



С.З. Ешимбетова¹, К.С. Алтынбеков¹, Н.И. Распопова¹, Л.Ю. Беспалова², Ж.С. Жолдыбаева³,
Н.Ф. Полумыскова³, А.Е. Джусупгалиева³, Ю.В. Макаренко³, М.Т. Уразаева³, Е.Н. Полиенко⁴,
С.М. Молдабеков⁴, Б.А. Ахметова⁴, И.Т. Хан⁴, Н. Садыққызы³

¹Республиканский научно-практический центр психического здоровья МЗ РК

²Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова

³КГП на ПХВ «Центр психического здоровья»

⁴КГП на ПХВ «Городской центр психического здоровья» акимата г. Нур-Султан

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО АНТИПСИХОТИКА КАРИПРАЗИН (РЕАГИЛА) В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Резюме. В статье представлены принципиальные подходы к диагностике и лечению шизофрении, опыт применения нового антипсихотика Карипразина (реагила), оценка его эффективности и безопасности на основе анализа клинических и психометрических показателей у пациентов с шизофренией, находившихся на лечении в период с июля 2020 по май 2021 г.г на базе клинических отделений КГП на ПХВ "Центр психического здоровья" Управления общественного здоровья города Алматы и КГП на ПХВ «Городской центр психического здоровья» акимата города Нур-Султан.

Целью работы являлось оценка эффективности и безопасности нового антипсихотика карипразина на основе анализа клинических и психометрических показателей у больных шизофренией.

Основным методом исследования являлся клинко-психопатологический, клинко-катамнестический с использованием психометрической Шкалы структурированное клиническое интервью для количественной оценки выраженности и динамики симптомов шизофрении (SCI-PANSS), Шкалы общего клинического впечатления (Clinical global impression scale, CGI-I). Для оценки достоверности результатов исследования использовался метод вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента. **В результате проведенного исследования установлено,** что Карипразин (Реагила) обладает удовлетворительной переносимостью и эффективностью в отношении широкого спектра симптомов шизофрении, способствует формированию у пациентов приверженности к терапии, достижению высокого качества ремиссии и улучшению социального (в частности, повседневного) их функционирования.

Ключевые слова: шизофрения, негативные расстройства, антипсихотик, карипразин.

С.З. Ешімбетова¹, Қ.С.Алтынбеков¹, Н.И. Распопова¹, Л.Ю. Беспалова², Ж.С. Жолдыбаева³, Н.Ф. Полумыскова³,
А.Е.Джусупгалиева³, Ю.В. Макаренко³, М.Т. Уразаева³, Е.Н. Полиенко⁴,
С.М. Молдабеков⁴, Б.А. Ахметова⁴, И.Т. Хан⁴, Н.Садыққызы³

¹Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Республикалық психикалық денсаулық ғылыми-практикалық орталығы

²С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті

³«Психикалық денсаулық орталығы» ПКВ жанындағы МКБ

⁴Нұр-Сұлтан қаласы әкімдігінің «Қалалық психикалық денсаулық орталығы» ШЖҚ КМК

НАҚТЫ КЛИНИКАЛЫҚ ПРАКТИКАДА ШИЗОФРЕНИЯЛЫҚ НАУҚАСТАРДЫ ЕМДЕУДЕ ЖАҢА АНТИПСИХОТИКАЛЫҚ КАРИПРАЗИН ПРЕПАРАТЫН (РЕАГИЛА) ҚОЛДАНУ ТӘЖІРИБЕСІ

Түйін: Мақалада шизофрения диагностикасы мен емдеуіндегіргелі тәсілдер, жаңа антипсихотикалық Карипразинді (реагила) қолдану тәжірибесі, тиімділігі мен қауіпсіздігін шизофрения мен ауырған науқастардың клиникалық және психометриялық параметрлерін талдау негізінде бағалау ұсынылған. 2020 жылдың шілдесінен 2021 жылдың мамырына дейін Алматы қ. Қоғамдық денсаулық сақтау департаментінің «Психикалық денсаулық орталығы» ШЖҚ-да КГП клиникалық бөлімдері негізінде және «Қалалық орталық» ШЖҚ-да КГП емделді. Психикалық денсаулық атты қала әкімдігінің Нұр-Сұлтан қ. **Жұмыстың мақсаты** - шизофрениямен ауыратын науқастардың клиникалық және психометриялық параметрлерін талдау негізінде жаңа психозға қарсы карипразиннің тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау. Негізгі зерттеу әдісі-шизофрения (SCI-PANSS) симптомдарының ауырлығы мен динамикасын сандық бағалау үшін құрылымдық клиникалық сұхбат көмегімен психометриялық шкаланың көмегімен клиникалық-психопатологиялық, клиникалық бақылау, клиникалық жаһандық әсер ету шкаласы (CGI-I). Зерттеу нәтижелерінің сенімділігін бағалау үшін Стьюдент t-критерий көмегімен вариациялық статистика әдісі қолданылды. **Зерттеу нәтижесінде** Карипразин (Реагила) шизофрения белгілерінің кең спектріне қанағаттанарлық төзімділік пен тиімділікке ие екендігі анықталды, емделушілерде терапияға бейімділікті қалыптастыруға, ремиссияның жоғары сапасына жетуге және жақсартуға ықпал етеді, олардың әлеуметтік (атап айтқанда, күнделікті) қызметін жақсарттады.

