

© Иванов М.В. и др., 2024

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89; 616.895.8; 616.89-02-085

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-12-21>

Карипразин и арипипразол в госпитальной терапии больных шизофренией: сравнительный анализ показателей эффективности и безопасности

Михаил Владимирович Иванов, Виктория Владимировна Становая, Арслан Ахмедович Моритц, Полина Сергеевна Теребова

ФГБНУ «Научный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия

Автор для корреспонденции: Михаил Владимирович Иванов, profmikhailivanov@gmail.com

Резюме

Обоснование: лекарственные средства карипразин и арипипразол из группы антипсихотиков третьего поколения рекомендованы для стационарной и амбулаторной терапии пациентов с шизофренией, в частности для коррекции расстройств негативного и позитивного полюса (на основе оценочных критериев шкалы PANSS) и минимизации риска развития эндокринных и метаболических побочных эффектов, индуцированных приемом препаратов двух предшествующих поколений. Актуальность работы объясняется отсутствием исследований, в том числе проведенных на материале отечественной психиатрической практики, задачами которых являлся непосредственный сравнительный анализ профилей эффективности и безопасности карипразина и арипипразола при терапии шизофрении. Устранение этого информационного изъяна несомненно будет способствовать оптимизации терапевтического процесса на основе персонализированного выбора антипсихотического средства.

Цель исследования: сравнительное изучение показателей терапевтической эффективности и безопасности карипразина и арипипразола при стационарной терапии шизофрении. **Пациенты и методы:** на базе Национального исследовательского медицинского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева было проведено восьминедельное обсервационное исследование, в котором приняли участие 38 стационарных больных (мужчин — 20 человек и женщин — 18 человек, возраст от 18 до 68 лет) с диагнозом «параноидная шизофрения» (F20.0) и положительным ответом на проведенные курсы терапии (не менее 30% редукции суммарной оценки по шкале PANSS). Сформированы две группы больных, получавших монотерапию одним из атипичных антипсихотиков третьего поколения: I группа — монотерапия карипразином (20 больных: 11 мужчин, 9 женщин) и II группа — монотерапия арипипразолом (18 больных: 9 мужчин, 9 женщин). Использованы клинико-психопатологический, психометрический (шкала PANSS, шкала UKU), антропометрический, лабораторный и статистический методы.

Результаты: анализ психометрических показателей в динамике показал, что в обеих группах отмечалась значимая редукция симптоматики по общему баллу PANSS на 14,0 (95% ДИ (2,2–25,8), $p = 0,026$) и 12,0 (95% ДИ (3,4–20,6), $p = 0,013$) в I и во II группе соответственно. При этом у пациентов, принимавших карипразин, редукция негативной симптоматики по подшкале PANSS была статистически значима и составила –4,3 балла (95% ДИ (–9,3 — –0,3), $p = 0,039$). На фоне 8 недель терапии арипипразолом не наблюдалось значимого изменения метаболических показателей. В свою очередь, в группе пациентов, принимавших карипразин, обнаружено снижение массы тела на 1,8 кг (95% ДИ (1,3–2,3), $p < 0,001$), уменьшение процента общего жира –2,3 (95% ДИ (–3,3 — –1,3), $p < 0,001$). **Заключение:** результаты проведенного исследования показывают, что монотерапия карипразином оказалась эффективнее терапии арипипразолом в отношении негативных расстройств. Оба изученных антипсихотика продемонстрировали хорошую переносимость и малый спектр побочных эффектов.

Ключевые слова: шизофрения, психофармакотерапия, карипразин, арипипразол, метаболические нарушения, антипсихотик-индуцированные эндокринные расстройства, персонализированная фармакотерапия

Для цитирования: Иванов М.В., Становая В.В., Моритц А.А., Теребова П.С. Карипразин и арипипразол в госпитальной терапии больных шизофренией: сравнительный анализ показателей эффективности и безопасности. *Психиатрия*. 2024;22(5):12–21. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-12-21>

RESEARCH

UDC 616.89; 616.895.8; 616.89-02-085

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-12-21>

Cariprazine and Aripiprazole in In-Patients Schizophrenia Therapy. Comparative Analysis of the Parameters of the Effectiveness and Safety of Antipsychotics

Mikhail V. Ivanov, Victoria V. Stanovaya, Arslan A. Moritz, Polina S. Terebova

Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Author for correspondence: Mikhail Vladimirovich Ivanov, profmikhailivanov@gmail.com

Summary

Background: the drugs cariprazine and aripiprazole, from the group of third-generation antipsychotics, are recommended for both inpatient and outpatient treatment of schizophrenia, primarily to correct negative symptoms and minimize the risk of endocrine side effects caused by previous generations of drugs. The relevance of this study is due to the lack of research, including data from domestic psychiatric practice. The objectives of this research are to conduct a direct comparison of the efficacy and safety profiles of cariprazine and aripiprazole for the treatment of schizophrenia. Eliminating this information gap will undoubtedly contribute to optimizing the therapeutic process by personalizing the choice of antipsychotic medication. **The aim of this study** is to compare the therapeutic efficacy and safety of cariprazine versus aripiprazole during inpatient treatment for schizophrenia. **Patients and Methods:** an eight-week observational study was conducted at the V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology. Thirty-eight inpatient patients participated in the study, including 20 men and 18 women, aged 18 to 68 years, with a diagnosis of paranoid schizophrenia (F20.0) who had a positive response to therapy (at least a 30% reduction in total score on the Positive and Negative Syndrome Scale [PANSS]). Two groups of patients were formed based on monotherapy with atypical antipsychotics of the third generation: group I received cariprazine, and group II received Aripiprazole. Clinical and psychopathological assessments, psychometric measurements (PANSS and UKU scales), anthropometric measurements, and laboratory tests were conducted. Statistical analysis was also performed. **Results:** the analysis of psychometric indicators in dynamics showed that in both groups, there was a significant reduction in symptoms, as measured by the total PANSS score, by 14.0 (95% CI (2.2–25.8), $p = 0.026$) and 12.0 (95% CI (3.4–20.6), $p = 0.013$), in the first and second groups respectively. At the same time, among patients taking cariprazine, the decrease in negative symptoms on the PANSS subscale was statistically significant, amounting to -4.3 points (95% CI (-9.3 — -0.3), $p = 0.039$). During 8 weeks of aripiprazole therapy, no significant changes in metabolic parameters were observed. In contrast, in the group of patients receiving cariprazine, a reduction in body weight of 1.8 kg (95% CI (1.3–2.3), $p < 0.001$) and a decrease in total fat percentage of -2.3% (95% CI (-3.3 — 1.3), $p < 0.001$) were observed. **Conclusions:** the results of this study suggest that cariprazine monotherapy may be more effective than aripiprazole for treating negative symptoms. Both, cariprazine and aripiprazole, have shown good tolerability and a low risk of side effects.

