

DOI: 10.31082/1728-452X-2020-217-218-7-8-53-61

УДК 616.89

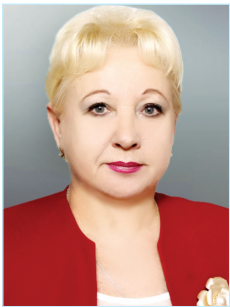
СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ НЕГАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ В КЛИНИКЕ ШИЗОФРЕНИИ

Наталья И. РАСПОПОВА¹, <https://orcid.org/0000-0001-8456-1822>,
Саида З. ЕШИМБЕТОВА², <https://orcid.org/0000-0002-3477-2565>,
Куаныш С. АЛТЫНБЕКОВ³, <https://orcid.org/0000-0003-3755-0914>

¹АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», г. Алматы, Республика Казахстан,

²НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», г. Алматы, Республика Казахстан,

³РГП на ПХВ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» МЗ РК, г. Алматы, Республика Казахстан



Распопова Н.И.

Негативные симптомы при шизофрении оказывают значительное влияние на социальное и трудовое функционирование пациентов, могут препятствовать реабилитации, трудовой адаптации и социальной реинтеграции пациентов.

Основная часть. В статье освещены современные теоретические концепции негативных расстройств в клинике шизофрении и возможные подходы к терапии на примере нового атипичного антипсихотика карипразина (Реагила®).

Обсуждение. Улучшенный рецепторный профиль: высокая аффинность к D3-рецепторам и парциальный агонизм к обоим подтипам дофаминовых рецепторов может выступать в качестве базового механизма улучшения негативных симптомов.

Выводы. Карипразин - препарат выбора в терапии взрослых больных как в дебюте заболевания с преобладанием негативных расстройств, так и с хроническим течением шизофрении с продуктивными и негативными расстройствами, в том числе у пациентов с высоким риском метаболических и сердечно-сосудистых нарушений.

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

Для цитирования: Распопова Н.И., Ешимбетова С.З., Алтынбеков К.С. Современные возможности психофармакотерапии негативных расстройств в клинике шизофрении // Медицина (Алматы). – 2020. - №7-8 (217-218). - С. 53-61. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-217-218-7-8-53-61

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

ҚАЗІРГІ ЗАМАНҒЫ ШИЗОФРЕНИЯДАҒЫ ТЕРІС БЕЛГІЛЕРІН ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ЕМДЕУ ТӘСІЛДЕРІ

Наталья И. РАСПОПОВА¹, <https://orcid.org/0000-0001-8456-1822>,
Саида З. ЕШИМБЕТОВА², <https://orcid.org/0000-0002-3477-2565>,
Куаныш С. АЛТЫНБЕКОВ³, <https://orcid.org/0000-0003-3755-0914>

¹«Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы,

²«Қазақ-Ресей медицина университеті», Үкіметтік емес білім беру мекемесі Алматы, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,

³ҚР ДСМ «Республикалық ғылыми-практикалық психикалық денсаулық орталығы» ШЖҚ РМК, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Шизофрениядағы теріс белгілер науқастардың әлеуметтік және еңбек қызметіне айтарлықтай әсер етеді және оңалтуға, науқастардың жұмысқа бейімделуіне және әлеуметтік реинтеграциясына кедергі келтіруі мүмкін.

Негізгі бөлім. Жаңа атипиялық антипсихотикалық карипразин (Реагила®) мысалында шизофрениямен ауыратын науқастардың теріс белгілер емдеуде нейролептикті тиімді қолданудың клиникалық жағдайларының сипаттамалары келтірілген.

Талқылауы. Жақсартылған рецепторлардың профилі: D3 рецепторларына жоғары аффинизм және допаминдік рецепторлардың екі түріне қатысты ішінара агонизм, теріс белгілер мен когнитивті бұзылуларды жақсартудың негізгі механизмі бола алады.

Қорытынды. Карипразин ересек пациенттерді аурудың басталуында теріс белгілер басым болған кезде де, оң және теріс белгілер бар шизофренияның созылмалы ағымында, соның ішінде метаболикалық және жүрек-қантамыр жүйесінің бұзылу қаупі жоғары емделушілерде таңдаулы препарат.

Негізгі сөздер: шизофрения, теріс белгілер, антипсихотиктер, карипразин.

SUMMARY

MODERN CLINICAL PHARMACOLOGY APPROACHES TO NEGATIVE SYMPTOM TREATMENT IN SCHIZOPHRENIA

Контакты: Распопова Наталья Ивановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии Казахского медицинского университета непрерывного образования, г. Алматы, e-mail: raspopova.dis@gmail.com,

Contacts: Natalya I Raspopova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Narcology, Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty, e-mail: raspopova.dis@gmail.com

Поступила: 24.11. 2020

Natalya I Raspopova¹, <https://orcid.org/0000-0001-8456-1822>,
Caida Z Yeshimbetova², <https://orcid.org/0000-0002-3477-2565>,
Kuanysh S Altynbekov³, <https://orcid.org/0000-0003-3755-0914>

¹Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty, Republic of Kazakhstan,

²Kazakhstan-Russian Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan,

³Republican Scientific and Practical Center of Mental Health, Almaty, Republic of Kazakhstan

Negative symptoms contribute to poor functional outcomes and quality of life for individuals with schizophrenia.

Efficacy of negative symptom treatment in patients with schizophrenia are discussed by the example of a new atypical antipsychotic cariprazine (Reagila®).

Discussion. Improved Receptor Profile: high affinity for D3 receptors and partial agonism for both dopamine receptor subtypes, may act as a basic mechanism for improving negative symptoms and cognitive impairment.

Conclusions. Cariprazine is the drug of choice in the treatment of adult patients both at the onset of the disease with a predominance of negative disorders, and in the chronic course of schizophrenia with positive and negative symptoms, especially in patients with a high risk of metabolic and cardiovascular disorders.

Keywords: schizophrenia, negative disorders, antipsychotics, cariprazine.

