

Карипразин в госпитальной терапии острых психотических состояний при коморбидности шизофрении и химических аддикций

Г.Ю. Селиванов^{1,3,4,5}, Н.А. Бохан^{1,2}, А.П. Отмахов⁴, О.В. Сёмина⁶, К.А. Блонский⁷, А.А. Сальников⁸

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

³ Санкт-Петербургский университет ГПС МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца», Санкт-Петербург, Россия

⁵ СПб ГКУЗ Центр восстановительного лечения «Детская психиатрия» им. С.С. Мнухина, Санкт-Петербург, Россия

⁶ ОГАУЗ «Томская клиническая психиатрическая больница», Томск, Россия

⁷ БУ ХМАО-Югры «Нижевартовская психоневрологическая больница», Нижневартовск, Россия

⁸ БУЗ ЯНАО «Ноябрьский психоневрологический диспансер», Ноябрьск, Россия

Автор для корреспонденции: Георгий Юрьевич Селиванов, gergy89selivanov@gmail.com

Резюме

Обоснование: эндогенные психозы, осложненные различными аддикциями, имеют особую психопатологическую структуру с включением в нее делириозных эпизодов, истинных галлюцинаций в сочетании с типичной для шизофрении позитивной симптоматикой и представляют известные трудности лечения, учитывая низкую комплаентность этого контингента больных и плохую переносимость ими антипсихотической терапии. **Цель** — изучить результаты использования карипразина в психотерапии острых психотических состояний в структуре обострений параноидной шизофрении, сочетанной с химическими аддикциями. **Пациенты и методы:** исследование выполнено в период с 2018 по 2024 г. на базе нескольких психиатрических больниц Томской области, Санкт-Петербурга, Нижневартовска и Ноябрьска. Обследованы 208 мужчин в возрасте от 18 до 45 лет, страдающих параноидной шизофренией и зависимых от психоактивных веществ (ПАВ). В основную группу вошли 104 больных, которые принимали карипразин в виде монотерапии или в комбинации с галоперидолом или хлорпромазином, в части случаев с транквилизатором. Контрольную группу составили 104 пациента, получавшие другие нейролептики (арипипразол, рисперидон, оланзапин). **Методы исследования:** клиничко-психопатологический, психометрический (PANSS, SANS, CGI, GAF), статистический (Python 3.11.0; R version 3.2.4; SPSS Statistics Base 22.0). **Результаты:** при сравнении эффективности терапии в основной и контрольной группах отмечено сходство показателей шкал CGI и GAF на 2-й неделе лечения, в то время как на 4-й неделе в основной группе, т.е. при приеме карипразина, наблюдалось улучшение показателей по шкалам PANSS, SANS, CGI, GAF. **Заключение:** карипразин по сравнению с другими атипичными нейролептиками (рисперидон, оланзапин, арипипразол) показал отчетливый антипсихотический эффект при терапии острых психотических состояний у больных шизофренией, зависимых от ПАВ. К концу 2-й недели после госпитализации, при лечении карипразином в средней дозе от 3 до 6 мг/сут в комбинации с типичными нейролептиками (галоперидол, хлорпромазин) или транквилизатором, достигается наиболее выраженный антипсихотический эффект. Последующее изолированное применение карипразина в терапевтической дозировке 3–4,5 мг/сут оказывает схожий с атипичными антипсихотиками эффект к концу 4-й недели лечения. В отличие от других атипичных антипсихотиков карипразин оказался более эффективным в лечении негативных симптомов шизофрении, что позволило достичь улучшения показателей глобального функционирования, увеличить длительность ремиссий, снизить риск регоспитализаций и развития госпитализма.

Ключевые слова: коморбидность, шизофрения, аддикция, наркотики, психоактивные вещества, ассоциированные заболевания, карипразин, нейролептики

Финансирование: Работа выполнена в рамках основных тем НИР НИИ психического здоровья Томского НИМЦ «Разработка и внедрение новых методов и технологий диагностики, терапии и профилактики психических расстройств и расстройств поведения» и «Разработка научных основ организации и совершенствования специализированной психиатрической, наркологической, психотерапевтической и медико-психологической помощи населению Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера» и темы основного плана НИР «Разработка адаптивных методов комплексной терапии больных с гетерогенными психическими и поведенческими нарушениями при аддиктивных и непсихотических психических расстройствах». Номер госрегистрации 1022121900001-5-3.2.24.

Для цитирования: Селиванов Г.Ю., Бохан Н.А., Отмахов А.П., Сёмина О.В., Блонский К.А., Сальников А.А. Карипразин в госпитальной терапии острых психотических состояний при коморбидности шизофрении и химических аддикций. *Психиатрия*. 2024;22(4):115–128. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-115-128>

Cariprazine in Hospital Treatment of Acute Psychotic Conditions Due to Comorbid Schizophrenia and Chemical Addictions

G.Yu. Selivanov^{1,3,4,5}, N.A. Bokhan^{1,2}, A.P. Otmakhov⁴, O.V. Semina⁶, K.A. Blonsky⁷, A.A. Salnikov⁸

¹ Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

³ Saint Petersburg University of State Fire Service of The Ministry of Emergency Situations (Emercom of Russia), Saint Petersburg, Russia

⁴ Psychiatric hospitals of St. Nicholas the Wonderworker life, Saint Petersburg, Russia

⁵ S.S. Mnukhin Rehabilitation Treatment Center "Child Psychiatry", Saint Petersburg, Russia

⁶ Tomsk Clinical Psychiatric Hospital, Tomsk, Russia

⁷ Nizhneartovsk Psychoneurological Hospital, Nizhneartovsk, Russia

⁸ Noyabrsk Psychoneurological Dispensary, Noyabrsk, Russia

Corresponding author: Georgy Yu. Selivanov, gergy89selivanov@gmail.com

Summary

Background: endogenous psychoses complicated with different addictions have special psychopathological structure including delirious episodes, true hallucinations combined with typical positive symptoms of schizophrenia. These cases are difficult for treatment due to non-compliance of patients and their bad tolerance to drugs. **The aim** was to study the most effective psychopharmacological treatment using cariprazine for acute psychotic states in paranoid schizophrenia combined with chemical addictions. **Patients and Methods:** the study was conducted at psychiatric hospitals of Tomsk region, St. Petersburg, Nizhneartovsk and Noyabrsk from 2018 to 2024. 208 men aged 18 to 45 years suffering from paranoid schizophrenia and dependent on psychoactive substances were examined. The main group made up 104 in-patients, who took cariprazine alone or in combination with haloperidol or chlorpromazine. The control group included 104 in-patients treated with other antipsychotics (aripiprazole, risperidone, olanzapine). **Research methods:** clinical and psychopathological, psychometric (PANSS, SANS, CGI, GAF), statistical (Python 3.11.0; R version 3.2.4; SPSS Statistics Base 22.0). **Results:** It was revealed that when comparing the control group with the main group, similar indicators were observed on the CGI and GAF scales on the 2nd week of the study, and on the 4th week of the study, compared with the control group, an improvement in indicators on the PANSS, SANS, CGI, GAF scales was observed. **Conclusions:** Cariprazine, compared with other atypical antipsychotics (risperidone, olanzapine, aripiprazole), showed a distinct antipsychotic effect in the treatment of acute psychotic states in patients with schizophrenia dependent on psychoactive substances. By the end of the 2nd week after hospitalization, when treating with cariprazine at an average dose of 3 to 6 mg/day in combination with typical neuroleptics (haloperidol, chlorpromazine) or a tranquilizer, the most pronounced antipsychotic effect is achieved. Subsequent isolated use of cariprazine at a therapeutic dose of 3–4.5 mg/day has an effect similar to that of leading atypical antipsychotics by the end of the 4th week of treatment. Unlike other atypical antipsychotics, cariprazine was more effective in the treatment of negative symptoms of schizophrenia, which made it possible to achieve an improvement in overall functioning, increase the duration of remission, and reduce the risk of rehospitalization and the development of hospitalism.

Keywords: comorbidity, schizophrenia, addiction, drugs, psychoactive substances, associated diseases, cariprazine, neuroleptics

Funding: The work has been carried out within the main research topics of Mental Health Research Institute of Tomsk National Research Medical Center "Development and implementation of new methods and technologies for diagnostics, therapy and prevention of mental and behavioral disorders" and "Development of scientific foundations for the organization and improvement of specialized psychiatric, narcological, psychotherapeutic and medical-psychological assistance to the population of Siberia, the Far East and the Far North" and the main research plan topic "Development of adaptive methods of complex therapy for patients with heterogeneous mental and behavioral disorders in addictive and non-psychotic mental disorders". State registration number 1022121900001-5-3.2.24.

For citation: Selivanov G.Yu. Bokhan N.A., Otmakhov A.P., Semina O.V., Blonsky K.A., Salnikov A.A. Cariprazine in Hospital Treatment of Acute Psychotic Conditions Due to Comorbid Schizophrenia and Chemical Addictions. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(4):115–128. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-115-128>

ВВЕДЕНИЕ

С 2010-х гг. наблюдается резкий скачок в росте числа больных шизофренией, зависимых от различных психоактивных веществ (ПАВ), а с появлением новых дизайнерских наркотиков, количество которых увеличивается ежедневно за счет подпольных химических лабораторий, наблюдается деформация структуры их потребления [1–3].