Keywords: schizophrenia, psychopharmacotherapy, cariprazine, aripiprazole, metabolic disorders, antipsychotic-induced endocrine disorders, personalized pharmacotherapy

For citation: Ivanov M.V., Stanovaya V.V., Moritz A.A., Terebova P.S. Analysis of the parameters related to the effectiveness and tolerability of third-generation antipsychotic drugs in the treatment of inpatients with schizophrenia, using cariprazine and aripiprazole as examples. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(5):12–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-12-21>

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения — полиморфное психическое расстройство или группа психических расстройств с распадом процессов мышления и эмоциональных реакций. Дофаминовая теория шизофрении, выдвинутая в начале 60-х гг. XX в., остается в основе современного понимания патогенеза этого заболевания [1, 2]. Показано, что повышение содержания дофамина в мезолимбическом дофаминергическом пути при шизофрении способствует появлению позитивной симптоматики (бреда, галлюцинаций), а снижение его содержания в мезокортикальном пути ассоциировано с негативной симптоматикой (апатией, ангедонией, социальной отгороженностью, обеднением мыслительной деятельности) и когнитивными нарушениями [3]. Поэтому основными медикаментами, применяемыми в терапии данного заболевания, являются блокаторы дофаминовых рецепторов лимбической системы — антипсихотики [2–4]. По мнению известного клинициста-психофармаколога J.A. Lieberman (2004) [4], в лечении шизофрении было сделано два основных прорыва: создание типичных антипсихотиков (первое поколение антипсихотических средств), а затем антипсихотиков второго поколения — атипичных антипсихотиков. Атипичные антипсихотики так же, как и традиционные антипсихотики, являются антагонистами D2-рецепторов. Однако они обнаруживают, кроме того, высокое сродство к 5-HT_{2A}-рецепторам, что, как предполагается, и отражает различия препаратов этих двух классов. Антагонистическая активность в отношении 5-HT_{2A}-рецепторов приводит

к ингибированию выброса серотонина, способствуя увеличению трансмиссии дофамина [5]. Указывается, что гипотеза, основанная на вовлечении только этих двух нейромедиаторов, не является исчерпывающей, и весьма вероятно, что действие атипичных антипсихотиков связано также с другими нейромедиаторными системами и механизмами [6].

Внедрение в психиатрическую практику антипсихотиков этого поколения положило начало более эффективному лечению негативных и когнитивных нарушений, а не только воздействию на продуктивные симптомы шизофрении [7]. Однако более высокая эффективность атипичных антипсихотиков в отношении названных двух первых групп симптомов шизофрении, их лучший профиль безопасности касательно экстрапирамидных симптомов по сравнению с антипсихотиками первого поколения сочетаются с частым возникновением эндокринных и метаболических нарушений, включая гипергликемию, дислипидемию, увеличение массы тела, сахарный диабет, резистентность к инсулину, которые могут вызывать кардиологические осложнения, приводящие к сокращению продолжительности жизни больного [8]. Вместе с тем ряд данных, полученных к настоящему времени, указывает, что само наличие шизофренического процесса вне связи с лекарственной нагрузкой может являться фактором риска формирования изменений метаболизма в организме больного, а наличие антипсихотических воздействий приводит к их усилению. Так, согласно результатам исследований, у пациентов с первым эпизодом шизофрении, ранее не принимавших антипсихотическую

терапии, изначально наблюдались повышенный уровень инсулина в плазме, глюкозы [9] и изменения липидного обмена [10]. Кроме того, процентная доля внутрибрюшного жира в этих случаях была более чем в 3 раза больше, чем в популяции людей того же возраста, не страдающих психическими заболеваниями [11]. Тем самым проведение терапии шизофрении с назначением антипсихотиков первой и второй генераций более часто, чем в общей популяции, сопровождается развитием избыточного веса (индекс массы тела $[ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2]$) и ожирения ($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$) [11]. Другим возможным механизмом увеличения веса является антагонистический эффект при воздействии этих лекарственных средств на гистаминовые рецепторы [12].