For reference: Raspopova NI, Yeshimbetova CZ, Altynbekov KS. Modern clinical pharmacology approaches to negative symptom treatment in schizophrenia. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2020;7-8(217-218): 53-61. (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2020-217-218-7-8-53-61

Шизофрения - одно из наиболее распространённых психических расстройств, характеризующееся сочетанием продуктивной и негативной симптоматики, поведенческих и когнитивных нарушений, приводящее к неблагоприятным социальным и экономическим последствиям. По последним статистическим данным первичная заболеваемость шизофренией в Республике Казахстан (РК) составляет 3,4 на 100 тыс. населения. Доля больных шизофренией в общей численности лиц с психическими расстройствами – 19%, а среди инвалидов по психическому заболеванию больные шизофренией и расстройствами шизофренического спектра составляют 33,3% [1]. Шизофрения представляет актуальную проблему не только психиатрии, но общественного здравоохранения РК, с учетом многообразия ее взаимно пересекающихся и взаимосвязанных клинических, гуманитарных и социально-экономических последствий, и является одним из самых затратных для общества заболеваний, доставляющих неизмеримые страдания не только больным, но и их близким [2].

Исследования показывают, что неблагоприятные исходы шизофрении в первую очередь определяются так называемой негативной симптоматикой – выраженным снижением свойственных данной личности интересов и активности, эмоциональным обеднением, нарастающей замкнутостью (аутизм), разнообразными нарушениями мышления и поведения [3]. В работах, проводивших прицельное изучение дефекта у больных шизофренией, показана его квалификационная, психопатологическая и прогностическая неоднородность [4].

Негативные расстройства в патофизиологии шизофрении

Последние исследования в области шизофрении свидетельствуют о том, что *первичная негативная* симптоматика наблюдается после первого психотического эпизода почти у половины больных, и она склонна к прогрессированию, особенно при развитии повторных приступов. В литера-

туре имеются данные о том, что *вторичная негативная симптоматика* не является составной частью шизофренического процесса, а представляет собой последствия лечения или вторичных эффектов заболевания. Последние могут быть в виде социальной изоляции или психической анестезии, анергии при депрессии. Побочные же эффекты нейролептиков проявляются в виде двигательной заторможенности, гипомимии и др., которые могут быть обратимы [5-8].

Ю.В. Быков, Р.А. Геккер, П.В. Морозов [9] считают, что ведущей на сегодняшний день гипотезой относительно патофизиологии шизофрении является гипотеза генетически обусловленной дисфункции NMDA-рецепторов парвальбуминсодержащих ГАМКергических интернейронов коры (прежде всего ее префронтальных областей), получающих входящую глутаматергическую нейротрансмиссию от пирамидных нейронов вышележащих слоев коры. Эта дисфункция NMDA-рецепторов ГАМК-интернейронов приводит к нарушению нормальных процессов синаптогенеза и синаптической пластичности (укрепления «нужных» синаптических связей) и синаптического прунинга (удаления, элиминации «ненужных» синаптических связей), что, видимо, и является причиной «кумулятивной токсичности» перенесенных шизофренических психозов, нарастания с течением времени проявлений шизофренического дефекта (негативной симптоматики) и когнитивным нарушениям [10].

Таким образом, современные исследования подтверждают результаты старых работ немецких авторов, которые в качестве базисного расстройства при шизофрении описывали «утрату иерархии навыков», «неуправляемое мышление» и готовность к формированию идей отношения, связанные с нарушением процессов переработки (избирательной фильтрации) информации [11]. Но современные классификационные критерии шизофрении в большей степени построены на приоритете продуктивных расстройств в ущерб диагностической значимости негатив-

ных симптомов, которые клинически являются не менее, а может быть и более важными, они предшествуют первому психотическому эпизоду и в большей степени определяют социальный прогноз заболевания [12, 13, 14].

В настоящее время к первичным негативным симптомам относят *притупленный аффект, алогию, ангедонию, асоциальность и абулию*. Преимущество подобной классификации заключается в частичном устранении перекреста негативных симптомов и других выраженных проявлений шизофрении, таких как когнитивные нарушения, дезорганизация и депрессия [15].

Последние исследования убедительно доказывают, что для эффективного устранения всей симптоматики шизофрении (не только продуктивной, но и негативной, когнитивной и аффективной) необходим такой препарат, который был бы способен в одних областях мозга (в мезолимбической системе, где дофамина изначально слишком много) дофаминергическую активность снижать, а в других (в мезокортикальной системе, где дофамина изначально слишком мало), наоборот, повышать. Поэтому в настоящее время самыми эффективными средствами устранения негативной и когнитивной симптоматики шизофрении считаются *парциальные дофаминергические агонисты* [10].

Подходы к фармакотерапии на основе патофизиологии

Достижение таких целей фармакотерапии, как эффективность, минимизация побочных эффектов, улучшение качества жизни и функционирования пациента в долгосрочной перспективе возможны при наличии препаратов с тонким, прицельным механизмом действия, на основе глубоких знаний патофизиологии. Создание новых технологий с улучшенными рецепторными профилями весьма важно и предоставляет возможность достижения заданных целей. В исследованиях установлено, что именно D3-, а не D2-рецепторы играют особенно важную роль в регуляции настроения, чувства удовольствия, а также когнитивных функций. Дисфункция этих рецепторов сопряжена с депрессией, ангедонией и развитием когнитивных нарушений [16].

Именно в свете этого J. Frankel, T. Schwartz [17] считают, что карипразин - важное расширение терапевтического арсенала психиатров. Карипразин специально разрабатывался, исходя из предположения о том, что соединение, проявляющее более высокую аффинность связывания с D3-, чем с D2-дофаминовыми рецепторами, и являющееся парциальным агонистом, может оказаться особенно полезным в лечении негативной, когнитивной и депрессивной симптоматики шизофрении, а также в уменьшении влечения к психоактивным веществам.

По своему химическому строению карипразин является производным пиперазина. Он первоначально был синтезирован в лабораториях компании «Gedeon Richter Ltd.» и затем разрабатывался и испытывался в кооперации с компаниями «Forest Laboratories Inc.» и «Mitsubishi Tanabe Pharma Corp.» [18].

Карипразин был одобрен FDA в 2015 г. и затем European Medicines Agency (EMA) в 2017 г. для лечения шизофрении в дозировке 1,5–6 мг/сут [16]. В апреле 2019 года карипра-

зин зарегистрирован в Республике Казахстан для лечения шизофрении.