Злоупотребление больными эндогенными психическими расстройствами психоактивными веществами (ПАВ) ведет за собой череду труднопреодолимых проблем, быстрых и однозначных решений которых

не существует [4, 5]. Одно из таких решений касается выбора стратегии и тактики лечения коморбидных психических расстройств. Немаловажным фактором является внедрение современных антипсихотиков с наименьшим количеством нежелательных эффектов, наибольшей степенью переносимости в практику терапии таких больных [6–8]. Задачей первостепенной важности ставится достижение выраженного антипсихотического эффекта за короткие сроки с предотвращением агрессивных действий, что может способствовать сокращению времени пребывания больного в стационаре и тем самым снижению показателей госпитализма [9, 10]. Второй по значимости стоит проблема поиска

нейролептиков, способных сгладить выраженность негативной психопатологической симптоматики. Эти вопросы занимают центральное место в исследованиях последнего десятилетия [11, 12].

Не менее важная проблема лечения состоит в низкой комплаентности этих больных. Зачастую неправильная диагностика первичного психического расстройства приводит к нерационально назначенной терапии, а далее к выыванию больных из поля зрения врачей-психиатров и наркологов [3, 6, 11]. Отчасти это связано с регламентом длительности сроков пребывания в стационаре таких больных. Помимо этого, приходится признать отсутствие подразделений психиатрических служб, занимающихся терапией коморбидной наркологической патологии. Нельзя не отметить и сохраняющуюся тенденцию к унификации подходов при оказании помощи этому сложному контингенту пациентов [13, 14].

Представляется актуальным разработать одну из малоизученных в зарубежной и отечественной специализированной литературе проблем. Речь идет об изучении наиболее эффективных методик психофармакотерапии психозов при шизофрении, сочетанной с химическими аддикциями, и определении места новых атипичных антипсихотиков в лечении этих коморбидных расстройств [15–17].

Цель исследования — установление наиболее эффективных психофармакологических схем купирования острых психотических состояний при параноидной шизофрении, сочетанной с химическими аддикциями, и оценка результатов назначения карипразина в этих клинических ситуациях.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнялось в период с 2018 по 2024 г. на базе нескольких психиатрических стационаров, среди них ФГБУ «СибФНКЦ ФМБА России» (Северск), НИИ психического здоровья ФГБНУ Томского НИМЦ РАН (Томск), ОГАУЗ «Томская клиническая психиатрическая больница» (Томск), ОГАУЗ «Станция скорой медицинской помощи» (Томск), БУ ХМАО-Югры «Нижневарттовская психоневрологическая больница» (Нижневарттовск), ГБУЗ ЯНАО «Ноябрьский психоневрологический диспансер» (Ноябрьск), СПб ГБУЗ «Психоневрологический диспансер № 5» (Санкт-Петербург), СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца» (Санкт-Петербург).

Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в программе. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным Этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ПЗ» ФГБНУ «ТНИМЦ РАН» (протоколы № 114 от 22.10.2018, № 133 от 19.06.2020, дело № 133/4.2020; протокол № 172 от 15.04.2024, дело № 172/2.2024).

Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (protocol #114 from 22.10.2018, #133 from 19.06.2020, case #133/4.2020; protocol #172 from 15.04.2024, case #172/2.2024). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Обследованы 208 мужчин в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $29,5 \pm 1,5$), страдающих параноидной шизофренией и зависимых от ПАВ. Вся выборка включала равные группы пациентов по 52 человека в каждой с диагнозом шизофрении и разными видами зависимости (от алкоголя — F20.0xx + F10.2xx; от каннабиноидов — F20.0xx + F12.2xx; от опиоидов — F20.0xx + F11.2; от психостимуляторов — F20.0xx + F15.2xx).

Далее вся выборка была разделена на группы сравнения — основную и контрольную. В основную группу вошли 104 человека (по 50% из каждой наркологической нозологической категории), которые принимали карипразин (paranoid schizophrenia + chemical addiction + Cariprazine, F20.0xx + F1x.2xx + C) как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими допустимыми в данной клинической ситуации антипсихотиками (не усиливающими действие опиоидов, алкоголя, психостимуляторов и других). Контрольную группу составили 104 человека (paranoid schizophrenia + chemical addiction, F20.0xx + F1x.2xx), которые в качестве купирующей терапии получали другие нейролептики с выраженным антипсихотическим эффектом (рисперидон, арипипразол, оланзапин). Карипразин в острой фазе купирующей терапии мог назначаться в сочетании с галоперидолом или хлорпромазином, в части случаев с транквилизатором. При возникновении нежелательных нейролептических эффектов терапии применяли бипериден ($2 \pm 1,55$ мг/сут).

Критерии включения в исследование: 1) возраст 18–50 лет; 2) диагноз шизофрении; 3) зависимость от одного из психоактивных веществ из группы: алкоголь, каннабиноиды, опиоиды, психостимуляторы; 4) давность заболеваний более 5 лет; 5) добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании и проведение необходимых обследований; 6) мужской пол. Диагноз шизофрении и вида зависимости кодировали по МКБ-10.

Критерии невключения/исключения из исследования: 1) клинически значимое когнитивное снижение; 2) отказ от участия в исследовании на любом из этапов исследования; 3) психические и поведенческие расстройства, не входящие в диагностические группы: психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением ПАВ, а также шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства (F00-F09; F30-F39; F40-F48; F50-F59; F60-F69; F70-F79; F80-F89; F90-F98; F99-F99).

Социально-демографические показатели больных параноидной шизофренией, зависимых от психоактивных веществ, представлены на рис. 1–4.

Как следует из рис. 1–4, выборка представлена в большей степени лицами, не состоящими в браке или имеющими квазисемью с аддиктами, как правило, с построением созависимых отношений в этих случаях. Образование участников исследования варьировалось: не ниже общего среднего (школьного), но и чаще всего не выше среднего специального. В большинстве своем это неработающие люди, получающие пособие по инвалидности (II–III группы), реже имеющие непостоянное или временное место работы и в основном занятые неквалифицированным трудом.

Исследование проводилось с применением таких клинических методов как клинико-психопатологический и катamnестический. Для психометрической оценки результатов лечения использовали Шкалу общего клинического впечатления (Clinical Global Impressions Scale, CGI) (Busner J., Targum S.D., 2007). Оценку социальной, психологической и профессиональной адаптации проводили по показателям Шкалы оценки общего функционирования (Global Assessment of Functioning

Scale, GAF) (Luborsky L., 1962; Endicott J. et al., 1976). В настоящем исследовании было отдано предпочтение использованию Шкалы оценки негативных симптомов (Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS) (Andreasen N.C., 1982; Мосолов С.Н., 2001), а не Шкалы оценки позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) (Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A., 1987; Мосолов С.Н., 2001). Аргументом в пользу SANS стала ее более выраженная дискриминирующая способность в отношении негативной симптоматики, возможность детально выявить в 4 раза больше симптомов в отличие от PANSS.

Дизайн исследования предусматривал два этапа его проведения. На первом этапе оценку результатов терапевтического вмешательства проводили через 2 недели лечения с использованием шкал CGI и GAF — I контрольная точка. На втором этапе исследования состояние пациентов оценивали спустя 4 недели наблюдения по показателям шкал CGI, GAF, PANSS и SANS — II контрольная точка.

Методами систематизации были: создание базы данных и обработка с помощью программы R (R version 3.2.4) SPSS-Statistics IBM (SPSS Statistics Base 22.0) и Python

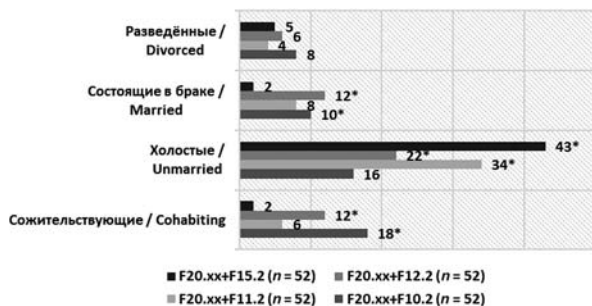


Рис. 1. Сравнительные показатели семейного статуса больных параноидной шизофренией, зависимых от различных психоактивных веществ

Примечания к рис. 1–5: *статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Fig. 1 Comparative indicators of the family status of patients with paranoid schizophrenia dependent on different psychoactive substances

Notes in fig. 1–5: * significant difference ($p < 0.05$)

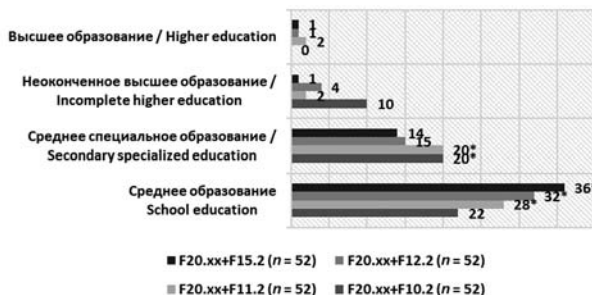


Рис. 2. Сравнительные показатели уровня образования больных параноидной шизофренией, зависимых от различных психоактивных веществ

Fig. 2 Comparative indicators of education level of patients with paranoid schizophrenia dependent on different psychoactive substances

