Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2020, т. 120, №12, с. 67-72
https://doi.org/10.17116/jnevro202012012167

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2020, vol. 120, no 12, pp. 67-72
https://doi.org/10.17116/jnevro202012012167

Карипразин в терапии шизофрении с преобладанием негативных симптомов: инициальные эффекты лечения (обсервационное исследование)

© А.Б. СМУЛЕВИЧ[1,2], С.В. ИВАНОВ[1,2], К.К. ЯХИН[3], Е.И. ВОРОНОВА[1,2], Г.С. ХАРЬКОВА[1], Е.И. СКУРЫГИНА[1], М.В. КОНОХОВА[1], Т.З. БЕЙБАЛАЕВА[3], А.А. КАТОК[3]

[1]ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
[3]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Резюме

Эффективность антипсихотиков в коррекции негативных симптомов шизофрении остается неудовлетворительной, в связи с чем новые препараты с более широким спектром клинического действия особенно актуальны. Карипразин — новейший антипсихотик, частичный агонист дофаминовых рецепторов D3- и в меньшей степени D2-рецепторов с верифицированным свойством коррекции первичных негативных симптомов шизофрении.

Цель исследования. Оценка инициального эффекта Карипразина в терапии пациентов с шизофренией с преобладанием негативных симптомов.

Материал и методы. Наблюдательное открытое исследование 60 взрослых больных шизофренией с преобладающими негативными симптомами (баллы PANSS-FSNS ≥15 и PANSS-FSPS <19). Пациенты получали Карипразин начиная с 1,5 мг с последующей титрацией до максимальной дозы 6 мг/сут в зависимости от эффекта и переносимости. Клиническая и психометрическая оценка эффективности и переносимости (шкалы PANSS, CAINS, CDSS, SAS, регистрация побочных эффектов) проводилась на старте и далее на 7, 14 и 28-й дни терапии.

Результаты. У большинства (75%) пациентов начиная с 1-й недели терапии отмечалась редукция негативных симптомов со статистически значимым ($p<0,05$) снижением стартовых баллов негативных симптомов подшкалы PANSS и шкалы CAINS на 4,3 и 4,9 соответственно через 4 нед терапии. Переносимость Карипразина была хорошей, только 4 пациента выбыли из-за побочных эффектов (акатизия, инсомния).

Заключение. Полученные данные позволяют предположить поддающийся выявлению и оценке ранний эффект Карипразина в редукции первичных негативных симптомов шизофрении. В случае подтверждения этих данных в более масштабных и методологически строгих исследованиях возможна разработка ранних предикторов последующей эффективности препарата.

Ключевые слова: *шизофрения, негативные расстройства, терапия, Карипразин.*

Информация об авторах:
Смулевич А.Б. — https://orcid.org/0000-0003-2737-3432
Иванов С.В. — https://orcid.org/0000-0001-9532-7150
Яхин К.К. — https://orcid.org/0000-0001-5958-5355
Воронова Е.И. — https://orcid.org/0000-0001-6605-4851
Харькова Г.С. — https://orcid.org/0000-0002-6864-5679
Скурыгина Е.И. — https://orcid.org/0000-0002-9806-0727
Конохова М.В. — https://orcid.org/0000-0001-9160-8342
Бейбалаева Т.З. — https://orcid.org/0000-0002-5262-6852
Каток А.А. — https://orcid.org/0000-0001-9046-3532
Автор, ответственный за переписку: Воронова Евгения Ивановна — e-mail: voronova_e@mail.ru

Как цитировать:
Смулевич А.Б., Иванов С.В., Яхин К.К., Воронова Е.И., Харькова Г.С., Скурыгина Е.И., Конохова М.В., Бейбалаева Т.З., Каток А.А. Карипразин в терапии шизофрении с преобладанием негативных симптомов: инициальные эффекты лечения (обсервационное исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(12):67–72. https://doi.org/10.17116/jnevro202012012167

Cariprazine in schizophrenia with predominantly negative symptoms: early effects of therapy (observational study)