Карипразин также является сильным антагонистом 5-HT_{2B}, умеренным антагонистом 5-HT_{2A} и слабым антагонистом 5-HT_{2C}-серотониновых рецепторов. Эти рецепторные свойства потенциально могут придавать ему способность положительно влиять на циркадные ритмы сна и бодрствования, а также привносить вклад в его общую антидепрессивную и анксиолитическую, прокогнитивную, просоциальную активность [19, 20].

Рекомендованные как FDA, так и EMA *дозировки карипразина для больных шизофренией* составляют от 1,5 до 6 мг/сут. Прием карипразина следует начинать с 1,5 мг в течение 1 дня, а затем титровать дозу с шагом 1,5 или 3 мг до достижения целевой дозы [21, 22].

Эффективность и безопасность препарата карипразин в терапии как позитивных, так и негативных расстройств в клинике шизофрении были доказаны в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях, в том числе слепых, плацебо-контролируемых и с активным контролем [23-31]. Карипразин - единственный атипичный антипсихотик, для которого методологически корректно, в сравнительном аспекте доказана эффективность в отношении устранения первичных негативных симптомов, и улучшение когнитивных функций.

Примеры клинических случаев

В качестве примеров эффективности применения карипразина (Реагила) в терапии больных шизофренией приводятся следующие практически клинические наблюдения.

Наблюдение 1.

Мужчина, 27 лет. Обратился в добровольном порядке с жалобами на часто подавленное настроение, апатию, отсутствие интереса к жизни, в последнее время стал замечать, что «трудно сосредоточиться», в голове «неуправляемый поток мыслей», снизилась работоспособность, нарушился сон.

Анамнез жизни (со слов пациента). Родился единственным ребенком в семье служащих. Мать по характеру спокойная, малообщительная, работала бухгалтером. Отец часто злоупотреблял алкоголем, что послужило причиной развода родителей, когда ему было 12 лет. В детские годы развивался соответственно возрасту, тяжело ничем не болел. В школе начал обучаться своевременно с 7 лет. Успеваемость была хорошей, отдавал предпочтение точным наукам (математике, физике), «учиться было легко». Был довольно общительным, имел друзей. Некоторое время занимался спортом, борьбой, но затем интерес к спортивным занятиям «пропал». После окончания школы поступил в университет на отделение информатики, который успешно закончил и работает по данной специальности, занимается программным обеспечением в фирме. В течение 2 лет сожительствовал с женщиной, которую любил, уверен, что и она его тоже любила, но затем «чувства прошли», «все надоело» и они расстались. Последний год ведет замкнутый образ жизни, практически ни с кем не общается. Проживает с матерью, взаимоотношения с которой считает хорошими, доброжелательными.

Анамнез заболевания (со слов пациента). Наследственность отягощена психическими расстройствами со

стороны матери. Знает, что дядя (брат матери) дважды лежал в психиатрической больнице, но с каким диагнозом, сказать не может. В течение последнего года стал замечать, что «стало трудно думать», «мысли то разбегаются, то идут потоком, то голова становится пустой». Из-за этого снизилась работоспособность, настроение часто бывает подавленным, «ничего не радует», «нет интереса в жизни», стал нарушаться сон. Пытаясь «разобраться в себе», в последнее время стал интересоваться парапсихологией, астрологией, с помощью интернета, самостоятельно освоил систему йоги. Используя технику «погружения в нирвану научился управлять мыслями». Ранее к психиатрам не обращался, какого-либо лечения психотропными препаратами не принимал.

Сомато-неврологическое состояние: без особенностей.

Психическое состояние: внешне выглядит опрятно одетым, охотно вступает в контакт с врачом. Всесторонне правильно ориентирован. Считает, что в последнее время с ним «творится что-то неладное»: «В голове много мыслей неприятного содержания, иногда кажется, что это не мои мысли, и пытаюсь от них избавиться». «Окружающие часто не понимают меня, и я не всегда могу понять, что от меня хотят, а временами не могу понять и сам себя». «Я не всегда теперь правильно и понятно могу сформулировать свои мысли, чтобы донести их до коллег на работе, мне кажется, что окружающие это замечают, поэтому стараюсь меньше общаться». «Замечаю, что коллеги тоже стали сторониться меня». «По их поведению понимаю, что их отношение ко мне недоброжелательное». «Мне хотелось бы жить как все, иметь свою семью, детей, но пропал интерес к противоположному полу». «Не могу понять себя: с одной стороны, мне вроде бы этого хочется, а с другой стороны, я этого не хочу», «нет никаких желаний, работа стала неинтересной, но и оставить её не могу, так как других способов что-то заработать у меня нет». Рассказывая о своих переживаниях, пациент на протяжении всей беседы оставался эмоционально тускл, монотонен. Мышление представлялось несколько аморфным с амбивалентностью суждений, со склонностью к формированию идей отношения. Нарушений интеллекта и памяти не выявлялось.

Таким образом, на первичном осмотре у данного пациента выявлялись признаки первичных негативных расстройств в форме уплощенного аффекта, ангедонии, асоциальности и абулии, когнитивные нарушения и отрывочные бредовые идеи отношения. В целом психическое состояние можно было квалифицировать как «Шизотипическое расстройство (латентная, предпсихотическая шизофрения) F21. *Рекомендовано: Реагилла® 1,5 мг ежедневно в вечернее время в течение месяца с последующим визитом к врачу.*

Повторный визит через 1 месяц. В беседе с врачом сообщил, что в течение первых двух недель приема данного препарата каких-либо существенных изменений в своем состоянии не замечал, даже появились мысли о том, что «лечение бесполезно, ничто не поможет». Затем постепенно улучшился сон, «в голове как-то просветлело», «ненужных мыслей стало меньше, стало легче сосредоточиться, улучшилась работоспособность». Но по-прежнему

не может «найти общего языка с окружающими», считает, что коллеги «недолюбливают его», поэтому продолжает сторониться контактов с ними. Продолжает занятия практиками йоги, уверен, что это помогает лечению. *Рекомендовано увеличить дозу Реагилла® до 3 мг в сутки.*

Третий визит через 2 месяца от начала лечения. В кабинет к врачу зашел с улыбкой, настроен доброжелательно, благодарит за лечение. Сообщил, что улучшилось настроение, так как «в голове остались только мои мысли, стало легче думать», улучшилась интеллектуальная продуктивность. «Даже мама заметила, что я изменился». Коллеги по работе не проявляют недоброжелательности, скорее я им просто безразличен, все заняты своим делом, но и я не стремлюсь к более близким контактам, отношения чисто профессиональные». На вопрос о его интересе к противоположному полу, кратко ответил: «Пока никто не нравится». В процессе беседы на вопросы отвечал в плане заданного, мышление представлялось более целенаправленным, в обычном темпе, признаков психотических расстройств не обнаруживал.

