

Антипсихотик нового поколения карипразин (Реагила) в лечении шизофрении: спектр клинической эффективности и безопасности

Иванов С.В.^{1,2}, Смулевич А.Б.^{1,2}, Воронова Е.И.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

Резюме

Цель: по данным научных публикаций представить анализ свойств новейшего антипсихотика третьего поколения карипразина, частичного агониста дофаминовых рецепторов с уникальным предпочтительным взаимодействием с D3- относительно D2-рецепторов. **Материалы и метод:** по ключевым словам «шизофрения», «негативные расстройства», «терапия», «карипразин» проведен поиск и анализ научных статей в базах данных MEDLINE, PubMed и в других библиографических источниках за период с 2000 по 2020 г. **Заключение:** обобщены данные преклинических и клинических исследований препарата с последовательным анализом параметров фармакодинамики, фармакокинетики, клинической эффективности, переносимости и безопасности на всех этапах терапии шизофрении, включая купирующую терапию обострений и длительную поддерживающую терапию с профилактикой рецидивов. Сформулированы предварительные рекомендации по применению карипразина в клинической практике с учетом особенностей фармакологических и клинических характеристик препарата.

Ключевые слова: шизофрения; позитивные расстройства; негативные расстройства; терапия; антипсихотики; карипразин.

Для цитирования: Иванов С.В., Смулевич А.Б., Воронова Е.И. Антипсихотик нового поколения карипразин (Реагила) в лечении шизофрении: спектр клинической эффективности и безопасности. *Психиатрия*. 2020;18(4):139–148. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-139-148>

Конфликт интересов отсутствует

The New Generation Antipsychotic Cariprazine (Reagila) in the Treatment of Schizophrenia: a Spectrum of Clinical Efficacy and Safety

Ivanov S.V.^{1,2}, Smulevich A.B.^{1,2}, Voronova E.I.^{1,2}

¹FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

²FSAEI HE I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

REVIEW

Summary

The aim of the paper: was to present an analysis of the properties of the newest third generation antipsychotic drug cariprazine, a partial dopamine receptor agonist with a unique preferential interaction with D3 over D2 receptors. **Materials and methods:** using the keywords "schizophrenia", "negative disorders", "therapy", "cariprazine", we searched and analyzed scientific articles in the MEDLINE, PubMed databases and other bibliographic sources for the period from 2000 to 2020. **Conclusion:** the data of preclinical and clinical studies of the drug are summarized with a sequential analysis of the parameters of pharmacodynamics, pharmacokinetics, clinical efficacy, tolerability and safety at all stages of schizophrenia therapy, including relief therapy of exacerbations and long-term maintenance therapy with the prevention of relapses. Preliminary recommendations for the use of cariprazine in clinical practice are formulated, taking into account the specificities of the pharmacological and clinical characteristics of the drug.

Keywords: schizophrenia; positive disorders; negative disorders; therapy; antipsychotics; cariprazine.

For citation: Ivanov S.V., Smulevich A.B., Voronova E.I. The New Generation Antipsychotic Cariprazine (Reagila) in the Treatment of Schizophrenia: a Spectrum of Clinical Efficacy and Safety. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(4):139–148. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-139-148>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения — относительно распространенное (примерно 1% мировой популяции) прогрессирующее

хроническое заболевание, сопряженное с тяжелым социально-экономическим бременем и сокращением продолжительности жизни [1–3]. Шизофрения характеризуется значительной гетерогенностью клиниче-

ской динамики и полиморфизмом психопатологических проявлений, включая позитивные, негативные, аффективные и когнитивные расстройства [4].

Несмотря на значительный прогресс в разработке антипсихотиков (АП), составляющих основу психофармакотерапии шизофрении, как относительно кратковременную купирующую (при острых психозах), так и длительную (многолетнюю) поддерживающую (контроль резидуальных симптомов, повышение уровня функционирования, профилактика рецидивов), в большинстве случаев результаты лечения остаются неудовлетворительными [5]. АП как первого (АПП), так и второго (АВП) поколения оказываются эффективными примерно у половины пациентов (в контексте восстановления способности к самостоятельной жизни) вследствие целого ряда существенных недостатков. В первую очередь — это неравномерность терапевтического воздействия (редуцируются преимущественно позитивные симптомы, в значительно меньшей степени — негативные симптомы и когнитивные нарушения) и частота тяжелых побочных эффектов (неврологических, метаболических, эндокринных и др.), препятствующих длительному применению препаратов в адекватных дозах [6–8].

Соответственно особо актуальными представляются новые препараты с инновационными механизмами действия, способными расширить спектры терапевтической эффективности и улучшить профиль переносимости и безопасности психофармакотерапии шизофрении. Необходимым условием решения такой задачи во многом удовлетворяют новейшие антипсихотики т.н. третьего поколения (АТП), созданные, в отличие от АПП и АВП, на базе концепции частичного (парциального) агонизма к дофаминовым рецепторам D2- и D3-типа и представляющие современный этап длительной эволюции антипсихотиков начиная с открытия хлорпромазина [9].

Уникальность частичного агонизма обеспечивает возможность значительно продвинуться вперед в решении ряда задач в терапии шизофрении за счет следующих свойств [10, 11]:

- как минимум сопоставимая с АПП и АВП эффективность в купировании позитивной симптоматики путем редукции аномальной гиперактивности дофамина в мезолимбической области, но не за счет блокады, как АПП и АВП, а действуя на рецептор как «ослабленный» естественный дофамин;
- эффективная коррекция негативных, когнитивных и депрессивных симптомов в результате компенсации дефицита дофаминергической нейротрансмиссии в префронтальной коре, т.е. умеренной стимуляции рецептора в отсутствие естественного дофамина — эффект, недоступный для АПП и АВП, а в случае АПП возможно усугубление перечисленной симптоматики (включая нейролептическую депрессию; индуцированный нейролептиками дефицитарный синдром);

- улучшение спектра переносимости и безопасности: низкий риск экстрапирамидных симптомов (ЭПС), минимальный риск или отсутствие риска стимуляции аппетита, прибавки массы тела, метаболических нарушений, гиперпролактинемии.