© A.B. SMULEVICH[1,2], S.V. IVANOV[1,2], K.K. YAKHIN[3], E.I. VORONOVA[1,2], G.S. KHARKOVA[1], E.I. SKURYGINA[1], M.V. KONOHOVA[1], T.Z. BEYBALAEVA[3], A.A. KATOK[3]

[1]Mental Health Research Centre, Moscow, Russia;
[2]Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia;
[3]Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Background. Currently available antipsychotics have limited efficacy in the treatment of negative symptoms in schizophrenia and new drugs with wider spectrums of clinical efficacy are very desirable. Cariprazine is a newer antipsychotic acting as dopamine D3- and in lesser extent D2-receptor partial agonist found to be effective in the treatment of negative symptoms in schizophrenia.

Objectives. To evaluate cariprazine early effects at the first stage of therapy of schizophrenia patients with predominantly negative symptoms.

Design and patients. Open-lable observational assessment of 60 adult schizophrenia patients (F20 on ICD-10, 49% males) with predominantly negative symptoms (PANSS-FSNS ≥15, PANSS-FSPS <19) treated by cariprazine (starting daily dose 1.5 mg followed by upward titration by 1.5 mg weekly up to 6 mg if needed) were assessed with PANSS, CAINS, CDSS and SAS scales at baseline and on week 1, 2, and 4. Efficacy criteria were.

Results. Most patients (75%) improved during 28 days of cariprazine treatment. Negative symptoms mean total scores on PANSS-NS and CAINS significantly ($p<0.05$) reduced by 4.3 and 4.9 respectively at the end of assessment (day 28). Cariprazine tolerability was good, only 4 patients discontinued because of TEAEs (akathisia, insomnia).

Conclusions. The study results preliminary suggest initial effect of cariprazine on negative symptoms at least in some schizophrenia patients with predominantly negative symptoms starting from 1—2 weeks of treatment and available for observation and assessment and could be useful for determination of early clinical predictors for efficacy. Considering limitations of observational open-lable design with no control groups these data need to be confirmed.

Keywords: *schizophrenia, negative symptoms, therapy, cariprazine.*

Information about the authors:
Smulevich A.B. — https://orcid.org/0000-0003-2737-3432
Ivanov S.V. — https://orcid.org/0000-0001-9532-7150
Yakhin K.K. — https://orcid.org/0000-0001-5958-5355
Voronova E.I. — https://orcid.org/0000-0001-6605-4851
Kharkova G.S. — https://orcid.org/0000-0002-6864-5679
Skurygina E.I. — https://orcid.org/0000-0002-9806-0727
Konohova M.V. — https://orcid.org/0000-0001-9160-8342
Beybalaeva T.Z. — https://orcid.org/0000-0002-5262-6852
Katok A.A. — https://orcid.org/0000-0001-9046-3532
Corresponding author: Voronova E.I. — e-mail: voronova_e@mail.ru

To cite this article:
Smulevich AB, Ivanov SV, Yakhin KK, Voronova EI, Kharkova GS, Skurygina EI, Konohova MV, Beybalaeva TZ, Katok AA. Cariprazine in schizophrenia with predominantly negative symptoms: early effects of therapy (observational study). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(12):67—72. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202012012167

В соответствии с современными представлениями негативные симптомы рассматриваются как ключевой фактор клинического и социального прогноза заболевания, значительно более значимый, чем позитивные симптомы заболевания [1, 2]. Несмотря на разработку целого ряда антипсихотиков новых поколений, негативные симптомы в значительно меньшей степени поддаются терапевтическому воздействию в сравнении с позитивными расстройствами [3].

В результате масштабной переоценки накопленных данных с учетом современной модели первичных (ядерных)/вторичных негативных симптомов и критериев их оценки констатируется дефицит методологически корректных исследований эффективности антипсихотиков в отношении ядерных негативных (дефицитарных) симптомов и подчеркивается актуальность поиска новых методов их лечения [4].