Түйінді сөздер: шизофрения, негативті бұзылыстар, антипсихикалық, карипразин



S.Z. Eshimbetova¹, K.S. Altynbekov¹, N.I. Raspopova¹, L.Y. Besspalova², Z.S. Zholdybaeva³, N.F. Polumyskova³, A.E. Jusupgalieva³, Y.V. Makarenko³, M.T. Urzaeva³, E.N. M.T. Urazaeva³, E.N. Polienko⁴, S.M. Moldabekov⁴, B.A. Akhmetova⁴, I.T. Khan⁴, N. Sadykyzy³

¹Republican Scientific and Practical Center of Mental Health MH RK

²Asfendiyarov Kazakh national medical university ³Republican Scientific and Practical Center of Mental Health, Ministry of Health of RK

⁴CCPG on PCV "Mental Health Center" of Nur-Sultan city

EXPERIENCE OF THE NEW ANTIPSYCHOTIC CARIPRAZINE (REAGIL) IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA IN ACTUAL CLINICAL PRACTICE

Resume: The article presents the fundamental approaches to the diagnosis and treatment of schizophrenia, the experience in application the new antipsychotic medicine Kariprazin (reagil), the potency of its assignment and safety based on the analysis of clinical and psychometric score in patients with schizophrenia who were treated from July 2020 to May 2021 years on the basis of the clinical units of the PSE on REM "Community Mental Health Center" of the Almaty city's Public Health Department and PSE on REM of the Urban Mental Health Center of Nur-Sultan city's local administration. **The aim of the work** was to assess the efficacy and safety of the new antipsychotic drug cariprazine based on the analysis of clinical and psychometric parameters in patients with schizophrenia. **The main research method** was clinical-psychopathological, clinical follow-up using the psychometric scale structured clinical interview for quantitative assessment of the severity and dynamics of symptoms of schizophrenia (SCI-PANSS), Clinical global impression scale (CGI-I). To assess the reliability of the research results, the method of variation statistics was used the Student's t-test. As a result of the study, it was found that Kariprazine (Reagila) has satisfactory tolerance and efficacy against a wide range of symptoms of schizophrenia, contributes to the formation of adherence to therapy in patients, the achievement of a high quality of remission and improvement of their social (in particular, everyday) functioning.

Key words: schizophrenia, negative disorders, antipsychotic, cariprazine

Введение.

Шизофрения характеризуется хроническим течением с частыми рецидивами, повторными госпитализациями, снижением качества жизни пациентов и сопровождается, как правило, значительной психосоциальной дезадаптацией больных, социальной отгороженностью и трудностями общения [1]. Каждое последующее обострение ухудшает возможности социального функционирования больных, отягощает прогноз заболевания, повышая риск резистентности к терапии, что связано с нарастанием нейродегенеративных изменений головного мозга [2]. С каждым рецидивом заболевания вероятность того, что пациент сможет вернуться к прежнему уровню функционирования, прогрессивно снижается [3]. Несмотря на обилие антипсихотических препаратов, предназначенных для лечения шизофрении, серьезные функциональные расстройства, возникающие при этом заболевании и непосредственно связанные с негативными симптомами, плохо поддаются коррекции. Более того, современные лекарственные средства часто вызывают развитие клинически значимых побочных эффектов, которые являются одной из главных причин прекращения терапии.

Разработка эффективного решения проблемы шизофрении — препарата, который бы купировал позитивные симптомы и, в то же время, благотворно воздействовал на негативные симптомы (особенно преобладающие и стойкие), а также предотвращал когнитивные расстройства, обладая профилем безопасности, соответствующим принципу «не навреди», является важной и актуальной задачей современной психофармакологии. Одной из главных причин долгосрочной функциональной инвалидности пациентов с этим заболеванием является выраженность негативной и когнитивной симптоматики и связанной с этим социальной дезадаптации.

Современные научные данные показали ведущую роль дисфункции D3 подтипа дофаминовых

рецепторов в развитии негативной и когнитивной симптоматики шизофрении [4-5].

Карипразин (Реагила®) — это новый атипичный антипсихотик второго поколения, производное пиперазина. Карипразин отличается от существующих антипсихотических препаратов улучшенным рецепторным профилем, предпочтительным связыванием с D3-рецепторами (что дает ему ряд преимуществ в лечении негативной, когнитивной и депрессивной симптоматики шизофрении), еще меньшим по сравнению с существующими АП потенциалом вызывания метаболических побочных эффектов, улучшенной переносимостью и безопасностью.

17 сентября 2015 года карипразин был одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) и в марте 2016 г. выведен на рынок США под торговым наименованием Vraylar™ для лечения шизофрении и биполярного расстройства. В мае 2017 года Европейская комиссия на основании заключения ЕМА выдала лицензию на маркетинг Reagila® (карипразин) — нового антипсихотического препарата для лечения шизофрении у взрослых пациентов.

В апреле 2019 года карипразин (Реагила®) был зарегистрирован и разрешен к клиническому применению на территории Республики Казахстан по показанию шизофрения. С 2020 года Карипразин входит в перечень основных лекарственных средств в Клиническом протоколе диагностики и лечения «Шизофрения» Республики Казахстан и включен в список лекарственных препаратов Казахстанского Национального лекарственного формуляра.