Пациент продолжает принимать Реагилу® в дозе 3 мг в сутки в течение 6 месяцев. Психическое состояние остается стабильно удовлетворительным.

Анализ случая. У пациента с отягощенной наследственностью в возрасте 26-27 лет стали проявляться признаки первичных негативных и когнитивных расстройств в рамках начального этапа развития эндогенного процесса в форме шизофрении. Хорошо развитый интеллект и первичная сохранность критических способностей побудили пациента самостоятельно обратиться за психиатрической помощью в связи с осознанием изменений в своем психическом состоянии. Своевременное назначение нейролептика Реагилы в дозе 1,5 мг в сутки с последующим увеличением дозы до 3 мг в сутки позволило не только существенно улучшить состояние больного, но, возможно, и приостановить дальнейшее развитие эндогенного процесса.

Наблюдение 2.

Женщина, 22 года. Обратилась с жалобами на нарушение сна, отсутствие настроения, безразличие ко всему, нежелание и боязнь общаться с людьми, с родными, так как от этого «плохо становится», отсутствие интереса к жизни, к прежним интересам.

Анамнез жизни (со слов матери): наследственность отягощена психическим заболеванием дяди по линии отца, который страдал шизофренией: «был постоянным обитателем психиатрической больницы», закончил жизнь самоубийством. Беременность и роды протекали без особенностей, однако матери запомнился период (с 3-месячного возраста до года), когда девочка «днем и ночью», не переставая, плакала, кормление и смена пеленок ее не успокаивали, не было сна. В остальном период детства характеризуется как спокойный. По характеру была спокойным «незаметным» ребенком, училась на «отлично».

Психическое состояние дочери изменилось за 3-4 года до обращения к врачам (с 18-19 лет): стала пассивной, перестала следить за своим внешним видом, потеряла стремление что-либо делать, с трудом давалась учеба в турецком

университете, подолгу, порой всю ночь сидела за уроками, снизилась успеваемость, «стала какая-то тусклая». В течение последующих 3-4 лет стала менее общительной, замкнутой. С марта месяца 2019 года перестала выходить на работу (уволилась), на улицу, избегает коллег по работе, также «потеряла» друзей, избегает общение с членами семьи, закрывается в своей комнате.

Анамнез заболевания (со слов пациентки): в преморбиде характеризует себя малословной, спокойной, в меру общительной, якобы все идеализировала: «любила делать все точно и по правилам», если что-то не получалось, подолгу переживала, могла часами думать об этом.

Состояние заметно изменилось, начиная с марта 2019 года, когда начало казаться, что все вокруг «плохо смотрят» на нее, от пристального взгляда окружающих, якобы появляется боль в груди, в связи с чем «невозможным становится общение с людьми», «не могу с ними разговаривать», уединялась на работе, избегала общение, перестала обедать с коллегами, в последующем вовсе перестала выходить на работу. Вышеуказанные ощущения стали отмечаться и дома: родителей просила «не смотреть на нее, в ее глаза». В этот же период к болевым ощущениям в груди присоединилось ощущение зуда в области заднего прохода. Заметила, что зуд усиливался при соприкосновении к любым предметам «перестала держать ручку, соприкасаться к клавиатуре». С жалобами обращалась к проктологу, аллергологу, неврологу, однако проведенное лечение не принесло пользы, «не было улучшения». Лечилась 2 месяца у частного психиатра (рисперидон 4 мг, трифтазин 5 мг), на фоне которых якобы на короткое время «притупилось» ощущение зуда в заднем проходе, «смягчились на некоторое время взгляды окружающих», но полностью избавиться от них не удалось.

Сомато-неврологическое состояние: без особенностей.

Психическое состояние: все виды ориентировки правильные. Внешне выглядит опрятной в одежде, однако волосы не расчесаны, убраны небрежно, лицо сальное, бледное. Охотно вступает в беседу, подолгу говорит на одну и ту же тему: о «плохих взглядах окружающих», при этом на врача не смотрит, взгляд устремлен в сторону или вниз. Речь монотонная, маломодулированная. Заявила, что не хочет и не может общаться с людьми, а когда бывает вынуждена общаться, то старается не смотреть им в глаза, «от их взгляда появляется боль в груди, становится плохо», присоединяется зуд в заднем проходе, который при соприкосновении к любому предмету усиливается. Считает, что в последнее время не может общаться и с членами семьи, которые при разговоре стараются смотреть ей в глаза, вызывая боль в груди, зуд в заднем проходе, от которых «становится ужасно». Критики к высказываниям и заболеванию нет. Настроена на лечение скептически: «я лечилась уже у психиатра», «никто меня не понимает». Не скрывает, что в голове очень много мыслей неприятного содержания. Заявила, что никто ее не понимает, даже члены семьи. Нарушений интеллекта и памяти не выявлялось.

Таким образом, на первичном осмотре у пациентки выявлялись как продуктивная симптоматика (бредовые идеи отношения, воздействия, сенестопатический компонент

синдрома Кандинского-Клерамбо), так и признаки первичных негативных расстройств в виде аутизации, уплощенного аффекта, асоциальности, когнитивные нарушения. В целом психическое состояние можно было квалифицировать как «Параноидная шизофрения F20. *Рекомендовано: Реагилу® 1,5 мг ежедневно в первой половине дня в течение 2-х недель с последующим повышением дозы на 3,0 мг в течение 2 недель с последующим визитом к врачу.*

Повторный визит через 1 месяц. Со слов пациентки отмечаются значительные положительные сдвиги, якобы ощущение зуда в заднем проходе полностью исчезло, «спокойно трогает нужные ей предметы». Заявляет, что теперь может свободно передвигаться «везде» и при разговоре с людьми «старается говорить быстро», не смотреть им в глаза. Заявила, что раньше «плохие» взгляды окружающих вызывали неприятные ощущения боли, зуда во внутренних органах и наносили ей вред, «не могла нормально ходить, работать, думать». Критика к пережитому недостаточная. Со слов родственников, гораздо реже стала замыкаться в себе, закрываться в своей комнате, стала общаться с родителями без отведения глаз от собеседника. *Рекомендовано продолжать прием Реагилу® 3,0 мг в сутки.*