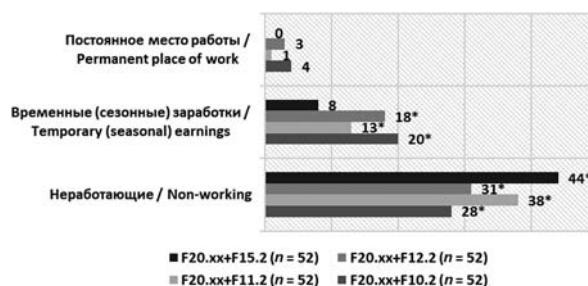


Рис. 3. Сравнительные показатели профессиональной занятости больных параноидной шизофренией, зависимых от различных психоактивных веществ

Fig. 3 Comparative indicators of professional employment of patients with paranoid schizophrenia dependent on different psychoactive substances

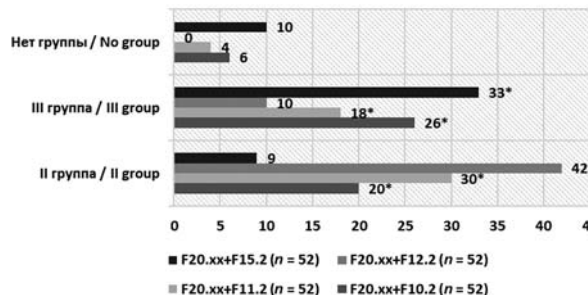


Рис. 4. Сравнительные показатели наличия группы инвалидности у больных параноидной шизофренией, зависимых от различных психоактивных веществ

Fig. 4 Comparative indicators of disability group presence in patients with paranoid schizophrenia dependent on different psychoactive substances

(Python 3.11.0) с применением «описательной» статистики, корреляционного анализа (Spearman Rank Order). Оценка нормальности распределения результатов проводилась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Статистическую значимость результатов оценивали с помощью t-критерия Стьюдента при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего арифметического (M) и ошибки среднего арифметического (m).

При исследовании психозов, наиболее вероятно обусловленных употреблением ПАВ, ввиду отсутствия стандартизованных методик, определяли степень выраженности номинативных (дискриминирующих) признаков, определяющих то или иное состояние, что в свою очередь исключало фактор субъективности. Затем оценивали количество случаев с учетом клинических вариантов этих состояний, а также время редукции психотической симптоматики при проведении антипсихотической терапии. Эти способы оценки динамики расстройств ранее описаны нами и другими исследователями [18–21].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования все пациенты ($n = 208$) были разделены на группы с уточнением соответствующей диагностической категории (F1x.xxx), указывающей на острое психотическое состояние, вызванное зависимостью от ПАВ, сочетанной с параноидной шизофренией. Это распределение отражено на рис. 5.

Это соотношение коморбидной патологии (рис. 5) свидетельствует о том, что в выборке преобладали больные с экзогенными синдромами, обусловленными зависимостью от психоактивных веществ. Зрительные обманы восприятия варьировались от иллюзорных до сценородных (делириозных или онейроидных). Эти психотические симптомы, в отличие от шизофренических расстройств, обнаруживали тенденцию

к стремительной и почти полной редукции, что подтверждало предыдущие наблюдения [2, 18, 19]. Коморбидные симптомы шизофрении могли иметь непостоянный характер, но не исчезали полностью [20, 21].

В лечении исследуемых больных для купирующей терапии острого периода (с начала госпитализации в психиатрический стационар) использовали различные комбинации нейролептиков или назначение одного препарата из имеющихся в наличии в лечебном учреждении (что могло зависеть от территориальной оснащенности).

Лечение острой фазы психоза не исключало назначения комбинации типичных нейролептиков с последующим переходом на атипичные антипсихотики или терапию двумя нейролептиками (типичными и атипичными) для снижения вероятности ауто- и аллоагрессивных действий и суицидальных тенденций, а также риска других общественно опасных форм поведения. Монотерапия конвенциональными нейролептиками не рассматривалась, поскольку задачей исследования было изучение эффективности включения нового атипичного антипсихотика карипразина в комбинацию с другими антипсихотиками.

При проведении более чем пятилетнего проспективного наблюдения не было выявлено отдаленных негативных последствий изученной антипсихотической терапии с применением карипразина. Не зарегистрированы кардиотоксические нежелательные эффекты, нарушения сердечного ритма и проводимости (удлинение интервала QT и т.п.), непредсказуемые коллапсы и смертельные исходы [22].

Ниже рассмотрим наиболее эффективные схемы психофармакотерапии, применявшиеся в зависимости от ведущего синдрома психотического состояния, приведшего к госпитализации. Следует отметить, что инфузионная дезинтоксикационная терапия в условиях стационара продолжалась, как правило, не более 1–1,5 недель.

I. Острое психотическое состояние с делириозными и шизофреническими симптомами (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x; $n = 49$)

В исследовании использовали следующие схемы терапии с применением карипразина с перечислением от наиболее эффективных до менее результативных.

1. Антипсихотическая терапия с применением комбинации антипсихотиков (галоперидол 7,5 (от 5 до 10) мг/сут + карипразин 3 (от 3 до 6) мг/сут) назначалась 17 больным и приводила к обрыву психотического состояния в течение первых четырех (от трех до шести) дней лечения. Галоперидол вводили внутривенно или внутримышечно, дозу карипразина наращивали с шагом 1,5 мг/сут, в среднем до 3 мг/сут (от 3 до 6). У больных наблюдалось резкое снижение уровня пропатической тревоги, восстановление плановости и направленности мышления, ослабление актуальности болезненных переживаний, в первую очередь обусловленных зависимостью от ПАВ. Шизофреническая симптоматика утрачивала актуальность и аффективную насыщенность, выраженный седативный эффект

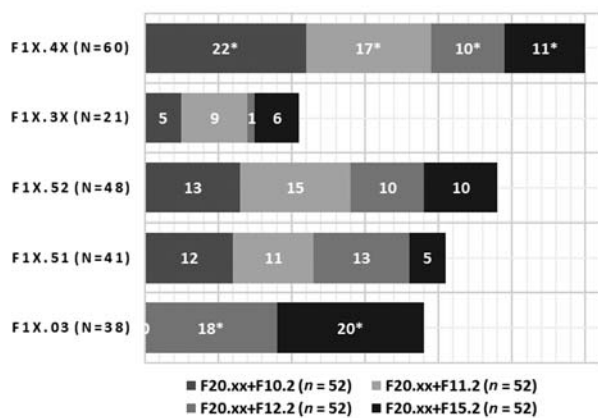


Рис. 5. Соотношение пациентов с острыми психотическими состояниями, инициированными различными психоактивными веществами и приведшими к госпитализации

Fig. 5 Ratio of patients with acute psychotic episodes induced by different psychoactive substances and leading to hospitalization

наблюдался в течение одной-двух недель терапии. По достижению купирующего антипсихотического эффекта и редукции делириозных расстройств отмечалось восстановление длительности сна до 6–8 ч и формирование критики к болезненному состоянию (*конец первого этапа исследования*).

После окончания полутора-двух недель комбинированной терапии, снижали дозу *галоперидола* в среднем на 2,5 (от 2,5 до 5) мг/сут, вплоть до полной отмены препарата. Одновременно корректировали дозу карипразина на 3 (от 3 до 6) мг/сут с учетом дозозависимого антипсихотического эффекта.

Затем после формирования неполной медикаментозной ремиссии, на 3–4-й неделе лечения, больным предоставляли лечебный домашний отпуск в обязательном сопровождении родственников или близких, не имеющих зависимости от ПАВ. В последующем пациент оставался в стационаре до формирования более стойкой медикаментозной ремиссии и антинаркотических установок или выписывался из стационара на амбулаторный этап лечения в конце 4-й недели терапии (*конец второго этапа исследования*). При отсутствии выраженного антипсихотического эффекта и удовлетворительного комплаенса таких больных ($n = 7$) переводили на терапию галоперидолом пролонгированного действия в дозировке 50 мг 1 раз в 21–24 дня.

При этой схеме лечения была отмечена тенденция к артериальной гипотензии в течение первых двух недель, слабо выраженная, но требующая контроля артериального давления.

2. *Антипсихотическая терапия с применением комбинации хлорпромазина в средней дозе 50 (от 2 до 75) мг/сут и карипразина в средней дозе 3 (от 3 до 6) мг/сут* проводилась в 16 случаях и приводила к выраженному седативному эффекту в течение первых недель наблюдения, а также к выраженному гипотензивному эффекту (что требовало дополнительного контроля гемодинамики при ведении больных). Внутримышечное введение хлорпромазина предусматривало рутинный контроль формирования постинъекционных мышечных инфильтратов. При этом виде терапии у больных наблюдалось резкое уменьшение выраженности тревоги и агрессивных тенденций, обусловленных делириозной симптоматикой. Ближе к концу 2-й недели лечения отмечалось восстановление целенаправленности мышления, однако сохранялась неразвернутая шизофреническая симптоматика в виде формальных нарушений мышления. Отмечалось снижение аффективной насыщенности болезненных переживаний, седативный эффект был более длительным — от 6 до 10 ч. К концу 2-й недели наступала полная редукция зрительных обманов восприятия с формированием критики к ним, фабула шизофренической симптоматики не претерпевала выраженных изменений, кроме потери аффективной окраски и тенденции к инкапсуляции бреда (*конец первого этапа исследования*).