Эффективность и безопасность препарата Карипразин доказана в ряде рандомизированных клинических исследований, в которых была продемонстрирована эффективность Карипразина в лечении обострений шизофрении и профилактике рецидивов заболевания при длительной поддерживающей терапии [6-7]. Результаты исследования III фазы с участием пациентов с первичными негативными симптомами, дизайн которого соответствовал новым



методологическим требованиям Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) и национальным научным рекомендациям по доказательству эффективности препарата в отношении негативных симптомов, показали статистически значимое превосходство карипразина над антипсихотиком сравнения (рисперидон) в отношении купирования негативных расстройств у пациентов с преобладающими негативными симптомами [8].

Эти данные свидетельствуют о наличии эффекта карипразина на широкий спектр как позитивных, так и негативных психопатологических расстройств, в том числе у пациентов с выраженными проявлениями побочных эффектов предыдущей/текущей антипсихотической терапии (метаболические расстройства, гиперпролактинемия) и клиникой резистентности. Кроме того, получение опыта применения нового препарата, направленное на изучение эффективности и безопасности препарата в собственной клинической практике, на отдельных популяциях пациентов с клинико-социальными и этно-культуральными особенностями приветствуются и обогащают наши знания и клинический опыт.

Полученные на практике опыт и знания помогут определиться с выбором контингента больных шизофренией, клиническое течение основного процесса и коморбидное состояние которых будет являться наиболее подходящими для назначения Карипразина.

Целью данной работы является оценка эффективности и безопасности нового антипсихотика карипразина на основе анализа клинических и психометрических показателей у больных шизофренией.

Методы.

Дизайн исследования: клиническое исследование. Под нашим наблюдением находилось 38 пациентов с шизофренией, в том числе 15 (39,5%) лиц мужского пола и 23 (60,5%) женского пола в возрасте от 19-59 лет (средний возраст $36 \pm 13,4$ лет) с длительностью заболевания от 4-х до 30 лет ($14 \pm 11,1$ лет), находившиеся на лечении в период с июля 2020-

го по май 2021-го года на базе клинических отделений КГП на ПХВ "Центр психического здоровья" Управления общественного здоровья г. Алматы и КГП на ПХВ «Городской центр психического здоровья» акимата г. Нурсултан.

Основной метод исследования – клиничко-психопатологический, клиничко-катамнестический с использованием психометрической Шкалы структурированное клиническое интервью для количественной оценки выраженности и динамики симптомов шизофрении (SCI-PANSS).

SCI-PANSS содержит четыре основные шкалы для подсчета баллов: позитивной, негативной, общепсихопатологической симптоматики и композитного индекса. SCI-PANSS также включает расчет пяти дополнительных баллов: кластер анергии, кластер нарушения мышления, кластер возбуждения, агрессии и кластер параноидный. Для сравнения результатов оценки пред началом лечения и после завершения всего курса лечения Карипразином использована Шкала общего клинического впечатления (Clinical global impression scale, CGI-I). Пациент врачом-психиатром оценивается по шкале от 1 до 7, где 1 означает «очень выраженное улучшение», а 7 - «очень выраженное ухудшение». Для оценки достоверности результатов исследования использовался **метод вариационной статистики** с применением t-критерия Стьюдента.

Результаты.

В данной работе представлен анализ клинических случаев с применением нового антипсихотика карипразина в условиях реальной клинической практики. Стратегия лечения во всех наблюдениях была направлена на купирование и контроль позитивной и негативной симптоматики и, соответственно, положительного влияния на социальное функционирование пациентов.

Диагноз шизофрении был установлен в соответствии с критериями по диагностике и статистическому учету психических расстройств МКБ-10.

Социально-демографические характеристики пациентов приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Социально-демографические характеристики пациентов (n=38)

Характеристика	Число пациентов абс. (%)
Пол	
мужчины	15 (39,5%)
женщины	23 (60,5%)
Образование	
высшее/незаконченное	17 (44,7%)
среднее специальное	19 (50,0%)
нет образования	2 (5,3%)
Занятость	
не работают	24 (63,1%)
на инвалидности	14 (36,9%)
Семейный статус	
в браке	2 (5,3%)
Разведен (-а)	6 (15,8%)
Холост (не замужем)	30 (78,9%)

Как видно из данной таблицы, среди обследованных преобладали лица, не участвующие в социальной жизни семьи и общества.

Карипразин назначали в стандартных дозах (1,5—6,0 мг/сут) в течение 24-28 недель пациентам с

установленным диагнозом шизофрения. Назначение лекарственного средства пациентам осуществлялось в соответствии с действующей локальной инструкцией по медицинскому применению. С учетом своего клинического суждения клиницист принимал



решение о дозировке, курсе лечения и коррективке терапии.

Потенциал препарата карипразин в отношении как позитивных, так и негативных симптомов шизофрении в повседневной клинической практике оценивали комплексно, используя катamnестический,

клинико-психопатологический и психометрический методы.

Для достижения относительной объективности оценки, каждому пациенту в ходе клинического наблюдения были применены следующие методы оценки исходного состояния и динамики процесса (таблица 1).

