

ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ

С.В. Иванов



Кафедра психиатрии и психосоматики
Лечебного факультета
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова МЗ РФ

ФГБНУ
Научный Центр
Психического Здоровья



АКТУАЛИЗАЦИЯ ПРОБЛЕМЫ НЕГАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ (НС)

Выделение НС в качестве отдельного показания для регистрации: FDA (2011), EMA

Оптимизация инструментов оценки:

- PANSS-фактор НС, NSA-16; CAINS; CANSAS; BNSS
- Обязательная суммарная (общая) оценка НС

Эффективность в отношении «первичных» НС

- «вторичные» НС – фактор «псевдоспецифичности, требует коррекции/поправки при анализе

Спецификация дизайна регистрационных клинических исследований терапии НС

- замена на препарат широкого спектра действия
- аугментация специфичными препаратами для НС
 - новый препарат + один АП
 - «неограниченная совокупность»: новый препарат + разные АП

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ НЕГАТИВНЫХ СИМПТОМОВ

ПЕРВИЧНЫЕ (ядерные)

Дефицит
экспрессии

Уплощённый
аффект

Алогия

Абулия/
Апатия

Абулия

Асоциальность

Ангедония

ВТОРИЧНЫЕ

Позитивные
симптомы

Депрессивные
симптомы

Когнитивные
симптомы

Побочные эффекты
АП (ЭПС, нейролепсия)

Госпитализм

Соматическая
патология

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИПСИХОТИКОВ В КОРРЕКЦИИ НЕГАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ



АНТИПСИХОТИКИ ПРИ НЕГАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ: ПЕРСПЕКТИВЫ

**Дальнейшие специальные исследования
предварительно изученных и других атипичных
антипсихотиков**

**Совершенствование механизмов действия
атипичных антипсихотиков**

**Поиск альтернативных (относительно монотерапии
антипсихотиками) стратегий комбинированной
психофармакотерапии негативных расстройств**

АНТИПСИХОТИКИ ПРИ НЕГАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ: ПЕРСПЕКТИВЫ

Дальнейшие специальные исследования
предварительно изученных и других атипичных
антипсихотиков

Совершенствование механизмов действия
атипичных антипсихотиков

**Поиск альтернативных (относительно монотерапии
антипсихотиками) стратегий комбинированной
психофармакотерапии негативных расстройств**

ПЕРСПЕКТИВЫ: АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СТРАТЕГИИ АУГМЕНТАЦИИ

- **Антидепрессанты**
- **Психостимуляторы**
 - Амфетамины
 - Модафинил, армодафинил («атипичные» психостимуляторы)
- **Противовоспалительные средства**
 - Миноциклин
 - НПВС (ингибиторы циклооксигеназы-2; ЦОГ-2)
- **Глутаматергические препараты**
 - Агонисты глицин-участка NMDA-рецепторов (D-циклосерин, глицин, D-серин, D-аланин)
 - Ингибиторы переносчика-1 глицина (GlyT1) (саркозин и пр.)
 - N-ацетилцистеин (NAC)
 - NMDA-антагонисты (мемантин) и др.
- **Холинергические препараты** (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, агонисты мускариновых M1/M4 рецепторов и др.)
- **Гормональные препараты** (эстрогены, стероиды, окситоцин и др.)
- **Нелекарственная биологическая терапия:**
транскраниальная магнитная стимуляция