Поэтому с большой долей вероятности можно предположить, что именно с попытками решения проблемы переносимости антипсихотической терапии во многом связано создание парциальных (частичных) агонистов дофамина, сформировавших третье поколение препаратов из класса антипсихотиков. Эти лекарственные формы не вызывают характерной для полных антагонистов блокады дофаминергической активности в nigrostriарной и тубероинфундибулярной областях, способствующей развитию экстрапирамидной симптоматики и гиперпролактинемии [3]. Также предполагается, что частичные агонисты «стабилизируют» дофаминергическую трансмиссию на определенном уровне. При переизбытке дофамина в мезолимбической системе за счет блокады D2-рецепторов частичные агонисты дофамина понижают дофаминергическую трансмиссию, ослабляя симптомы психоза. При дефиците дофамина (в префронтальных корковых зонах) эти вещества стимулируют молекулы за счет «внутренней» дофаминергической активности, что может приводить к ослаблению апато-абулической симптоматики и улучшению в когнитивной сфере. Ввиду ограниченного спектра рецепторной активности этих средств для них характерен низкий риск неврологических и эндокринных побочных эффектов. Из числа лекарственных средств этой генерации, зарегистрированных для практического применения в России [13], основное внимание согласно цели и дизайну исследования будет уделено сравнению профиля терапевтической активности и безопасности карипразина и арипипразола при назначении больным шизофренией в условиях психиатрического стационара.

Карипразин обладает частичным агонизмом к D2- и D3-рецепторам с преимущественным воздействием именно на эти рецепторы. Высокое сродство к D3-рецепторам (в десять раз выше, чем у атипичных антипсихотиков второго поколения), в значительной степени превосходящее влияние на D2-рецепторы, делает профиль рецепторной активности карипразина уникальным [2, 6, 14]. Уникальность рецепторного профиля карипразина состоит также в том, что он является единственным препаратом, который ингибирует D3-рецепторы не только *in vitro*, но и *in vivo* у пациентов

с шизофренией [14]. Вероятно, этим механизмом действия объясняется его терапевтический эффект не только при коррекции продуктивных симптомов шизофрении, но и прокогнитивное влияние, включая улучшение внимания, рабочей памяти и исполнительных функций [15]. Кроме того, карипразин — частичный агонист серотониновых 5HT1A-рецепторов, антагонист 5HT2B- и 5HT2A-рецепторов и гистаминовых H1-рецепторов. Этими свойствами, по мнению авторов, объясняется установленная как в клинических исследованиях, так и по результатам исследования в условиях реальной клинической практики эффективность препарата в терапии негативных симптомов [2]. Что немаловажно, карипразин продемонстрировал достоверно большую эффективность по сравнению с другими антипсихотиками в терапии именно первичных негативных симптомов [13]. Кроме того, в работе F. Corponi и соавт. (2019) был установлен противорезистентный эффект этого антипсихотика, проявившийся его положительным влиянием на негативные симптомы у пациентов, для которых прежняя терапия, включавшая в том числе применение арипипразола, оказалась недостаточно эффективной [16].

Согласно данным, полученным к настоящему времени, карипразин относится к хорошо переносимым и безопасным препаратам. Незначительное влияние карипразина на дофаминергические нейроны nigrostriарного пути обуславливает низкий риск появления экстрапирамидных симптомов. Невысокий риск гиперпролактинемии и сексуальной дисфункции связан со слабым влиянием препарата на рецепторы тубероинфундибулярного пути [5]. Ввиду одновременного агонистического действия в отношении 5-HT1A-рецепторов и антагонистического на 5-HT2B-, 5-HT2A- и 5-HT2C-рецепторы [6] снижается вероятность экстрапирамидных симптомов, гиперпролактинемии, нейролептических депрессий, вторичных негативных расстройств и когнитивных нарушений, возникающих при назначении других антипсихотиков [5].

Карипразин является безопасным антипсихотическим препаратом с низким риском развития метаболических нарушений. Результаты рандомизированного клинического исследования, включающего 1065 пациентов (плацебо = 442; карипразин 3–6 мг/сут = 263; карипразин 9–12 мг/сут = 360), показали большее повышение уровня глюкозы натощак при приеме карипразина (3–6 мг/сут = 6,6 мг/дл; 9–12 мг/сут = 7,2 мг/дл), чем при приеме плацебо (1,7 мг/дл). Среднее повышение массы тела составило 0,54 кг и 0,17 кг для карипразина и плацебо соответственно [17]. Более того, по данным некоторых работ, прием карипразина приводил к уменьшению уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов от исходных показателей. Так, в 48-недельном исследовании с участием 679 пациентов с шизофренией, получающих карипразин, наблюдалось снижение уровня общего холестерина (–5,3 мг/дл), липопротеидов низкой плотности (–3,5 мг/дл) и липопротеидов высокой

плотности (–0,8 мг/дл). Среднее изменение массы тела составило 1,58 кг, при этом у 27% пациентов наблюдалось увеличение массы тела, а у 11% — потеря веса на 7% и более. При этом для метаболических параметров зависимости «доза–эффект» не наблюдалось [18].

В свою очередь, рецепторный профиль действия арипипразола характеризуется так же, как и карипразина, частичным агонизмом дофаминовых рецепторов, но только не третьего, а второго типа (D2-рецепторы). Кроме того, механизм действия арипипразола обладает высоким сродством к серотониновым рецепторам 5HT_{1A}, 5HT_{2A}, 5HT_{2B} и 5HT₇, умеренным — к 5HT_{1D}, 5HT_{2C} при низком к 5HT_{1B}, 5HT₃ и 5HT₆. Авторами исследований высказано предположение, что этот антипсихотик за счет частичного агонизма в отношении дофаминовых D2-рецепторов оказывает влияние как на продуктивные, так и на негативные симптомы шизофрении [13]. В свою очередь, наличие в профиле действия арипипразола частичного агонизма к серотониновым 5-HT_{1A}-рецепторам и антагонизма к серотониновым 5-HT_{2A}-рецепторам обуславливает его положительные эффекты в отношении тревоги, депрессии и когнитивных нарушений у больных шизофренией [5, 19].