Таблица 2 - Методы оценки эффективности и безопасности терапии

№	Метод оценки	Периоды оценки	Цель
1	Анкета с информацией о пациенте с традиционным письменным согласием на лечение.	Перед началом терапии	Сбор катamnестического анамнеза
2	Структурированное клиническое интервью (SCI-PANSS). Бланк разовой регистрации симптоматики по Шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS-QuikScoreForm)-русская версия	Перед началом лечения и после 6 месяцев терапии	Выделение групп пациентов по доминирующим кластерам психических симптомов. Оценка эффективности терапии
3	Шкала общего клинического впечатления изменения состояния в процессе терапии (CGI-I)	После 6 месяцев терапии	Субъективная оценка эффективности терапии клиницистом
4	Побочные реакции	По мере возникновения	Оценка безопасности, переносимости препарата

Эффективность препарата карипразин в отношении широкого круга симптомов, оценивалась на среднем изменении баллов шкал и кластеров Структурированного интервью SCI-PANSS по сравнению с исходным уровнем на первый день и в день завершения наблюдения.

В качестве критерия эффективности была принята редукция суммарных баллов по каждой из шкал и кластеров, как минимум, на 3 балла по завершении 24 недель терапии и значительное/очень значительное улучшение по шкале CGI-улучшение.

Структурированное интервью перед началом лечения Карипразином проводилось с целью определения исходного уровня доминирующих симптомокомплексов по шкалам и кластерам. SCI-PANSS представляется надежным и действенным инструментом для оценки тяжести широкого спектра симптомов, связанных с шизофренией.

Динамика симптомов шизофрении у наблюдаемой группы пациентов на фоне терапии карипразином повторно оценивалась с применением SCI-PANSS после как минимум 24 недель терапии.

Субъективная оценка улучшения состояния пациента по шкале общего клинического впечатления изменения состояния в процессе терапии CGI-I оценивалась клиницистом к окончанию лечения по сравнению с состоянием на первом визите до начала приема лекарственного средства. Шкала общего клинического впечатления – улучшение (CGI-I) – это шкала оценки симптомов, по которой клиницист оценивает улучшение симптомов заболевания пациента по сравнению с состоянием периода начала терапии Карипразином. Пациент оценивается по шкале от 1 до 7, где 1 означает «очень выраженное улучшение», а 7 – «очень выраженное ухудшение».

Основными показателями эффективности служили: -среднее изменение общей оценки по шкале SCI-PANSS. Клинически значимым считалось улучшение в сторону снижения общей суммы баллов на ≥ 3 балла.

-доля пациентов со значительным и очень значительным клиническим улучшением, на основе параметров шкалы общего клинического впечатления - улучшения (CGI-I) на день завершения наблюдения

Относительная безопасность и переносимость лекарственного средства оценивались проспективно. Методы оценки переносимости и общей безопасности препарата включали фиксирование нежелательных явлений (НЯ), которые требовали назначения коррекционной терапии, либо коррекции дозы назначения/отмены карипразина, когда клиницистом связь между возникновением нежелательных явлений (НЯ) и применением препарата карипразин оценивалась как возможная.

Все пациенты включенные в группу наблюдения были хорошо известны врачам-психиатрам профильного лечебного учреждения, благодаря длительному катamnезузаболевания (более 10 лет). Наследственная отягощенность наличием психических заболеваний у близких родственников имело место у – 6 (16,0%) пациентов.

В преморбиде: 11 (29,0%) пациентов имели шизоидную, 4 пациента (11,0%) имели другие типы акцентуации.

У 13 (34,0%) пациентов в анамнезе отмечались явления характерные для хронической недостаточности мозгового кровообращения (ХНМК). Общая продолжительность заболевания наблюдаемой группы пациентов в среднем составила 14 лет $\pm 11,1$; среднее общее количество госпитализаций - 11,4 $\pm 7,1$. По типу течения заболевания наблюдаемые пациенты были распределены в следующие группы: тип течения не определено или период наблюдения менее года - 2 (5,0%); эпизодическое течение с нарастающим дефектом - 24 (63,0%); непрерывное течение - 12 (32,0%).

Клиническая картина заболевания у преобладающего большинства больных 29 (76,9%), характеризовалась наличием негативной симптоматики недифференцированной (первичная или вторичная). Лишь у 9 (31%) пациентов из 29 негативные проявления могли быть отнесены к преобладающим на основании общепрактического определения: общая оценка по подшкале негативных симптомов превышает общую оценку по подшкале позитивных симптомов [10] по результатам проведенного перед



началом лечения, структурированного интервью и критерием отсутствия психотических эпизодов > 6 месяцев до начала терапии Карипразином.

Коморбидные состояния в виде заболеваний сердечно-сосудистой системы, метаболического синдрома (артериальная гипертензия: систолическое

АД выше 160 мм рт. ст. или диастолическое АД выше 90 мм рт. ст.; дислипидемия: повышение уровня триглицеридов плазмы ($> =1,7$ ммоль/л), индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м²) –отмечалось у 11 пациентов (28,9%), у 27 (71,1%) – без особенностей (таблица 3).

