

Карипразин в амбулаторной терапии шизофрении, коморбидной с химическими аддикциями

Г.Ю. Селиванов^{1, 2, 3}, Н.А. Бохан^{1, 4}, О.В. Шушпанова⁵, А.П. Отмахов², О.В. Семина⁶, К.А. Блонский⁷,
А.А. Сальников⁸

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

² СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский университет ГПС МЧС России», Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

⁵ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

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

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель — изучение наиболее эффективных психофармакологических схем с использованием карипразина при амбулаторной терапии шизофрении, коморбидной с химическими аддикциями.

Пациенты и методы. Исследование выполнено на базе психиатрических стационаров Томской области, Санкт-Петербурга, Нижневартовска и Ноябрьска в период с 2018 по 2024 гг. Обследовано 319 мужчин в возрасте от 18 до 45 лет, страдающих параноидной шизофренией, зависимых от психоактивных веществ ($n = 64$ — алкоголя, $n = 64$ — каннабиноидов, $n = 64$ — опиоидов и $n = 64$ — психостимуляторов), 63 человека были исключены из исследования в связи с обострением психотической симптоматики. Основная группа — 128 человек, которые принимали карипразин (F20.0xx + F1x.2xx + Cariprazine) как монотерапию, так и в комбинации с краткосрочным применением (не более 2-х недель) типичных антипсихотиков (галоперидол, зуклопентиксол, хлорпромазин, хлорпротиксен), и контрольная группа — 128 человек (F20.0xx + F1x.2xx), которые принимали другие атипичные антипсихотики (рисперидон, арипипразол, оланзапин). Для динамической оценки симптоматики и функционирования пациентов использовали шкалы PANSS, SANS, CGI, GAF. При лечении больных шизофренией, зависимых от психоактивных веществ, на амбулаторном этапе у основной группы исследования в качестве схем терапии применяли изолированно карипразин ($n = 22$) и в комбинации с галоперидолом ($n = 30$), хлорпромазином ($n = 24$), хлорпротиксеном ($n = 24$), зуклопентиксолом ($n = 28$). Первая контрольная точка была на 2-й неделе исследования, вторая контрольная точка — на 6-й неделе исследования.

Результаты. Выявлено, что при сравнении контрольной группы с основной наблюдались схожие показатели по шкалам CGI и GAF, но более низкие показатели по шкалам PANSS и SANS. Терапия карипразином в средней терапевтической дозировке в краткосрочной комбинации с типичными нейролептиками в течение 7–14 дней способствует быстрому купированию субпсихотических симптомов, связанных с изменением состояния больных при употреблении психоактивных веществ и без их употребления и способствующих инициации психотического состояния: тревога, нарушения сна, психопатоподобное и аддиктивное поведение. Монотерапия карипразином в течение шести недель амбулаторной терапии оказывает наиболее выраженное влияние на сглаживание негативной шизофренической симптоматики в отличие от других атипичных нейролептиков, приводит к улучшению симптомов шизофрении, косвенно способствует снижению частоты употребления психоактивных веществ, снижает риск повторных госпитализаций (ремиссии до $3,4 \pm 1,5$ месяцев), а также помогает достижению стабильности ремиссии шизофрении и зависимости от психоактивных веществ.

Выводы. Карипразин по сравнению с другими атипичными антипсихотиками (рисперидон, оланзапин, арипипразол) показал выраженный антипсихотический эффект на этапе амбулаторной терапии больных шизофренией, зависимых от психоактивных веществ, а также положительно повлиял на негативную симптоматику.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коморбидность, шизофрения, аддикция, наркотики, психоактивные вещества, ассоциированные заболевания, карипразин, антипсихотики

КОНТАКТЫ: Селиванов Георгий Юрьевич, gergy89selivanov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8555-3987

Бохан Николай Александрович, bna909@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1052-855X

Шушпанова Ольга Владимировна, sertraline@list.ru, ORCID: 0000-0003-3484-3447

Отмахов Андрей Павлович, otmakhov_a@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5490-4898

Семина Ольга Валериевна, olga.tomsk2014@yandex.ru, ORCID: 0009-0000-3201-0500

Блонский Кирилл Андреевич, darkknight.90@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7777-5918

Сальников Алексей Александрович, salnikovspb@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7097-7779

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Селиванов Г.Ю., Бохан Н.А., Шушпанова О.В., Отмахов А.П., Семина О.В., Блонский К.А., Сальников А.А. Карипразин в амбулаторной терапии шизофрении, коморбидной с химическими аддикциями // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 4. — С. 43–53. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.68.60.005

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: работа выполнена в рамках основного научного направления НИИ психического здоровья Томского НИМЦ «Разработка и внедрение новых методов и технологий диагностики, терапии и профилактики психических расстройств и расстройств поведения» (протокол № 4 от 25.04.2014) и темы основного плана НИР «Разработка адаптивных методов комплексной терапии больных с гетерогенными психическими и поведенческими нарушениями при аддиктивных и неспсихотических психических расстройствах» (номер госрегистрации 1022121900001-5-3.2.24).

Cariprazine in Outpatient Therapy of Schizophrenia Comorbid with Chemical Addictions

G.Yu. Selivanov^{1, 2, 3}, N.A. Bokhan^{1, 4}, O.V. Shushpanova⁵, A.P. Otmakhov², O.V. Semina⁶, K.A. Blonsky⁷, A.A. Salnikov⁸

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

² St. Nicholas Psychiatric Hospital, Saint Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State Fire Service University of the Ministry of the Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, Saint Petersburg, Russia

⁴ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

⁵ Mental Health Research Center of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

⁶ Tomsk Clinical Psychiatric Hospital, Tomsk, Russia

⁷ Nizhnevartovsk Psychoneurological Hospital, Nizhnevartovsk, Russia

⁸ Noyabrsk Psychoneurological Dispensary, Noyabrsk, Russia

SUMMARY

Objective — to study the most effective psychopharmacological treatment regimens using cariprazine in outpatient therapy of schizophrenia comorbid with chemical addictions.