Арипипразол считается безопасным препаратом в отношении риска развития метаболических нарушений по сравнению с антипсихотиками второго поколения. В работе R. Kewin и соавт. приведены данные масштабного (суммарно 555 больных шизофренией) 26-недельного рандомизированного натуралистического открытого исследования, касавшиеся сравнительной оценки безопасности монотерапии арипипразолом (первая группа) и атипичных антипсихотиков второго поколения: оланзапина, кветиапина и рисперидона (вторая группа) [20]. Согласно полученным результатам в группе арипипразола, по сравнению со второй группой, повышение уровня холестерина было обнаружено у 52,9% больных, тогда как во второй группе суммарно — у 70,2%. Повышение ЛПНП обнаружено в первой группе у 39,1% больных и в 60,0% случаев второй группы; повышение уровня триглицеридов — у 47,8 и 59,7% больных той и другой групп соответственно. Вместе с тем значимых различий в показателях уровня холестерина и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) между группами сравнения не наблюдалось.

Таким образом, данные исследований, полученные к настоящему времени, демонстрируют определенную близость показателей эффективности и безопасности карипразина и арипипразола при терапии шизофрении. Однако результаты этих работ были получены главным образом при использовании либо режима монотерапии одним из препаратов, либо при оценке их терапевтического эффекта и безопасности в сравнении с данными, полученными по итогам применения антипсихотиков предшествующих поколений. Наряду с этим, согласно выполненному обзору литературы с использованием ключевых слов *schizophrenia, the effectiveness*

of third-generation antipsychotics, the safety of third-generation antipsychotics, в базе данных PubMed не было обнаружено публикаций, которые содержат данные о сравнительном изучении результатов применения этих антипсихотиков у больных шизофренией. Не вызывает сомнений, что отсутствие таких работ в целом и, что принципиально важно, в опубликованных материалах российских исследований крайне затрудняет разработку персонализированных вариантов лечения с использованием одного или другого из числа этих антипсихотиков для терапии шизофрении в отечественной психиатрической практике.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Принимая во внимание исключительную важность решения вопроса о выборе антипсихотика при его назначении больному шизофренией было проведено сравнительное исследование оценки эффективности и безопасности карипразина и арипипразола при стационарной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Национального исследовательского медицинского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева было проведено натуралистическое открытое исследование. В исследовании приняли участие больные, проходившие стационарное лечение в отделении биологической терапии психически больных. Для его проведения был отобран 41 больной (мужчин — 22 человека и женщин — 19 человек, средний возраст 30,7 ± 10,2 лет). Все исследованные случаи соответствовали категориям расстройства шизофренического спектра длительностью более 2 лет. Критерии включения больных в исследование: 1) установленный диагноз параноидной шизофрении (F20.0) согласно критериям МКБ 10-го пересмотра; 2) возраст от 18 до 50; 3) согласие пациента на участие в исследовании; 4) отсутствие острой психотической симптоматики в психическом статусе. Критерии не включения: 1) недееспособность; 2) наличие сопутствующего тяжелого острого или хронического соматического и/или эндокринного заболевания; 3) наличие эндокринных расстройств вследствие психотропной терапии, непосредственно предшествовавшей исследованию; 4) высокий риск суицидального и/или агрессивного поведения; 5) беременность и период лактации; 6) алкогольная и/или наркотическая зависимость. Критерии исключения из исследования: 1) экзacerbация психотической симптоматики, определяющая поведение пациента; 2) появление высокого риска суицидального и агрессивного поведения; 3) отказ от участия на любом этапе исследования. Согласно последнему из этих критериев трое пациентов были исключены из исследования на раннем его этапе ввиду отзыва ими согласия на участие в нем. Причиной отзыва во всех случаях была недостаточная

эффективность антипсихотика на раннем этапе его применения.

В исследовании применялись клинический, психометрический и антропометрические методы обследования пациентов. Оценка выраженности психопатологической симптоматики проводилась по шкале позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS). Негативная симптоматика оценивалась по негативной субшкале PANSS (N). С помощью шкалы оценки побочного действия UKU (UKU Side-Effect Rating Scale) проводилась оценка безопасности и переносимости назначенной терапии. Определение антропометрических показателей включало измерение окружности талии (сантиметровая лента); неинвазивную биоимпедансометрию (медицинский прибор Omron BF508, Япония) для определения массы тела, ИМТ, процента общего жира и доли висцерального жира.

Все испытуемые были переведены с предшествующей терапии на терапию карипразином или арипипразолом. Пациенты получали антипсихотик перорально один раз в день. Пациенты первой группы принимали карипразин в начальной дозировке 1,5 мг/сут, которая в последующем достигала в группе среднего значения 3 мг/сут (1,8 мг/сут). Во второй группе больные получали терапию арипипразолом в начальной дозировке 10 мг/сут, которая в среднем достигла уровня 15 (8,2) мг/сут. Для коррекции экстрапирамидных симптомов (ЭПС), наблюдавшихся в единичных случаях в обеих группах (3 и 2 больных соответственно), использовали тригексифенидил в дозе 4 (1,9) мг/сут. Обследование пациентов с использованием батарей PANSS, UKU и биоимпедансометрия проводились дважды: на момент включения в исследование и спустя 8 недель терапии.