Таблица 3 - Показатели коморбидных состояний

Коморбидные состояния	Количество пациентов (n, %)
Артериальная гипертензия	3 (7,9%)
Дислипидемия, ИМТ >30 кг/м ²	6 (15,8%)
Сахарный диабет 2 типа	1 (2,6%)
Галакторея	1 (2,6%)
Всего	11 (28,9%)

Изучение катамнеза показало, что 36 пациентов (95,0%) получали длительную исходную терапию различными комбинациями типичных и атипичных нейролептиков, в среднем, комбинации из 2-х наименований нейролептиков, в том числе в

комбинации, с седативными, антихолинергическими препаратами, двое (5,0%) – являясь первичными больными ранее антипсихотическую терапию не получали (таблица 3).

Таблица 4 - Данные по предыдущей терапии основного заболевания

Комбинации препаратов	Количество пациентов
Азалептол, ксеплион	1
Галоперидолдеканат, азалептол, циклодол	2
Галоперидол, азалептол	2
Галоперидол, циклодол, азалептол	3
Галоперидол-деканат, циклодол, депакин-хроно	2
Галоприл, аминазин, циклодол, трифтазин, азаептол, галоперидолдеканат, рисперидон	2
Зипрекса, трифтафин, олфрекс	3
Инвега, ксеплион	2
Карбамазепин, инвега, трифтазин, солиан	3
Ксеплион, инвега, тизерцин	2
Олфрекс	3
Рисперидон, азалептол, циклодол	1
Рисперидон, амитриптиллин, циклодол	2
Рисперидон, конста, инвега, азалептол	3
Солиан	1
Трифтазин, азалептол, циклодол	3
Циклодол, галоприл, аминазин, солиан, галоперидол-деканат	1
Всего	36

Из 40 пациентов, изначально взятых под наблюдение, 38 (95,0%) завершили предусмотренный минимальный 24-недельный период терапии/наблюдения. Двое пациентов (5,0%) — преждевременно выбыли на 2—3-й неделе лечения. Данные случаи преждевременной отмены карипразина не были связаны с проблемами безопасности. Отказ от лечения в одном случае был обусловлен появлением общесоматических жалоб, а во втором случае отказ от терапии родственник больного мотивировал ухудшением состояния по основному заболеванию. В данном случае у больного отмечалось обострение тревожно-фобической симптоматики без рецидива психотических расстройств, свойственной шизофрении. Учитывая особенности фармакокинетики препарата (достижение равновесной концентрации Карипразина в течение первых 2-х недель), предположительный транзиторный характер расстройств и возможность лекарственной коррекции седативными средствами, данное ухудшение в течении заболевания считалось допустимым.

В соответствии с рекомендациями по подбору дозы карипразина, капсулы 1,5 мг были стартовой дозой препарата у всех пациентов. Титрование дозы карипразина для подбора среднесуточной эффективной и безопасной дозы у 32 (80,0%) пациентов проводилось в течение 1 недели; 100% пациентов достигли подбора дозы, обеспечивающей оптимальное соотношение эффективности и безопасности к концу 3 недели лечения. Переключение с предыдущего антипсихотика у 32 (80,0%) из 40 пациентов проводилось с применением правила быстрого переключения (1неделя); у 1-го (2,6%) пациента из 38 переключение проводилось относительно медленно; стратегия наложения полной дозы для профилактики развития антихолинергического абстинентного синдрома нами не была использована. Комбинированная терапия (стратегия аугментации) с включением двух антипсихотиков проводилась у 5 (13,1%) пациентов, в связи с резистентностью к монотерапии и данными анамнеза, относительно длительного, с нарастающим дефектом течения заболевания.



В целом, для 35 больных (92,1%) оптимально эффективной среднесуточной дозой на фоне

удовлетворительного профиля переносимости была доза в диапазоне 4,5-6,0 мг в сутки.

Таблица 5 - Среднесуточная доза Карипразина в зависимости от преобладающего кластера симптомов

Доза Карипразина	Количество пациентов (n, %)	Преобладающий кластер симптомов
1,5 мг	40 (100,0%)	Стартовая доза
3 мг	40 (100,0%)	Переходная доза
4,5 мг	40 (100,0%)	Переходная доза, средняя доза для купирования и контроля негативной симптоматики
6 мг	38 (95,0%)	Купирование негативной симптоматики, резистентной к терапии, рецидивирующее течение продуктивной симптоматики

Таблица 6 - Комбинации Карипразина с другими лекарственными препаратами

Лекарственный препарат	Количество пациентов
Монотерапия Карипразин	20 (52,6%)
Карипразин+Азалептол	10 (26,3%)
Карипразин+Тизерцин	8 (21,1%)
Всего	38 (100%)

По результатам проведенного структурированного интервью на этапе до лечения, распределение средних баллов позитивной и негативной симптоматики, а

также дополнительных кластеров показало следующие данные:

Таблица 7 - Результаты оценки выраженности симптомов на начальном этапе терапии и по окончании периода наблюдения по шкале SCI-PANSS