Одним из наиболее перспективных в контексте решения проблемы терапии негативных расстройств является Карипразин — новейший антипсихотик третьего поколения, частичный агонист рецепторов дофамина, с уникальным в своем классе 10-кратным преобладанием аффинитета к D3- относительно D2-рецепторов (в отличие от двух других препаратов третьего поколения арипипразола и брекспипразола) [5, 6]. Карипразин зарегистрирован в РФ как средство купирующей и поддерживающей терапии шизофрении у пациентов взрослого возраста в суточных дозах от 1,5 до 6 мг.

На сегодня Карипразин является единственным антипсихотиком с доказанным в соответствии с современными методологическими требованиями превосходством в терапии первичных негативных симптомов [4, 7]. Доказательства эффективности Карипразина в лечении негативных симптомов получены в 26-недельном рандомизированном двойном слепом сравнительном (без плацебо-контроля) исследовании Карипразина 4,5 мг/сут и рисперидона 4 мг/сут у 460 взрослых пациентов с преобладающими и стойкими негативными симптомами [8]. В этом исследовании показано значимое превосходство Карипразина в редукции негативных симптомов (динамика баллов фактора негативных симптомов шкалы PANSS), достигающее уровня значимости с 14-й недели и далее стойко нарастающее до завершения срока исследования. Кроме того, в дополнительном анализе данных этого исследования было показано эффективное воздействие Карипразина на большинство (5 из 7) негативных симптомов, оцениваемых в PANSS (уплощенный аффект, эмоциональная отгороженность, пассивно-апатическая социальная отгороженность, малоконтактность, нарушение абстрактного мышления), что предполагает широкий спектр клинической эффективности Карипразина в отношении дефицитарных расстройств при шизофрении [9].

Как свидетельствуют материалы цитируемых публикаций, различия между Карипразином и рисперидоном в показателях отмечаются уже через 1 нед терапии и далее неуклонно нарастают, о чем свидетельствует динамика как суммарного балла, так и баллов по отдельным пунктам негативных симптомов шкалы PANSS [8, 9]. Эти данные позволяют выдвинуть предположение о наличии инициального эффекта Карипразина, т.е. заметной редукции симптомов уже на начальном этапе терапии. В случае подтверждения этой гипотезы открываются перспективы верификации предикторов эффективности Карипразина, что позволило бы оценивать отдаленный прогноз терапии уже в первые недели лечения пациентов с шизофренией с преобладающими негативными симптомами.

Для подтверждения данного предположения было предпринято настоящее исследование, целью которого была оценка инициального эффекта Карипразина в стандартных дозах (1,5—6 мг/сут) в первые 4 нед терапии пациентов с шизофренией с преобладающими негативными симптомами.

Материал и методы

Исследование проводилось в клинике отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» и сотрудниками кафедры психиатрии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ на базе клинических отделений ГАУЗ «Республиканская клиническая психиатрическая больница им. акад. В.М. Бехтерева» МЗ РТ. В соответствии с целью исследования сформирована выборка из 60 пациентов (31 женщина, 29 мужчин, средний возраст 35,6±9,1 года) с подтвержденным в соответствии с критериями МКБ-10 диагнозом «шизофрения» (F20), находившихся на стационарном лечении. Социально-демографические характеристики выборки приведены в **табл. 1**.

Длительность заболевания составила от 2 до 26 лет; количество перенесенных эпизодов обострения в анамнезе — от 2 до >10.

Пациенты последовательно, сплошным методом включались в исследование по мере поступления в клинические отделения в соответствии с критериями включения либо сразу, либо после стабилизации состояния, если госпитализация была связана с обострением расстройств, находящихся вне круга позитивных симптомов заболевания. В рамках исследования проведено четыре визита. Скрининговый визит проводился за 1 день до начала приема Карипразина, затем состояние пациента оценивалось на 7-й, 14-й и 28-й день терапии.