На сегодня арсенал антипсихотиков третьего поколения включает три препарата: арипипразол (первый в этом классе, применяется с 2002 г.) и два новейших антипсихотика, внедренных в практику в 2015 г., — брекспипразол («модификация» арипипразола; в РФ пока не зарегистрирован) и карипразин. Несмотря на общий принцип механизма действия — частичный агонизм к рецепторам дофамина, каждый из трех АТП имеет индивидуальные особенности в фармакологических и клинических характеристиках, определяющие уникальность спектра эффективности и переносимости этих антипсихотиков [12]. В данной публикации будут представлены более подробные данные по карипразину (Реагила).

КАРИПРАЗИН: ПОКАЗАНИЯ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Карипразин — новый антипсихотик, зарегистрированный в Российской Федерации в марте 2019 [13] для купирующей и поддерживающей терапии шизофрении у взрослых в дозах от 1,5 до 6 мг/сут¹.

Карипразин занимает особое место среди всех антипсихотиков, поскольку это первый препарат в данном классе с предпочтительным действием на D3-рецепторы: аффинитет к D3 примерно в 10 раз выше, чем к D2 [14]. Другие два АТП, арипипразол и брекспипразол, обнаруживают противоположные соотношения [15]. Предполагаемые терапевтические эффекты воздействия на D3-рецепторы включают редукцию негативных, депрессивных и когнитивных симптомов вследствие стимуляции выброса дофамина и, что важно в контексте когнитивных нарушений, ацетилхолина в префронтальной коре [16]. Дополнительные фармакодинамические показатели, соучаствующие в формировании профиля клинической эффективности и переносимости препарата, включают [9, 15]:

- парциальный агонизм к серотониновым 5HT1A-рецепторам с высоким аффинитетом, антагонизм к серотониновым 5HT2B- и 5HT2A-рецепторам с высоким и умеренным аффинитетом определяют соответственно антидепрессивный, анксиолитический и прокогнитивный эффекты, снижение риска экстрапирамидных симптомов, гиперпролактинемии, половых дисфункций;
- слабое взаимодействие (антагонизм) с серотониновыми 5HT2C- и гистаминовыми H1-рецепторами: снижение риска повышения аппетита, прибавки в весе, метаболических и эндокринных побочных эффектов, минимальный уровень седации;

¹ В США применяется с 2015 г. (кроме шизофрении, одобрен также для лечения биполярного аффективного расстройства), в Европе — с 2017 г. в том же диапазоне доз [15].

- отсутствие аффинитета к норадренергическим $\alpha 1A$ -, холинергическим M1- и другим рецепторам, следствием чего является минимизация риска целого ряда нежелательных эффектов, включая ортостатическую гипотензию, тахикардию, запоры, задержка мочи и др.

Эффективность купирующей терапии больных шизофренией

Информация по эффективности карипразина в купировании острых состояний при шизофрении включает результаты четырех кратковременных (6 недель) рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (со сходной методологией оценки) с участием 2144 взрослых пациентов [17–20]. В каждом исследовании предусматривался вводный период wash-out (1–7 дней), затем 6 недель назначения препарата в условиях двойного слепого исследования с последующим периодом катamnестической оценки безопасности до 4 недель. Основным инструментом оценки эффективности служила шкала позитивных и негативных синдромов (PANSS).

Данные этих исследований в последующем были использованы для уточнения профиля клинической эффективности и безопасности карипразина в двух метаанализах [21, 22] и дополнительном анализе влияния препарата на агрессивное поведение [23].

В совокупности в 4 исследованиях оценивался широкий диапазон суточных доз — от 1,5 до 12 мг. По результатам как отдельных исследований, так и метаанализа карипразин в зарегистрированных дозах 1,5–6 мг/сут и более высоких дозах 6–12 мг/сут превосходил плацебо как по основному показателю: редукция стартового среднего суммарного балла PANSS (MD = 7,26, 95% CI: 4,83–9,68 и MD = 9,71; 95% CI: 6,78–12,65 соответственно), так и по всем другим параметрам оценки: PANSS позитивные симптомы, PANSS негативные симптомы, PANSS эффект (респондеры), шкала качества жизни при шизофрении 4-го пересмотра (Schizophrenia Quality of Life Scale — revision 4) и субшкала улучшение шкалы общего клинического впечатления (CGI–improvement). Значимых различий в уровне эффекта относительно плацебо между дозами 1,5–6 мг/сут и 6–12 мг/сут не выявлено ни по одному из приведенных показателей.

В результате заочного сравнения карипразина и 15 других атипичных антипсихотиков на основании стандартизованной разницы средних значений эффекта применения каждого из АП в сравнении с плацебо установлена сопоставимость эффективности карипразина с луразидоном, азенапином, зипрасидоном и арипипразолом при менее выраженном эффекте в сравнении с рисперидоном, кветиапином и оланзапином [21]. При дифференцированной оценке по подшкалам PANSS карипразин уступал по эффективности купирования негативных симптомов при обострении шизофрении амисульприду, затепину (не зарегистрирован в РФ), клозапину и кветиапину, но превосходил остальные 10 антипсихотиков, включая АТП арипипразол. По сте-

пени редукции позитивных симптомов карипразин ранжирован на 7-м месте [21]. При аналогичном заочном (на основании отличий каждого препарата от плацебо) сравнении трех АП третьего поколения в стандартных (зарегистрированных) дозах обнаруживаются сопоставимые показатели эффективности при купирующей терапии. Показатель NNT (число пациентов, которых надо лечить)² в сравнении с плацебо для достижения редукции стартового суммарного балла PANSS на $\geq 30\%$ для карипразина (1,5–6 мг/с) составил 10 против 8 для арипипразола и 7 для брекспипразола [12].