Patients and methods. The study was conducted on the basis of psychiatric hospitals of the Tomsk region, St. Petersburg, Nizhnevartovsk and Noyabrsk in the period from 2018 to 2024 years. The study included 319 men aged from 18 to 45 years suffering from paranoid schizophrenia comorbid with psychoactive substances dependence ($n = 64$ — alcohol, $n = 64$ — cannabinoids, $n = 64$ — opioids and $n = 64$ — psychostimulants), 63 people were excluded from the study due to exacerbation of psychotic symptoms. The main group consisted of 128 people who received cariprazine (F20.0xx + F1x.2xx + Cariprazine) both as monotherapy and in combination with short-term use (no more than 2 weeks) of typical antipsychotics (haloperidol, zuclopenthixol, chlorpromazine, chlorprothixene). The control group consisted of 128 patients (F20.0xx + F1x.2xx) who received other atypical antipsychotics (risperidone, aripiprazole, olanzapine). The PANSS, SANS, CGI, and GAF scales were used for dynamic assessment of patients, symptoms and functioning. In the outpatient treatment of patients with schizophrenia comorbid with psychoactive substances dependence the main study group received cariprazine alone ($n = 22$) and in combination with haloperidol ($n = 30$), chlorpromazine ($n = 24$), chlorprothixene ($n = 24$), zuclopenthixol ($n = 28$) as treatment regimens. The first control point was at week 2 of the study, the second control point — at week 6 of the study.

Results. When comparing the control group with the main group, similar indicators were observed on the CGI and GAF scales, but lower indicators on the PANSS and SANS scales. Cariprazine therapy with average therapeutic dosage in short-term combination with typical neuroleptics for 7–14 days promoted rapid relief of subpsychotic symptoms associated with changes in the state of patients with and without use of psychoactive substances, such as anxiety, sleep disorders, psychopathic and addictive behavior, contributing to the onset of a psychotic state. Monotherapy with cariprazine for 6 weeks at outpatient stage had the most pronounced effect on smoothing negative schizophrenic symptoms, unlike other atypical neuroleptics, leading to an improvement in the symptoms of schizophrenia, and indirectly helped to reduce the frequency of the use of psychoactive substances, reduced the risk of rehospitalization (remission up to 3.4 ± 1.5 months), as well as achieving stable remission of schizophrenia and psychoactive substances dependence.

Conclusions. Cariprazine, compared with other atypical antipsychotics (risperidone, olanzapine, aripiprazole), showed a pronounced antipsychotic effect at the stage of outpatient therapy of patients with schizophrenia and psychoactive substances dependence, as well as a positive effect on negative deficit symptoms.

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

CONTACTS: Selivanov Georgy Yuryevich, gergy89selivanov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8555-3987

Bokhan Nikolay Aleksandrovich, bna909@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1052-855X

Shushpanova Olga Vladimirovna, sertraline@list.ru, ORCID: 0000-0003-3484-3447

Otmakhov Andrey Pavlovich, otmakhov_a@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5490-4898

Semina Olga Valerievna, olga.tomsk2014@yandex.ru, ORCID: 0009-0000-3201-0500

Blonsky Kirill Andreevich, darkknight.90@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7777-5918

Salnikov Alexey Aleksandrovich, salnikovspb@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7097-7779

CITATION: Selivanov G.Yu., Bokhan N.A., Shushpanova O.V., Otmakhov A.P., Semina O.V., Blonsky K.A., Salnikov A.A. Cariprazine in outpatient therapy of schizophrenia comorbid with chemical addictions // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 4. — Pp. 43–53. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.68.60.005 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: The study was carried out within the framework of the main scientific direction of the Research Institute of Mental Health of the Tomsk National Research Medical Center "Development and implementation of new methods and technologies for diagnostics, therapy and prevention of mental disorders and behavioral disorders" (protocol No. 4 dated 04/25/2014) and the topics of the main research plan "Development of adaptive methods of complex therapy for patients with heterogeneous mental and behavioral disorders in addictive and non-psychotic mental disorders" (state registration number 1022121900001-5-3.2.24).

Введение

Одной из актуальных задач настоящего времени для психиатров и наркологов амбулаторных служб является лечение наиболее трудно курабельных пациентов, которые одновременно страдают двумя коморбидными патологиями — шизофренией и зависимостью от психоактивных веществ (ПАВ), число которых с начала 2010-х годов и с появлением новых ПАВ растет в геометрической прогрессии [1–3]. В чем же сложность ведения данной категории больных?

Первая проблема — сложность дифференциальной диагностики в связи с тем, что под влиянием ПАВ в той или иной мере образуются своего рода «клинические химеры», имеющие в своей структуре незавершенные проявления двух нозологий. Источником этой проблемы служит неправильная или неполноценная постановка наркологических диагнозов стационарными и экстренными психиатрическими службами (выездными психиатрическими бригадами скорой медицинской помощи), а также обращение за помощью в частные медицинские учреждения [4, 5].

Вторая и наиболее актуальная проблема — сложность выбора специалиста при амбулаторном ведении данного контингента больных и отсутствие служб, занимающихся избирательно коморбидной патологией [6, 7].

Третья проблема — трудная курабельность данного контингента больных, обусловленная наркотизацией, инициирующей психотические состояния. Мотивом употребления ПАВ часто служит самолечение, в некоторых случаях замедляющее вероятность госпитализации в стационар, а также способствующее длительному выпадению больных из поля зрения психиатров и наркологов [8, 9].

Четвертая проблема — либо отсутствие алгоритмов лечения, либо недостаточная изученность подходов к лечению данных больных, своего рода персонализированных схем психофармакотерапии с использованием современных антипсихотиков [10–12].

Последний, пятый камень преткновения в лечении данных больных — низкая комплаентность и плохая переносимость ими антипсихотической терапии, зачастую обусловленные использованием в терапии данного контингента архаичных нейролептиков [13]. Данные подходы способствуют лишь ухудшению социальных, бытовых и трудовых функций пациентов, что осложняет их наркотические паттерны поведения, среди которых самолечение, низкоквалифицированная работа, криминализация, антисоциальная направленность [14, 15].

Описанные выше проблемы стимулируют поиск новых психофармакологических схем, которые могли бы способствовать более длительному периоду наблюдения в периоды постгоспитального и амбулаторного этапов наблюдения (психоневрологический и наркологический диспансеры, дневные стационары).

Несмотря на наличие обширной литературы по применению атипичных антипсихотиков третьего поколения при шизофрении, работ по их приме-

нению в группе «микстов» (шизофрения + зависимость от ПАВ, или так называемый двойной диагноз — *dual diagnosis*) в международных источниках недостаточное количество, а в русскоязычных источниках они практически отсутствуют [9, 11, 12, 14].

Цель настоящего исследования — оценить эффективность психофармакотерапии с использованием карипразина при амбулаторной терапии шизофрении, коморбидной с химическими аддикциями.