Исследование проводилось с использованием психопатологического и психометрического методов с применением стандартизированных шкал: PANSS (шкала позитивного и негативного синдромов) [10]; CAINS (Клиническое интервью оценки негативных симптомов) [11], CDSS (шкала депрессии при шизофрении Калгари) [12], CGI-I (шкала общего клинического впечатления — улучшение) [13]. С целью оценки переносимости в ходе терапии регистрировались нежелательные явления, требующие коррекции дозы или отмены Карипразина, а также динамика баллов шкалы SAS (шкала Симпсона—Ангуса для оценки экстрапирамидных симптомов) [14].

Критерии включения: длительность заболевания ⩾2 лет; стабильное состояние без психотических эпизодов в течение ⩾6 мес до включения; преобладание негативных расстройств при отсутствии или минимальной выраженности позитивных симптомов в течение ⩾6 мес по оценке клинициста и по следующим критериям PANSS: ⩾15 баллов по фактору негативных симптомов (PANSS-FSNS); ⩾4 баллов по минимум двум из негативных симптомов (уплощенный аффект, пассивная или апатическая социальная отгороженность, аспонтанность, недостаток речевой продукции); наличие информированного согласия; подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: выраженные позитивные симптомы по оценке клинициста и шкале PANSS: ⩾19 баллов по фактору позитивных симптомов (PANSS-FSPS); умеренные/выраженные депрессивные расстройства по оценке клинициста и шкале CDSS: суммарный балл >6; клинически значимые явления паркинсонизма по оценке исследователя и шкале SAS: суммарный балл по первым 8 пунктам >3; органические заболевания ЦНС; зависимость от алкоголя или других психоактивных веществ.

После первичного скрининга и определения соответствия критериям включения Карипразин (Реагила) назначался пациентам однократно, вне зависимости от приема пищи в течение 28 дней в следующих суточных дозах: стартовая 1,5 мг, титрация через 2 дня до 3 мг, далее коррекция дозы в зависимости от эффективности/переносимости до ⩽6 мг.

Динамику состояния пациентов оценивали по изменениям стартовых баллов подшкалы негативных симптомов PANSS и шкалы CAINS (суммарный балл и баллы по отдельным пунктам).

Учитывая резистентность негативных симптомов и краткость периода оценки, в качестве критерия эффективности была принята редукция суммарных баллов по каждой из указанных шкал минимум на 3 балла по завершении 4 нед терапии в совокупности (минимальное или более выраженное улучшение) по шкале CGI-улучшение.

Пациент преждевременно исключался из исследования при возникновении следующих ситуаций: индивидуальная непереносимость препарата или развитие выраженных побочных эффектов; отказ от продолжения лечения.

Таблица 1. **Социально-демографические характеристики пациентов (*n*=60)**

Table 1. **Socio-demographic characteristics of patients (*n*=60)**

Характеристика	Число пациентов абс. (%)
Пол	
мужчины	29 (49)
женщины	31 (51)
Образование	
высшее/незаконченное высшее	40 (66)
среднее специальное	11 (18,3)
Социальное положение	
не работают	47 (78,3)
на инвалидности	35 (58)
Семейный статус	
в браке	10 (16)
разведены	5 (9)
холосты	45 (35)

Исследование проводилось в соответствии с юридическими и этическими нормами, предусмотренными Хельсинкской декларацией, действующим законодательством Российской Федерации, а также принципами Качественной клинической практики (GCP). Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ.

Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Microsoft Exel, Statisticav 12.5 с использованием Т-критерия Уилкоксона, коэффициента корреляции Пирсона. В качестве порогового уровня статистической достоверности принято значение $p \leqslant 0{,}05$.