Показатели	До начала терапии	Через 24-28 недель
Средний балл позитивной симптоматики	22,80 ± 0,81	19,51 ± 1,95
Средний балл негативной симптоматики	28,48 ± 2,0	21,08 ± 1,92
Композитный индекс	5,68	1,57
Общепсихопатологическая симптоматика	49,78 ± 3,51	31,49 ± 3,16
Кластер анергии	12,66 ± 1,24	9,36 ± 1,09
Кластер нарушений мышления	13,27 ± 0,96	10,69 ± 1,05
Кластер возбуждения	9,01 ± 0,71	7,03 ± 0,54
Кластер параноидный	7,43 ± 0,8	5,05 ± 0,49
Кластер депрессии	13,53 ± 1,12	9,38 ± 0,79
Кластер агрессии	14,71 ± 1,05	10,04 ± 0,95

Данные таблицы 7 демонстрируют, что в наблюдение были включены пациенты с широким набором симптомов основного заболевания, при этом, средний балл негативной симптоматики превалирует над позитивным и, соответственно, композитный индекс 5,68.

Результаты динамики выраженности симптомов на исходном этапе наблюдения (минимум через 24

недели) по шкале SCI-PANSS демонстрируют выраженную положительную динамику (>3 баллов) по негативным симптомам, общепсихопатологической симптоматике, значительную положительную динамику по продуктивным симптомам и по соответствующим кластерам.

Оценка динамики баллов по шкале CGI(I) показана в таблице 8.

Таблица 8 - Оценка по шкале CGI (I) улучшение/исход после 24-28 недель лечения

Очень выраженное ухудшение	Выраженное ухудшение	Минимальное ухудшение	Без изменений	Минимальное улучшение	Выраженное улучшение	Очень выраженное улучшение
0	0	0	2 (5,3%)	1 (2,7%)	12 (31,5%)	23 (60,5%)



Динамика показателей по шкале SCI-PANSS

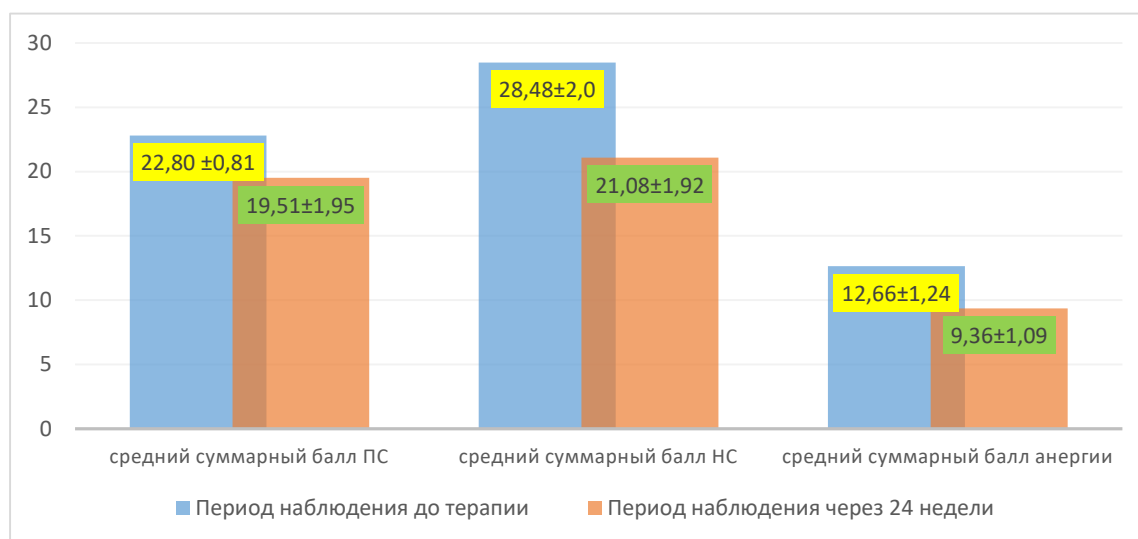


Рисунок 1 - Динамика показателей по шкале SCI-PANSS

Клинические случаи наблюдения позволили убедиться в потенциале препарата карипразин в отношении позитивного влияния на ряд социальных показателей в функционировании пациентов. В целом, более чем у половины наблюдаемых пациентов (68,5%), принимавших данный лекарственный препарат длительно (24-28 недель), в динамике были отмечены значительные улучшения в разных областях функционирования. Не исключается достижение положительного результата на основе положительной динамики позитивных симптомов и, как следствие вторичных негативных симптомов.

Улучшение наблюдалось в области функционирования «самообслуживание»: пациенты стали ухаживать за своим внешним видом и возобновили ранее утраченную приверженность к гигиеническим процедурам (13,1%); в области функционирования «социально полезная деятельность, включая работу и учёбу» возобновили обучение или поступили в ВУЗы четверо пациентов (10,5%), пятеро пациентов (13,1%) возобновили трудовую деятельность. По показателям области функционирования «беспокоящее и агрессивное поведение» агрессивность снизилась у пятерых пациентов (13,1%). Положительная динамика была получена и по показателям функционирования

«личные и социальные взаимоотношения»: восстановились положительный эмоциональный ответ и эмпатия к близким у 10-х наблюдаемых пациентов (26,3%), улучшение коммуникативных способностей с близкими наблюдалось у 9 пациентов (23,6%).

Таким образом, результаты улучшения социального функционирования пациентов являются достоверным клиническим показателем купирования как продуктивной психотической симптоматики и, как следствие, вторичных негативных симптомов, так и негативных симптомов как таковых.