Методика исследования и описание выборки (пациенты)

Исследование выполнено на базе психиатрических стационаров ФГБУ «СибФНКЦ ФМБА России» (Северск), НИИ психического здоровья ФГБНУ Томского НИМЦ РАН (Томск), ОГАУЗ «Томская клиническая психиатрическая больница» (Томск), ОГАУЗ «Станция скорой медицинской помощи» (Томск), БУ ХМАО — Югры «Нижневартовская психоневрологическая больница» (Нижневартовск), ГБУЗ ЯНАО «Ноябрьский психоневрологический диспансер» (Ноябрьск), СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца» (Санкт-Петербург) в России за период с 2018 по 2024 г.

Критерии включения в исследование: 1) добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании; 2) возраст 18–50 лет; 3) мужской пол; 4) сочетание шизофрении (F20.xxx) с одной из изолированных зависимостей от алкоголя (F10.2xx), каннабиноидов (F12.2xx), опиоидов (F11.2xx) или психостимуляторов (F15.2xx); 5) длительность каждого из заболеваний (шизофрении и зависимости от ПАВ) более 5 лет. В исследование включались только мужчины, страдающие шизофренией, поскольку у них аддиктивные расстройства выявлялись наиболее часто.

Критерии исключения из исследования: 1) клинически значимое когнитивное снижение; 2) патологическое влечение к азартным играм; 3) психические и поведенческие расстройства, не входящие в диагностические группы: психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением ПАВ, а также шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства (F00–F09; F30–F39; F40–F48; F50–F59; F60–F69; F70–F79; F80–F89; F90–F99); 4) острые соматические и неврологические заболевания или их обострения; 5) положительный анализ RW (реакция Вассермана, серологический анализ на выявление антител к бледной трепонеме), HIV 1, 2 Ag/Ab Combo (определение антител к вирусу иммунодефицита человека типов 1 и 2 и антигена p24); 6) повышение АлАТ (аланинаминотрансфераза) и АсАТ (аспартатаминотрансфераза) при первичной диагностике более чем в 3 раза от верхней границы нормы; 6) отказ от участия в исследовании на любом из этапов исследования.

Психометрическую оценку состояния проводили по следующим шкалам: шкала глобального клинического впечатления (англ. Clinical Global Impression, CGI) [16], шкала для оценки глобального функционирования (англ. Global Assessment of Functioning,

GAF) [17], шкала оценки позитивных и негативных синдромов (англ. Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) [18] и шкала для оценки негативных симптомов (англ. Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS) [18]. Мы использовали шкалу SANS, как первичный критерий оценки эффективности терапии, а не шкалу PANSS, в связи с более выраженной дискриминирующей способностью по отношению к негативной симптоматике.

Первая (фоновая) точка психометрической оценки по шкалам CGI, GAF, PANSS, SANS — 2-я неделя амбулаторного лечения после выписки из психиатрического стационара (5–6-я недели монотерапии карипразином, включая госпитальный этап терапии). *Вторая контрольная точка* психометрической оценки — 6-я неделя амбулаторного лечения (через 4 недели после первой оценки, 9-я неделя монотерапии карипразином, включая госпитальный этап терапии).

Первичным критерием оценки эффективности терапии была разница суммы баллов негативных симптомов по шкале SANS между 2-й и 6-й неделями лечения.

Вторичными критериями оценки эффективности терапии выступала доля редукция суммы баллов по шкалам PANSS, CGI, GAF между 2-й и 6-й неделями лечения.

Кроме того, проводили оценку статистической взаимосвязи между изменениями показателей по шкале SANS и выбором антипсихотической схемы терапии для выявления избирательного воздействия нейролептика на негативную симптоматику, а также с длительностью нахождения вне стационара (временем до повторного поступления).

Создание базы данных и статистическую обработку проводили с помощью программ R (R version 3.2.4), разработчик Росс Айхэка и Роберт Джентлмен, © The R Foundation, 1993–2024; SPSS-Statistics IBM (SPSS Statistics Base 22.0), разработчики программы Норман Най, Хедли Халл и Дейл Бент, © Copyright IBM Corporation 1994–2024; Python (Python 3.12.5), разработчик Гвидо ван Россум, © Python Software Foundation, 2001–2024, с использованием «описательной» статистики, корреляционного анализа (Spearman Rank Order). Оценку нормальности распределения результатов выполняли с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. Достоверность результатов оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего арифметического (*M*) и ошибки среднего арифметического (*m*). При исследовании состояний, инициированных ПАВ, ввиду отсутствия стандартизованных методик выявляли степень выраженности номинативных (дискриминирующих) признаков, определяющих то или иное состояние, что, в свою очередь, исключает фактор субъективности. Затем оценивали количество случаев с учетом клинических вариантов состояний, инициированных заявленными ПАВ, а также скорость редукции психотической симптоматики, которые были описаны ранее нами и другими исследователями [2, 8, 15].

Исследование одобрено локальными этическими комитетами: ФГБНУ НИИ психического здоро-

вья ТНИМЦ РАН (протоколы № 114 от 22.10.2018, № 133 от 19.06.2020, № 172 от 15.04.2024), СПб ГКУЗ «ПБ св. Николая Чудотворца» (протокол № 114/2 от 02.10.2024), БУ ХМАО — Югры «Нижневартовская ПНБ» (протоколы № 49/2 от 15.04.2024, № 114/2 от 02.10.2024), ГБУЗ ЯНАО «Ноябрьский ПНД» (протокол № 51/2 от 23.05.2024) и соответствует этическим стандартам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Распределение пациентов, дизайн и схема исследования представлены на рисунке.