Результаты

Из 60 пациентов, включенных в исследование, 49 (81,7%) завершили предусмотренный 28-дневный период терапии. Соответственно 11 (18,3%) — преждевременно выбыли на 2—3-й неделе лечения. Ни один из случаев преждевременной отмены не был связан с проблемами безопасности, т.е. развитием потенциально угрожающих здоровью нежелательных эффектов. Все 11 пациентов прекратили лечение по собственной инициативе, из них 4 (6,7%) в связи с плохой переносимостью (подробности будут представлены при обсуждении переносимости терапии), остальные 7 (11,6%) мотивировали отказ от лечения ухудшением состояния. У этих пациентов отмечалось обострение присущей до назначения Карипразина симптоматики невротического уровня (тревожно-фобической, обсессивно-компульсивной), но без признаков утяжеления или рецидива психотических расстройств. Пациенты выбывали на 1—2-й неделе лечения, на дозировке 1,5—3 мг/сут. Хотя во всех 7 случаях обострение указанных симптомов расценивалось клиницистом как небольшое/умеренное, допустимое на начальном этапе терапии неседативным антипсихотиком и доступное лекарственной коррекции противотревожными и седативными средствами, прием Карипразина прекращался.

В соответствии с методикой терапии все пациенты начинали лечение Карипразином с рекомендуемой стартовой дозы 1,5 мг/сут с последующим ее повышением до достижения эффективной дозировки или отменой из-за нежелательных явлений. Стартовая доза 1,5 мг/сут не обеспечивала желаемого эффекта. К 4-й неделе наблюдения у большинства (42 из 49) пациентов оптимальное соотношение терапевтического эффекта и переносимости обеспечивалось в интервале доз 3—4,5 мг/сут **(табл. 2)**.

Преобладание негативных симптомов подтверждается пропорцией средних стартовых суммарных баллов подшкал позитивных и негативных симптомов шкалы PANSS: 12,5 и 24,7 соответственно, композитный индекс –12,2 **(рис. 1)**. Средний суммарный стартовый балл шкалы CAINS, равный 41,8, также отражает достаточно выраженную негативную симптоматику (с учетом того, что максимально возможный балл шкалы равен 52) **(рис. 2)**.

В соответствии с принятым критерием эффективности (редукция суммарных стартовых баллов негативных симптомов PANSS и CAINS на $\geqslant 3$ в сочетании с $\leqslant 3$ баллами по шкале CGI-S) из 49 пациентов, завершивших 28 дней приема Карипразина, терапия была оценена как эффективная у 45 и как неэффективная у 4. Таким образом, критерию эффективности соответствовали изменение состояния 75% (60) пациентов общей выборки.

Таблица 2. **Распределение пациентов в зависимости от суточной дозы Карипразина на каждой из 4 нед терапии**

Table 2. **Distribution of patients depending on the daily dose of cariprazine at each of the 4 weeks of therapy**

Доза Карипразина (мг/сут)	Неделя терапии			
	1-я	2-я	3-я	4-я
1,5	60	5	0	0
3	0	55	28	22
4,5	0	0	26	20
6	0	0	0	7
Всего*	60	60	54	49

Примечание. * — уменьшение числа пациентов к 4-й неделе терапии связано с преждевременной отменой препарата в 11 случаях.
Note. * — a decrease in the number of patients by 4 weeks of therapy is associated with premature discontinuation of the drug in 11 cases.

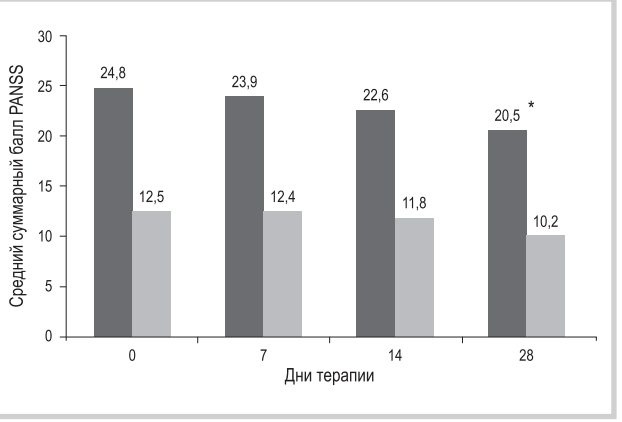

Рис. 1. **Динамика средних суммарных баллов позитивных и негативных симптомов PANSS в течение 4 нед терапии Карипразином.**
Темные столбцы — негативные симптомы, светлые — позитивные. Здесь и на **рис 2**: * — достоверность различий между стартовыми и финальными баллами ($p<0{,}01$).