Установлен ряд факторов, определяющих связь между уровнем дозы и эффективностью карипразина в купирующей терапии. По данным регрессионного анализа, в больших дозах карипразин был более эффективен (относительно плацебо) при максимальной тяжести состояния (наибольший суммарный балл PANSS) у пациентов более молодого возраста и с наименьшей длительностью заболевания. При увеличении продолжительности заболевания и соответственно возраста пациентов преимущество высоких доз нивелировалось. По мнению авторов анализа, эти данные могут отражать индивидуальные особенности клинического профиля карипразина, так как в выполненных ранее обобщающих оценках предикторов, эффективности антипсихотиков в купировании обострений шизофрении возрастной фактор либо не влиял на показатели эффективности, либо, напротив, обнаруживал связь с более высоким эффектом плацебо [15].

В дополнительном анализе объединенных данных трех из указанных выше исследований установлено значимое превосходство карипразина над плацебо по эффективности коррекции агрессивности и враждебности у пациентов с обострением шизофрении — учитывалась динамика стартовых баллов по пункту «враждебность» шкалы PANSS через 6 недель лечения [23]. Это свойство, вероятно, представляет дополнительный специфичный эффект препарата, поскольку степень редукции проявлений агрессивности не была полностью обусловлена ослаблением позитивной симптоматики по PANSS (галлюцинации, бред), регистрировалась в отсутствие признаков седации (отсутствие седативных свойств согласуется с рецепторным профилем препарата) и была максимально выраженной у пациентов с наибольшими уровнями враждебности/агрессивности [23].

Длительная поддерживающая терапия шизофрении

Наряду с купирующей терапией обострений карипразин зарегистрирован как средство поддерживающей терапии для профилактики рецидивов заболевания. Эффективность препарата в предотвращении

² NNT (number needed to treat) — среднее число больных, которых нужно пролечить, чтобы добиться определенного эффекта в отсутствие такого эффекта в группе сравнения. Чем меньше NNT, тем выше эффективность препарата. Идеальный NNT равен 1: эффект у всех пациентов в группе исследуемого препарата и ни у одного из пациентов в группе контроля.

обострений шизофрении при постоянном и регулярном приеме подтверждена в длительном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [24]. В исследование включались взрослые пациенты в обострении, которые сначала получали открытую купирующую 20-недельную терапию карипразином. Препарат назначался в стартовой дозе 1,5 мг/сут, далее предусматривался гибкий режим дозирования с возможностью повышения дозы (начиная со 2-го дня лечения) в интервале от 3 до 9 мг/сут для достижения оптимального эффекта. После завершения открытой стадии терапии начиналась основная фаза рандомизированной контролируемой терапии длительностью от 26 до 72 недель, в которую включались пациенты, соответствовавшие установленным критериям стабильного состояния: суммарный балл PANSS < 60 и его снижение как минимум на 20% от стартовых значений; балл шкалы CGI-S (тяжесть) < 4; балл по каждому из 7 пунктов позитивных симптомов PANSS < 4; отсутствие значимых проблем с переносимостью. В фазе поддерживающей терапии участвовало 200 пациентов в стабильном состоянии, из них в результате рандомизации 101 получал карипразин в одной из фиксированных доз (3, 6 или 9 мг), 99 — плацебо в течение 26–72 недель. Главным критерием эффективности было время до наступления рецидива заболевания в соответствии с критериями: увеличение баллов по пунктам PANSS, госпитализация в психиатрический стационар, агрессивное поведение или суицидальный риск. По результатам данного исследования, время до рецидива было значимо больше в группе карипразина относительно плацебо (HR 0,45, 95% CI 0,28–0,73). Доля пациентов с рецидивом составила 24,8% для карипразина против 47,5% для плацебо, с NNT, равным 5 (95% CI 3–11). Следует отметить, что значимые различия между группами начинались только с 50-го дня терапии, что, как предполагается, может быть связано с длительным периодом полужизни карипразина и его активного метаболита (фармакологические характеристики препарата представлены ниже) [15].

Эффективность в отношении негативных симптомов

Накопление данных о ключевой роли негативных симптомов в контексте клинического и социального прогноза при шизофрении, а также недостаточной эффективности антипсихотиков в коррекции негативной симптоматики послужило поводом к актуализации проблемы фармакологической коррекции негативных симптомов. Управляющими органами здравоохранения североамериканских и европейских стран (FDA и EMA) негативные симптомы были внесены в список возможных официальных показаний для регистрации новых лекарственных средств и разработаны соответствующие методические рекомендации, определяющие критерии отбора, методы оценки и основные требования к дизайну соответствующих исследований [25, 26]. В результате переоценки публикаций по данной проблеме с учетом современной