После окончания обычно 1–1,5 недель комбинированной терапии, снижали дозу хлорпромазина, с шагом

25 (от 25 до 50) мг/сут, вплоть до полной отмены препарата. Одновременно проводили коррекцию средней дозы карипразина 3 (от 3 до 6) мг/сут до наиболее эффективной. Дальнейшее ведение больных было таким же, как описано выше в схеме 1 в конце 4–5-й недели терапии (*окончание второго этапа исследования*). При отсутствии выраженного антипсихотического эффекта, а также при отсутствии комплаентности у больных некоторых из них ($n = 10$) переводили на терапию нейролептиками пролонгированного действия.

Общеизвестным нежелательным эффектом была выраженная тенденция к артериальной гипотензии в течение первых недель, что требовало рутинного контроля артериального давления в течение 30 мин после каждого введения хлорпромазина.

3. *Антипсихотическая терапия с применением атипичного антипсихотика III поколения карипразина в средней дозе 4,5 (от 3 до 6) мг/сут и эпизодическим введением транквилизатора бромдигидрохлорфенилбензодиазепина в средней дозе 2,5 (от 2 до 4) мг/сут* (при недостаточном седативном действии карипразина) назначалась в 16 случаях. Эта комбинация вызывала выраженный снотворный эффект уже в первые часы терапии, однако обрыва психотической симптоматики, как правило, не возникало в течение первых 1,5 недель терапии. Это в большей степени обусловлено менее выраженным антипсихотическими и седативными свойствами карипразина, а также недостаточным накоплением препарата в организме, несмотря на довольно агрессивное наращивание средней дозы антипсихотика до 4,5 (от 4,5 до 6) мг/сут и сохранение максимальных терапевтических доз до конца 2-й недели. В этих случаях у больных наблюдалось более медленное снижение уровня тревоги по сравнению с другими схемами терапии. Целенаправленность мышления восстанавливалась, как правило, к концу 2–2,5 недель, как и снижение актуальности болезненных переживаний. Выраженного седативного эффекта на фоне монотерапии карипразином не наблюдалось, что собственно и требовало эпизодического введения транквилизатора. Сон к концу второй недели приема карипразина оставался нестойким и длился от 4–6 ч (*конец первого этапа исследования*).

После окончания обычно 2,5–3 недель комбинированной терапии карипразином и бромдигидрохлорфенилбензодиазепином дозу транквилизатора снижали с шагом 2 (от 1 до 4) мг/сут, вплоть до полного исключения транквилизатора из терапии, параллельно титровали дозу карипразина до наиболее эффективной средней дозы 4,5 (от 3 до 6) мг/сут.

Дальнейшее ведение пациента осуществлялось по алгоритму, ранее описанному в первых схемах (*конец второго этапа исследования*). При отсутствии выраженного антипсихотического эффекта, а также комплаентности ряд больных ($n = 12$) переводили на терапию нейролептиками пролонгированного действия.

Отрицательным моментом этой схемы терапии было назначение транквилизаторов, нежелательное

при некоторых видах зависимости (алкогольная, опиоидная) ввиду возможного нахождения этих ПАВ в крови пациентов. Это могло инициировать отрицательные последствия для здоровья пациентов, требовало повышенного внимания к больным ввиду возможного гипотензивного эффекта, остановки дыхания при первых инфузиях транквилизатора. В общей сложности в 10 случаях зарегистрированы коллаптоидные состояния, удлинение седативного эффекта или замедление редукции психотических расстройств.

II. Острое психотическое состояние с симптомами слуховых галлюцинаций и шизофреническими расстройствами (F20.0xx + F1x.52; n = 24)

В этих случаях использовали следующие схемы терапии, перечисленные от наиболее эффективных к менее результативным.

1. *Антипсихотическая терапия с применением комбинации галоперидола 7,5 (от 5 до 10) мг/сут и карипразина в средней дозе 3 (от 3 до 4,5) мг/сут* назначалась в восьми наблюдениях и приводила в течение первой недели к обрыву психотической симптоматики, преимущественно обусловленной зависимостью от ПАВ. Фасадом заболевания оставалась шизофреническая симптоматика, требующая более длительной терапии. В течение 2-х недель от начала терапии у больных резко снижался уровень протопатической тревоги, мышление становилось более целенаправленным, однако формальные шизофренические нарушения мышления оставались прежними. Дезактуализация обманов восприятия и других болезненных переживаний способствовала увеличению продолжительности сна до 9–10 ч, формировалась критика к симптоматике психоза, обусловленного ПАВ (*конец первого этапа исследования*).

После окончания одной-полутора недель комбинированной терапии дозу галоперидола снижали в среднем на 2,5 (от 2,5 до 5) мг/сут, затем этот препарат отменяли. Одновременно проводили коррекцию дозы карипразина в среднем на 3 (от 3 до 4,5) мг/сут в зависимости от достигаемого антипсихотического эффекта.

Дальнейшее ведение больных до конца 4-й недели терапии (*конец второго этапа исследования*) осуществлялось в соответствии с алгоритмом, описанным в уже рассмотренных терапевтических схемах.

При отсутствии выраженного антипсихотического эффекта, а также комплаентности отдельных больных (n = 2) переводили на терапию галоперидолом пролонгированного действия в дозе 50 мг 1 раз в 21–24 дня.

При использовании этой схемы лечения в течение первых 2-х недель была отмечена слабая тенденция к возникновению артериальной гипотензии, что требовало контроля артериального давления.

2. *Антипсихотическая терапия с назначением комбинации хлорпромазина в средней дозе 50 (от 25 до 75) мг/сут и карипразина в средней дозе 3 (от 3 до 4,5) мг/сут* применялась у восьми больных и приводила к выраженному седативному эффекту (до 8–12 ч после введения) в течение первой недели наблюдения, а также к снижению артериального давления, что

требовало повышенной бдительности при ведении таких пациентов. Кроме того, внутримышечное введение хлорпромазина вызывало необходимость регулярного наблюдения и контроля образования постинъекционных мышечных инфильтратов. Выраженного антипсихотического эффекта на первых неделях лечения не отмечалось, данная схема терапии в большей степени применялась при наличии психомоторного возбуждения с общественно опасными тенденциями в поведении, обусловленными обманами восприятия. В ходе терапии у больных умеренно снижалась протопатическая тревога до полной редукции, восстанавливалась целенаправленность мышления, редуцировались транзиторные шизофренические расстройства мышления. Уже на первой-второй неделе, не дожидаясь конца первого этапа терапии, оказывалось возможным снизить дозу хлорпромазина с шагом на 25 (от 25 до 50) мг/сут, вплоть до его исключения из терапии. Параллельно велась коррекция дозы карипразина в среднем на 3 (от 3 до 4,5) мг/сут.

Полная редукция психотической симптоматики, обусловленной употреблением ПАВ, происходила к концу полутора-двух недель лечения в больнице. К этому времени обнаруживалось формирование критики к проявлениям аддикции. По завершению 2-й недели лечения (*конец первого этапа исследования*) фабула шизофренической симптоматики претерпевала изменения в виде потери аффективной окраски и частичной утраты актуальности болезненных переживаний, но не полной их дезактуализации.

После формирования неполной медикаментозной ремиссии на 3–4-й неделе госпитальной терапии больного переводили для наблюдения и продолжения лечения в дневной стационар. Далее при формировании более стойкой ремиссии шизофрении и зависимости от ПАВ следовало амбулаторное лечение (*конец второго этапа исследования*). При отсутствии выраженного антипсихотического эффекта и приверженности лечению некоторых больных (n = 5) переводили на терапию нейролептиками пролонгированного действия.

Выраженный гипотензивный эффект по действию хлорпромазина, на протяжении всего периода его применения делал необходимым контроль артериального давления после каждого введения препарата в течение 30 мин после инъекции и обуславливал невозможность его внутривенного применения.

3. *Антипсихотическая терапия с применением атипичного антипсихотика III поколения карипразина в средней дозе 4,5 (от 4,5 до 6) мг/сут и эпизодического введения транквилизатора бромдигидрохлорфенилбензодиазепина в средней дозе 2,5 (от 2 до 4) мг/сут* применялась в восьми случаях. Недостаточность седативного эффекта карипразина определяла показания к назначению транквилизатора в первую неделю после госпитализации. Эта комбинированная терапия приводила к выраженному снотворному эффекту, обусловленному преимущественно действием транквилизатора в течение 6–8 ч после введения. Купирование психотических симптомов, обусловленных зависимостью от ПАВ, как

правило, происходило в течение первых полутора недель терапии, Несмотря на довольно активное наращивание дозы антипсихотика до 4,5 (от 4,5 до 6) мг/сут и ее сохранение в максимальных терапевтических значениях до конца 2-й недели, антипсихотический эффект карипразина не достигал своего максимума, предположительно вследствие недостаточно быстрого накопления препарата в организме. У больных наблюдалось более медленное снижение уровня тревоги по сравнению с предыдущими схемами терапии, целенаправленность мышления восстанавливалась, как правило, к концу 2–2,5 недель, как и ослабление актуальности болезненных переживаний. В ходе монотерапии карипразином седативный эффект (длительностью 6–8 ч после очередного приема) становился более выраженным к концу 2-й недели (*конец первого этапа исследования*).