Статистический анализ проводился с использованием программы Jampvi 2.5.6. Количественные переменные представлены в виде среднего значения (стандартное отклонение) или медианы (межквартильный размах), а категориальные — в виде числа и процента. Для анализа категориальных переменных использовался точный критерий Фишера. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Сравнение двух групп по количественным переменным проводилось с помощью *t*-критерия Стьюдента (при нормальном распределении) и *U*-критерия Манна–Уитни (при распределении, отличном от нормального). Сравнение психометрических и антропометрических показателей в каждой группе после 8 недель терапии проводилось с применением парного *t*-критерия Стьюдента и критерия Вилкоксона. Изменения переменных на фоне терапии выражалось в виде разницы средних и 95% доверительного интервала. Проверка гипотез проводилась на уровне значимости $\alpha = 0,05$.

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 НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (протокол № 4 от 20.06.2024).

Ethical aspects

All participants in the study signed a voluntary informed consent to participate in the program. The study was conducted in accordance with the provisions of the Helsinki Declaration of 1964, revised in 1975–2013, and approved by the Local Ethics Committee of the V.M. Bekhterev Scientific Medical Research Center of Psychiatry and Neurology (Protocol # 4 from 20/06/2024).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование завершили 38 пациентов, которые соответствовали группе монотерапии карипразином (20 больных: 11 мужчин, 9 женщин) и группе монотерапии арипипразолом (18 больных: 9 мужчин, 9 женщин). Клиническая картина состояния пациентов, вошедших в исследование, была представлена галлюцинаторно-параноидной симптоматикой на стадии становления ремиссии. Средняя длительность заболевания составила 10,8 (6,7) лет в группе больных на лечении карипразином и 16,4 (11,0) лет у пациентов, принимавших арипипразол. Группы были сопоставимы по полу, возрасту начала и длительности заболевания ($p > 0,05$). Однако были обнаружены статистически значимые различия по возрасту больных на момент включения в исследование, который в среднем составил 24,6 (5,6) и 36,8 (10,2) в группах карипразина и арипипразола соответственно ($p = 0,006$). Анализ социально-трудового статуса показал, что на момент исследования 34 (89%) пациента (по 17 в каждой группе) не работали и не учились. Группы значимо не отличались по уровню образования ($p = 0,48$), при этом почти половина больных в каждой группе имела высшее образование. Подробные результаты психометрического обследования батареями PANSS и UKU представлены в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что исследуемые группы больных значимо не различались по всем оцениваемым параметрам до и после лечения карипразином или арипипразолом. Оценки, полученные для субшкал PANSS, свидетельствуют о том, что в обеих группах негативная симптоматика преобладала над позитивной и составила по выраженности 17,7 (7,3) и 16,1 (3,2) баллов в I и во II группе соответственно. Анализ психометрических показателей в динамике показал, что в обеих группах отмечалась значимая редукция симптоматики по общему баллу PANSS на 14,0 (95% ДИ (2,2–25,8), $p = 0,026$) и 12,0 (95% ДИ (3,4–20,6), $p = 0,013$) в первой и во второй группе соответственно. Вместе с тем только у пациентов, принимавших карипразин, редукция негативной симптоматики по подшкале негативных симптомов PANSS была статистически значима по сравнению с исходным уровнем: разница средних

Таблица 1. Динамика психометрических показателей в исследованных группах больных
Table 1 Dynamics of psychometric indicators in the studied groups of patients

Показатели шкал/Indicators of the scales	Группа I (карипразин)/Group I (cariprazine)	Группа II (арипипразол)/Group II (aripiprazole)	p-value
<i>При включении в исследование/Baseline</i>			
PANNS Общий балл/PANNS Total score	65,2 (16,2)	65,1 (11,2)	> 0,05
PANSS Позитивная подшкала/PANNS Positive subscale	13,6 (4,6)	13,7 (4,7)	> 0,05
PANSS Негативная подшкала/PANSS Negative subscale	17,7 (7,3)	16,1 (3,2)	> 0,05
PANSS подшкала Общая психопатология/PANSS General psychopathology	34,0 (7,6)	35,3 (5,7)	> 0,05
UKU Общий балл/UKU Total score	10,0 (5,2)	11,1 (5,1)	> 0,05
UKU Психические побочные эффекты/UKU Psychic side effects	5,6 (4,5)	5,9 (3,0)	> 0,05
UKU Неврологические побочные эффекты/UKU Neurological side effects	0,9 (1,5)	1,2 (1,0)	> 0,05
UKU Вегетативные побочные эффекты/UKU Vegetative side effects	1,7 (1,3)	1,4 (0,9)	> 0,05
UKU Другие побочные эффекты/UKU Other Side Effects	1,9 (1,8)	2,6 (3,1)	> 0,05
<i>При окончании исследования/End of the study</i>			
PANSS Общий балл/PANSS Total score	51,2 (10,2)	53,1 (6,8)	> 0,05
PANSS Позитивная подшкала/PANSS Positive subscale	10,7 (3,2)	11,0 (3,0)	> 0,05
PANSS Негативная подшкала/PANSS Negative subscale	13,3 (4,8)	13,6 (2,4)	> 0,05
PANSS Общая психопатология/PANSS General Psychopathology	27,2 (4,2)	28,6 (3,1)	> 0,05
UKU Общий балл/UKU Total score	7,5 (3,8)	7,4 (3,2)	> 0,05
UKU Психические побочные эффекты/UKU Psychic side effects	4,1 (3,5)	4,0 (2,5)	> 0,05
UKU Неврологические побочные эффекты/UKU Neurological side effects	0,6 (0,7)	0,6 (0,5)	> 0,05
UKU Вегетативные побочные эффекты/UKU Vegetative side effects	1,4 (1,3)	1,2 (0,8)	> 0,05
UKU Другие побочные эффекты/UKU Other side effects	1,4 (0,7)	1,7 (1,4)	> 0,05

Таблица 2. Динамика антропометрических и метаболических показателей в исследованных группах больных
Table 2 Dynamics of anthropometric and metabolic parameters in the studied groups of patients