модели первичных (ядерных)/вторичных негативных симптомов и критериев их оценки констатирован дефицит методологически корректных исследований эффективности антипсихотиков в отношении ядерных негативных (дефицитарных) симптомов и подчеркивается актуальность поиска новых методов их лечения [27]. В итоге признано, что на сегодня карипразин выступает в качестве единственного антипсихотика с доказанным в соответствии с современными методологическими требованиями превосходством в терапии первичных негативных симптомов [27, 28]. Доказательства эффективности карипразина в лечении негативных симптомов получены в 26-недельном рандомизированном двойном слепом сравнительном (без плацебо-контроля) исследовании карипразина 4,5 мг/сут и рисперидона 4 мг/сут у 460 взрослых пациентов [29]. В исследование включались пациенты с преобладающими и стойкими негативными симптомами. Преобладание негативной симптоматики предусматривало оценку ≥ 24 баллов по PANSS-NFS (фактор негативных симптомов шкалы PANSS) и как минимум умеренную тяжесть избранных негативных симптомов (уплощенный аффект, пассивная/апатическая социальная отгороженность, утрата спонтанности и плавности речи), минимальную выраженность либо отсутствие факторов вторичных негативных симптомов: позитивных (< 19 баллов по PANSS-PFS — фактор позитивных симптомов шкалы PANSS) и депрессивных, а так же отсутствие клинически значимых явлений паркинсонизма. В исследование не включались пациенты, принимавшие антидепрессанты или антихолинергические корректоры для коррекции аномальных движений. Стабильность состояния обеспечивалась следующими критериями невключения: обострение позитивных симптомов (госпитализация или клинические признаки экстацербации) в течение предшествующих 6 месяцев; выраженные флюктуации позитивных или негативных симптомов в течение вводного периода наблюдения; прием клозапина в течение последних 12 месяцев. После рандомизации пациентам в течение первых 2 недель проводилась титрация стартовой дозы до целевой дозы карипразина 4,5 мг/сут или рисперидона 4 мг/сут, однако по завершении третьей недели двойной слепой терапии допускалось снижение дозы до 3 мг/сут в связи с плохой переносимостью. В случае рецидива психоза допускалось повышение дозы до 6 мг/сут.

В итоге 77% из 460 пациентов завершили фазу двойного слепого исследования. Средняя суточная доза карипразина составила 4,2 мг, рисперидона 3,8 мг. У подавляющего большинства (95%) пациентов каждой группы модальные дозы соответствовали целевым: 4,5 мг/сут для карипразина и 4 мг/сут для рисперидона. По завершении 26 недель терапии доля респондеров по критерию PANSS-NFS (редукция стартового балла на $\geq 20\%$) на 26-й неделе составила 69% для карипразина и 58% для рисперидона с NNT, равным 9 (95% CI 5–44). С целью коррекции псевдоспецифичного эффекта, т.е. исключения влияния факторов вторичных

симптомов на показатели эффективности, проводилась сравнительная оценка динамики стартовых баллов позитивных симптомов по PANSS, симптомов депрессии и паркинсонизма, в соответствии с которой различия между препаратами были минимальными или отсутствовали. В результате получены доказательства того, что превосходство карипразина в редукции негативных симптомов не связано с более эффективным его воздействием на позитивные и депрессивные симптомы и не обусловлено более благоприятным профилем экстрапирамидных симптомов.

Карипразин также превосходил рисперидон по дополнительным параметрам эффективности, включая шкалу персональной и социальной продуктивности (PSP; Personal and Social Performance Scale). Установлено достоверно более выраженное улучшение по всем, кроме одного (раздражающее или агрессивное поведение), показателям шкалы PSP, включая самообслуживание, личные и социальные взаимосвязи, социально полезную активность, с клинически значимым (в контексте сравнительной оценки антипсихотиков) общим размером эффекта 0,48 [29].

На основании данных исследования был проведен дополнительный анализ динамики стартовых баллов по каждому из пунктов негативных симптомов шкалы PANSS [30]. В результате установлено достоверное ($p < 0,05$) превосходство карипразина в редукции тяжести большинства (5 из 7) показателей: уплощенный аффект, эмоциональная отгороженность, пассивно/апатическая социальная отгороженность, малоактивность, нарушение абстрактного мышления. Улучшение по двум другим пунктам (утрата спонтанности/плавности речи и стереотипность мышления) было одинаковым при терапии карипразином и рисперидоном. По мнению авторов, учитывая, что разные негативные симптомы теоретически связаны с разными базисными патофизиологическими механизмами, значительное превосходство карипразина над рисперидоном в степени редукции большинства показателей предполагает широкий спектр клинической эффективности карипразина в отношении негативных симптомов шизофрении [30].

Кроме того, информация, полученная в ходе исследования, использовалась для моделирования, связанного с эффективностью терапии увеличения лет жизни с поправкой на качество жизни (QALY; quality adjusted life years), в результате которого также показано превосходство карипразина: через 1 год терапии карипразином в сравнении с рисперидоном прогнозируемый прирост QALY на 1 пациента составил 0,029 лет [31].

Переносимость и безопасность карипразина

Согласно накопленной на сегодня информации, карипразин в установленном действующей инструкцией интервале доз (1,5–6 мг/сут) обладает одним из наиболее благоприятных профилей переносимости и безопасности среди всех антипсихотиков. В исследованиях тестировались также более высокие дозы — от 9 до 12 мг/сут, однако их назначение было связано

с ухудшением показателей безопасности. Установлено увеличение частоты ряда побочных эффектов, включая акатизию и экстрапирамидные симптомы (ЭПС). Выявлены случаи повышения диастолического артериального давления (д-АД): средний прирост 3,4 мм рт. ст., у пяти (6,8%) пациентов с нормальным АД до назначения карипразина диагностирована артериальная гипертензия I стадии на фоне приема препарата в дозах 9–12 мг/сут [32]. На основании этих данных, а также с учетом только незначительного прироста в эффективности при использовании доз свыше 9 мг/сут в процессе регистрации рекомендуемые дозы карипразина были установлены в диапазоне от 1,5 до 6 мг/сут [15]. Соответственно, далее будут рассматриваться показатели переносимости и безопасности карипразина для стандартного интервала суточных доз.

Безопасность при кратковременной купирующей терапии

В совокупности в проведенных исследованиях частота преждевременной отмены карипразина в стандартных дозах из-за нежелательных явлений (НЯ) была ниже, чем в группах плацебо: 9% против 12%. Кроме того, не выявлено ни одного НЯ, ставшего причиной преждевременной отмены препарата у $\geq 2\%$ пациентов, либо в 2 и более раза чаще в сравнении с плацебо [15].