После окончания обычно двух-трех недель терапии дозу карипразина снижали в среднем до 3 (от 3 до 4,5) мг/сут. При наличии клинических признаков неполной медикаментозной ремиссии на 3–4-й неделе лечения больному назначали лечебный домашний отпуск в сопровождении родственников, а при формировании стойкой ремиссии шизофрении и зависимости от ПАВ выписывали из больницы с переводом на амбулаторное лечение (*конец второго этапа исследования*).

При отсутствии выраженного антипсихотического эффекта и комплаентности отдельных больных ($n = 5$) переводили на терапию нейролептиками пролонгированного действия.

Нежелательное сочетание назначения транквилизатора больным с некоторыми видами зависимости (алкогольная, опиоидная), ввиду возможного сохранения этих ПАВ в крови пациентов, влекло за собой возникновение у отдельных пациентов ($n = 2$) коллаптоидного состояния на первых неделях терапии, замедление наступления седативного эффекта, пролонгирование психотического состояния.

III. Острое психотическое состояние с бредовыми симптомами, вызванными употреблением или отменой психоактивных веществ, и шизофреническими расстройствами (F20.0xx + F1x.3/F1x.5, $n = 31$)

Описаны следующие схемы терапии в порядке перечисления от наиболее эффективных до менее результативной.

1. Антипсихотическая терапия с применением комбинации галоперидола в средней дозе 7,5 (от 5 до 10) мг/сут и карипразина в средней дозе 3 (от 3 до 4,5) мг/сут, назначалась в 11 случаях и приводила к частичной редукции психотических симптомов обоих заболеваний в течение одной-полутора недель. Полная редукция бредовых построений, обусловленных ПАВ, и быстрое наступление длительной седации (до 9–10 ч) позволяли уже к концу 2-й недели терапии продолжить лечение больного в условиях дневного стационара. У больных наблюдалось резкое снижение уровня тревоги, восстановление целенаправленности мышления с сохранением патогномичных для шизофрении формальных расстройств мышления

(символизм, особого значения, соскальзываний, паранояльности). Далее после окончания первых полутора недель комбинированной терапии дозу галоперидола снижали в среднем на 2,5 (от 2,5 до 5) мг/сут, вплоть до полного исключения галоперидола из терапии. Одновременно коррекция дозы карипразина в среднем на 3 (3–4,5) мг/сут обеспечивала устойчивый дозозависимый антипсихотический эффект препарата (*конец первого этапа исследования*).

К концу 4-й недели исследования при нахождении больного в условиях дневного стационара или в режиме лечебных домашних отпусков наблюдалось формирование медикаментозной ремиссии обоих заболеваний. Бредовые конструкции шизофренического спектра инкапсулировались и теряли актуальность к концу стационарного лечения (*конец второго этапа исследования*).

При отсутствии выраженного антипсихотического эффекта и комплаентности в одном случае ($n = 1$) понадобился перевод на терапию галоперидолом пролонгированного действия в дозировке 50 мг 1 раз в 21–24 дня.

В представленной схеме в редких случаях и только в начале комбинированной терапии зарегистрирован гипотензивный эффект.

2. Антипсихотическая терапия с применением комбинации хлорпромазина в средней дозе 50 (от 25 до 75) мг/сут и карипразина в средней дозе 3 (от 3 до 6) мг/сут, проводилась у 10 пациентов и приводила к выраженному седативному эффекту (длительностью до 8–12 ч) в течение первой недели наблюдения. Выраженное гипотензивное действие хлорпромазина требовало дополнительного контроля гемодинамики при ведении этих случаев, а его внутримышечное введение вызывало необходимость наблюдения и контроля образования мышечных инфильтратов в местах инъекций.

Выраженного антипсихотического эффекта на первых неделях лечения не наблюдалось. Показанием к назначению этого вида терапии было в первую очередь наличие психомоторного возбуждения с общественно опасными поведенческими проявлениями, обусловленными бредовыми построениями и синдромом отмены ПАВ. Уже к концу первой недели и середине второй у больных уменьшалась выраженность тревоги — от умеренного ослабления до полной редукции. Восстанавливалась собранность мышления, сглаживалась актуальность бредовых конструкций и выраженность шизофренических расстройств мышления. Становилось возможным снизить дозу хлорпромазина с шагом 25 (от 25 до 50) мг/сут, вплоть до полного его исключения из терапии. Одновременно осуществлялась коррекция дозировки карипразина до 3 (от 3 до 4,5) мг/сут. Полная редукция психотической симптоматики, обусловленной зависимостью от ПАВ, наступала к концу 2-й недели, как и формирование критики к ней. К этому же времени (*конец первого этапа исследования*) отмечалась потеря аффективной окраски и актуальности бредовых построений, хотя и не полная их редукция.

Затем больного переводили в дневной стационар или на режим лечебных домашних отпусков в обязательном сопровождении родственников, у которых не было зависимости от ПАВ. Далее следовал этап амбулаторного лечения при формировании более стойкой ремиссии шизофрении и зависимости от ПАВ (*конец второго этапа исследования*).

При отсутствии выраженного антипсихотического эффекта, а также комплаентности один больной ($n = 1$) был переведен на терапию нейролептиками пролонгированного действия.

Гипотензивный эффект хлорпромазина мог быть выраженным на протяжении всего периода его применения, что требовало контроля артериального давления в течение 30 минут после каждой инъекции хлорпромазина и исключало возможность его внутривенного введения.

3. *Антипсихотическая терапия с применением атипичного антипсихотика III поколения карипразина в средней дозе 3 (от 3 до 6) мг/сут и эпизодического введения транквилизатора бромдигидрохлорфенилбензодиазепина в дозе 2,5 (от 2 до 4) мг/сут.*

Сочетание этих препаратов предполагало преодоление недостаточности седативного эффекта *карипразина* и нашло применение в 10 случаях. Комбинированная терапия в течение первой недели приводила к выраженному снотворному эффекту (до 6–8 ч), обусловленному преимущественно действием транквилизатора. Бредовые построения, патогенетически определявшиеся зависимостью от ПАВ, претерпевали редукцию в течение первых полутора недель терапии. Дозу *карипразина* активно наращивали до 4,5 (4,5–6) мг/сут и сохраняли в максимальных терапевтических значениях до конца второй недели. У больных наблюдалось более медленное снижение уровня тревоги и седации (6–8 ч) по сравнению с ранее описанными схемами терапии. Восстановление целенаправленности мышления, как и снижение актуальности бреда, происходило, как правило, к концу первых двух недель (*конец первого этапа исследования*), однако оставались неизменными клинически неоформленные шизофренические расстройства мышления.

После окончания второй недели терапии дозу *карипразина* снижали в среднем до 3 (от 3 до 4,5) мг/сут. Больные продолжали лечиться в больнице, но с назначением лечебных домашних отпусков, или в условиях дневного стационара. К концу 4-й недели лечения при достижении ремиссии обоих заболеваний больного выписывали из отделения на амбулаторное лечение (*конец второго этапа исследования*).

Только один больной ($n = 1$) был переведен на терапию нейролептиками пролонгированного действия в связи с отсутствием выраженного антипсихотического эффекта и приверженности лечению.

Как уже указывалось, назначение транквилизаторов нежелательно больным с некоторыми видами зависимости (алкогольная, опиоидная) ввиду возможного нахождения вышеописанных ПАВ в крови пациентов.

Среди обследованных больных в одном случае ($n = 1$) наблюдалось коллаптоидное состояние, замедление наступления седативного эффекта и пролонгирование психотического расстройства.

Катамнестическое исследование показало, что вовлечение пациентов в общественные группы не употребляющих наркотики или с социально приемлемым аддиктивным поведением увеличивало длительность медикаментозной ремиссии коморбидных заболеваний с 1,5 до 5 месяцев [19].

В настоящем исследовании на каждом этапе терапии оценивали ее эффективность в зависимости от применявшейся схемы лечения антипсихотиками. Одной из задач было сравнение эффективности вышеописанной комплексной терапии с использованием *карипразина* и монотерапии ведущими атипичными нейролептиками (рисперидон, оланзапин, арипипразол) на первом и втором этапе лечения, т.е. спустя 2 и 4 недели с момента госпитализации.

А. Первый этап антипсихотической терапии (2-я неделя с момента госпитализации)

Представленные на рис. 6 среднегрупповые оценки по шкале CGI-I свидетельствуют о том, что через 2 недели терапии антипсихотиками улучшение вызывает применение следующих исследуемых схем терапии (по иерархии — от наиболее эффективных к менее эффективным): 1) галоперидол + *карипразин* ($F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 3,25 \pm 1,55$; $F20.0xx + F1x.52 = 3,15 \pm 1,65$; $F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 3,0 \pm 1,45$); 2) оланзапин ($F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 3,35 \pm 1,20$; $F20.0xx + F1x.52 = 3,20 \pm 2,50$; $F20.0xx + F1x.3/ F1x.51 = 3,15 \pm 1,50$); 3) хлорпромазин + *карипразин* ($F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 3,30 \pm 1,45$; $F20.0xx + F1x.52 = 3,25 \pm 1,35$; $F20.0xx + F1x.3/ F1x.51 = 3,50 \pm 2,65$); 4) рисперидон ($F20.0xx + F1x.03/ F1x.4x = 4,00 \pm 1,85$; $F20.0xx + F1x.52 = 3,85 \pm 0,75$; $F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 3,65 \pm 1,85$); 5) *карипразин* ($F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 3,55 \pm 1,85$; $F20.0xx + F1x.52 = 3,45 \pm 1,65$; $F20.0xx + F1x.3/ F1x.51 = 3,55 \pm 1,00$); 6) арипипразол ($F20.0xx + F1x.03/ F1x.4x = 4,55 \pm 1,85$; $F20.0xx + F1x.52 = 4,50 \pm 1,50$; $F20.0xx + F1x.3/ F1x.51 = 3,90 \pm 2,55$).