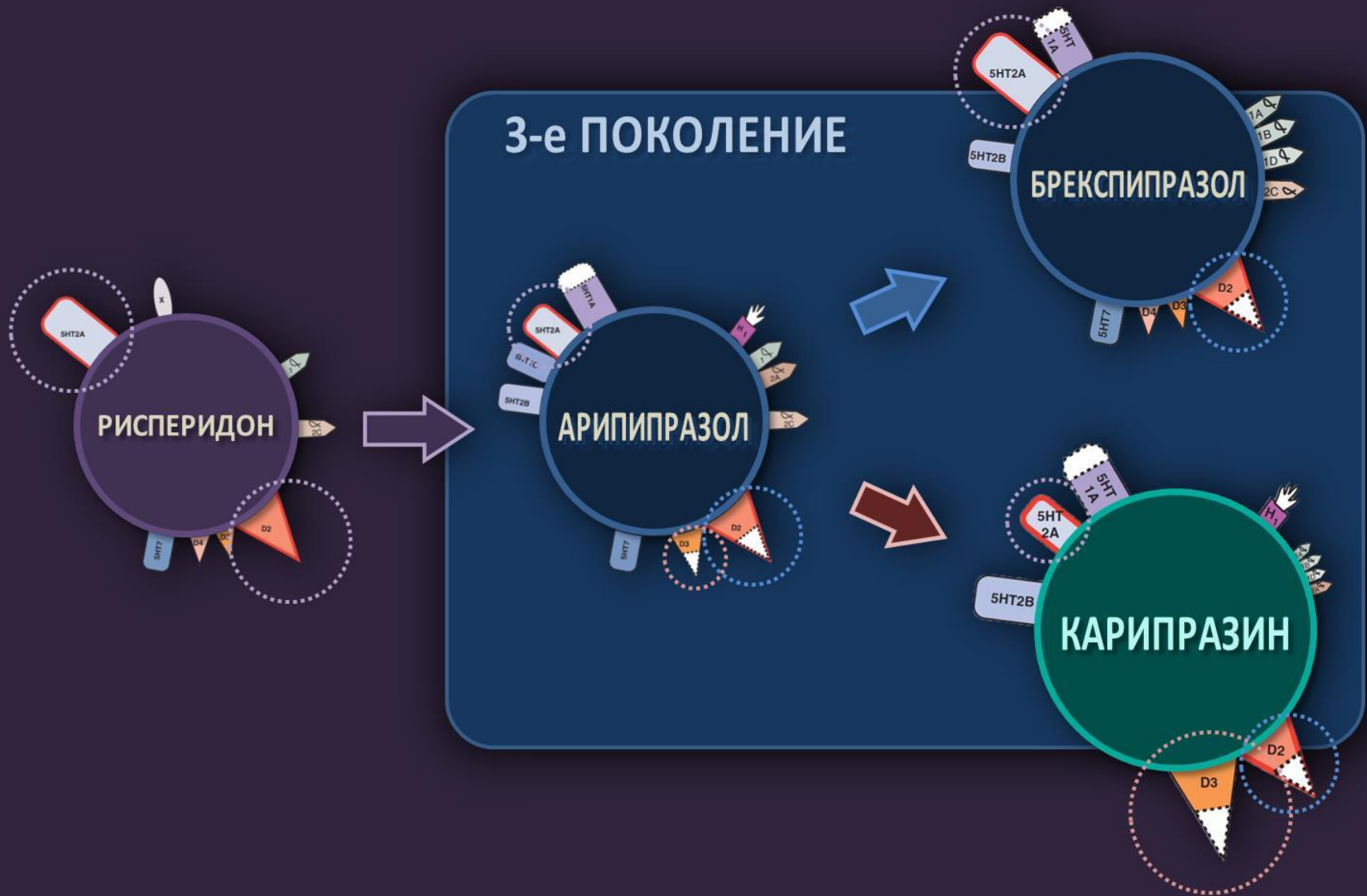
АНТИПСИХОТИКИ ПРИ НЕГАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ: ПЕРСПЕКТИВЫ

Дальнейшие специальные исследования
предварительно изученных и других атипичных
антипсихотиков

Совершенствование механизмов действия
атипичных антипсихотиков

Поиск альтернативных (относительно монотерапии
антипсихотиками) стратегий комбинированной
психофармакотерапии негативных расстройств

ЭВОЛЮЦИЯ АНТИПСИХОТИКОВ



Stahl S. Mechanism of action of cariprazine. *CNS Spectr.* 2016 Apr;21(2):123-7

Stahl S. Mechanism of action of brexpiprazole: comparison with aripiprazole. *CNS Spectr.* 2016 Feb;21(1):1-6

КАРИПРАЗИН: ПРОФИЛЬ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

ШИЗОФРЕНИЯ (1,5 – 6 мг/с) (РФ*, Европа, США)