Обследовано 319 мужчин в возрасте $29,45 \pm 1,55$ лет (от 18 до 45 лет), страдающих параноидной шизофренией, зависимых от ПАВ ($n = 64$ — алкоголя (F20.0xx + F10.2xx) $n = 64$ — каннабиноидов (F20.0xx + F12.2xx) $n = 64$ — опиоидов (F20.0xx + F11.2) $n = 64$ — психостимуляторов (F20.0xx + F15.2xx)). Первоначально исследование проводилось у 319 больных, основная группа — 148 человек, которые принимали карипразин (F20.0xx + F1x.2xx + Cariprazine) как в виде монотерапии, так и в комбинации с типичными антипсихотиками, не усиливающими действие опиоидов, алкоголя, психостимуляторов и других ПАВ, и контрольная группа — 171 человек (F20.0xx + F1x.2xx), которые принимали другие атипичные нейролептики. Далее ряд больных ($n = 63$) был исключен из исследования в связи с эпизодами обострений психотической симптоматики, зачастую связанной с наркотизацией в течение первых двух недель после выписки из стационара психиатрического или наркологического профиля, страдающих параноидной шизофренией, зависимых от ПАВ: 1) алкоголя — F20.0xx + F10.2xx, $n = 18$ (принимающие арипипразол — 6, оланзапин — 2, рисперидон — 4, карипразин — 2, хлопропротиксен + карипразин — 2, хлопромазин + карипразин — 1, зуклопентиксол + карипразин — 1, галоперидол + карипразин — 0); 2) каннабиноидов — F20.0xx + F12.2xx, $n = 10$ (принимающие арипипразол — 4, оланзапин — 1, рисперидон — 2, карипразин — 1, хлопропротиксен + карипразин — 1, хлопромазин + карипразин — 1, зуклопентиксол + карипразин — 0, галоперидол + карипразин — 0); 3) опиоидов — F20.0xx + F11.2, $n = 15$ (принимающие арипипразол — 5, оланзапин — 2, рисперидон — 4, карипразин — 2, хлопропротиксен + карипразин — 1, хлопромазин + карипразин — 1, зуклопентиксол + карипразин — 0, галоперидол + карипразин — 0); 4) психостимуляторов — F20.0xx + F15.2xx, $n = 20$ (принимающие арипипразол — 7, оланзапин — 2, рисперидон — 4, карипразин — 2, хлопропротиксен + карипразин — 2, хлопромазин + карипразин — 1, зуклопентиксол + карипразин — 1, галоперидол + карипразин — 1).

В итоге исследование проводилось у 256 больных, основная группа — 128 человек, по 50 % из каждой наркологической диагностической категории, которые принимали карипразин (F20.0xx + F1x.2xx + Cariprazine) как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антипсихотиками, не усиливающими действие опиоидов, алкоголя, психостимуляторов и других ПАВ, и контрольная группа — 128 человек (F20.0xx + F1x.2xx), которые принимали другие атипичные антипсихотики с наиболее выраженным

I этап исследования

Набор в группу исследования мужчин, больных параноидной шизофренией, зависимых от различных ПАВ ($n = 319$), после выписки из стационаров психиатрического профиля

Разделение больных на группы по варианту психоактивного вещества, к которому у них сформирована зависимость

Зависимые от алкоголя
($n = 82$)

Зависимые от каннабиноидов
($n = 74$)

Зависимые от опиоидов
($n = 79$)

Зависимые от психостимуляторов
($n = 84$)

Основная группа

Больные параноидной шизофренией, зависимые от ПАВ, принимающие терапию карипразином (к) ($n = 148$)

Группа сравнения

Больные параноидной шизофренией, зависимые от ПАВ, принимающие терапию другими атипичными нейролептиками ($n = 171$)

II этап исследования

Исключения из исследования больных, которые на фоне терапии не смогли удержаться в амбулаторной сети – регоспитализировались в психиатрический стационар ($n = 63$) до первой контрольной точки

Зависимые от алкоголя
($n = 18$)

арипипразол ($n = 6$)
олазапин ($n = 2$)
рисперидон ($n = 4$)
карипразин (к) ($n = 2$)
хлорпротиксен + к ($n = 2$)
хлорпромазин + к ($n = 1$)
зуклопентиксол + к ($n = 1$)
галоперидол + к ($n = 0$)

Зависимые от каннабиноидов
($n = 10$)

арипипразол ($n = 4$)
олазапин ($n = 1$)
рисперидон ($n = 2$)
карипразин (к) ($n = 1$)
хлорпротиксен + к ($n = 1$)
хлорпромазин + к ($n = 1$)
зуклопентиксол + к ($n = 0$)
галоперидол + к ($n = 0$)

Зависимые от опиоидов
($n = 15$)

арипипразол ($n = 5$)
олазапин ($n = 2$)
рисперидон ($n = 4$)
карипразин (к) ($n = 2$)
хлорпротиксен + к ($n = 1$)
хлорпромазин + к ($n = 1$)
зуклопентиксол + к ($n = 0$)
галоперидол + к ($n = 0$)

Зависимые от психостимуляторов
($n = 20$)

арипипразол ($n = 7$)
олазапин ($n = 2$)
рисперидон ($n = 4$)
карипразин (к) ($n = 2$)
хлорпротиксен + к ($n = 2$)
хлорпромазин + к ($n = 1$)
зуклопентиксол + к ($n = 1$)
галоперидол + к ($n = 1$)

III этап исследования

Выделение подгрупп в зависимости от жалоб при обращении в амбулаторную сеть ($n = 256$)

Диссомния
($n = 41$)

F20.xx + F10.2 ($n = 25$)
F20.xx + F11.2 ($n = 6$)
F20.xx + F12.2 ($n = 5$)
F20.xx + F15.2 ($n = 5$)

Диссомния + тревога
($n = 45$)

F20.xx + F10.2 ($n = 15$)
F20.xx + F11.2 ($n = 13$)
F20.xx + F12.2 ($n = 8$)
F20.xx + F15.2 ($n = 9$)

Диссомния +
психопатоподобное
поведение ($n = 71$)

F20.xx + F10.2 ($n = 13$)
F20.xx + F11.2 ($n = 18$)
F20.xx + F12.2 ($n = 12$)
F20.xx + F15.2 ($n = 28$)

Психопатоподобное
поведение
($n = 44$)

F20.xx + F10.2 ($n = 4$)
F20.xx + F11.2 ($n = 15$)
F20.xx + F12.2 ($n = 19$)
F20.xx + F15.2 ($n = 6$)

Употребление ПАВ
($n = 55$)

F20.xx + F10.2 ($n = 7$)
F20.xx + F11.2 ($n = 12$)
F20.xx + F12.2 ($n = 20$)
F20.xx + F15.2 ($n = 16$)

I подгруппа

F20.xxx + F1x.2xx + F1x.82 (PS + CA + BD) –
параноидная шизофрения, сочетанная с зависимостью от ПАВ,
преимущественно с нарушениями поведения ($n = 135$)

II подгруппа

F20.xxx + F1x.2xx + F1x.3x (PS + CA + WD) –
параноидная шизофрения, сочетанная с зависимостью от ПАВ,
преимущественно с нарушениями сна при синдроме отмены ПАВ ($n = 121$)

IV этап исследования

Оценка эффективности терапии по шкалам CGI, GAF, PANSS, SANS через 2 недели амбулаторного лечения ($n = 256$)

Основная группа

Больные параноидной шизофренией, зависимые от ПАВ,
принимающие терапию карипразином ($n = 128$):

карипразин ($n = 22$)
хлорпротиксен + карипразин ($n = 24$)
хлорпромазин + карипразин ($n = 24$)
зуклопентиксол + карипразин ($n = 28$)
галоперидол + карипразин ($n = 30$)

Группа сравнения

Больные параноидной шизофренией, зависимые от ПАВ,
принимающие терапию другими атипичными нейролептиками ($n = 128$)

арипипразол ($n = 40$)
олазапин ($n = 45$)
рисперидон ($n = 43$)

V этап исследования

- Оценка эффективности терапии по шкалам CGI, GAF, PANSS, SANS через 6 недель терапии карипразином
- Оценка статистической взаимосвязи между изменениями показателей негативной симптоматики по шкале SANS, длительного нахождения вне стационара и выбором антипсихотической терапии ($n = 256$)

Рисунок. Схема исследования

Figure. Scheme of the study

Примечание. к — карипразин.