Fig. 1. **Dynamics of the average total scores of positive and negative PANSS symptoms during 4 weeks of therapy with cariprazine.**
Here and on the fig. 2: * — significance of differences (p) between the starting and final scores.

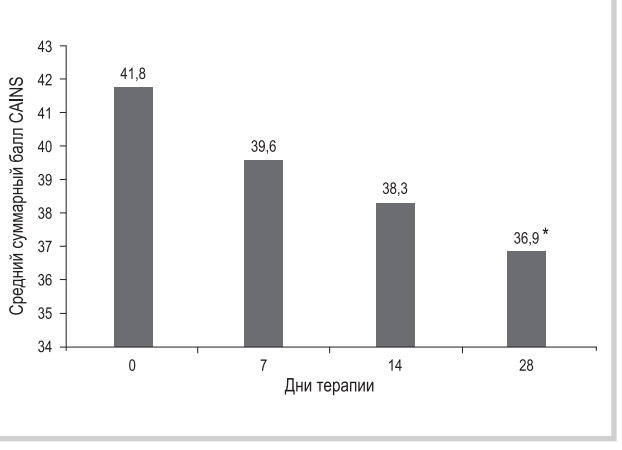

Рис. 2. **Динамика средних суммарных баллов негативных симптомов по шкале CAINS в течение 4 нед терапии Карипразином.**

Fig. 2. **Dynamics of the mean total scores of negative symptoms according to the CAINS scale during 4 weeks of cariprazine therapy.**

В ходе терапии отмечалось еженедельное уменьшение баллов по шкале PANSS на всех этапах оценки. Следует отметить, что по завершении 4-й недели лечения снижение суммарного стартового балла подшкалы негативных симптомов было более выраженным — на 4,3 балла (с 24,8 до 20,5; $p<0,01$), тогда как стартовый балл позитивных симптомов изменялся минимально: с 12,5 до 10,2.

Динамика стартовых показателей негативных симптомов по PANSS согласуется с изменениями в баллах шкалы CAINS **(см. рис. 2)**. Также прослеживается значимое и непрерывное снижение тяжести негативных симптомов на всех этапах оценки с редукцией стартового балла на 4,9 пункта ($p<0,01$).

Согласно условиям отбора, в исследование не включались пациенты с депрессивной симптоматикой, для верификации использовалась шкала оценки депрессии при шизофрении CDSS. Соответственно стартовые баллы шкалы CDSS оказались минимальными, средний суммарный балл при назначении Карипразина в изученной выборке был близок к нулю и составил 2,3, что значительно ниже 6 баллов, соответствующих порогу депрессивного расстройства (максимальный суммарный балл шкалы равен 27). Тем не менее за 4 нед терапии отмечалось снижение стартового балла до уровня 1,2.

Переносимость Карипразина была хорошей. Зафиксировано всего 4 (из 60) случая отмены препарата в связи с побочными эффектами. Основными причинами были выраженные явления акатизии и стойкой инсомнии, тревога с чувством напряжения, раздражительностью, которые возникли у 3 пациентов в первые дни терапии на стартовой дозе 1,5 мг/сут и в последующем нарастали, еще у 1 пациента — на 2-й неделе, после повышения дозы до 3 мг/сут. Указанные явления не поддавались адекватной коррекции снижением дозы, применением антихолинергических препаратов и гипнотиков.

Экстрапирамидные симптомы (ЭПС) отмечались у 27 пациентов, преимущественно ($n=25$) в интервале доз 4,5—6 мг/сут, включая 2 из 4 пациентов, получавших на 4-й неделе дозу 6 мг/сут. ЭПС не выходили за рамки легких/умеренных, не требовали отмены, быстро купировались минимальными дозами антихолинергических корректоров без редукции суточной дозы Карипразина.