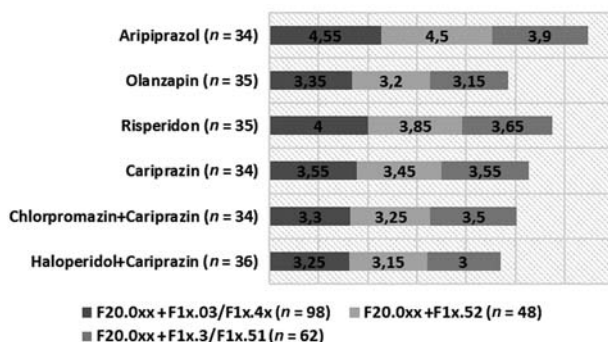


Рис. 6. Эффективность антипсихотической терапии через 2 недели по шкале CGI-I

Fig. 6 Effectiveness of antipsychotic treatment after 2 weeks according to the CGI-I scale

Представленные выше данные исследования по шкале GAF свидетельствуют (рис. 7), что через 2 недели терапии антипсихотиками улучшение общего психического функционирования в наибольшей степени вызывает применение следующих исследуемых схем терапии (по иерархии): 1) галоперидол + *карипразин* (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 55,55 ± 0,55; F20.0xx + F1x.52 = 60,45 ± 1,65; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 65,35 ± 0,45); 2) хлорпромазин + *карипразин* (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 56,85 ± 0,35; F20.0xx + F1x.52 = 58,25 ± 1,35; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 60,85 ± 0,45); 3) оланзапин (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 54,45 ± 0,65; F20.0xx + F1x.52 = 57,15 ± 1,45; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 63,85 ± 0,45); 4) *карипразин* (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 52,80 ± 1,50; F20.0xx + F1x.52 = 55,25 ± 1,25; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 59,85 ± 1,65); 5) рисперидон (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 51,25 ± 1,85; F20.0xx + F1x.52 = 55,35 ± 1,45; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 57,65 ± 1,55); 6) арипипразол (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 49,25 ± 1,35; F20.0xx + F1x.52 = 46,55 ± 1,85; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 43,85 ± 0,85).

В заключение первого этапа исследования (2 недели с момента госпитализации) можно сделать вывод, что монотерапия карипразином не успевает за это время проявить необходимые антипсихотические свойства при терапии острых психотических состояний, вызванных шизофренией, сочетанной с зависимостью от ПАВ. Однако комбинированная терапия карипразином в сочетании с конвенциональными нейролептиками достигает искомого выраженного антипсихотического эффекта, идентичного по своей силе с ведущими атипичными антипсихотиками (рисперидон, оланзапин, арипипразол), о чем свидетельствует общая оценка улучшения психического состояния и функционирования.

В. Второй этап антипсихотической терапии (4 недели с момента госпитализации)

Представленные выше данные исследования по шкале CGI-I свидетельствуют (рис. 8), что через 4 недели терапии антипсихотиками общее впечатление клинического улучшения психического состояния в наибольшей степени вызывает применение следующих исследуемых схем терапии (по иерархии): 1) галоперидол + *карипразин* (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 1,35 ± 0,95; F20.0xx + F1x.52 = 1,25 ± 0,85; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 1,20 ± 1,15); 2) хлорпромазин + *карипразин* (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 1,45 ± 1,45; F20.0xx + F1x.52 = 1,35 ± 1,35; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 1,30 ± 1,65); 3) *карипразин* (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 1,55 ± 1,25; F20.0xx + F1x.52 = 1,45 ± 1,35; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 1,35 ± 1,45); 4) оланзапин (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 1,57 ± 1,25; F20.0xx + F1x.52 = 1,45 ± 2,55; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 1,45 ± 1,15); 5) рисперидон (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 2,55 ± 1,85; F20.0xx + F1x.52 = 2,45 ± 2,75; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 2,45 ± 1,85); 6) арипипразол (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 3,00 ± 1,75; F20.0xx + F1x.52 = 2,95 ± 1,50; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 2,90 ± 2,55).

Представленные выше данные исследования по шкале GAF свидетельствуют (рис. 9), что через 4 недели терапии антипсихотиками улучшение общего психического функционирования в наибольшей степени вызывает применение следующих исследуемых схем терапии (по иерархии): 1) галоперидол + *карипразин* (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 78,55 ± 0,65; F20.0xx + F1x.52 = 82,45 ± 1,75; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 85,35 ± 0,65); 2) хлорпромазин + *карипразин* (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 76,85 ± 0,45;

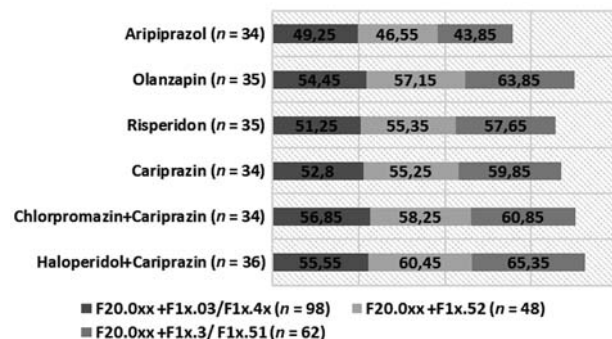


Рис. 7. Динамика показателей оценки по шкале GAF через 2 недели антипсихотической терапии
Fig. 7 Dynamics of GAF scale indicators after 2 weeks of antipsychotic therapy

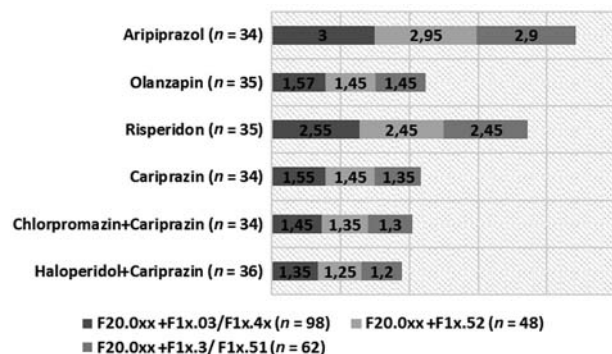


Рис. 8. Эффективность антипсихотической терапии через 4 недели по шкале CGI-I
Fig. 8 Efficacy of antipsychotic treatment after 4 weeks according to the CGI-I scale

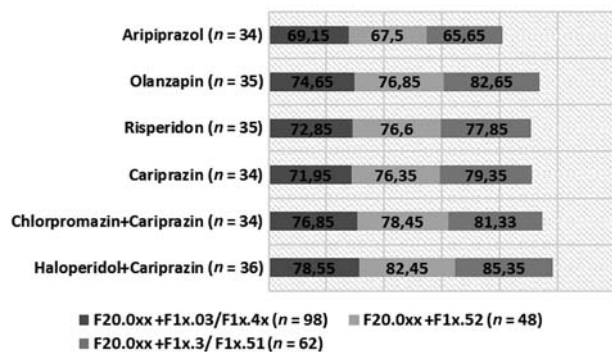


Рис. 9. Динамика показателей оценки по шкале GAF через 4 недели антипсихотической терапии
Fig. 9 Dynamics of GAF scale indicators after 4 weeks of antipsychotic therapy

F20.0xx + F1x.52 = 78,45 ± 1,35; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 81,33 ± 0,65); 3) оланзапин (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 74,65 ± 0,55; F20.0xx + F1x.52 = 76,85 ± 1,25; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 82,65 ± 0,55); 4) карипразин (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 71,95 ± 1,35; F20.0xx + F1x.52 = 76,35 ± 1,65; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 79,35 ± 1,45); 5) рисперидон (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 72,85 ± 1,95; F20.0xx + F1x.52 = 76,60 ± 1,55; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 77,85 ± 1,55); 6) арипипразол (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 69,15 ± 1,55; F20.0xx + F1x.52 = 67,50 ± 1,45; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 65,65 ± 0,25).

В заключение первой части второго этапа исследования (4 недели с момента госпитализации) можно сделать вывод, что изолированно карипразин оказывает наиболее выраженный антипсихотический эффект позже, чем ведущие атипичные антипсихотики при терапии шизофрении, сочетанной с зависимостью от ПАВ. Однако включение конвенциональных нейролептиков в комплексную терапию на первых двух неделях терапии с последующей их отменой позволяет обнаружить наиболее выраженный антипсихотический эффект карипразина, идентичный с ведущими атипичными антипсихотиками (рисперидон, оланзапин, арипипразол) и обеспечивает улучшение психического состояния и общего функционирования.