антипсихотическим эффектом (рисперидон, арипипразол, оланзапин) в качестве поддерживающей терапии. Все препараты применялись в соответствии с показаниями и в стандартных дозах, указанных в актуальных клинических рекомендациях по лечению шизофрении [19, 20].

Использование карипразина в амбулаторной терапии шизофрении, коморбидной с химическими аддикциями, встречало ряд трудностей, которые связаны с нарушениями социально-психологической адаптации, вызванными отсутствием постоянного контроля приема лекарств, ситуативно обусловленными симптомами и низкой комплаентностью данного контингента. Описанное выше приводило к формированию новых схем поддерживающей терапии с использованием карипразина в комбинации с конвенциональными нейролептиками (хлорпротиксен, хлорпромазин, галоперидол, зуклопентиксол) в зависимости от симптомов, проявляющихся в стадии амбулаторного периода лечения, а также в связи с вероятностью продолжения систематической наркотизации. На момент исследования все больные находились в состоянии неполной медикаментозной ремиссии шизофрении. При возникновении экстрапирамидной симптоматики применяли бипериден ($2 \pm 1,55$ мг/сут).

Социально-демографические характеристики пациентов, вошедших в итоговый анализ, представлены в табл. 1.

Таким образом, пациентами выборки были холостые мужчины или мужчины с нестабильными семейными отношениями, которые часто проявляли однотипные аддиктивные паттерны, создавая созависимые отношения, часто состояли в браке с людьми, зависимыми от ПАВ, имели образование от среднего до среднего специального, большинство не работали (имели инвалидность II–III группы) или

занимались неквалифицированным трудом. Проблемы комплаенса на амбулаторном этапе были связаны с трудностями социализации и функционирования, требующими изменения лечения и использования различных нейролептиков в зависимости от территориальной оснащенности [8].

Впоследствии все пациенты были разделены на группы с уточнением соответствующих жалоб, в связи с которыми они обращались в амбулаторные службы для коррекции терапии: 1) диссомния (DYSS) ($n = 41$); 2) диссомния + тревога (DYSS + ANX) ($n = 45$); 3) диссомния + психопатоподобное поведение (DYSS + PB) ($n = 71$); 4) психопатоподобное поведение (PB) ($n = 44$); 5) употребление ПАВ (USE) ($n = 55$).

Продemonстрированное соотношение пациентов с коморбидной патологией по состояниям, на которые они жаловались при амбулаторном лечении (табл. 2), свидетельствует о том, что в выборке преобладали больные в большей степени с поведенческими нарушениями по типу продолжения употребления наркотиков и с психопатоподобным поведением; вторым блоком шли расстройства, обусловленные нарушениями ночного сна. Расстройства с нарушениями ночного сна и психопатоподобным поведением по преобладающему дискриминирующему признаку были разделены на 35 человек с нарушениями сна и 36 — с нарушениями поведения.

Далее для упрощения рассмотрения психофармакологических схем терапии с использованием карипразина группы пациентов были разделены на две подгруппы: I. F20.xxx + F1x.2xx + F1x.82 (PS + CA + BD) $n = 135$ — параноидная шизофрения, сочетанная с зависимостью от ПАВ, преимущественно с нарушениями поведения (диссомния + психопатоподобное поведение — $n = 36$, психопатоподобное поведение — $n = 44$, употребление ПАВ — $n = 55$) и II. F20.xxx + F1x.2xx + F1x.3x (PS + CA + WD) $n = 121$ —

Таблица 1. Социально-демографические показатели исследуемых больных
Table 1. Socio-demographic indicators of the studied patients

Демографические показатели		Заболевание			
		F20.xx + F10.2 ($n = 64$)	F20.xx + F11.2 ($n = 64$)	F20.xx + F12.2 ($n = 64$)	F20.xx + F15.2 ($n = 64$)
Семейное положение	Холостые	23	8	14	6
	Состоящие в браке	22	18,8	11	9,4
	Разведенные	18	38	29	43
Уровень образования	Среднее образование	35	29,91	32	27,35
	Среднее специальное образование	9	5	6	9
	Неоконченное высшее образование	5	4,3	3	2,56
	Высшее образование	29	33	38	42
Профессиональная занятость	Неработающие	19	16,24	31	26,49
	Временные (сезонные) заработки	22	24	18	15
	Постоянное место работы	11	9,4	2	1,71
Группа инвалидности	II группа	12	4	6	4
	III группа	0	0	9	7,69
	Нет группы	1	3	2	3

Таблица 2. Соотношение пациентов по состояниям, на которые они жаловались при амбулаторном лечении
Table 2. Proportion of patients by conditions they complained about during outpatient treatment

Субъективные жалобы	Заболевание			
	F20.xx + F10.2 (n = 64)	F20.xx + F11.2 (n = 64)	F20.xx + F12.2 (n = 64)	F20.xx + F15.2 (n = 64)
Диссомния / DYSS (n = 41)	25	6	5	5
Диссомния + тревога / DYSS + ANX (n = 45)	15	13	8	9
Диссомния + психопатоподобное поведение / DYSS + PB (n = 71)	13	18	12	28
Психопатоподобное поведение / PB (n = 44)	4	15	19	6
Употребление ПАВ / USE (n = 55)	7	12	20	16

параноидная шизофрения, сочетанная с зависимостью от ПАВ, преимущественно с нарушениями сна при синдроме отмены ПАВ (диссомния — $n = 41$, диссомния + тревога — $n = 45$, диссомния + психопатоподобное поведение — $n = 35$).