Показатели/Parameters	Группа I (карипразин)/Group I (cariprazine)	Группа II (арипипразол)/Group II (aripiprazole)	p-value
<i>При включении в исследование/Baseline</i>			
Вес, кг/Weight, kg	72,0 (15,7)	80,2 (15,3)	> 0,05
ИМТ, кг/м ² /BMI, kg/m ²	25,4 (4,4)	26,8 (4,3)	> 0,05
ОТ, см /WC, cm	85,0 (13,2)	92,7 (13,4)	> 0,05
Уровень общего жира, %/Body fat, %	33,7 (10,6)	30,5 (10,7)	> 0,05
Висцеральный жир, %/Visceral fat, %	5,9 (2,4)	4,9 (3,2)	> 0,05
<i>При окончании исследования/End of the study</i>			
Вес, кг /Weight, kg	70,2 (15,3)	80,6 (14,8)	> 0,05
ИМТ, кг/м ² /BMI, kg/m ²	24,7 (4,3)	26,9 (4,0)	> 0,05
ОТ, см/WC, cm	81,8 (10,6)	92,9 (12,5)	> 0,05
Уровень общего жира, %/Body fat, %	31,4 (10,7)	30,7 (10,2)	> 0,05
Висцеральный жир, %/Visceral fat, %	8,1 (2,5)	7,9 (3,0)	> 0,05

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии. Notes: BMI — bodymass index, WC — waist circumference.

в I группе — -4,3 (95% ДИ (-9,3 — -0,3), $p = 0,039$); во II группе — -2,6 (95% ДИ (-6,3 — -1,2), $p > 0,05$).

При оценке безопасности проведенных курсов монотерапии, как следует из табл. 1, в обеих группах к окончанию исследования произошло общее снижение уровня побочных эффектов по шкале UKU: на 2,4 (95% ДИ (1,0–4,0), $p = 0,005$) и 3,7 (95% ДИ (2,0–5,4), $p = 0,001$) в I и во II группе соответственно, что может

свидетельствовать о хорошей переносимости обоих препаратов.

В табл. 2 обозначены изменения антропометрических и метаболических параметров у пациентов. При первом и повторном обследовании пациенты обеих групп значимо не различались между собой по данным показателям ($p > 0,05$). Однако при анализе показателей в динамике обнаружено, что в группе

пациентов, принимавших карипразин, отмечались статистически значимые изменения по метаболическим показателям. Так, вес и ИМТ больных в данной группе уменьшился на 1,8 кг (95% ДИ (1,3–2,3), $p < 0,001$) и 0,6 кг (95% ДИ (0,5–0,8), $p < 0,001$) соответственно. В то время как за 8 недель терапии арипипразолом не наблюдалось значимого изменения метаболических показателей: разница среднего веса пациентов составила 0,3 кг (95% ДИ (–0,4–1,1), $p > 0,05$); разница средних по ИМТ — 0,1 (95% ДИ (–0,2–0,3), $p > 0,05$); разница средних по уровню общего жира 0,2 (95% ДИ (–0,7–1,1), $p > 0,05$). Также, в отличие от II группы, в I группе отмечалось уменьшение уровня общего жира –2,3 (95% ДИ (–3,3 — –1,3), $p < 0,001$), висцерального жира –0,9 (95% ДИ (–1,2 — –0,6), $p < 0,001$) и окружности талии 3,2 (95% ДИ (–6,0 — –0,5), $p = 0,027$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные предварительные данные свидетельствуют о том, что терапия шизофрении как карипразином, так и арипипразолом может быть весьма эффективной и безопасной. При этом улучшение состояния при терапии карипразином наблюдалось за счет редукции в спектре негативных расстройств, в то время как прием арипипразола приводил к улучшению в позитивном домене расстройств. Считается, что антипсихотические препараты второго поколения обладают умеренной эффективностью при терапии вторичных негативных симптомов, снижение выраженности которых наступает, вероятно, за счет редукции позитивных, депрессивных или экстрапирамидных симптомов [21]. Поэтому в настоящем исследовании была предпринята попытка минимизации влияния данных факторов на выраженность негативных расстройств с целью оценки эффективности препаратов в отношении условно первичных негативных симптомов. В частности, в исследовании не включались пациенты с выраженной позитивной симптоматикой и хроническими соматическими заболеваниями. Кроме того, согласно зарегистрированным данным, в психопатологическом пространстве шизофрении у обследованных пациентов негативные расстройства преобладали над позитивными. Существенные данные проведенного сравнения получены также в отношении безопасности применения двух исследованных препаратов в процессе терапии. Как карипразин, так и арипипразол продемонстрировали хорошую переносимость, при этом прием карипразина приводил к снижению массы тела, а арипипразол оказывал метаболически нейтральное действие. Однако, по данным научных публикаций, арипипразол, наравне с карипразином, обладает низким риском метаболических нарушений [18] и может приводить к снижению массы тела [22, 23].

Результаты настоящей работы, касающиеся аспекта безопасности применения изучавшихся антипсихотиков, в определенной мере имеют точки пересечения с данными, приведенными в систематическом обзоре

100 рандомизированных контролируемых исследований ($n = 25\,952$ больных), в которых оценивалось влияние антипсихотиков на метаболические показатели [4]. В этом обзоре приведены заметные различия в характере обнаруженных метаболических побочных эффектов антипсихотиков. В частности, прием карипразина сопровождался снижением массы тела, уровня холестерина и ЛПНП. В то время как арипипразол был единственным препаратом, у которого по всем параметрам не обнаруживались признаки изменения показателей метаболизма по сравнению с плацебо. Как известно, в общей популяции увеличение массы тела на 1 килограмм приводит к увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний на 3,1%, в связи с чем назначение обоих исследованных антипсихотиков из числа частичных дофаминовых блокаторов может рассматриваться в качестве безопасного варианта, в первую очередь для больных шизофренией, имеющих повышенный риск метаболических осложнений [4, 24].