- **Купирующая терапия** (острые психозы) – редукция позитивных, негативных, аффективных и когнитивных расстройств [Durgam S et al, 2014, 2015; Kane J et al, 2015]
- **Поддерживающая/профилактическая терапия** – противорецидивный эффект [Durgam S et al, 2016, 2017]

БИПОЛЯРНОЕ АФФЕКТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО (США)

- **Маниакальные и смешанные эпизоды**
– монотерапия (1,5 – 6 мг/с)
[Durgam S et al, 2015 ; Calabrese JR et al, 2015 ; Sachs GS et al, 2015]
- **Депрессивные эпизоды** (биполярная депрессия)
– монотерапия (1,5 – 3 мг/с) [Durgam S et al, 2016; Earley W et al, 2018]

МОНОПОЛЯРНАЯ ДЕПРЕССИЯ (потенциальное показание)

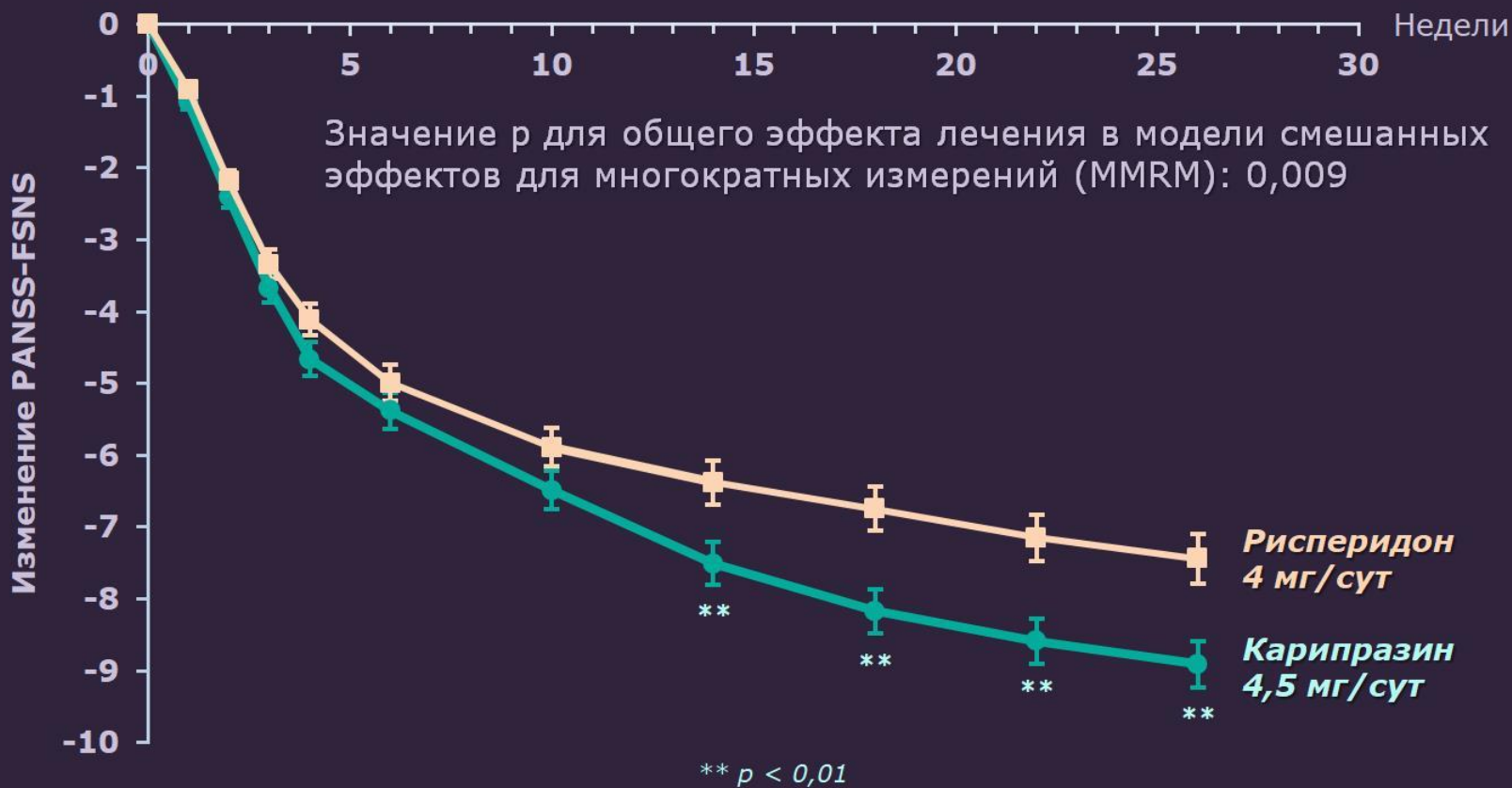
- **Аугментация антидепрессантов** (1,5 – 6 мг/с) [Durgam S et al, 2016]