Профиль переносимости и безопасности карипразина при кратковременной купирующей терапии исчерпывающе представлен в обобщенном анализе данных четырех рандомизированных контролируемых исследований [32].

Общая частота НЯ для карипразина в дозах 1,5–3 мг/сут была сопоставима с плацебо, но выше относительно плацебо при использовании препарата в дозах 4,5–6 мг/сут. Преждевременная отмена карипразина в купирующей терапии отмечалась реже, чем в группах плацебо, и не зависела от дозы: 10,8% в дозах 1,5–3 мг/сут и 9,2% в дозах 4,5–6 мг/сут против 12,2% для плацебо. Единственным НЯ, ставшим причиной преждевременной отмены более чем в 2% случаев, в обеих группах было обострение шизофрении.

К наиболее частым побочным эффектам относятся ЭПС и акатизия, обнаруживающие отчетливую дозозависимость: 14,8% и 18,8% для ЭПС, 9,1% и 12,5% для акатизии в дозах 1,5–3 мг/сут и 4,5–6 мг/сут соответственно. В большинстве случаев эти НЯ оценивались как легкие или умеренные. В сравнении с плацебо препараты для купирования ЭПС значительно чаще назначались при терапии карипразином — 21,9% против 8,7% для плацебо. Тяжелые ЭПС и связанные с ними побочные эффекты (включая акатизию и неусидчивость) выявлены только у 1,3% пациентов, получавших карипразин, и только в дозах 4,5–6 мг/сут. Тяжелая акатизия отмечалась только в 2,7% (против 1% для плацебо) терапии карипразином, преимущественно в дозах 4,5–6 мг/сут. Пик развития акатизии отмечался на 2–3-й неделе терапии карипразином. Средняя продолжительность акатизии была одинаковой в группах карипразина и плацебо (24 и 29 дней соответственно).

Карипразин не обнаруживал признаков кардиотоксичности: не выявлено значимых изменений в показателях АД, увеличения интервала QTc > 500 мс. Частота ортостатической гипотензии также была одинаковой для карипразина (13,4%) и плацебо (12,3%). Отсутствовали сообщения о случаях синкопальных состояний.

Случаев гиперпролактинемии и метаболических нарушений не зафиксировано. В рамках кратковременной купирующей терапии применение карипразина сопряжено с минимальным риском прибавки в весе без признаков дозозависимости: 9,2% пациентов в группе карипразина и 4,7% в группе плацебо, 23 (95% CI 15–46). Признаков дозозависимости не установлено: доля пациентов с прибавкой в весе на $\geq 7\%$ составила 7,6% и 7,7% для доз 1,5–3 и 4,5–6 мг/сут соответственно, индекс потенциального вреда NNN³ в сравнении с плацебо 35 (95% CI 18–1,248) и 34 (95% CI 18–443) соответственно.

Значимых различий в изменениях уровней триглицеридов натошак, общего холестерина, липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, а также глюкозы натошак в группах карипразина и плацебо не выявлено.

Безопасность при длительной поддерживающей терапии

Данные по переносимости и безопасности карипразина при длительном применении регистрировались в двух открытых 48-недельных исследованиях с гибким режимом дозирования от 1,5 до 9 мг/сут [34, 35], а в последующем были использованы в анализе общей базы данных этих двух исследований с участием в общей сложности 679 пациентов [33]. В результате в целом был подтвержден представленный выше благоприятный профиль переносимости и безопасности карипразина, установленный на основании кратковременных исследований купирующей терапии. Наиболее частыми побочными эффектами, которые отмечались у 10% и более пациентов при длительной терапии карипразином, были акатизия, инсомния, прибавка в весе и головная боль. Связанные с приемом карипразина двигательные нарушения, возникавшие с частотой более 5%, включали ЭПС, акатизию и неусидчивость.

Единственным побочным эффектом в числе нежелательных явлений, послуживших причиной преждевременной отмены терапии у $\geq 2\%$ пациентов, была акатизия (другие причины — обострение психотической симптоматики).

Изменения в показателях сердечно-сосудистой системы, включая АД и частоту сердечных сокращений, не достигали уровня клинической значимости. Случаев значимого увеличения интервала QTc не зафиксировано. Связанные с терапией явления артериальной гипертензии отмечались у 2,8% пациентов в сумме, без признаков дозозависимости: 3,5% и 1,9% пациентов

в группах 1,5–3 мг/сут и 4,5–6 мг/сут соответственно. Ортостатическая гипотензия, снижение систолического АД на ≥ 20 и диастолического АД на ≥ 10 мм рт. ст. выявлена у 20,3% пациентов, принимавших карипразин, также без признаков дозозависимости (21,3% и 19,0% в группах 1,5–3 мг/сут и 4,5–6 мг/сут соответственно).

Динамика уровней общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП была минимальной и проявлялась в снижении значений: –5,3, –3,5 и –0,8 мг/дл соответственно. Средняя прибавка в весе в течение 48 недель терапии равнялась 1,58 кг, доли пациентов с увеличением массы тела на $\geq 7\%$ составили 13,5% и 10,5% в группах доз 1,5–3 мг/сут и 4,5–6 мг/сут соответственно. Средние изменения показателей функции сердечно-сосудистой системы, включая АД, частоту сердечных сокращений, не были клинически значимыми. Концентрации пролактина снижались при использовании любых доз препарата в среднем на 15,4 нг/мл. Выявленные изменения в уровнях АСТ и АЛТ были минимальными, не имели клинической значимости и не обнаруживали дозозависимости.