Третий визит через 2 месяца от начала лечения. Внешне выглядит ухоженной (прическа, легкий макияж), опрятно одета. Поддерживает зрительный контакт с врачом, ответы на вопросы в плане заданных вопросов. Считает, что теперь может продолжать работать в коллективе, по специальности, так как ощущение, что «все люди плохо смотрят на нее», исчезло, не исключает, что возможно ей тогда показалось. Тут же заявляет «они перестали обращать на нее внимание и смотреть ей в глаза». Заявила, что «уже не обращает внимание на них, научилась», поэтому нет более в груди от взглядов окружающих, нет зуда в заднем проходе. Нормализовались взаимоотношения в семье, стала более активной и общительной, уделяет внимание членам семьи и своей внешности. Критика к пережитому частичная.

Пациентка продолжает принимать Реагилу® в дозе 3,0 мг в сутки в течение последних 6 мес. Психическое состояние остается стабильно удовлетворительным, находится в поисках новой работы, жалоб нет.

Анализ случая. У пациентки с отягощенной наследственностью и шизоидным преморбидом в возрасте до 1 года отмечались ранние предикторы, свойственные шизофрении, представленные аффективно-двигательными нарушениями. К окончанию старшего подросткового возраста проявляется инициальный этап заболевания, характеризующийся превалированием негативной симптоматики в виде апатии, аффективного снижения, нарастании аутизации, снижения продуктивности по типу «снижения энергетического потенциала». Манифестация эндогенного процесса (к 21 году) развилась подостро и протекала в форме параноиды. К возникшей тревоге, страху, на фоне явления агриппнии быстро присоединились бредовые идеи отношения, физического воздействия, элементы психического автоматизма (сенсорный компонент) на фоне нарастающей негативной симптоматики в виде алогии, аффективной уплощенности, асоциальности. Относительная

сохранность интеллекта и частичная сохранность критики у пациентки способствовали неоднократным обращениям к врачам в поисках помощи. Назначение нейролептика Реагила® в дозе 1,5-3,0 мг в сутки в течение 2-х месяцев с последующим длительным приемом в виде поддерживающей терапии позволило купировать как манифестный приступ психоза, так и рецидив заболевания.

Наблюдение 3.

Женщина Л., 65 лет.

Анамнез (катамнез) заболевания (из медицинской документации): наследственность не отягощена, в преморбиде сенситивный шизоид (тихая, спокойная, мало-словная), в 12-13 лет отмечался период, когда появилась привычка выдергивать волосы, через год выявлен ревматизм (получала лечение). С этого периода заметно изменилась по характеру: стала деятельной, активной, «пела и танцевала во всех школьных мероприятиях», была активисткой, участвовала в комсомольских движениях, была пионервожатой. В 16 лет тяжело пережила смерть отца, якобы «отца убили», существует версия о суициде, после которой также проявила повышенную активность, самостоятельно вела поиски убийцы. В возрасте 17 лет отмечался эпизод, когда ей казалось, что заболела диабетом, настояла на стационарном обследовании, диагноз не подтвердился, продолжала работать пионервожатой. В 20 лет, после первых родов длительное время оставалась ослабленной, плохо спала, иногда «видела во сне женщину», ничего по дому не делала, периодами молниеносно принималась готовить пищу, «было на душе плохо», считала, что ее «сглазили», плакала, в течение года «не приходила в сознание», обошлось без лечения. Продолжала работать в школе делопроизводителем. Закончила зооветеринарный институт, родила 3 детей. В 37 лет вдруг обнаружила у себя способность лечить людей, об этом узнала от голоса, издающегося изнутри головы, который приказывал: «Лечи людей, получая энергию из космоса». С целью получить энергию, выходила на балкон, подолгу стояла, ощущала, «как в ее тело проникает энергия из космоса, приводя в состояние напряжения», «давило на тело», поднималась температура тела до 40 градусов. Изменилась в поведении: «каталась» по земле, по траве, чтобы «сбросить лишнюю энергию», пыталась лечить людей руками. Уверовала в свои способности после излечения соседа от радикулита (мяла его спину руками, топтала ногами, видела, как из нее «выходят лучи энергии и попадают в тело соседа»). Не спала ночами «от избытка энергии», сама обратилась к невропатологу с целью предложить отдать лишнюю энергию. Первая госпитализация в психиатрическую больницу в 2000 году (в 41 год), с 2001 года является инвалидом 2 группы по психическому заболеванию. С этого времени ежегодно госпитализируется в связи с обострением состояния, которое проявляется одинаковой симптоматикой: не спит ночами, становится беспокойной, не может сидеть на одном месте, уходит из дома, может месяцами жить у малознакомых людей, далеких родственников, стремится к общению с разными незнакомыми людьми, заявляет, что может мысленно общаться с духами умерших, считает себя необычным человеком.

Психический статус: внешне запущена, неусидчива, склонна к перемене места без разрешения врача, продуктивному контакту труднодоступна в силу двигательного беспокойства. Формальна в ответах лаконична. Недовольна посещением врача, спорит и конфликтует с сыном, заявляя, что он «наговаривает», что «все хорошо», «просто перестала помогать невестке по дому, поэтому сюда привез». Не исключает наличие на нее порчи: «сноха наводит порчу и настраивает сына против нее», утверждает, что за ней следят посторонние люди, т.к. «чувствует негативную энергию», исходящую от таких людей. Периодически без наводящих вопросов врача говорит без умолку, речь состоит из длительных монологов. Аффект уплощен, гипомимична. Склонна по бредовому интерпретировать события прошлых лет: с детских лет якобы видит во сне духов, ангелов, которые предсказывают ей судьбу, что она «должна помогать людям, лечить людей, «слышу их голос, вижу даже наяву в виде старика в белом или нечеткого пятна». Память и интеллект снижены. Критики к заболеванию нет.

Соматический статус: повышенного питания, тоны сердца приглушены, А/Д: 130/90 мм рт. ст., в позе Ромберга неустойчива, пальце-носовую пробу выполняет с интенцией. Консультирована и наблюдалась терапевтом в период пребывания в психиатрической больнице.