Благоприятный профиль переносимости подтверждается динамикой показателей шкалы аномальных движений SAS **(рис. 3)**. Средний стартовый балл шкалы составил 1,3, что отражает минимальный уровень двигательных расстройств в начале лечения Карипразином. В ходе терапии отмечалось лишь незначительное увеличение стартового балла — менее чем 2,5, а на последней неделе даже наметилась тенденция к снижению. Учитывая, что на каждой последующей неделе предусматривалось повышение дозы и на 4-й неделе суточные количества препарата у большинства пациентов были максимальными — 4—6 мг/сут, значения и динамика показателей SAS подтверждают малую выраженность и легкость коррекции побочных эффектов препарата.

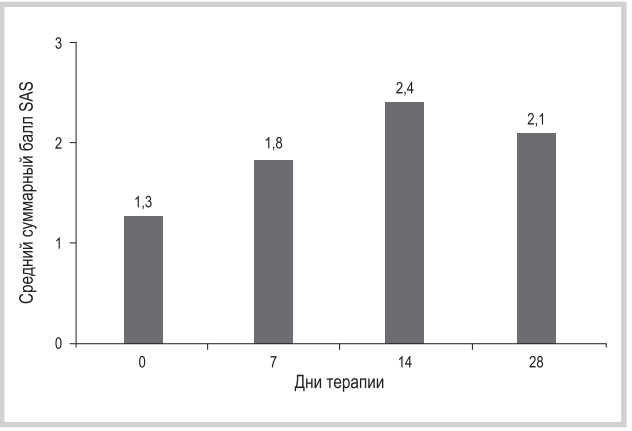

Рис. 3. **Динамика средних суммарных баллов двигательных расстройств по шкале SAS в течение 4 нед терапии Карипразином (1,5—6 мг/сут).**

Fig. 3. **Dynamics of the average total scores of movement disorders on the SAS scale during 4 weeks of therapy with cariprazine (1.5—6 mg/day).**

Обсуждение

Согласно доступным на сегодня публикациям, это первое исследование инициальных эффектов Карипразина при лечении больных шизофренией с преобладанием негативных симптомов. Очевидно, что методология данного наблюдательного исследования, краткость периода терапии с учетом низкой чувствительности негативной симптоматики к лекарственному воздействию и малый объем наблюдений не обеспечивают достаточного уровня валидности и надежности полученных данных. Соответственно результаты оценки требуют осторожности в интерпретации и могут рассматриваться лишь как предварительные, требующие последующей верификации.

Тем не менее полученные в исследовании результаты свидетельствуют о возможности раннего терапевтического ответа на Карипразин в стандартных дозах (1,5—6 мг/сут), начиная с первых недель терапии в контексте положительной динамики негативных симптомов. Несмотря на относительно небольшое изменение в баллах негативных симптомов шкал PANSS и CAINS, что вполне объяснимо с учетом известной резистентности негативных симптомов к антипсихотикам, обращают на себя внимание стабильность и прогрессирующий характер улучшения по этим показателям и достижение уровня статистической достоверности различий на момент финальной оценки. При этом следует подчеркнуть, что меньшие изменения в показателях позитивной симптоматики в первую очередь связаны с их минимальной выраженностью на момент включения в исследование. Важно также отметить отсутствие клинически значимых признаков депрессивных расстройств и легкий уровень явлений паркинсонизма. Соответственно можно предположить, что, как и в длительном сравнительном исследовании карипразина и рисперидона в терапии шизофрении с преобладающими негативными расстройствами [9], полученные данные отражают непосредственное воздействие Карипразина на ядерные негативные симптомы уже на инициальном этапе лечения и могут рассматриваться как потенциальное свидетельство раннего эффекта.