Снижение веса у 4-х пациентов (10,5%) с ИМТ > 30 кг/м² явилось мотивирующим фактором в отношении приверженности к терапии.

Переносимость

Учитывая, результаты проведенных РКИ, которые демонстрировали относительную безопасность и метаболическую нейтральность карипразина, в ходе данного наблюдения особое внимание уделялось переносимости препарата, как в ходе проведения терапии новым антипсихотиком, так и для сравнения с профилем переносимости предыдущей терапии. В таблице 9 указаны побочные эффекты как показатель переносимости предыдущей терапии.

Таблица 9 - Основные побочные эффекты у больных на фоне предыдущей терапии (по данным анамнеза)

Виды побочных эффектов	
ЭПС(ЭПР)	саливация
	тревога, беспокойство
	неусидчивость (акатизия)
	страхи, суицидальные мысли
Другие нежелательные явления (НЯ)	усиление негативной симптоматики (апатия)
	резистентность к проводимой терапии
	повышение веса
	обострение
	гинекомастия
	неэффективность
	головные боли
	тревога, бессонница, беспокойство
	усиление галлюцинаторной симптоматики
	повышение пролактина



Переносимость препарата пациентами в диапазоне рекомендованных доз 1,5- 6 мг была удовлетворительной. Не наблюдалось случаев отмены препарата вследствие развития нежелательных явлений. Среди зарегистрированных побочных эффектов отмечались проявления акатизии легкой степени тяжести у двух пациентов (5,2%). В первом случае пациент получал препарат в дозе 4,5 мг (стартовая 1,5 мг с быстрой титрацией до 4,5 мг). На третьем месяце терапии наблюдалось нежелательное явление в виде тремора рук. Для коррекции нежелательного явления (НЯ) был добавлен

тригексифенидил 2 мг в день. НЯ было полностью купировано на третий день, прием карипразина был продолжен.

Второй случай развития НЯ наблюдался у пациентки, которая принимала карипразин в дозе 3 мг (старт терапии с 1,5 мг с быстрым титрованием дозы до 3 мг в сутки). На третьем месяце терапии у пациентки присоединились НЯ в виде неусидчивости. На фоне терапии тригексифенидилом в дозе 2 мг в день эпизод проявлений акатизии был полностью купирован, прием карипразина продолжен в прежней дозе.

Таблица 10 - Профиль переносимости препарата Карипразин в наблюдаемой выборке пациентов

Нежелательные явления	Частота встречаемости
Тремор рук	1 (2,6%)
Неусидчивость	1 (2,6%)
Частота отмены препарата	0
Частота снижения дозы препарата	0

Обсуждение результатов

Согласно полученным клиническим данным, показанием для назначения карипразина может быть купирование широкого спектра симптомов, в том числе резистентной к проводимой психофармакотерапии.

Исходя из эффективности, по результатам проведенных рандомизированных клинических исследований и собственного опыта применения препарата в реальной клинической практике, карипразин может быть рекомендован как монотерапия пациентам с психотическими расстройствами при шизофрении (особенно в клинике первого эпизода), пациентам с негативными расстройствами, в качестве альтернативного средства пациентам с преобладанием негативных расстройств и при лечении шизофрении, резистентной к терапии в комбинации с другим антипсихотиком.

Успех лечения карипразином обусловлен, кроме того, профилем переносимости препарата, что повышало приверженность к терапии не только самих пациентов, но и заинтересованность в продолжении терапии лиц, ухаживающих за больными (близкие родственники). Особо следует подчеркнуть возможность длительного применения препарата на этапе поддерживающей, противорецидивной терапии, в том числе у резистентных пациентов с длительным анамнезом в комбинации с нейролептиками других групп, седативными препаратами.

Эти особенности применения карипразина позволяют оказывать терапевтическую помощь совершенно другого качественного уровня как молодым пациентам, с первыми проявлениями шизофрении, так и пациентам старшего возраста, со значительным катамнезом заболевания. Препарат дает надежду не только на купирование широкого спектра симптомов, предупреждение рецидива, отсутствие тяжелых осложнений терапии, но и возможности улучшения функционирования, возврата пациентов в социум.

Представленные клинические случаи демонстрируют хорошую переносимость карипразина в качестве поддерживающей монотерапии у пациентов с нежелательными явлениями на фоне нейролептической терапии традиционными нейролептиками, в том числе с признаками

негативной симптоматики. Профиль безопасности карипразина позволяет рекомендовать препарат пациентам с гиперпролактинемией, с повышением массы тела или риском развития метаболического синдрома (гиперлипидемия, гипергликемия, сахарный диабет).

Таким образом, клинический опыт демонстрирует, что лечение карипразином позволяет эффективно воздействовать на широкий спектр симптомов заболевания, обеспечивая купирование и предотвращение обострений, с отчетливым позитивным влиянием на уровень социальной адаптации. Показана эффективность использования карипразина (Reagila®) у больных шизофренией на этапе ремиссии, протекающей с преобладанием негативных расстройств, у больных с резистентным течением и нарастающим дефектом и (или) осложнениями предыдущей терапии (метаболические расстройства, повышенный ИМТ, гиперпролактинемия).