* Карипразин (Реагила®) в РФ зарегистрирован по показанию: **лечение шизофрении у взрослых пациентов**
Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Реагила® РУ: ЛП-005405 от 18.03.2019

КАРИПРАЗИН vs РИСПЕРИДОН – НЕГАТИВНЫЕ СИМПТОМЫ

Критерий отбора: стабильно доминирующие негативные симптомы > 6 месяцев

Изменение средних значений PANSS-FSNS (фактор негативных симптомов)



НАТУРАЛИСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

«Эффективность карипразина при шизофрении, протекающей с преобладанием негативных расстройств»

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

- Взрослый возраст (19-55 лет), пол м/ж
- Диагноз «шизофрения» (МКБ-10)
- Длительность заболевания ≥ 2 лет
- Стабильное состояние без психотических эпизодов в течение ≥ 6 мес до включения
- Преобладающие негативные расстройства при минимальных/отсутствии позитивных симптомах в течение ≥ 6 мес по оценке клинициста и по следующим критериям PANSS
 - ≥ 15 баллов по фактору негативных симптомов (PANSS-FSNS)
 - ≥ 4 баллов по минимум 2-м из негативных симптомов (уплощенный аффект, пассивная или апатическая социальная отгороженность, аспонтанность, недостаток речевой продукции)
- Информированное согласие

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходно (0 визит)

- клиническая оценка
- соответствие критериям включения / невключения
- регистрация текущей фармакотерапии
- психометрическая оценка:
 - PANSS
 - CAINS
 - CDSS
 - SAS
 - CGI - тяжесть заболевания
 - CGI - тяжесть негативных симптомов
- информированное согласие

7 сут (1 визит)

- клиническая оценка
- регистрация текущей фармакотерапии
- психометрическая оценка:
 - PANSS
 - CAINS
 - CDSS
 - SAS
 - CGI - тяжесть заболевания
 - CGI - тяжесть негативных симптомов
- оценка нежелательных явлений

14 сут (2 визит)

- клиническая оценка
- регистрация текущей фармакотерапии
- психометрическая оценка:
 - PANSS
 - CAINS
 - CDSS
 - SAS
 - CGI - тяжесть заболевания
 - CGI - тяжесть негативных симптомов
- оценка нежелательных явлений

28 сут (3 визит)

- клиническая оценка
- регистрация текущей фармакотерапии
- психометрическая оценка:
 - PANSS
 - CAINS
 - CDSS
 - SAS
 - CGI - тяжесть заболевания
 - CGI - тяжесть негативных симптомов
- оценка нежелательных явлений

PANSS- Шкала позитивного и негативного синдромов

CAINS - Клиническое интервью для оценки негативных симптомов (Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms)

CDSS - Шкала депрессии при шизофрении Калгари (Calgary Depression Scale for Schizophrenia)

SAS - Шкала Симпсона-Ангуса (Simpson-Angus Scale)