Полученные данные также позволяют судить об активирующем (дезингибирующем) действии препарата, начиная со стартовой дозы 1,5 мг/сут. В пользу такого предположения свидетельствует повышение общей и социальной активности, увеличение речевой продукции, улучшение контактности, наблюдавшиеся в ходе терапии и подтвержденные динамикой соответствующих психометрических

показателей. Косвенными признаками активации могут служить явления инсомнии, усиление тревоги и напряжения. Эти наблюдения согласуются с установленным в клинических исследованиях профилем переносимости Карипразина, в рамках которого инсомния представлена в ряду наиболее частых побочных эффектов, отсутствуют признаки выраженной седации, а также выявляются лишь минимальные (оцениваемые в ранге лучших среди антипсихотиков) показатели сонливости [15].

Благоприятный профиль переносимости Карипразина с маловыраженными ЭПС, а также акатизией как наиболее частым и, по всей видимости, проблематичным эффектом препарата, также согласуется с данными проведенных клинических исследований [16].

Таким образом, полученные в наблюдательном 28-недельном исследовании результаты свидетельствуют о возможности быстрого инициального терапевтического эффекта Карипразина в дозе 3—6 мг/сут в отношении дефицитарных расстройств у пациентов с шизофренией с преобладающими негативными симптомами. Представленные результаты требуют дополнительной верификации и могут быть учтены в разработке дизайна последующих исследований, в том числе направленных на поиск ранних предикторов терапевтического эффекта Карипразина в купировании негативной симптоматики при шизофрении.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Milev P, Ho BC, Arndt S, Andreasen NC. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry*. 2005;162(3):495-506. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.3.495
2. Ventura J, Hellemann GS, Thames AD, et al. Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2009;113(2-3):189-199. https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.035
3. Erhart SM, Marder SR, Carpenter WT. Treatment of schizophrenia negative symptoms: future prospects. *Schizophr Bull*. 2006;32(2):234-237. https://doi.org/10.1093/schbul/sbj055
4. Krause M, Zhu Y, Huhn M, et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;268(7):625-639. https://doi.org/10.1007/s00406-018-0869-3
5. Stahl SM. Mechanism of action of cariprazine. *CNS Spectr.* 2016;21(2):123-127. https://doi.org/10.1017/S1092852916000043
6. Frankel JS, Schwartz TL. Brexpiprazole and cariprazine: Distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2017;7(1):29-41. https://doi.org/10.1177/2045125316672136
7. Мосолов СН, Ялтонская ПА. Алгоритм терапии первичной негативной симптоматики при шизофрении. *Современная терапия психических расстройств*. 2020;(2):2-10. Mosolov SN, Yaltonskaya PA. Algorithm for the Treatment of Primary Negative Symptoms in Schizophrenia. *Sovrem Ter Psih Rasstrojstv.* 2020;(2):2-10. (In Russ.). https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.26.17.001
8. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10074):1103-1113. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0
9. Fleischhacker W, Galderisi S, Laszlovszky I, et al. The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: Post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors. *Eur Psychiatry*. 2019;58:1-9. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.01.015
10. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-276. https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261
11. Kring AM, Gur RE, Blanchard JJ, et al. The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): final development and validation. *Am J Psychiatry*. 2013;170(2):165-172. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12010109
12. Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res*. 1990;3(4):247-251. https://doi.org/10.1016/0920-9964(90)90005-r
13. Guy W, ed. *ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville,* Md; 1976. 603 p. Clinical global impressions. In: Guy W, ed. *ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville,* MD; 1976. p. 218—222. https://openlibrary.org/works/OL15355402W/ECDEU_assessment_manual_for_psychopharmacology?edition=ecdeuassessmentm1933guyw#edition-details
14. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1970;212:11-19. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1970.tb02066.x
15. Citrome L. Cariprazine for acute and maintenance treatment of adults with schizophrenia: an evidence-based review and place in therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14:2563-2577. https://doi.org/10.2147/NDT.S159704.
16. Garnock-Jones KP. Cariprazine: A Review in Schizophrenia. *CNS Drugs*. 2017;31(6):513-525. https://doi.org/10.1007/s40263-017-0442-z

Поступила 12.11.2020
Received 12.11.2020
Принята к печати 17.11.2020
Accepted 17.11.2020