дозування не є універсальними. Отже, для максимізації ефекту та мінімізації ризику появи побічних дій потрібно брати до уваги чисельні індивідуальні характеристики кожного окремого пацієнта. Зокрема, слід зважати на такі характеристики: стать, вік, особливості клінічної картини (домінантна симптоматика, час появи симптомів та їх інтенсивність), коморбідні психічні та соматичні розлади, є/немає шкідливих звичок, відповідь на попередню терапію (якщо така була). З огляду на можливість застосування широкого діапазону дозування амисульприду та його значущу ефективність у зменшенні різних груп симптомів у різних категоріях пацієнтів, він має потенціал до широкого використання у персоналізованій психіатрії.

Список літератури

1. Ozomaro U., Wahlestedt C., Nemeroff C. B. Personalized medicine in psychiatry: problems and promises // BMC medicine. 2013 Dec; 11(1): 132. URL: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-132>.
2. Хаустова О., Омелянович В. Сучасні підходи до діагностики та надання допомоги пацієнтам на продромальному етапі шизофренії // Psychosomatic Medicine and General Practice. 2020. 5(1), e0501232-e0501232.
3. Twelve-month health care use and mortality in commercially insured young people with incident psychosis in the United States / Schoenbaum M., Sutherland J. M., Chappel A. [et al.] // Schizophrenia bulletin. 2017 Apr 7; 43(6): 1262—72. DOI: 10.1093/schbul/sbx009.
4. Juckel, G., & Morosini, P. L. The new approach: psychosocial functioning as a necessary outcome criterion for therapeutic success in schizophrenia // Current opinion in psychiatry. 2008. 21(6), 630—639. DOI: <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328314e144>.
5. FDA. Paving the Way for Personalized Medicine: FDA's Role in a new Era of Medical Product Development / US Department of Health and Human Services, U.S. Food and drug administration. October 2013, 1—61. URL: <https://www.fdanews.com/ext/resources/files/10/10-28-13-Personalized-Medicine.pdf>.
6. National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. PMID: 22536618.
7. Хаустова, О. О., Асонов Д. О. Комбінована терапія антипсихотиками: pro et contra // НейроNews. 2021. 1 (122), 28—33.
8. Gender aspects in the clinical treatment of schizophrenic inpatients with amisulpride: a therapeutic drug monitoring study / Müller M. J., Regenbogen B., Sachse J. [et al.] // Pharmacopsychiatry. 2006 Mar; 39(02): 41—6. DOI: 10.1055/s-2006-931540. PMID: 16555163.
9. A systematic review and combined meta-analysis of concentration of oral amisulpride / Lin Li, Lu Li, De-Wei Shang [et al.] // British Journal of Clinical Pharmacology. 2020. 86(4), 668—678. DOI: 10.1111/bcp.14246.
10. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode

schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis / Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Schneider-Thoma, J. [et al.] // *The Lancet*. 2019. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)31135-3.

11. Buckley, P. F., & Miller, B. J. Personalized medicine for schizophrenia // *npj Schizophrenia*. 2017. 3(1), 2. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41537-016-0001-5>.

12. Antipsychotic treatment of very late-onset schizophrenia-like psychosis (ATLAS): a randomized, controlled, double-blind trial / Howard, R., Cort, E., Bradley, R. [et al.] // *The Lancet Psychiatry*. 2018. 5(7), 553—563. DOI: 10.1016/s2215-0366(18)30141-x.

13. Amisulpride for the treatment of very-late-onset schizophrenia-like psychosis / Psarros, C., Theleritis, C. G., Paparrigopoulos, T. J. [et al.] // *International journal of geriatric psychiatry*. 2009. 24(5), 518—522. DOI: <https://doi.org/10.1002/gps.2146>.

14. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis / Pillinger, T., McCutcheon, R. A., Vano, L. [et al.] // *The Lancet. Psychiatry*. 2020. 7(1), 64—77. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30416-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30416-X).

15. Preda, A., & Shapiro, B. B. A safety evaluation of aripiprazole in the treatment of schizophrenia. Expert opinion on drug safety. 2020. 19(12), 1529—1538. DOI: <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1832990>.

16. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy / Gallego, J. A., Nielsen, J., De Hert, M. [et al.] // Expert opinion on drug safety. 2012. 11(4), 527—542. DOI: <https://doi.org/10.1517/14740338.2012.683523>.

17. Personalized medicine begins with the phenotype; identifying antipsychotic response phenotypes in a first episode psychosis cohort / Mas, S., Gassó, P., Rodríguez, N. [et al.] // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2019. DOI: 10.1111/acps.13131.

18. Dopamine, Cognitive Impairments and Second-Generation Antipsychotics: From Mechanistic Advances to More Personalized Treatments / Torrisi, S. A., Laudani, S., Contarini, G. [et al.] // *Pharmaceuticals*. 2020. 13(11), 365. DOI: 10.3390/ph13110365.

19. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents / Miyamoto, S., Miyake, N., Jarskog, L. F. [et al.] // *Molecular psychiatry*. 2012. 17(12), 1206—1227. DOI: <https://doi.org/10.1038/mp.2012.47>.

20. Variations in Dysbindin-1 are associated with cognitive response to antipsychotic drug treatment / Scheggia, D., Mastrogiacomo, R., Mereu, M. [et al.] // *Nature communications*. 2018. 9(1), 2265. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04711-w>.

21. The potential role of dopamine D3 receptor neurotransmission in cognition / Nakajima, S., Gerretsen, P., Takeuchi, H. [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. 2013. 23(8), 799—813.