Клинические и фармакологические характеристики в контексте практического применения

В соответствии с установленным в исследованиях клиническим профилем карипразин обладает широким спектром эффективности, определяющим возможности успешного его применения на всех этапах терапии шизофрении — купирование психотических обострений и длительная профилактическая терапия с предотвращением рецидивов в пределах всего диапазона зарегистрированных доз от 1,5 до 6 мг/сут. Благоприятный профиль переносимости с минимальным уровнем эстрапирамидных побочных эффектов, отсутствие эндокринных и метаболических изменений, признаков кардиотоксичности при долгосрочной терапии определяют приоритетность карипразина, минимальный риск значимой прибавки в весе дополнительно подтверждает обоснованность выбора карипразина для длительной многолетней поддерживающей терапии пациентов с шизофренией. Особого внимания заслуживают данные о способности карипразина редуцировать первичные (ядерные) негативные симптомы — свойство, верифицированное в сравнении с рисперидоном и пока подтвержденное только для карипразина, — в соответствии с современной моделью ядерных негативных симптомов и новыми методологическими рекомендациями. Вероятно, это уникальное свойство карипразина опосредовано особенностями механизма действия, к которым относится частичный агонизм с высоким аффинитетом к D3-рецепторам, не свойственный ни одному из других антипсихотиков как второго, так и третьего поколения. В совокупности с профилактической эффективностью в предотвращении рецидивов и благоприятным профилем безопасности эти качества определяют место карипразина в качестве препарата первого выбора в рекомендациях по лечению больных шизофренией с преобладающими негативными симптомами [28].

³ NNN (number needed to harm) отражает среднее число больных в определенной группе, которые должны получить данное вмешательство, чтобы у одного дополнительного больного развился неблагоприятный исход.

Выявленные в исследованиях предикторы эффективности позволяют определить потенциальные группы пациентов, у которых можно предполагать целесообразность применения более высоких доз (4,5–6 мг/сут) на этапе купирующей терапии — тяжесть психоза и молодой возраст, тогда как у пациентов с большой длительностью заболевания применение высоких доз может быть менее обосновано [21].

Карипразин также отличается от других антипсихотиков рядом фармакокинетических свойств, исчерпывающе представленных в инструкции препарата, которые имеют определенное практическое значение, так как могут влиять на выбор оптимальной тактики дозирования карипразина и его предпочтительность для определенных подгрупп пациентов с шизофренией.

Хотя специальных оценок, касающихся оптимальных параметров практического применения препарата (режим дозирования, оптимальное время суток для приема, комбинация с другими психотропными средствами и проч.) не проводилось, можно сформулировать некоторые предварительные рекомендации до накопления достаточного клинического опыта для более обоснованного решения подобных практических вопросов.

Карипразин обладает длительным периодом полужизни, который в совокупности с основным активным (повторяющим основные свойства карипразина) метаболитом (дидезметилкарипразин, DDCAR) составляет от 1 до 3 недель. При регулярном длительном приеме препарата через 1 неделю после резкой отмены суммарная концентрация карипразина и его активного метаболита DDCAR в плазме снижается лишь на 50%. Данное свойство может рассматриваться как дополнительное преимущество в терапии (особенно поддерживающей) пациентов с риском недостаточной комплаентности. Столь длительный период полужизни позволяет упростить режим терапии до однократного суточного приема, нивелирует риск рецидива симптоматики и синдрома отмены в случае пропуска суточной дозы, исключает необходимость титрации перед отменой препарата. Кроме того, дополнительным удобством в применении карипразина является то, что одновременный прием с едой (даже насыщенной жирами) не влияет на концентрацию препарата, соответственно выбор времени суток для приема препарата не зависит от приема пищи.

Однако следует учитывать, что большая длительность периода полужизни может создавать и определенные проблемы. Во-первых, в случае развития выраженных побочных эффектов их редукция после отмены может быть более продолжительной, чем для других пероральных антипсихотиков. Во-вторых, с увеличением длительности периода полужизни возрастает время становления стабильной терапевтической концентрации, достигающее в случае карипразина 1–2 недель после начала лечения. Соответственно полное развертывание терапевтического эффекта стартовой и каждой последующей дозы может значительно задерживаться

(до нескольких недель), а попытки слишком быстрого наращивания дозы, что может потребоваться в купирующей терапии, могут привести не только к ускорению терапевтического действия, но также и нарастанию побочных эффектов.

Приведенные особенности карипразина необходимо учитывать в выборе тактики его замены на другой АП или, наоборот, другого АП на карипразин. Независимо от свойств других препаратов (например, АП с выраженными антихолинергическими свойствами, такие как клозапин, кветиапин, требующие титрации дозы для снижения риска эффектов отмены) в обоих случаях целесообразно использовать метод перекрестной замены. В случае перевода с другого АП на карипразин медленное снижение дозы предыдущего препарата позволит компенсировать замедленное становление стабильной концентрации карипразина. При замене на другой АП карипразин можно отменять без титрации, но не использовать полную эквивалентную дозу другого АП, а наращивать ее постепенно, чтобы избежать избыточной суммарной дозы, учитывая очень медленное снижение концентрации карипразина.

Также следует отметить особенности сочетанного применения карипразина с другими препаратами, также приведенными в инструкции в совокупности с соответствующими рекомендациями. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме карипразина, является цитохром CYP3A4. С учетом длительного периода полужизни сочетание карипразина с сильными ингибиторами CYP3A4 требует особого внимания. Например, если прием терапии карипразином начинается на фоне регулярного приема сильного ингибитора CYP3A4, то рекомендуется даже пропуск дозы на 2-й день лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Карипразин является антипсихотиком третьего поколения, частичным агонистом рецепторов дофамина, но с уникальным в своем классе 10-кратным преобладанием аффинитета к D3- относительно D2-рецепторов. На сегодня карипразин зарегистрирован в РФ как средство купирующей и поддерживающей терапии шизофрении у взрослых пациентов. Связанные с особым механизмом действия теоретические преимущества карипразина перед другими АП, включая расширение спектра фармакологической активности, прежде всего эффективность воздействия на ядерные негативные симптомы, уже получили первые подтверждения в клинических исследованиях (сравнение с АВП рисперидоном). Другую отличительную особенность карипразина составляет благоприятный профиль переносимости и безопасности. Кроме того, препарат обладает длительным периодом полувыведения, что обеспечивает дополнительные преимущества в длительной поддерживающей терапии. В совокупности установленный на сегодня клинический профиль карипразина определяет целесообразность его примене-