CGI - Общее клиническое впечатление

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ

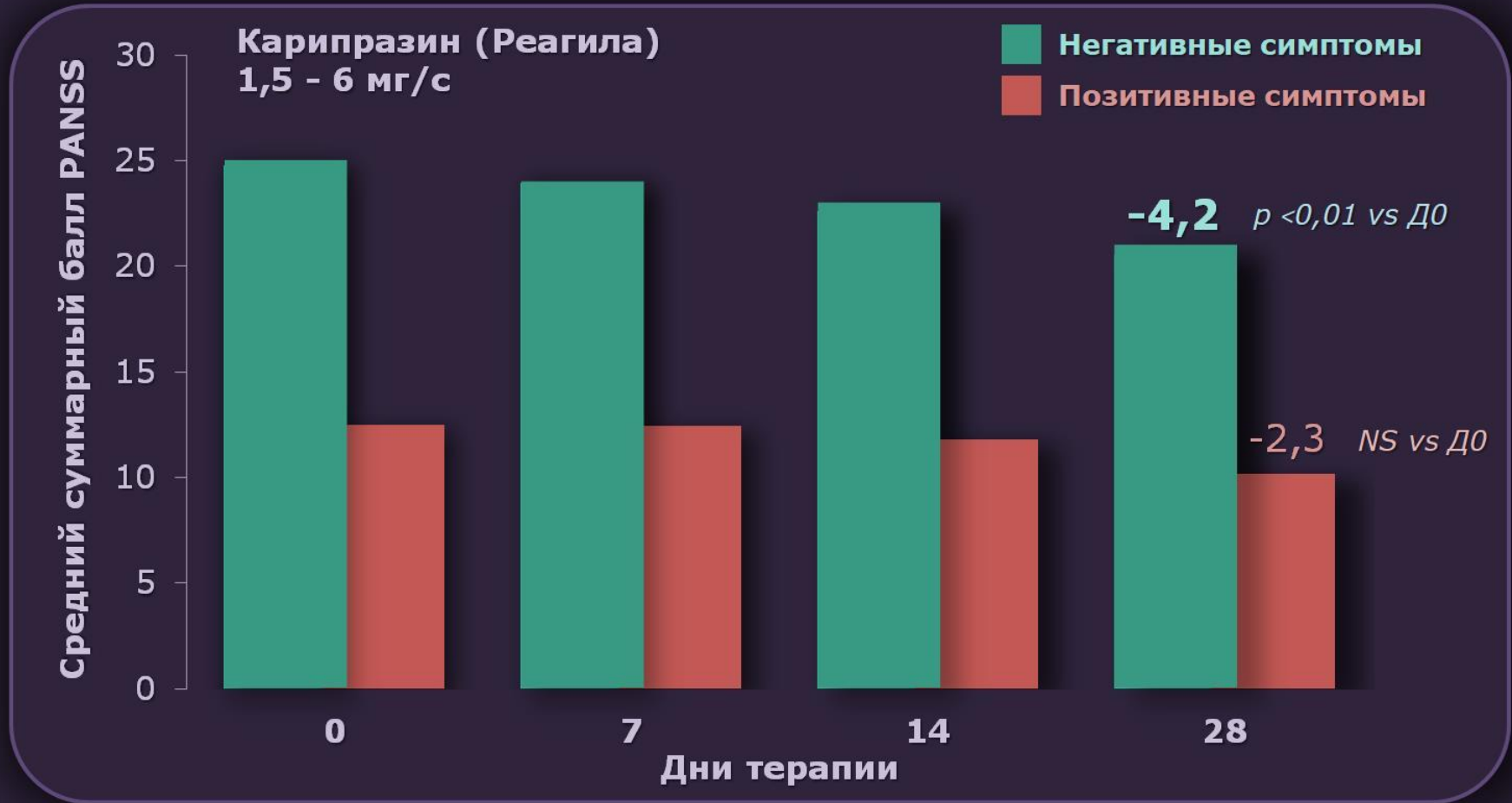
Доли (%) пациентов

Завершили 28 дней терапии: 81,7% (n= 49 из 60)