Исходя из эффективности, по результатам проведенных РКИ и собственного опыта применения препарата в реальной клинической практике, карипразин может быть рекомендован:

1. В монотерапии пациентам с психотическими расстройствами при шизофрении (особенно в клинике первого эпизода)
 2. Пациентам с негативными расстройствами (особенно преобладающие НС)
 3. Возможность длительного применения препарата на этапе поддерживающей, противорецидивной терапии, в том числе у резистентных пациентов с длительным анамнезом в комбинации с нейролептиками других групп, седативными препаратами.
 4. В качестве альтернативного средства при лечении шизофрении, резистентной к терапии в комбинации с другим антипсихотиком.
- Карипразин обладает удовлетворительной переносимостью, что в сочетании с эффективностью в отношении широкого спектра симптомов шизофрении и удобством приема, способствует формированию приверженности терапии, достижению высокого качества ремиссии и улучшению социального (в частности, повседневного) функционирования больных.



Проведенный нами анализ демонстрирует, что карипразин (Reagila®) является новой альтернативой в лечении пациентов с шизофренией на любой стадии заболевания с предсказуемым и управляемым профилем безопасности.

Препарат расширяет терапевтический арсенал психиатров и на сегодня является новым вариантом выбора в стратегии лечения пациентов, страдающих шизофренией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Kay et al. // Schizophr. Bull. – 1987. – Vol. 13. – P. 261–276.
- 2 CagriYüksel et al. Gray matter volume in schizophrenia and bipolar disorder with psychotic features// *Schizophr Res.* 2012 Jul; 138(2-3): 177–182.
- 3 D. Wiersma et al. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort // *Schizophr Bull.* 1998;24(1):75-85.
- 4 K. Jardemark et al. Dopamine D3 and D4 receptor antagonists in the treatment of schizophrenia// *Curr Opin Investig Drugs.* 2002 Jan;3(1):101-5.
- 5 N Griffon. The dopamine D3 receptor and schizophrenia: pharmacological, anatomical and genetic approaches// *Eur Neuropsychopharmacol.* 1995;5 Suppl:3-9
- 6 Durgam S., et al. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: A fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial// *J. Clin. Psychiatry.* 2015;76:1574-1582
- 7 Durgam S. et.al. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial// *Schizophr. Res.* 2016;176:264-27
- 8 Németh Gy. et.al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2017;389:1103-1113

Контактные данные

Ешимбетова Саида Закировна – профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии НУО «КазРосмедуниверситет», г.Алматы, РК -- <https://orcid.org/0000-0002-3477-2565>
Алтынбеков Куаныш Сагатович – доктор медицинских наук, Генеральный директор Республиканского научно-практического центра психического здоровья МЗ РК, г.Алматы
Распопова Н.И. – Старший преподаватель, д.м.н. Кафедра психиатрии и наркологии Казахстанско-Российского медицинского университета. raspopova.dis@gmail.com <https://orcid.org/0000-0001-8456-1822>
Беспалова Людмила Юрьевна – доцент кафедры психиатрии и наркологии НАО «КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова», г.Алматы, РК -- <https://orcid.org/0000-0003-0982-6805>
Жолдыбаева Жанна Сагатовна – заместитель директора по лечебной работе КГП на ПХВ «Центра психического здоровья», г.Алматы, РК
Полумысова Надежда Федоровна – заведующая женским отделением КГП на ПХВ «Центра психического здоровья», г.Алматы, РК -- <https://orcid.org/0000-0003-0848-1817>
Джусупгалиева Айжан Едильжановна – заведующая мужским отделением КГП на ПХВ «Центра психического здоровья», г.Алматы, РК
Макаренко Юлия Владимировна – врач-ординатор женского отделения КГП на ПХВ «Центра психического здоровья», г.Алматы, РК -- <https://orcid.org/0000-0001-6677-7435>
Уразаева Майра Турсынбековна – заведующая мужским отделением КГП на ПХВ «Центра психического здоровья», г.Алматы, РК -- <https://orcid.org/0000-0001-8702-9233>
Полиенко Елена Николаевна – заместитель главного врача по амбулаторной службе КГП на ПХВ «Городской центр психического здоровья» акимата г. Нурсултан, РК -- <https://orcid.org/0000-0003-1437-4874>
Молдабеков Сабит Мажитович – врач-ординатор КГП на ПХВ «Городской центр психического здоровья» акимата г. Нурсултан, РК -- <https://orcid.org/0000-0002-4927-8412>
Ахметова Бакытгуль Абдуашевна – врач-ординатор КГП на ПХВ «Городской центр психического здоровья» акимата г. Нурсултан, РК -- <https://orcid.org/0000-0002-8900-7975>
Хан Ирина Тимофеевна – врач-ординатор КГП на ПХВ «Городской центр психического здоровья» акимата г. Нурсултан, РК -- <https://orcid.org/0000-0002-9009-47750>
Садыккызы Назым – врач-ординатор мужского отделения КГП на ПХВ «Центра психического здоровья», г.Алматы, РК

Автор, ответственный за переписку:

Ешимбетова Саида Закировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии НУО «КазРосмедуниверситет», г.Алматы
Телефон: +7 7471075359
E-mail: s_zakirovna@yahoo.com