Диагноз: АГ 2. ФК 2. Ожирение 2 степени. Церебральный атеросклероз.

Исходная терапия. Весь арсенал типичных и атипичных нейролептиков в средних терапевтических и макс. дозах. Ремиссия терапевтическая.

Таким образом, на первичном осмотре у пациентки выявлялись как продуктивная симптоматика (бредовые идеи отношения, отравления, воздействия, сенестопатический компонент синдрома Кандинского-Клерамбо), так и признаки первичных негативных расстройств в виде аутизации, уплощенного аффекта, асоциальности, когнитивные нарушения.

В целом психическое состояние можно квалифицировать как «F 20.02 Шизофрения параноидная, эпизодический тип со стабильным дефектом».

Рекомендовано: Реагил® 1,5 мг ежедневно в первой половине дня в течение 2-х недель с последующим повышением дозы на 3,0 мг в течение 2 недель с последующим повторным визитом к врачу.

Повторный визит через 1 месяц после начала терапии Реагил® 3.0 мг.

Психический статус: внешне особых изменений нет, однако стала более усидчивой, относительно спокойной. Продуктивному контакту доступна, ответы в плане заданных вопросов, лаконичные. Спонтанно бредовые идеи не высказывает. При целенаправленных вопросах старается придать психологически понятные мотивы своему неправильному поведению. Например, уходы из дома к дальним родственникам, желанием сохранить родственные отношения. Соглашается с врачом, с сыном. Не отрицает свои способности «распознавать плохую энергию людей», «лечить людей». Аффективный фон уплощен. Память и интеллект снижены. Критики к заболеванию нет.

Третий визит через 2 месяца от начала лечения. Пациентка принимает Реагилу® 3,0 мг.

В психическом состоянии отмечается положительная динамика: гораздо реже стали отмечаться беспричинная придирчивость, конфликтность, нарушение двигательной активности («беспокойство ног»). Нет спонтанных уходов из дома. Со слов сопровождающего сына, некоторые нарушения восприятия все еще присутствуют: периодически может говорить монологами, но гораздо реже, чем раньше. Также заметно улучшилось повседневное функционирование пациентки: стала принимать участие в жизни семьи, взяла на себя ответственность за некоторые домашние обязанности, помогает ухаживать за внуками в период карантина, старается помогать невесте по хозяйству.

В дальнейшем пациентка продолжает принимать Реагилу® в дозе 3,0 мг в сутки (продолжительность составляет 4 месяца). Психическое состояние остается относительно удовлетворительной, ремиссия терапевтическая.

Анализ случая: у пациентки с сенситивно-шизоидным преморбидом в средне-подростковом возрасте отмечалась спонтанно возникшая неврозоподобная симптоматика с навязчивостями с последующим усложнением симптоматики в депрессивно-ипохондрическую с изменением личностных особенностей в виде гиперактивности, аффективной неустойчивости.

Манифестация эндогенного процесса (к 20 годам), развилась после первых родов остро и протекала в форме депрессивно-параноидного синдрома, по типу транзиторной, обошлось без лечения. К 37 годам отмечался очередной острый галлюцинаторный приступ заболевания с доминированием в клинической картине псевдогаллюцинаций (галлюцинаторный вариант синдрома Кандинского-Клерамбо) комментирующего и императивного характера с последующим присоединением отдельных компонентов психического автоматизма (ассоциативный, сенсорный). После перенесенного приступа психоза сформировался дефект эмоционально-волевой сферы. Последующие рецидивы укладывались в рамки «Галлюцинаторно-парарфренных» по типу «клише». Несмотря на многочисленный арсенал примененных атипичных нейролептиков (традиционных, атипичных), психический статус пациентки в течение длительного времени оставался психотичным и резистентным к проводимой терапии, а соматическое состояние неблагоприятным, обусловленным сосудистым дефицитом и нарушенным метаболизмом.

Достаточная опекаемость пациентки родственниками, их желание помочь члену семьи вернуться в социальную семейную среду способствовали обращению к врачу и началу терапии антипсихотическим лекарственным препаратом Карипразин (Реагилу®). Назначение нейролептика Реагилу® в дозе 1,5-3,0 мг в сутки в течение 2-х месяцев с последующим длительным приемом в виде поддерживающей терапии позволило уменьшить рецидивы заболевания, обеспечивая качественную вторичную профилактику эндогенного процесса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Негативные и когнитивные расстройства в патогенезе шизофрении играют ведущую роль в дисфункции, нарушении социальной адаптации и социального функционирования пациента. Актуальным в современной психофармакологии остается поиск новых молекул, прицельно воздействующих на нейрхимические механизмы возникновения патологического процесса. Опубликованные данные клинических исследований, обновленные международные клинические руководства указывают, что новый атипичный антипсихотик карипразин, в силу особенностей своего рецепторного профиля, эффективен не только в устранении негативной, когнитивной и депрессивной симптоматики шизофрении, но и в отношении положительного влияния на социальное функционирование пациентов.

Собственный клинический опыт применения препарата показал эффективность у пациента с дебютом заболевания с преобладанием негативной симптоматики, который связан со злокачественным течением и неблагоприятным исходом. Карипразин - препарат выбора для терапии взрослых больных с хроническим течением шизофрении с продуктивными и негативными расстройствами, особенно для пациентов с высоким риском метаболических и сердечно-сосудистых нарушений.

ВЫВОДЫ

1. Карипразин при применении в реальной клинической практике показал эффективность в отношении широкого спектра симптомов, как позитивных, так и негативных расстройств, что сказалось на улучшении качества жизни и функционирования пациентов.

2. Результаты наблюдения серии случаев в будущем, с применением психометрических шкал для объективной оценки динамики симптомов, позволят подтвердить данные выводы и более глубоко «познакомиться» со всеми эффектами нового многообещающего антипсихотика широкого спектра, с доказанной эффективностью в отношении первичной негативной симптоматики, когнитивных нарушений.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Статья опубликована при поддержке Представительства ОАО «Гедеон Рихтер» в РК.

Вклад авторов

Расопова Наталья Ивановна – написание первой версии статьи и ее критический пересмотр.

Ешимбетова Саида Закировна внесла существенный вклад в получение данных клинических случаев, их анализ и интерпретацию.