Способность уменьшать выраженность негативных расстройств и хороший метаболический профиль карипразина позволяет применять этот препарат в комбинации с клозапином, который может вызывать негативные метаболические изменения. Вероятно, поэтому добавление именно карипразина к клозапину дает возможность снизить дозировку клозапина [25].

Таким образом, согласно результатам проведенной работы, были обнаружены особенности действия антипсихотиков третьего поколения, которые позволяют проводить персонализированную терапию, принимая во внимание метаболические и клинические особенности пациентов. Заслуживает также внимания то обстоятельство, что в сравнительном исследовании профиль эффективности и безопасности исследованных антипсихотиков был получен на российской популяции. Наряду с этим применяемый в исследовании метод неинвазивной биоимпедансометрии при помощи весов Omron BF508 дал возможность детального анализа изменения метаболических показателей. Использование этого аппарата или его аналога объективизирует проведение врачебной диагностики и расширяет возможности пациентов самим контролировать антропометрические показатели в целях профилактики формирования эндокринных и метаболических нарушений.

Вместе с тем необходимо отметить, что данное исследование обладает рядом существенных ограничений. В первую очередь это малый объем выборки, что обусловлено критериями отбора больных и лонгитюдным дизайном. Восьминедельная длительность исследования могла оказаться недостаточной для обнаружения клинически значимых изменений в домене негативных расстройств. Отдельным недостатком является и отсутствие методов оценки социального функционирования больных, которые помогают проанализировать клинически значимые изменения в спектре негативных расстройств не только статистическим методом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что монотерапия карипразином демонстрирует большую эффективность по сравнению с терапией арипипразолом в отношении негативной симптоматики у больных шизофренией в процессе стационарной терапии. Эти результаты свидетельствуют о том, что карипразин имеет клиническое преимущество для пациентов, находящихся в стадии ремиссии позитивных симптомов, но при этом сохраняющих в психическом статусе негативные расстройства, которые могут приводить к инвалидизации и значительно ухудшать качество жизни. Оба препарата продемонстрировали хорошую переносимость и относительно неширокий спектр побочных эффектов, что позволяет рекомендовать их для безопасного применения в клинической практике. При этом обнаруженные нами предварительные данные о снижении веса при приеме карипразина нуждаются в дальнейшем подтверждении в более масштабных исследованиях. Полученные данные представляются крайне полезными при последующей разработке индивидуализированных подходов антипсихотической терапии шизофрении.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2010;123(2–3):225–233. doi: 10.1016/j.schres.2010.07.012
- Simon V, van Winkel R, De Hert M. Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:1041–1050. doi: 10.4088/jcp.08r04392
- Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt T, Bäckers L, Rothe P, Cipriani A, Davis J, Salanti G, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019 Sep 14;394(10202):939–951. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3. Epub 2019 Jul 11. Erratum in: *Lancet*. 2019 Sep 14;394(10202):918. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31677-0. PMID: 31303314; PMCID: PMC6891890.
- Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(1):64–77. doi: 10.1016/S2215-3666(19)30416-X
- Caccia S, Invernizzi RW, Nobili A, Pasina L. A new generation of antipsychotics: pharmacology and clinical utility of cariprazine in schizophrenia. *Ther Clin Risk Manag*. 2013;9:319–328. doi: 10.2147/TCRM.S35137
- Gyertyán I, Kiss B, Sághy K, Laszy J, Szabó G, Szabados T, Gémesi LI, Pásztor G, Zájér-Balázs M, Kapás M, Csongor EÁ, Domány G, Tihanyi K, Szombathelyi Z. Cariprazine (RGH-188), a potent D3/D2 dopamine receptor partial agonist, binds to dopamine D3 receptors in vivo and shows antipsychotic-like and procognitive effects in rodents. *Neurochem Int*. 2011 Nov;59(6):925–935. doi: 10.1016/j.neuint.2011.07.002. Epub 2011 Jul 13. PMID: 21767587.
- Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Undurraga J, Veronese N, Fornaro M, Stubbs B, Monaco F, Vieta E, Seeman MV, Correll CU, Carvalho AF. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther Clin Risk Manag*. 2017 Jun 29;13:757–777. doi: 10.2147/TCRM.S117321. PMID: 28721057; PMCID: PMC5499790.
- Sapra M., Lawson D., Iranmanesh A. Fat Distribution in Schizophrenia Patients: A Pilot Study Comparing First- and Second-Generation Antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol*. 2018;38:68–71. doi: 10.1097/JCP.0000000000000810
- Sowel M, Mukhopadhyay N, Cavazzoni P, Carlson C, Mudaliar S, Chinnapongse S. Evaluation of insulin sensitivity in healthy volunteers treated with olanzapine, risperidone, or placebo: A prospective, randomized study using the two-step hyperinsulinemic, euglycemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5875–5880. doi: 10.1210/jc.2002-021884
- Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, Revicki DA, Buchanan RW. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ*. 2002 Aug 3;325(7358):243. doi: 10.1136/bmj.325.7358.243. PMID: 12153919; PMCID: PMC117636.
- Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznick R. Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:137–141. doi: 10.1038/sj.ijo.0801840
- Kim SF, Huang AS, Snowman AM, Teuscher C, Snyder SH. From the cover: antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(9):3456–3459. doi: 10.1073/pnas.0611417104
- Петрова НН, Софронов АГ. Антипсихотики: от первого к третьему поколению. *Формулы Фармации*. 2020;2(4):82–89. doi: 10.17816/phf55260
Petrova NN, Sofronov AG. Antipsychotics: from first to third generation. *Pharmacy Formulas*. 2020;2(4):82–89. (In Russ.). doi: 10.17816/phf55260

14. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382:951–962. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3
15. Heidebreder CA, Newman AH. Current perspectives on selective dopamine D(3) receptor antagonists as pharmacotherapeutics for addictions and related disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1187:4–34. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05149.x
16. Corponi F, Fabbri C, Bitter I, Montgomery S, Vieta E, Kasper S, Pallanti S, Serretti A. Novel antipsychotics specificity profile: A clinically oriented review of lurasidone, brexpiprazole, cariprazine and lumateperone. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2019;29:971–985. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.06.008
17. Durgam S, Greenberg WM, Li D, Lu K, Laszlovszky I, Nemeth G, Migliore R, Volk S. Safety and tolerability of cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: results from a 48-week, single-arm, open-label extension study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(2):199–209. doi: 10.1007/s00213-016-4450-3
18. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(1):64–77. doi: 10.1016/S2215-3666(19)30416-X
19. Олейчик ИВ, Баранов ПА, Шишковская ТИ. Применение атипичного антипсихотика третьего поколения арипипразола (Зилакса®) в лечении депрессивных состояний, развившихся в рамках шизофрении: исследование эффективности и безопасности. *Психиатрия*. 2023;21(3):6–19. doi: 10.30629/2618-6667-2023-21-3-6-19
Oleychik IV, Baranov PA, Shishkovskaya TI. The use of the atypical third-generation antipsychotic aripiprazole (Zilaxera®) in the treatment of depressive conditions developed within the framework of schizophrenia: a study of efficacy and safety. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(3):6–19. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2023-21-3-6-19
20. Kerwin R, Millet B, Herman E. A multicentre, randomized, naturalistic, open-label study between aripiprazole and standard of care in the management of community-treated schizophrenic patients Schizophrenia Trial of Aripiprazole: (STAR) study. *Eur Psychiatry*. 2007;22(7):433–443. doi: 10.1016/j.eurpsy.2007.03.002
21. Veerman SRT, Schulte PFJ, de Haan L. Treatment for Negative Symptoms in Schizophrenia: A Comprehensive Review. *Drugs*. Springer International Publishing. 2017;77:1423–1459. doi: 10.1007/s40265-017-0789-y
22. Bak M, Drukker M, Cortenraad S, Vandenberk E, Guloksuz S. Antipsychotics result in more weight gain in antipsychotic naive patients than in patients after antipsychotic switch and weight gain is irrespective of psychiatric diagnosis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Feb 17;16(2):e0244944. doi: 10.1371/journal.pone.0244944. PMID: 33596211; PMCID: PMC7888647.
23. Newcomer JW, Campos JA, Marcus RN, Breder C, Berman RM, Kerselaers W, L'italien GJ, Nys M, Carson WH, McQuade RD. A multicenter, randomized, double-blind study of the effects of aripiprazole in overweight subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from olanzapine. *J Clin Psychiatry*. 2008 Jul;69(7):1046–1056. doi: 10.4088/jcp.v69n0702. PMID: 18605811.
24. Мазо ГЭ, Яковлева ЯВ. Методы коррекции индуцированной антипсихотиками гиперпролактинемии: актуальное состояние проблемы и перспективы развития. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2024;58(2):107–115. doi: 10.31363/2313-7053-2024-2-972
Mazo GE, Yakovleva YaV. Methods of correction of hyperprolactinemia induced by antipsychotics: current state of the problem and development prospects. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024;58(2):107–115. (In Russ.). doi: 10.31363/2313-7053-2024-2-972
25. Vasiliu O. Third-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and non-responsivity or intolerance to clozapine regimen: What is the evidence? *Front Psychiatry*. 2022;13:1069432. doi: 10.3389/fpsy.2022.1069432

Сведения об авторах

Михаил Владимирович Иванов, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель отделения биологической терапии психически больных, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-7829-2486>
 profmikhailivanov@gmail.com

Виктория Владимировна Становая, младший научный сотрудник, отделение биологической терапии психически больных, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-5851-0626>
 vika06.95@mail.ru

Арслан Ахмедович Моритц, клинический ординатор, отделение биологической терапии психически больных, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-5786-5078>
 moritzar@mail.ru

Полина Сергеевна Теребова, клинический ординатор, отделение биологической терапии психически больных, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0009-0006-7097-6449>
 polinaterebova@yandex.ru

Information about the authors

Mikhail V. Ivanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief scientific officer, Head of Department, Department of Biological Therapy for Mentally Patients, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

<https://orcid.org/0000-0001-7829-2486>
 profmikhailivanov@gmail.com

Victoria V. Stanovaya, Junior researcher, Department of Biological Therapy for Mentally Patients, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

<https://orcid.org/0000-0001-5851-0626>
 vika06.95@mail.ru

Arslan A. Moritz, Resident, Department of Biological Therapy for Mentally Patients, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-5786-5078>
 moritzar@mail.ru

Polina S. Terebova, Resident, Department of Biological Therapy for Mentally Patients, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

<https://orcid.org/0009-0006-7097-6449>
 polinaterebova@yandex.ru

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 The authors declare about no conflict of interests.*

Дата поступления 10.09.2024 Received 10.09.2024	Дата рецензирования 16.09.2024 Revised 16.09.2024	Дата принятия 24.09.2024 Accepted for publication 24.09.2024
--	--	---