Представленные выше данные исследования по шкале PANSS свидетельствуют (рис. 10), что через 4 недели терапии антипсихотиками наблюдается улучшение психического состояния, обусловленное снижением проявлений позитивной, негативной и дополнительной симптоматики, которое в наибольшей степени связано с применением следующих исследуемых схем терапии (по иерархии): 1) галоперидол + карипразин (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 75,45 ± 0,78; F20.0xx + F1x.52 = 73,88 ± 0,95; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 68,85 ± 1,85); 2) хлорпромазин + карипразин (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 77,62 ± 0,48; F20.0xx + F1x.52 = 75,34 ± 0,58; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 73,25 ± 0,75); 3) карипразин (F20.0xx + F1x.03/

F1x.4x = 79,22 ± 1,52; F20.0xx + F1x.52 = 78,65 ± 1,85; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 76,75 ± 1,95); 4) оланзапин (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 79,25 ± 2,85; F20.0xx + F1x.52 = 78,55 ± 2,50; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 76,85 ± 1,35); 5) рисперидон (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 83,0 ± 1,45; F20.0xx + F1x.52 = 81,45 ± 0,35; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 79,85 ± 1,35); 6) арипипразол (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 88,95 ± 0,55; F20.0xx + F1x.52 = 86,85 ± 1,45; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 84,25 ± 1,35).

Представленные выше данные исследования по шкале SANS (рис. 11) свидетельствуют, что через 4 недели терапии антипсихотиками наблюдается улучшение психического состояния, обусловленное избирательным снижением негативной симптоматики, которое в наибольшей степени связано с применением следующих исследуемых схем терапии (по иерархии): 1) галоперидол + карипразин (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 37,85 ± 2,25; F20.0xx + F1x.52 = 36,25 ± 1,25; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 36,00 ± 0,25); 2) хлорпромазин + карипразин (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 40,35 ± 1,65; F20.0xx + F1x.52 = 38,30 ± 0,85; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 37,85 ± 1,55); 3) карипразин (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 44,55 ± 0,65; F20.0xx + F1x.52 = 43,40 ± 1,85; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 40,25 ± 2,55); 4) оланзапин (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 44,95 ± 2,85; F20.0xx + F1x.52 = 44,25 ± 2,55; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 43,65 ± 0,55); 5) рисперидон (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 48,45 ± 1,65; F20.0xx + F1x.52 = 45,10 ± 0,55; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 44,20 ± 1,35); 6) арипипразол (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 50,45 ± 2,65; F20.0xx + F1x.52 = 48,15 ± 2,75; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 47,1 ± 3,45).

В заключение последней части второго этапа исследования (4 недели с момента госпитализации) можно сделать вывод, что изолированное применение карипразина к 4-й неделе терапии продолжает оказывать свое антипсихотическое действие, а также отмечается выраженное влияние на негативную шизофреническую симптоматику в отличие от ведущих атипичных антипсихотиков (рисперидон, оланзапин, арипипразол).

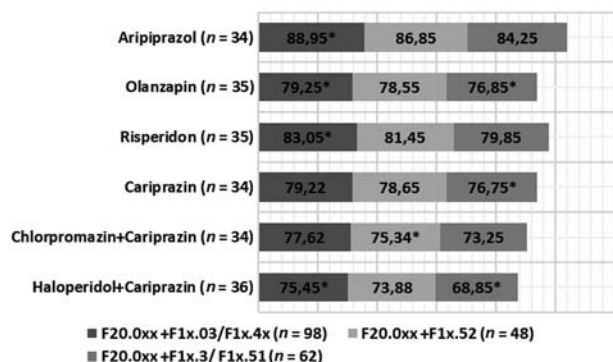


Рис. 10. Динамика выраженности симптомов шизофрении по шкале PANSS через 4 недели терапии
Примечание: * — статистически значимые различия (p < 0,05).

Fig. 10 Dynamics of schizophrenia symptoms severity on the PANSS scale after 4 weeks of therapy
Note: * — significant difference (p < 0.05).

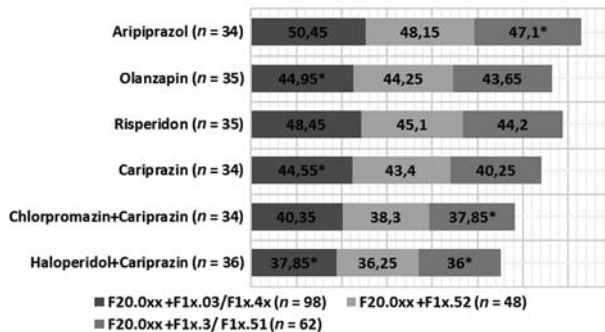


Рис. 11. Динамика выраженности негативных симптомов шизофрении по шкале SANS через 4 недели антипсихотической терапии
Примечание: * — статистически значимые различия (p < 0,05).

Fig. 11 Dynamics of negative symptoms of schizophrenia on SANS scale after 4 weeks of antipsychotic treatment
Note: * — significant difference (p < 0.05).

Продолжение приема карипразина на втором этапе терапии значимо уменьшает выраженность негативных симптомов ($p < 0,05$), что подтверждает положительная корреляционная взаимосвязь умеренной силы ($r = 0,43$).

Далее был проведен корреляционный анализ данных катamnестического наблюдения в течение двух лет. Была установлена связь между описанными схемами психофармакотерапии и длительностью ремиссии. При условии отсутствия самостоятельного прекращения поддерживающей терапии отмечено увеличение длительности ремиссии в среднем до четырех месяцев (от трех до пяти). Положительная сильная корреляционная взаимосвязь ($r = 0,56$) характеризует сочетание галоперидол + карипразин ($n = 20$). Аналогичный результат ($r = 0,51$) получен для комбинации хлорпромазин + карипразин ($n = 12$), монотерапии карипразином ($n = 10$) и оланзапином ($n = 10$). В отношении рисперидона ($n = 10$) наблюдается положительная корреляция умеренной силы ($r = 0,43$), а для арипипразол ($n = 5$) — слабой силы ($r = 0,31$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Карипразин по сравнению с другими ведущими атипичными нейролептиками (рисперидон, оланзапин, арипипразол) обладает сходными антипсихотическими свойствами, но наиболее сильный эффект при терапии больных шизофренией, сочетанной с химическими аддикциями, достигается в первые недели после госпитализации в комбинации с типичными нейролептиками.

Монотерапия *карипразином* в поддерживающих дозировках к концу 4 недели терапии оказывает схожий с ведущими атипичными антипсихотиками антипсихотический эффект. Отличием является более выраженное воздействие на негативную дефицитарную симптоматику шизофрении и опосредованное влияние на улучшение общего психического состояния и функционирования, снижение риска регоспитализаций и развития госпитализма при удлинении ремиссии в среднем до $3,4 \pm 1,5$ месяцев).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- World Drug Report 2023. *Booklet 1 — Executive summary*. Policy implications. (United Nations publication, Sales No. E.23.XI.7). https://www.unodc.org/res/WDR-2023/WDR23_ExSum_Russian.pdf (accessed 07.07.2024).
- Булейко АА, Солдаткин ВА. Влияние злоупотребления алкоголем на риск суицида у больных шизофренией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):144–148. doi: 10.17116/jnevro2021121101144 EDN QDBFEE
- Бохан НА, Семке ВЯ. Коморбидность в наркологии. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2009:510. ISBN 978-5-7511-1922-6
- Бохан НА, Селиванов ГЮ. Co-morbidity in Addiction Psychiatry. Tomsk: Publishing House of Tomsk University, 2009:510. (In Russ.). ISBN 978-5-7511-1922-6.
- Бокхан НА, Селиванов ГЮ. Psychiatric Comorbidity and Synthetic Cannabinoid (Spice) Abuse Syndrome. *Journal of Concurrent Disorders*. 2023;5(2):12–33. doi: 10.54127/FDAE6631
- Толмачева ВА, Киселева МГ, Чернов НВ, Костюк ГП. Особенности когнитивных нарушений у лиц с параноидной шизофренией в сочетании с синдромом зависимости от алкоголя. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):73–76. doi: 10.17116/jnevro202112111173
- Толмачева ВА, Киселева МГ, Чернов НВ, Костюк ГП. Features of cognitive impairment in individuals with paranoid schizophrenia combined with alcohol dependence syndrome S.S. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(11):73–76. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202112111173
- Иванец НН, Винникова МА, Ежкова ЕВ, Титков МС, Булатова РА. Особенности клиники и терапии синдрома зависимости от нескольких психоактивных веществ у больных шизофренией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):63–69.
- Иванец НН, Винникова МА, Ежкова ЕВ, Титков МС, Булатова РА. Clinical presentations and therapy of polysubstance dependence in patients with schizophrenia. S.S. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(4):63–69. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202112104163
- Фролова ВИ. Опыт применения карипразина при лечении шизофрении и биполярного аффективного расстройства. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2023;25(6):28–33.
- Фролова В.И. The experience of using cariprazine in the treatment of schizophrenia and bipolar affective disorder. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2023;25(6):28–33. (In Russ.).
- Иванов СВ, Воронова ЕИ. Новейший антипсихотик Карипразин (Реагила): возможности применения на разных этапах терапии шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(9):139–144. doi: 10.17116/jnevro2021121091139
- Иванов СВ, Воронова ЕИ. The newer antipsychotic cariprazine (Reagila): perspectives for use in different stages of schizophrenia therapy. S.S. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(9):139–144. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2021121091139
- Бохан НА, Селиванов ГЮ, Блонский КА. Превентивная терапия скорой медицинской помощи при психических расстройствах, коморбидных со злоупотреблением синтетическими каннабиноидами.