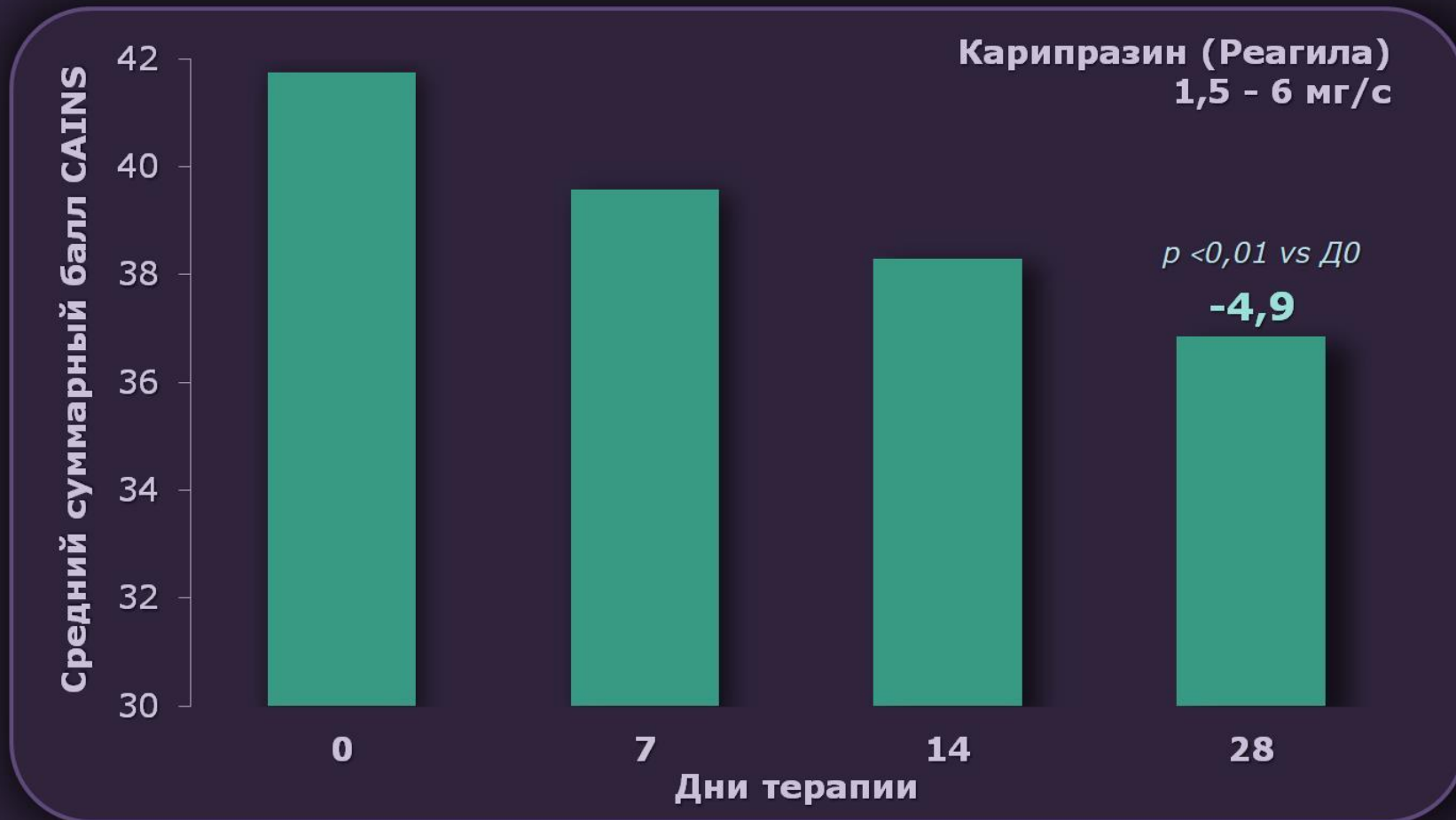
РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ

Динамика средних суммарных баллов позитивных и негативных симптомов по PANSS в течение 28 дней терапии



РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ

Динамика средних суммарных баллов негативных симптомов по CAINS в течение 28 дней терапии



РЕАГИЛА (карипразин)

Переносимость и безопасность

Побочные эффекты с частотой > 5% (купирующая терапия)