В ходе амбулаторного лечения для уменьшения риска самоповреждений, агрессивного поведения и суицидальных тенденций, а также других общественно опасных действий краткосрочно (не более двух недель) применяли комбинацию типичных нейролептиков с карипразином и последующим переходом на монотерапию карипразином. Монотерапию карипразином применяли у 22 человек, в комбинации с галоперидолом — у 30 пациентов, хлорпромазином — у 24 больных, хлорпротиксеном — в 24 случаях, зуклопентиксолом — у 28 пациентов.

Результаты

Ниже перечислены предложенные нами психофармакологические схемы с использованием карипразина от наиболее эффективных до менее результативных.

1. Амбулаторную антипсихотическую терапию с применением комбинации нейролептиков (таблетированная форма зуклопентиксола 30–60 мг/сут + карипразин 3–6 мг/сут) использовали при нарушениях сна у больных с психопатоподобным поведением ($n = 28$).

1.1. При преобладании нарушений сна (F20.xxx + F1x.2xx + F1x.3x (PS + CA + WD)) использовали таблетированную форму зуклопентиксола 30–60 мг/сут в комбинации с карипразином 3–4,5 мг/сут ($n = 12$), что позволяло в течение 3–6 дней восстановить ночной сон и перевести пациента на монотерапию карипразином.

1.2. При преобладании нарушений поведения (F20.xxx + F1x.2xx + F1x.82 (PS + CA + BD)) использовали таблетированную форму зуклопентиксола 30–60 мг/сут в комбинации с карипразином 3–6 мг/сут ($n = 16$). При выявлении эпизодов употребления ПАВ краткосрочное назначение зуклопентиксола 1–2 дня было целесообразным ($n = 6$). Отрицательным моментом схемы лечения являлся гипотензивный эффект терапии, требующий контроля артериального давления, а также нейролептическая симптоматика, обусловленная действием зуклопентиксола.

2. Поддерживающую антипсихотическую терапию с применением комбинации нейролептиков (галоперидол 5–10 мг/сут + карипразин 3–6 мг/сут) ($n = 30$) использовали в большей степени у пациентов с нарушением поведения, связанным с употреблением ПАВ (интоксикация), которые могли инициировать предпсихотические состояния с повышением уровня тревоги и последующими нарушениями сна и привести к госпитализации.

2.1. При преобладании нарушений сна (F20.xxx + F1x.2xx + F1x.3x (PS + CA + WD)) использовали таблетированную форму галоперидола 5–10 мг/сут в комбинации с карипразином 3–4,5 мг/сут ($n = 10$), что позволяло в течение 3–6 дней восстановить ночной сон и в последующем перейти на монотерапию карипразином.

2.2. При нарушениях поведения (F20.xxx + F1x.2xx + F1x.82 (PS + CA + BD)) использовали таблетированную форму галоперидола 5–10 мг/сут в комбинации с карипразином 3–6 мг/сут ($n = 20$). В данной схеме терапии постепенную отмену галоперидола можно было проводить только спустя 7–14 дней, а также после ежедневного подтверждения отсутствия эпизодов приема ПАВ. Отрицательным моментом схемы лечения являлся слабый гипотензивный эффект терапии, требующий контроля артериального давления, а также выраженная экстрапирамидная симптоматика, обусловленная приемом галоперидола.

3. Амбулаторную антипсихотическую терапию с применением комбинации хлорпротиксена 25–200 мг/сут с карипразином 3–6 мг/сут ($n = 24$) использовали преимущественно у больных при нарушениях сна (в большей степени с тревожной симптоматикой — $n = 9$) и нарушениями поведения.

3.1. При преобладании нарушений сна (F20.xxx + F1x.2xx + F1x.3x (PS + CA + WD)) использовали хлорпротиксен 25–150 мг/сут в комбинации с карипразином 3–4,5 мг/сут ($n = 15$), что позволяло в течение 4–7 дней терапии восстановить ночной сон и впоследствии вести больного на монотерапии карипразином.

3.2. При преобладании нарушений поведения (F20.xxx + F1x.2xx + F1x.82 (PS + CA + BD)) использовали хлорпротиксен 25–200 мг/сут в комбинации с карипразином 3–6 мг/сут ($n = 9$). Отрицательным моментом схемы лечения являлся выраженный гипотензивный эффект терапии, требующий контроля артериального

давления, положительным эффектом данной схемы было отсутствие экстрапирамидной симптоматики.

4. Поддерживающую антипсихотическую терапию с применением комбинации антипсихотиков (*хлорпромазин 25–300 мг/сут + карипразин 3–6 мг/сут*) ($n = 24$), использовали при нарушениях сна с психопатоподобным поведением, данный контингент был менее склонен к употреблению ПАВ.

4.1. При преобладании нарушений сна ($F20.xxx + F1x.2xx + F1x.3x$ (PS + CA + WD)) использовали *хлорпромазин 50–100 мг/сут* в комбинации с *карипразином 3–4,5 мг/сут* ($n = 10$), что позволяло в течение 4–7 дней терапии восстановить ночной сон больного и в последующем вести его на монотерапии карипразином. В редких случаях в течение 1–2 дней требовалось применение инъекционных форм хлорпромазина (*50–75 мг/сут*) с целью достижения быстрой седации и сглаживания тревожной симптоматики.

4.2. При преобладании нарушений поведения ($F20.xxx + F1x.2xx + F1x.82$ (PS + CA + BD)) использовали *хлорпромазин 75–300 мг/сут* в комбинации с *карипразином 3–6 мг/сут* ($n = 14$). Постепенную отмену терапии *хлорпромазином* можно было проводить только спустя 7–14 дней с момента выявления нарушений поведения, а также после ежедневного подтверждения на всем периоде лечения отсутствия эпизодов приема ПАВ. Отрицательными моментами схемы являлись выраженный гипотензивный эффект, требующий контроля артериального давления, а также явления нейролепсии.

5. Амбулаторную антипсихотическую терапию с применением *карипразина 3–6 мг/сут* и эпизодического введения транквилизатора (*бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 2–4 мг/сут* ввиду недостаточного седативного эффекта карипразина, применяли у больных с нарушениями сна и тревожной симптоматикой ($n = 22$).

5.1. При преобладании нарушений сна ($F20.xxx + F1x.2xx + F1x.3x$ (PS + CA + WD)) использовали *бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 2–4 мг/сут* в комбинации с *карипразином 3–6 мг/сут* ($n = 10$), что позволяло в течение 3–7 дней терапии восстановить ночной сон и вести пациента далее на монотерапии карипразином. В редких случаях требовалось приме-

нение инъекционных форм транквилизатора с целью достижения быстрой седации и сглаживания тревожной симптоматики ($n = 5$).