ния на всех этапах терапии шизофрении. Но учитывая потенциальные возможности в коррекции наиболее резистентных к терапии дефицитарных симптомов, пока не верифицированные у других препаратов этого класса, можно считать карипразин антипсихотиком первого выбора для лечения пациентов с шизофренией с преобладанием негативных расстройств.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010;468(7321):187–93. DOI: 10.1038/nature09552. PMID: 21068826
- Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch. Gen. Psychiatry*. 2007;64(10):1123–31. DOI: 10.1001/archpsyc.64.10.1123 PMID: 17909124
- Chong HY, Teoh SL, Wu DB, Kotirum S, Chiou CF, Chaiyakunapruk N. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2016;12:357–73. DOI: 10.2147/NDT.S96649 PMID:26937191;PMCID:PMC4762470
- Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr. Res.* 2009;110(1–3):1–23. DOI: 10.1016/j.schres.2009.03.005 Epub 2009 Mar 27. PMID: 19328655
- Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules*. 2018;23(8):2087. DOI: 10.3390/molecules23082087 PMID: 30127324; PMCID: PMC6222385
- Stroup TS, Lieberman JA, Swartz MS, McEvoy JP. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs in schizophrenia. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2000;2(4):373–9. PMID: 22033808; PMCID: PMC3181620
- Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, Samara M, Rabaioli M, Bächter S, Cipriani A, Geddes JR, Salanti G, Davis JM. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *Am. J. Psychiatry*. 2017;174(10):927–942. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.16121358 Epub 2017 May 25. PMID: 28541090
- 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;394(10202):939–951. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3 Epub 2019 Jul 11. Erratum in: *Lancet*. 2019;394(10202):918 PMID: 31303314; PMCID: PMC6891890
- Быков ЮВ, Беккер РА, Морозов ПВ. Эффективность карипразина в лечении шизофрении, особенно с преобладанием негативной симптоматики. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2018;5:27–37. Портал CON-MED.RU: http://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-05-2018/effektivnost_kariprazina_v_lechenii_shizofrenii_osobenno_s_preobladaniem_negativnoy_simptomatiki
- Bykov YuV, Bekker RA, Morozov PV. The efficacy of cariprazine in the treatment of schizophrenia, especially with prominent or predominant negative symptoms. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2018;5:27–37. Портал CON-MED.RU: http://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-05-2018/effektivnost_kariprazina_v_lechenii_shizofrenii_osobenno_s_preobladaniem_negativnoy_simptomatiki (In Russ.).
- Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press. 4rd Ed. 2013.
- Frankel JS, Schwartz TL. Brexpiprazole and cariprazine: distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2017;7(1):29–41. DOI: 10.1177/2045125316672136 Epub 2016 Oct 17. PMID:28101322; PMCID: PMC5228714.
- Citrome L. The ABC's of dopamine receptor partial agonists — aripiprazole, brexpiprazole and cariprazine: the 15-min challenge to sort these agents out. *Int. J. Clin. Pract.* 2015;69(11):1211–20. DOI: 10.1111/ijcp.12752 Epub 2015 Oct 18. PMID:26477545
- ГРЛС pharm-portal. https://grls.pharm-portal.ru/grls/70311075-c0fe-42d6-af96-826453027a7f?filters%5Btrade_name%5D%5B0%5D%5Btext%5D=реагила&filters%5Btrade_name%5D%5B0%5D%5Bexact%5D=0&search=реагила&sort%5Breg_date%5D=desc#summary
- Kiss B, Horváth A, Némethy Z, Schmidt E, Laszlovszky I, Bugovics G, Fazekas K, Hornok K, Orosz S, Gyertyán I, Agai-Csongor E, Domány G, Tihanyi K, Adham N, Szombathelyi Z. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-preferring, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010;333(1):328–40. DOI: 10.1124/jpet.109.160432 Epub 2010 Jan 21. PMID:20093397
- Correll CU, Jain R, Meyer JM, Periclou A, Carrothers T, Barabássy Á, Patel M, Earley W. Relationship between the timing of relapse and plasma drug levels following discontinuation of cariprazine treatment in patients with schizophrenia: indirect comparison with other second-generation antipsychotics after treatment discontinuation. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2019;15:2537–2550. DOI: 10.2147/NDT.S210340 PMID:31507322