Алтынбеков Куаныш Сагатович – одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Статистический сборник Республиканский научно-практический центр психического здоровья «Психиатрическая помощь населению РК»; 2017-2018. http://mentalcenter.kz/images/Statsbornik/Stat_sbornik_2017_2018_psych.docx
2. Алтынбеков К.С., Незнанов Н.Г. Современные подходы к оптимизации психиатрической помощи больным шизофренией в Республике Казахстан. - Алматы: Издательство ТОО «Артикул», 2017. - 184 с.
3. Szkulicka-Dębek M., Walczak J., Augustyńska J. Epidemiology and Treatment Guidelines of Negative Symptoms in Schizophrenia in Central and Eastern Europe: A Literature Review // *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. – 2015. - Vol. 23 (11). - P. 158–165. DOI: 10.2174/1745017901511010158
4. Беккер Р.А., Быков Ю.В., Морозов П.В. Выдающиеся психиатры XX века. - М.: ИД «Городец», 2019. – 256 с.
5. Беккер Р.А., Быков Ю.В., Морозов П.В. Карипразин как социализирующий препарат при шизофрении (Обзор литературы) // *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. – 2020. - № 02. - С.16-24
6. Frye R.E. Social Skills Deficits in Autism Spectrum Disorder: Potential Biological Origins and Progress in Developing Therapeutic Agents // *CNS Drugs*. – 2018. – Vol. 32 (8). – P. 713-734. DOI: 10.1007/s40263-018-0556-y
7. Harvey P.D., Kleele R.S., Eesley C.E. Neurocognition in Schizophrenia. In: Sadock BJ, Sadok VA, Raiz P. Kaplan & Sadock, s Comprehensive Textbook of Psychiatry, 2017.
8. Kirschner M. Secondary negative symptoms - A review of mechanisms, assessment and treatment // *Schizophr Res*. – 2017. – Vol. 186. – P. 29-38. DOI: 10.1016/j.schres.2016.05.003
9. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Морозов П.В. Эффективность карипразина в лечении шизофрении, особенно с преобладанием негативной симптоматики // *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. – 2018. - Том 20, №5. – С. 27-37
10. Sadock B.J., Sadock V.A., Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. - Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2017. ISBN: 978-1-45-110047-1
11. Пятницкий Н.Ю. «Первичные», «основные» и «вторичные» симптомы шизофрении в концепции Е. Блэйера // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2017. – Т. 117, №8. – С. 88-97. DOI: 10.17116/jnevro20171178188-97
12. Мосолов С.Н., Ялтонская П.А. Алгоритм терапии первичной негативной симптоматики при шизофрении // *Современная терапия психических расстройств*. - 2020. - №2. – С. 2-10. DOI: 10.21265/PSYPH.2020.26.17.001
13. Ktwis S.F., Escalona R., Kcith S.J. Phenomenology of Schizophrenia. In: Sadock BJ, Sadok VA, Raiz P. Kaplan & Sadock, s Comprehensive Textbook of Psychiatry; 2017.
14. Mier D., Kirsch P. Social-Cognitive Deficits in Schizophrenia // *Curr Top Behav Neurosc*. - 2017. - Vol. 30. – P. 397-409. DOI: 10.1007/7854_2015_427
15. Marder S.R., Garderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia // *World Psychiatry*. – 2017. - Vol. 16 (1). – P. 14-24. DOI: 10.1002/wps.20385
16. Durgam S., Earley W., Lu K. et al. Global improvement with cariprazine in the treatment of bipolar I disorder and schizophrenia: A pooled post hoc analysis // *Int J Clin Pract*. – 2017. – Vol. 71 (12). – С. e13037. DOI: 10.1111/ijcp.13037
17. Frankel J.S., Schwartz T.L. Brexpiprazole and cariprazine: distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2017. – Vol. 7 (1). – P. 29–41. DOI: 10.1177/2045125316672136
18. Roberts R.J., Findlay L.J., El-Mallakh P.L., El-Mallakh R.S. Update on schizophrenia and bipolar disorder: focus on cariprazine // *Neuropsychiatr Dis Treat*. -2016. – No 12. – P. 1837–42. DOI: 10.2147/NDT.S97616
19. De Deurwaerdere P. Cariprazine: New dopamine biased agonist for neuropsychiatric disorders // *Drugs Today (Barc)*. – 2016. – Vol. 52 (2). – P. 97–110. DOI: 10.1358/dot.2016.52.2.2461868