5.2. При нарушениях поведения ($F20.xxx + F1x.2xx + F1x.82$ (PS + CA + BD)) использовали *бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 2–4 мг/сут* в комбинации с *карипразином 3–6 мг/сут* ($n = 12$). В данной схеме терапии при комбинировании *транквилизатора* и *карипразина* постепенную отмену *транквилизатора* можно было проводить только спустя 7–14 дней с момента выявления нарушений поведения, а также после ежедневного подтверждения на всем периоде лечения отсутствия эпизодов приема ПАВ.

Далее мы сравнивали эффективность вышеописанных терапевтических комбинаций с монотерапией атипичными антипсихотиками (*рисперидон, оланзапин, арипипразол*) на первом и втором этапах лечения, т. е. через 2 и 6 недель с момента выписки из стационара (табл. 3–6).

Была обнаружена статистически значимая корреляция между редукцией общего балла шкалы SANS и выбором схемы антипсихотической терапии: *зуклопентиксол + карипразин* ($r = 0,56, p \leq 0,05$), *галоперидол + карипразин* ($r = 0,51, p \leq 0,05$), *хлорпромазин + карипразин* ($r = 0,50, p \leq 0,05$), *хлорпромазин + карипразин* ($r = 0,50, p \leq 0,05$), *оланзапин* ($r = 0,49, p \leq 0,05$), *карипразин* ($r = 0,49, p \leq 0,05$), *рисперидон* ($r = 0,42, p \leq 0,05$), *арипипразол* ($r = 0,43, p \leq 0,05$). Выявлено, что редукция негативной симптоматики была примерно одинаковой во всех терапевтических группах.

При оценке связи между выбором антипсихотической терапии и длительностью ремиссии, которая определялась как длительность нахождения вне стационара в течение двух лет непрерывной терапии, были получены следующие статистически значимые результаты: *галоперидол + карипразин* ($n = 20$) — $3 \pm 2,5$ месяцев и *зуклопентиксол + карипразин* ($n = 15$) — $3 \pm 1,25$ месяцев, что подтверждает положительная сильная корреляционная взаимосвязь ($r = 0,56, p \leq 0,05$), *хлорпромазин + карипразин* ($n = 10$) — $2,5 \pm 1,55$ месяцев, *хлорпромазин + карипразин* ($n = 8$) — $2,5 \pm 1,35$ месяцев, *карипразин* ($n = 10$) — $2,5 \pm 1,5$ месяцев, *оланзапин* ($n = 10$) —

Таблица 3. Эффективность амбулаторного этапа терапии по шкале CGI-I через 2 и 6 недель

Table 3. Efficacy of outpatient therapy by the CGI-I scale after 2 and 6 weeks

CGI-I	Галоперидол + карипразин (n = 30)	Зуклопентиксол + карипразин (n = 28)	Хлорпромазин + карипразин (n = 24)	Хлорпромазин + карипразин (n = 24)	Карипразин (n = 22)	Рисперидон (n = 43)	Оланзапин (n = 45)	Арипипразол (n = 40)
PS + CA + BD – Δ изменений баллов между 2-й и 6-й неделями (n = 135)	0,02	0,01	0,02	0,02	0,02	0	0,03	0,12
PS + CA + WD – Δ изменений баллов между 2-й и 6-й неделями (n = 121)	0,02	0,08	0,03	0,02	0,02	0	0,03	0,11

Примечания. PS + CA + BD ($F20.xxx + F1x.2xx + F1x.82$) — параноидная шизофрения, сочетанная с зависимостью от ПАВ, преимущественно с нарушениями поведения; PS + CA + WD ($F20.xxx + F1x.2xx + F1x.3x$) — параноидная шизофрения, сочетанная с зависимостью от ПАВ, преимущественно с нарушениями сна при синдроме отмены ПАВ.

Таблица 4. Оценка глобального функционирования амбулаторной терапии по шкале GAF в период через 2 и 6 недель**Table 4.** Assessment of global functioning according to the GAF scale after 2 and 6 weeks of outpatient therapy

GAF	Галоперидол + + карипразин (n = 30)	Зуклопен- тиксол + + карипразин (n = 28)	Хлорпро- мазин + + карипразин (n = 24)	Хлорпро- тиксен + + карипразин (n = 24)	Кари- празин (n = 22)	Риспе- ридон (n = 43)	Олан- запин (n = 45)	Арипи- празол (n = 40)
PS + CA + BD – Δ изменений баллов между 2-й и 6-й не- делями (n = 135)	-2,2	-2,6	-1,03	-1,6	-0,92	-2,63	-0,3	2,09
PS + CA + WD – Δ изменений баллов между 2-й и 6-й не- делями (n = 121)	-2,05	-2,24	-2,1	-0,28	-0,56	-3,26	0,1	2,26

Таблица 5. Оценка выраженности симптомов шизофрении по шкале PANSS через 2 и 6 недель амбулаторной терапии**Table 5.** Assessment of the severity of schizophrenia symptoms according to the PANSS scale after 2 and 6 weeks of outpatient therapy

PANSS	Галоперидол + + карипразин (n=30)	Зуклопен- тиксол + + карипразин (n = 28)	Хлорпро- мазин + + карипразин (n = 24)	Хлорпро- тиксен+ + карипразин (n = 24)	Кари- празин (n = 22)	Риспе- ридон (n = 43)	Олан- запин (n = 45)	Арипи- празол (n = 40)
PS + CA + BD – Δ изменений баллов между 2-й и 6-й неде- лями (n = 135)	1,43	3,6	0,94	0,5	1,11	2,9	0,1	-1,91
PS + CA + WD – Δ изменений баллов между 2-й и 6-й неде- лями (n = 121)	2,1	0,97	0,22	1,1	1,85	2,27	1,57	-3,11

Таблица 6. Оценка выраженности негативной симптоматики по шкале SANS через 2 и 6 недель амбулаторной терапии**Table 6.** Assessment of the severity of negative symptoms according to the SANS scale after 2 and 6 weeks of outpatient therapy

SANS	Галоперидол + + карипразин (n = 30)	Зуклопен- тиксол + + карипразин (n = 28)	Хлорпро- мазин + + карипразин (n = 24)	Хлорпро- тиксен + + карипразин (n = 24)	Кари- празин (n = 22)	Риспе- ридон (n = 43)	Олан- запин (n = 45)	Арипи- празол (n = 40)
PS + CA + BD – Δ изменений баллов между 2-й и 6-й неделями (n = 135)	2,46	2,8	1,15	0,7	2,6	1,7	1,3	-0,6
PS + CA + WD – Δ изменений баллов между 2-й и 6-й неде- лями (n = 121)	2,2	2,9	1,1	1,09	2,3	1,7	1,3	-2,3

2,15 ± 1,5 месяцев, что подтверждает положительная сильная корреляционная взаимосвязь ($r = 0,51$, $p \leq 0,05$), рисперидон ($n = 10$) — 2,15 ± 1,25 месяцев — наблюдается положительная корреляция умеренной силы ($r = 0,43$, $p \leq 0,05$), арипипразол ($n = 5$) 2,15 ± 1,25 месяцев — наблюдается положительная корреляция слабой силы ($r = 0,31$, $p \leq 0,05$).