16. Stahl SM. Dazzled by the dominions of dopamine: clinical roles of D3, D2, and D1 receptors. *CNS Spectr.* 2017;22(4):305–311. DOI: 10.1017/S1092852917000426 PMID:28758887
17. Durgam S, Starace A, Li D, Migliore R, Ruth A, Németh G, Laszlovszky I. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. *Schizophr. Res.* 2014;152(2–3):450–7. DOI: 10.1016/j.schres.2013.11.041 Epub 2014 Jan 10. PMID:24412468
18. Kane JM, Zukin S, Wang Y, Lu K, Ruth A, Nagy K, Laszlovszky I, Durgam S. Efficacy and Safety of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia: Results From an International, Phase III Clinical Trial. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2015;35(4):367–73. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000346
19. Durgam S, Cutler AJ, Lu K, Migliore R, Ruth A, Laszlovszky I, Németh G, Meltzer HY. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry.* 2015;76(12):1574–82. DOI: 10.4088/JCP.15m09997. PMID: 26717533
20. Durgam S, Litman RE, Papadakis K, Li D, Németh G, Laszlovszky I. Cariprazine in the treatment of schizophrenia: a proof-of-concept trial. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2016;31(2):61–8. DOI: 10.1097/YIC.000000000000110 PMID: 26655732
21. Corponi F, Serretti A, Montgomery S, Fabbri C. Cariprazine specificity profile in the treatment of acute schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of randomized-controlled trials. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2017;32(6):309–318. DOI: 10.1097/YIC.000000000000189 PMID: 28727644
22. Zhao MJ, Qin B, Wang JB, Zhang YP, Zhao JT, Mao YG, Zhang XY, Zhang RL. Efficacy and Acceptability of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia: Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2018;38(1):55–59. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000834 PMID: 29257786
23. Citrome L, Durgam S, Lu K, Ferguson P, Laszlovszky I. The effect of cariprazine on hostility associated with schizophrenia: post hoc analyses from 3 randomized controlled trials. *J. Clin. Psychiatry.* 2016;77(1):109–15. DOI: 10.4088/JCP.15m10192 PMID: 26845266
24. Durgam S, Earley W, Li R, Li D, Lu K, Laszlovszky I, Fleischhacker WW, Nasrallah HA. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr. Res.* 2016;176(2–3):264–271. DOI: 10.1016/j.schres.2016.06.030 Epub 2016 Jul 15. Erratum in: *Schizophr Res.* 2018 Feb;192:493. PMID: 27427558
25. Davis MC, Horan WP, Marder SR. Psychopharmacology of the negative symptoms: current status and prospects for progress. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014;24(5):788–799. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.10.010
26. Bitter I. Managing Negative Symptoms of Schizophrenia. Oxford University Press, 2020.
27. Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Nikolakopoulou A, Leucht S. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2018 Oct;268(7):625–639. DOI: 10.1007/s00406-018-0869-3 Epub 2018 Jan 24. PMID:29368205.
28. Мосолов СН, Ялтонская ПА. Алгоритм терапии первичной негативной симптоматики при шизофрении. *Современная терапия психических расстройств.* 2020;(2):2–10. DOI: 10.21265/PSYPH.2020.26.17.001 Mosolov SN, Yaltonskaya PA. Algorithm for the Treatment of Primary Negative Symptoms in Schizophrenia. *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv.* 2020;(2):2–10. DOI: 10.21265/PSYPH.2020.26.17.001 (In Russ.).
29. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmári B, Harsányi J, Barabácssy Á, Debelle M, Durgam S, Bitter I, Marder S, Fleischhacker WW. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10074):1103–1113. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30060-0 Epub 2017 Feb 7. Erratum in: *Lancet.* 2017 Mar 18;389(10074):1102. PMID:28185672
30. Fleischhacker W, Galderisi S, Laszlovszky I, Szatmári B, Barabácssy Á, Acsai K, Szalai E, Harsányi J, Earley W, Patel M, Németh G. The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: Post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors. *Eur. Psychiatry.* 2019;58:1–9. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2019.01.015 Epub 2019 Feb 7. PMID: 30738380
31. Németh B, Molnár A, Akehurst R, Horváth M, Kórczián K, Németh G, Götze Á, Vokó Z. Quality-adjusted life year difference in patients with predominant negative symptoms of schizophrenia treated with cariprazine and risperidone. *J. Comp. Eff. Res.* 2017;6(8):639–648. DOI: 10.2217/cer-2017-0024 Epub 2017 May 17. PMID:28511548
32. Earley W, Durgam S, Lu K, Laszlovszky I, Debelle M, Kane JM. Safety and tolerability of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a pooled analysis of four phase II/III randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2017;32(6):319–328. DOI: 10.1097/YIC.000000000000187 PMID: 28692485; PMCID: PMC5625952
33. Nasrallah HA, Earley W, Cutler AJ, Wang Y, Lu K, Laszlovszky I, Németh G, Durgam S. The safety and tolerability of cariprazine in long-term treatment of schizophrenia: a post hoc pooled analysis. *BMC Psychiatry.* 2017;17(1):305. DOI: 10.1186/s12888-017-1459-z PMID: 28836957; PMCID: PMC5571492
34. Durgam S, Greenberg WM, Li D, Lu K, Laszlovszky I, Németh G, Migliore R, Volk S. Safety and tolerabil-

ity 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 Epub 2016 Nov 2. PMID:27807604; PMCID: PMC5203812

35. Cutler AJ, Durgam S, Wang Y, Migliore R, Lu K, Laszlovszky I, Németh G. Evaluation of the long-term safety and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: results from a 1-year open-label study. *CNS Spectr*. 2018;23(1):39–50. DOI: 10.1017/S1092852917000220 Epub 2017 May 8. PMID: 28478771

Сведения об авторах

Иванов Станислав Викторович, профессор, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, отдел по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; кафедра психиатрии и психосоматики, ИКМ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9532-7150>

E-mail: stanislvi@gmail.com

Смулевич Анатолий Болеславович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2737-3432>

Воронова Евгения Ивановна, кандидат медицинских наук, кафедра психиатрии и психосоматики, ИКМ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6605-4851>

E-mail: voronova_e@mail.ru

Information about the authors

Stanislav V. Ivanov, Professor, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), “Mental Health Research Centre”, Sechenov University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9532-7150>

E-mail: stanislvi@gmail.com

Anatoly B. Smulevich, Academician of RAS, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI “Mental Health Research Centre”, Sechenov University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2737-3432>

Evgeniya I. Voronova, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Sechenov University; “Mental Health Research Centre”; Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6605-4851>

E-mail: voronova_e@mail.ru

Автор для корреспонденции

Воронова Евгения Ивановна/Evgeniya I. Voronova

E-mail: voronova_e@mail.ru

Дата поступления 10.10.2020
Received 10.10.2020

Дата рецензии 01.11.2020
Revised 01.11.2020

Дата принятия 10.11.2020
Accepted for publication 10.11.2020