REFERENCES

1. *Statisticheskii sbornik Respublikanskii nauchno-prakticheskii tsentr psikhicheskogo zdorovia «Psikhiatricheskaia pomoshch naseleniiu RK»*; 2017-2018. [Statistical collection of the Republican Scientific and Practical Center for Mental Health "Psychiatric assistance to the population of the Republic of Kazakhstan"; 2017-2018]. Available from: http://mentalcenter.kz/images/Statsbornik/Stat_sbornik_2017_2018_psych.docx
2. Altynbekov KS, Neznanov NG. *Sovremennye podkhody k optimizatsii psikhiatricheskoi pomoshchi bolnym shizofreniei v Respublike Kazakhstan*. [Modern approaches to the optimization of psychiatric care for patients with schizophrenia in the Republic of Kazakhstan]. Almaty: Publishing house LLP "Artikul"; 2017. 184 p.
3. Szkulicka-Dębek M, Walczak J, Augustyńska J. Epidemiology and Treatment Guidelines of Negative Symptoms in Schizophrenia in Central and Eastern Europe: A Literature Review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2015;23(11):158–165. DOI: 10.2174/1745017901511010158
4. Becker RA, Bykov YuV, Morozov PV. *Vydaiushchiesia psikhiatry XX veka* [Outstanding psychiatrists of the XX century]. M.: Publishing House Gorodets; 2019. 256 p.
5. Becker RA, Bykov YuV, Morozov PV. Cariprazine as a socializing drug in schizophrenia (A Literature Review). *Psikhiatriia i psikhofarmakoterapiia im. P.B. Gannushkina = Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2020;22(2):16-24. (In Russ.)
6. Frye RE. Social Skills Deficits in Autism Spectrum Disorder: Potential Biological Origins and Progress in Developing Therapeutic Agents. *CNS Drugs*. 2018;32(8):713-734. DOI: 10.1007/s40263-018-0556-y
7. Harvey PD, Kleele RS, Eesley CE. Neurocognition in Schizophrenia. In: Sadock BJ, Sadok VA, Raiz P. Kaplan & Sadock, s Comprehensive Textbook of Psychiatry, 2017.
8. Kirschner M. Secondary negative symptoms - A review of mechanisms, assessment and treatment. *Schizophr Res*. 2017;186:29-38. DOI: 10.1016/j.schres.2016.05.003
9. Bykov YuV, Becker RA, Morozov PV. The efficacy of cariprazine in the treatment of schizophrenia, especially with prominent or predominant negative symptoms. *Psikhiatriia i psikhofarmakoterapiia im. P.B. Gannushkina = Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2018;20(5):27-37. (In Russ.)
10. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2017. ISBN: 978-1-45-110047-1
11. Pyatnitskiy NYu. «Primary», «basic» and «secondary» symptoms of schizophrenia in the concept of E. Bleuler. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(8):88-97. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20171178188-97
12. Мосолов С.Н., Ялтонская П.А. Алгоритм терапии первичной негативной симптоматики при шизофрении // *Современная терапия психических расстройств*. - 2020. - №2. – С. 2-10. DOI: 10.21265/PSYPH.2020.26.17.001
13. Ktwis SF, Escalona R, Kcith SJ. Phenomenology of Schizophrenia. In: Sadock BJ, Sadok VA, Raiz P. Kaplan & Sadock, s Comprehensive Textbook of Psychiatry; 2017.
14. Mier D, Kirsch P. Social-Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosc*. 2017;30:397-409. DOI: 10.1007/7854_2015_427
15. Marder SR, Garderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry*. 2017;16(1):14-24. DOI: 10.1002/wps.20385
16. Durgam S, Earley W, Lu K, et al. Global improvement with cariprazine in the treatment of bipolar I disorder and schizophrenia: A pooled post hoc analysis. *Int J Clin Pract*. 2017;71(12): e13037. DOI: 10.1111/ijcp.13037
17. 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

20. Citrome L. Cariprazine for the Treatment of Schizophrenia: A Review of this Dopamine D3-Preferring D3/D2 Receptor Partial Agonist // *Clin Schizophr Relat Psychoses*. – 2016. – Vol. 10 (2). – P. 109–19. DOI: 10.3371/1935-1232-10.2.109
21. Scarff J.R. The prospects of cariprazine in the treatment of schizophrenia // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2017. – Vol. 7 (11). – P. 237–239. DOI: 10.1177/2045125317727260
22. EMA. EMA Public Assessment Report on Reagila; 2017. https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/reagila-epar-public-assessment-report_en.pdf.
23. Durgam S., Andrew J. Cutler, Kaifeng Lu et al. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: A fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial // *J. Clin. Psychiatry*. – 2015. – Vol. 76 (12). – P. e1574-1582. DOI: 10.4088/JCP.15m09997
24. Kane J.M., Zukin S., Wang Y. et al. Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: results from an International, phase III clinical trial // *J Clin Psychopharmacol*. – 2015. – Vol. 35 (4). – P. 367–373. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000346.
25. Citrome L., Durgam S., Lu K. et al. The effect of cariprazine on hostility associated with schizophrenia: post hoc analyses from 3 randomized controlled trial // *J Clin Psychiatry*. – 2016. – Vol. 77 (1). – P. 109–115. DOI: 10.4088/JCP.15m10192
26. Earley W., Durgam S., Lu K. et al. 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. – Vol. 32 (6). – P. 319–328. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000187
27. Zhao M.J., Qin B., Wang J.B. et al. Efficacy and Acceptability of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia: Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials // *J Clin Psychopharmacol*. – 2018. – Vol. 38 (1). – P. 55–59. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000834
28. Durgam S., Earley W., Li R. et al. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Schizophr Res*. – 2016. – Vol. 176 (2–3). – P. 264–271. DOI: 10.1016/j.schres.2016.06.030
29. Németh G., Laszlovszky I., Czobor P. et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389 (10074). – P. 1103–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30060-0
30. Durgam S., Greenberg W.M., Li D. et al. 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. – Vol. 234 (2). – P. 199–209. DOI: 10.1007/s00213-016-4450-3
31. Krause M., Zhu Y., Huhn M. et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. – 2018. – Vol. 268 (7). – P. 625–639. DOI: 10.1007/s00406-018-0869-3
18. Roberts RJ, Findlay LJ, El-Mallakh PL, El-Mallakh RS. Update on schizophrenia and bipolar disorder: focus on cariprazine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1837–42. DOI: 10.2147/NDT.S97616
19. De Deurwaerdère P. Cariprazine: New dopamine bi-ased agonist for neuropsychiatric disorders. *Drugs Today (Barc)*. 2016;52(2):97–110. DOI: 10.1358/dot.2016.52.2.2461868
20. Citrome L. Cariprazine for the Treatment of Schizophrenia: A Review of this Dopamine D3-Preferring D3/D2 Receptor Partial Agonist. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2016;10(2):109–19. DOI: 10.3371/1935-1232-10.2.109
21. Scarff JR. The prospects of cariprazine in the treatment of schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2017;7(11):237–239. DOI: 10.1177/2045125317727260
22. EMA. EMA Public Assessment Report on Reagila; 2017. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/reagila-epar-public-assessment-report_en.pdf.
23. Durgam S, Cutler AJ, Lu K, et al. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo and active-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(12): e1574–e1582. DOI: 10.4088/JCP.15m09997
24. Kane JM, Zukin S, Wang Y, et al. Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: results from an International, phase III clinical trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(4):367–373. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000346.
25. Citrome L, Durgam S, Lu K, et al. The effect of cariprazine on hostility associated with schizophrenia: post hoc analyses from 3 randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(1):109–115. DOI: 10.4088/JCP.15m10192
26. Earley W, Durgam S, Lu K, et al. 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.0000000000000187
27. Zhao MJ, Qin B, Wang JB, et al. 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
28. Durgam S, Earley W, Li R, et al. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res*. 2016;176(2–3):264–271. DOI: 10.1016/j.schres.2016.06.030
29. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10074):1103–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30060-0
30. Durgam S, Greenberg WM, Li D, et al. 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
31. Krause M, Zhu Y, Huhn M, et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;268(7):625–639. DOI: 10.1007/s00406-018-0869-3