- Наркология*. 2022;21(5):16–24. doi: 10.25557/1682-8313.2022.05.16-24
- Bokhan NA, Selivanov GYu, Blonsky KA. Preventive emergency therapy for psychiatric disorders comorbid with synthetic cannabinoid abuse. *Narcology*. 2022;21(5):16–24. (In Russ.). doi: 10.25557/1682-8313.2022.05.16-24
10. Бохан НА, Селиванов ГЮ. Аутоагрессия при психических расстройствах, коморбидных со злоупотреблением синтетическими каннабиоидами (спайсами). *Российский психиатрический журнал*. 2023;3:76–90.
Bokhan NA, Selivanov GYu. Aggression aimed at oneself in cases of mental disorders comorbid with abuse of synthetic cannabinoids (spices). *Rossiiskij Psihiatricheskij Zhurnal*. 2023;3:76–90. (In Russ.).
 11. Медведев ВЭ. Карипразин — современный препарат для лечения шизофрении и биполярного расстройства. *Современная терапия психических расстройств*. 2022;3:51–57. doi: 10.21265/PSYPH.2022.46.63.006
Medvedev VE. Cariprazine — a New Drug for Treatment of Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Current Therapy of Mental Disorders* 2022;3:51–57. (In Russ.). doi: 10.21265/PSYPH.2022.46.63.006
 12. Чумаков ЕМ. Современные немедикаментозные и медикаментозные стратегии лечения шизофрении, направленные на повышение приверженности к терапии. *Современная терапия психических расстройств*. 2022;3:58–66. doi: 10.21265/PSYPH.2022.97.90.007
Chumakov EM. Current non-pharmacological and pharmacological treatment strategies for schizophrenia aimed at improving compliance. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2022;3:58–66. (In Russ.). doi: 10.21265/PSYPH.2022.97.90.007
 13. Alegría M, Frank RG, Hansen HB, Sharfstein JM, Shim RS, Tierney M. Transforming Mental Health And Addiction Services. *Health Aff (Millwood)*. 2021 Feb;40(2):226–234. doi: 10.1377/hlthaff.2020.01472 Epub 2021 Jan 21. PMID: 33476189.
 14. Karno MP, Rawson R, Rogers B, Spear S, Grella C, Mooney LJ, Saitz R, Kagan B, Glasner S. Effect of screening, brief intervention and referral to treatment for unhealthy alcohol and other drug use in mental health treatment settings: a randomized controlled trial. *Addiction*. 2021;116(1):159–169. doi: 10.1111/add.15114
 15. Ceraso A, Lin JJ, Schneider-Thoma J, Sifias S, Heres S, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Maintenance Treatment with Antipsychotic Drugs in Schizophrenia: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2022 Jun 21;48(4):738–740. doi: 10.1093/schbul/sbac041 PMID: 35556140; PMCID: PMC9212092.
 16. Hjorth S. The More, the Merrier...? Antipsychotic Polypharmacy Treatment Strategies in Schizophrenia from a Pharmacology Perspective. *Front Psychiatry*. 2021 24;12:760181. doi: 10.3389/fpsy.2021.760181 PMID: 34899422; PMCID: PMC8652414.
 17. Lähteenvuo M, Batalla A, Luykx JJ, Mittendorf-Rutz E, Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H. Morbidity and mortality in schizophrenia with comorbid substance use disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2021;144(1):42–49. doi: 10.1111/acps.13291 Epub 2021 Mar 8. PMID: 33650123; PMCID: PMC8359349.
 18. Овчинников АА, Султанова АН, Станкевич АС, Наров МЮ, Чут УЮ, Иоаниди ДК, Луговенко ВА. Особенности аддиктивных расстройств и аффективной симптоматики при шизофрении. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2021;2(111):23–31. doi: 10.26617/1810-3111-2021-2(111)-23-31
Ovchinnikov AA, Sultanova AN, Stankevich AS, Narov MYu, Chut UYu, Ioanidi DK, Lugovenko VA. Features of addictive disorders and affective symptoms in schizophrenia. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2021;2(111):23–31. (In Russ.). doi: 10.26617/1810-3111-2021-2(111)-23-31
 19. Бохан НА, Селиванов ГЮ. Параноидная шизофрения и зависимость от синтетических каннабиноидов. Томск: ООО «Интегральный переплет». 2024: 252. ISBN 978-5-907509-52-8
Bokhan NA, Selivanov GYu. Paranoid schizophrenia and dependence on synthetic cannabinoids. Tomsk: Printing House Integrated Casework. 2024:252. (In Russ.). ISBN 978-5-907509-52-8
 20. Шамрей ВК, Марков АВ, Курасов ЕС, Колчев АИ. Феноменологические особенности психотических расстройств у потребителей синтетических катинонов. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2022;32(1):102–109.
Shamrey VK, Markov AV, Kurasov ES, Kolchev AI. Phenomenology of mental disorders in users of synthetic cathinones. *Social and clinical psychiatry*. 2022;32(1):102–109. (In Russ.).
 21. Самойлова ДД, Барыльник ЮБ. Комплексная оценка состояния и результатов лечения пациентов с параноидной шизофренией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(1):59–64. doi: 10.17116/jnevro202112101159
Samoylova DD, Baryl'nik YuB. The complex assessment of state and treatment results of patients with paranoid schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2021;121(1):59–64. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202112101159
 22. Насырова РФ, Незнанов НГ, Шнайдер НА, Петрова ММ. Лекарственно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT в психиатрии и неврологии. СПб.: Издательство ДЕАН. 2024:592. ISBN 978-5-6051473-9-8.
Nasyrova RF, Neznanov NG, Schneider NA, Petrova MM. Drug-induced long QT syndrome in psychiatry and neurology. SPb.: DEAN Publishing House. 2024:592. (In Russ.). ISBN 978-5-6051473-9-8.

Сведения об авторах

Георгий Юрьевич Селиванов, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение аддиктивных состояний, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья», ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Томск, Россия; доцент, кафедра педагогики и психологии экстремальных ситуаций, СПб УГПС МЧС России; СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца»; СПб ГКУЗ Центр восстановительного лечения «Детская психиатрия» им. С.С. Мнухина, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8555-3987>.

gergy89selivanov@gmail.com

Николай Александрович Бохан, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор, руководитель отделения аддиктивных состояний, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья», ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; заведующий кафедрой, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1052-855X>

bna909@gmail.com

Андрей Павлович Отмахов, главный врач, СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5490-4898>

otmakhov_a@mail.ru

Ольга Валериевна Семина, психиатр, заведующая отделением, ОГАУЗ «Томская клиническая психиатрическая больница», Томск, Россия, <http://orcid.org/0009-0000-3201-0500>

olga.tomsk2014@yandex.ru

Кирилл Андреевич Блонский, психиатр, нарколог, БУ ХМАО-Югры «Нижневартовская психоневрологическая больница», Нижневартовск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7777-5918>

darkknight.90@yandex.ru

Алексей Александрович Сальников, психиатр, нарколог, ГБУЗ ЯНАО «Ноябрьский психоневрологический диспансер», Ноябрьск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7097-7779>

salnikovspb@gmail.com

Information about the authors

Georgy Yu. Selivanov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Addictive States, Addictive States Department, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; Associate Professor, Department of Pedagogy and Psychology of Extreme Situations, St. Petersburg State Fire Service, Ministry of Emergency Situations of Russia (Emercom of Russia), Psychiatric hospital of Saint Nicholas the Wonderworker life; S.S. Mnukhin Rehabilitation Treatment Center "Child Psychiatry", St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8555-3987>.

gergy89selivanov@gmail.com

Nikolay A. Bokhan, Academician of RAS, Professor, Dr. Sci. (Med.), Director, Head of Addictive States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Psychiatry, Addiction Psychiatry and Psychotherapy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1052-855X>

bna909@gmail.com

Andrey P. Otmakhov, psychiatrist, chief physician, Psychiatric hospital of Saint Nicholas the Wonderworker life, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5490-4898>

otmakhov_a@mail.ru

Olga V. Semina, psychiatrist, head of unit, Tomsk Clinical Psychiatric Hospital, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0009-0000-3201-0500>

olga.tomsk2014@yandex.ru

Kirill A. Blonsky, psychiatrist, narcologist, Nizhnevartovsk Psychoneurological Hospital, Nizhnevartovsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7777-5918>

darkknight.90@yandex.ru

Alexey A. Salnikov, psychiatrist, narcologist, Noyabrsk Psychoneurological Clinic, Noyabrsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7097-7779>

salnikovspb@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Дата поступления 29.07.2024
Received 29.07.2024

Дата рецензирования 01.08.2024
Revised 01.08.2024

Дата принятия 02.08.2024
Accepted for publication 02.08.2024