Показатель	Плацебо n = 147	Карипразин	
		3 - 6 мг/с n = 151	6 - 9 мг/с n = 148
Акатизия	5 (3,4)	24 (15,9)	25 (16,9)
Головная боль	17 (11,6)	14 (9,3)	24 (16,2)
Бессонница	16 (10,9)	10 (6,6)	16 (10,8)
Неусидчивость	7 (4,8)	10 (6,6)	15 (10,1)
Экстрапирамидные расстройства	3 (2,0)	8 (5,3)	15 (10,1)
Тошнота	7 (4,8)	7 (4,6)	13 (8,8)
Диспепсия	4 (2,7)	3 (2,0)	10 (6,8)
Запор	5 (3,4)	13 (8,6)	9 (6,1)
Тремор	3 (2,0)	11 (7,3)	8 (5,4)
Рвота	4 (2,7)	8 (5,3)	8 (5,4)
Увеличение массы тела	2 (1,4)	4 (2,6)	8 (5,4)
Диарея	2 (1,4)	8 (5,3)	6 (4,1)

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ

Динамика среднего суммарного балла ЭПС по SAS в течение 28 дней терапии



РЕАГИЛА (карипразин)

Переносимость и профиль безопасности

- **Не вызывает гиперпролактинемии** ^{1,2,7}
- **Менее выраженная сексуальная дисфункция**, чем при назначении препаратов сравнения (арипипразол, рисперидон) ^{3,7}
- **Менее выраженное увеличение массы тела**, чем при назначении других антипсихотиков (**0,9 кг/год**) ^{1,2,7}
- **Метаболическая инертность**: частота развития гиперлипидемии, гипергликемии и сахарного диабета сопоставима с показателями в группе плацебо ^{2,7}
- **Благоприятное влияние на когнитивные функции** ^{4,5,7}
- **Не вызывает значимого удлинения интервала QT** ^{1,7}
- **Редко вызывает слабость**: показатели сопоставимы с плацебо (**3,8%** и **3,1%** соответственно) ^{6,7}

1. Leucht S et al. Am J Psychiatry. 2017;174(10):927-942

2. Caccia S et al. Ther Clin Risk Manag. 2013;9:319–328

3. Barabassy A et al. EPA poster 2018

4. Marder S et al. ECNP poster 2016

5. Cutler AJ et al. ECNP poster 2016

6. Reagila Assessment report EMA/CHMP/353055/2017

7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Реагила® РУ: ЛП-005405 от 18.03.2019