22. The relationship between dopamine receptor blockade and cognitive performance in schizophrenia: a [¹¹C]-raclopride PET study with aripiprazole / Shin, S., Kim, S., Seo, S. [et al.] // *Translational psychiatry*. 2018. 8(1), 1—7. DOI: 10.1038/s41398-018-0134-6.

23. Harrison, T. S., & Perry, C. M. Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder // *Drugs*. 2004; 64(15): 1715—36. DOI: 10.2165/00003495-200464150-00010. PMID: 15257633.

24. Casey, A. B., & Canal, C. E. Classics in chemical neuroscience: aripiprazole // *ACS chemical neuroscience*. 2017. 8(6), 1135—1146. DOI: 10.1021/acschemneuro.7b00087.

25. Mailman, R. B., & Murthy, V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? // *Current pharmaceutical design*. 2010. 16(5), 488—501. DOI: 10.2174/138161210790361461.

26. Lack of tolerable treatment options for patients with schizophrenia / Citrome, L., Eramo, A., Francois, C. [et al.] // *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2015. 11, 3095—3104. DOI: <https://doi.org/10.2147/NDT.S91917>.

27. Pandarakalam, J. P. Combination Therapy for Treatment Resistant Schizophrenia // *British Journal of Medical Practitioners*. 2019. 12(2): a016.

28. Mossaheb N. & Kaufmann R. M. Role of Aripiprazole in treatment-resistant Schizophrenia // *Neuropsychiatric Dis Treatment*. 2012; 8: 235—44. DOI: 10.2147/NDT.S13830.

29. Zink M., Henn A. F., Thome J. Combination of amisulpride and olanzapine in treatment resistant schizophrenia psychoses // *European Psychiatry*. 2004; 19: 56—58. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2003.09.002.

30. Antipsychotics: to combine or not to combine? / Sagud, M., Vuksan-Ćusa, B., Zivković, M. [et al.] // *Psychiatria Danubina*. 2013 Sep; 25 (3), 306—310. PMID: 24048402.

31. Dose-Response Meta-Analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia / Leucht S., Crippa A., Sifias S. [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. 2020 Apr 1; 177 (4): 342—353. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19010034.

32. Antipsychotic polypharmacy and high-dose prescription in schizophrenia: a 5-year comparison / Roh D., Chang J. G., Kim C. H. [et al.] // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2014 Jan; 48 (1): 52—60. DOI: <https://doi.org/10.1177/0004867413488221>

33. Taking Personalized Medicine Seriously: Biomarker Approaches in Phase IIb/III Studies in Major Depression and Schizophrenia / Murck, H., Laughren, T., Lamers, F. [et al.] // *Innovations in clinical neuroscience*. 2015 Mar-Apr; 12 (3—4), 26S—40S. PMID: 25977838.

34. Stratification and prediction of remission in first-episode psychosis patients: the OPTiMiSE cohort study / Martinuzzi, E., Barbosa, S., Daoudlarian, D. [et al.] ; OPTiMiSE Study Group // *Translational psychiatry*. 2019. 9(1), 20. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0366-5>.

35. Antipsychotic combinations for schizophrenia / Ortiz-Orendain, J., Castiello-de Obeso, S., Colunga-Lozano, L. E. [et al.] // *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017. 6(6), CD009005. DOI: 10.1002/14651858.CD009005.pub2.

36. Guinart, D., & Correll, C. U. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: why not? // *The Journal of clinical psychiatry*. 2020. 81(3), 19ac13118.

37. Gardner, K. N., & Bostwick, J. R. Antipsychotic treatment response in schizophrenia // *American journal of health-system pharmacy* // *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2012. Vol. 69, Issue 21. P. 1872—1879. DOI: <https://doi.org/10.2146/ajhp110559>.

38. A global measure to assess switching antipsychotic medications in the treatment of schizophrenia / Targum, S. D., Pestreich, L., Reksoprodjo, P. [et al.] // *Human psychopharmacology*. 2012. 27 (5), 455—463. DOI: <https://doi.org/10.1002/hup.2247>.

39. Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity / Schoemaker, H., Claustre, Y., Fage, D. [et al.] // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1997. 280(1), 83—97. PMID: 8996185.

40. NICE. Aripiprazole for the treatment of schizophrenia in people aged 15 to 17 years. Technology appraisal guidance [TA213]. Published date: 26 January 2011. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA213>.

41. Hsu, C. W., Lee, S. Y. & Wang, L. J. Gender differences in the prevalence, comorbidities and antipsychotic prescription of early-onset schizophrenia: a nationwide population-based study in Taiwan // *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019; 28, 759—767. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1242-9>.

42. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? // *American journal of clinical dermatology*. 2001; 2 (6), 349—351. DOI: <https://doi.org/10.2165/00128071-200102060-00001>.

43. Muhlberg W., Platt D. Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications // *Gerontology*. 1999; 45 (5): 243—253. DOI: <https://doi.org/10.1159/000022097>.

44. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis / Huhn M., Nikolakopoulou A. D., Schneider-Thoma J. [et al.] // *The Lancet*. 2019; 394 (10202), 939—951. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3).

Надійшла до редакції 11.05.2021

Відомості про авторів:

ХАУСТОВА Олена Олександрівна, доктор медичних наук, професор кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна; e-mail: 7974247@gmail.com

АССОНОВ Дмитро Олексійович, асистент кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна; e-mail: assonov.dm@gmail.com

Information about the authors:

KHAUSTOVA Olena, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Medical Psychology, Psychosomatic medicine and psychotherapy of the Bogomolets's National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: 7974247@gmail.com

ASSONOV Dmytro, Assistant of the Department of Medical Psychology, Psychosomatic medicine and psychotherapy of Bogomolets's National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: assonov.dm@gmail.com