РЕАГИЛА® (карипразин) в терапии пациентов с шизофренией

капсулы для прием внутрь по 1.5, 3, 4.5 и 6 мг

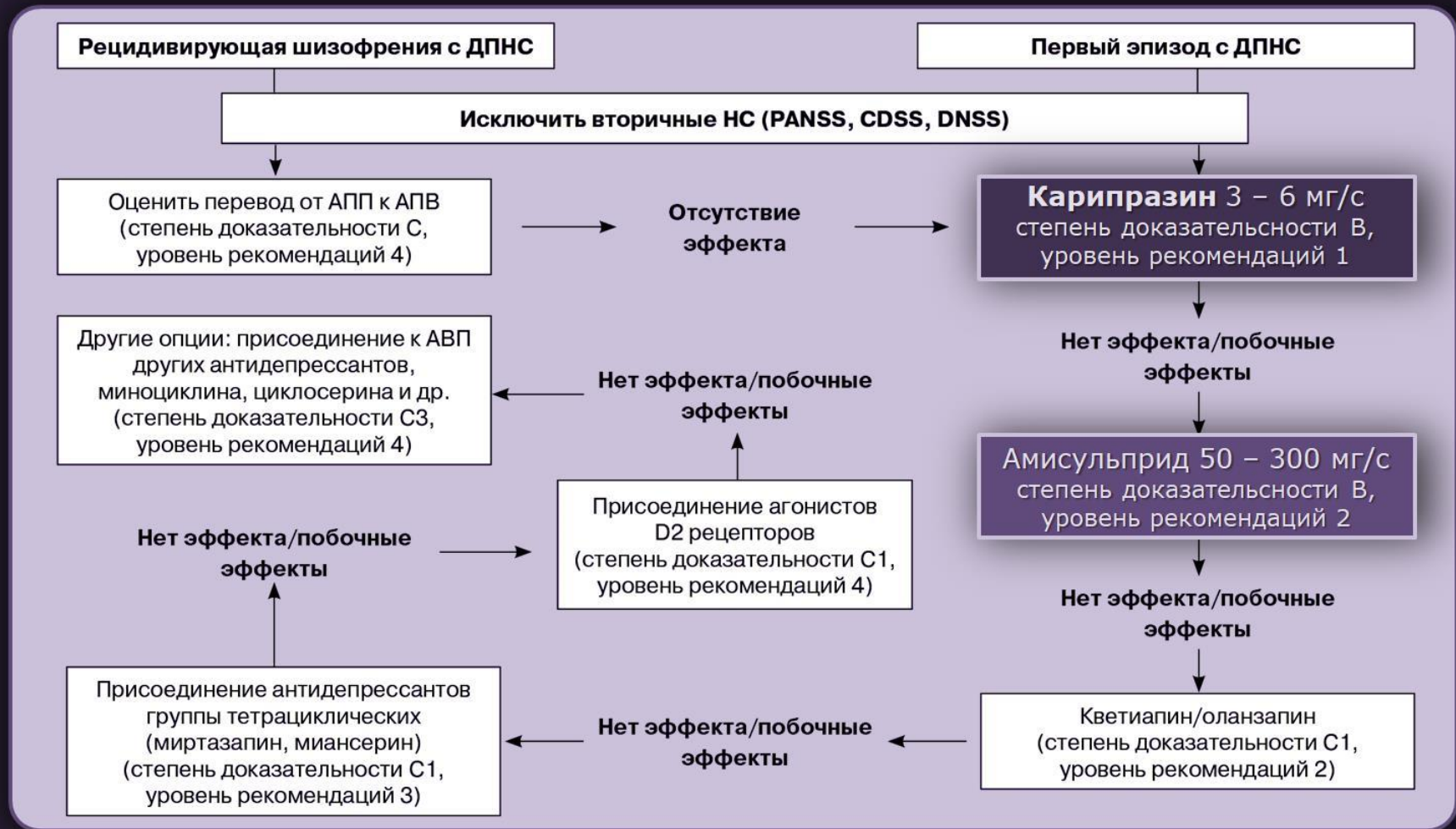
- Верифицированный широкий спектр эффективности:
 - *Позитивные симптомы*
 - **Негативные симптомы**
 - **Когнитивные нарушения**
 - **Антидепрессивный эффект**
 - *Профилактика рецидивов*
- Благоприятный профиль переносимости и безопасности
- Доза: 1,5 – 6 мг/сут
- Кратность: 1 раз в сутки (общий T1/2 ~ 1 неделя), вне зависимости от приема пищи
- Не требует титрации перед отменой

Данные натуралистического исследования
«Эффективность карипразина при шизофрении, протекающей с преобладанием негативных расстройств»

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Реагила® РУ: ЛП-005405 от 18.03.2019

АЛГОРИТМ ФАРМАКОТЕРАПИИ ДОМИНИРУЮЩИХ ПЕРВИЧНЫХ НЕГАТИВНЫХ СИМПТОМОВ

Мосолов С.Н., Ялтонская П.А., 2020



РЕАГИЛА® (карипразин)



Форма выпуска:

1,5 мг

3 мг

4,5 мг

6 мг

**Сроки развития
эффекта**

2 недели

1 неделя

Durgam S. Schizophr Res. 2014;152:450-457
Durgam S. J Clin Psychiatry. 2015;76:e1574-e1582

Режимы титрации стартовой дозы:

**Острое
состояние**



**Быстрая титрация:
По 1,5 мг ежедневно**

**Стабильное
состояние**



**Медленная титрация:
по 1,5 мг каждые 2 – 4 недели**

Durgam S. Schizophr Res. 2014;152:450-457
Durgam S. J Clin Psychiatry. 2015;76:e1574-e1582
Nakamura T, Drug Design, Development and Therapy 2016;10 1-12
Kane JM. J Clin Psychopharmacol 2015;35:367-373