Обсуждение

Представленное нами исследование подчеркивает важность индивидуального подхода к выбору терапии, особенно у трудно курабельных пациентов с шизофренией и зависимостью от ПАВ. Достоинством нашего исследования в отличие от других была

довольно широкая выборка с одновременной оценкой зависимости от каннабиноидов, алкоголя, психостимуляторов, опиоидов. Другие исследования были избирательны — сочетание с зависимостями от каннабиноидов [12], психостимуляторов и кокаина [10, 14] и других ПАВ [9, 11]. Кроме того, наблюдение за больными проводилось амбулаторно, при режиме «открытых дверей» [8], что позволяло удерживать больных на лечении и формировать приверженность длительной терапии. В отличие от других исследований [9–12, 14] нами впервые продемонстрирована эффективность краткосрочного присоединения типичных антипсихотиков к базовой терапии карипразином, что способствовало более быстрому купированию коморбидной симптоматики обоих

расстройств. При этом снижался риск повторной госпитализации. В зарубежных исследованиях оценки эффективности подобной комбинированной терапии не проводилось, а группы сравнения монотерапии атипичными антипсихотиками были немногочисленны. Оценка действия карипразина на негативную симптоматику с помощью шкалы SANS показала эффективность препарата к 6-й неделе терапии, в том числе за счет сглаживания волевых нарушений, ангедонии, социальной изоляции, алоии и аффективно-гипопролечения.

Полученные нами данные в целом совпадают с результатами зарубежных исследований, которые у пациентов с «двойным диагнозом» также обнаружили, что лечение карипразином приводило как к значительному улучшению симптомов шизофрении, так и к снижению болезненной тяги к употреблению ПАВ, что сопровождалось улучшением социального функционирования [9, 11, 12, 14].

Среди ограничений, которые могли бы исказить результаты исследования, можно отметить: 1) присоединение на первых этапах терапии конвенциональных нейролептиков (не более двух недель) через 6 недель терапии могло способствовать искажению представления о динамике симптоматики; 2) вероятное продолжение скрытого употребления ПАВ (при исключении употребления наркотиков), несмотря на систематический контроль употребления ПАВ; 3) употребление ПАВ и присоединение конвенциональных нейролептиков могли способствовать развитию вторичных негативных симптомов [21], что специально не анализировалось; 4) отсутствие оценки гендерного фактора в сравниваемых терапевтических группах; 5) отсутствие рандомизации в сравниваемых терапевтических группах; 6) отсутствие независимой слепой оценки исследования терапевтических

групп (влияние субъективного фактора); 7) отсутствие оценки влияния этно-территориальных особенностей.

В итоге данное исследование показало возможность использования комбинированной терапии с карипразином для достижения более выраженного терапевтического эффекта и улучшения качества жизни пациентов с шизофренией, злоупотребляющих ПАВ. Дальнейшие исследования могут быть сосредоточены на оценке долгосрочных эффектов и потенциала использования карипразина в различных фармакотерапевтических комбинациях.

Заключение

Таким образом, карипразин по сравнению с другими атипичными антипсихотиками показал выраженный антипсихотический эффект на этапе амбулаторной терапии больных шизофренией, зависимых от ПАВ. Терапия карипразином в краткосрочной комбинации с различными типичными нейролептиками способствует быстрому купированию субпсихотических симптомов, связанных с изменением состояния пациентов с и без употребления ПАВ, таких как тревога, нарушения сна, психопатоподобное и аддиктивное поведение. В отличие от других атипичных антипсихотиков монотерапия карипразином в течение шести недель амбулаторной терапии сглаживает негативную симптоматику, приводит к улучшению симптомов шизофрении, способствует снижению частоты употребления ПАВ, повышает стабильность ремиссий и снижает риск регоспитализаций.

Полученные данные являются предварительными и нуждаются в подтверждении в более крупных и хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Drug Report 2023. Booklet 1 – Executive summary. Policy implications (United Nations publication, Sales No. E.23.XI.7). – Available at: https://www.unodc.org/res/WDR-2023/WDR23_ExSum_Russian.pdf [accessed July 7, 2024].
2. Бунейко А.А., Солдаткин В.А. Влияние злоупотребления алкоголем на риск суицида у больных шизофренией // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121 [10]. – С. 44–148. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121101144>. – EDN QDBFEE
3. Bokhan N.A., Selivanov G.Yu. Psychiatric Comorbidity and Synthetic Cannabinoid (Spice) Abuse Syndrome // Journal of Concurrent Disorders. – 2023. – Vol. 5 (2). – Pp. 12–33. – <https://doi.org/10.54127/FDAE6631>
4. Толмачева В.А., Киселева М.Г., Чернов Н.В., Костюк Г. П. Особенности когнитивных нарушений у лиц с паранойдальной шизофренией в сочетании с синдромом зависимости от алкоголя // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121 [11]. – С. 73–76. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202112111173>
5. Иванец Н.Н., Винникова М.А., Ежкова Е.В., Титков М.С., Булатова Р.А. Особенности клиники и терапии синдрома зависимости от нескольких психоактивных веществ у больных шизофренией // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121 [4]. – С. 63–69. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104163>
6. Бохан Н.А., Селиванов Г.Ю., Блонский К.А. Превентивная терапия скорой медицинской помощи при психических расстройствах, коморбидных со злоупотреблением синтетическими каннабиноидами // Наркология. – 2022. – Т. 21 (5). – С. 16–24. – <https://doi.org/10.25557/1682-8313.2022.05.16-24>
7. Бохан Н.А., Селиванов Г.Ю. Аутоагрессия при психических расстройствах, коморбидных со злоупотреблением синтетическими каннабиноидами (спайсами) // Российский психиатрический журнал. – 2023. – № 3. – С. 76–90.
8. Бохан Н.А., Селиванов Г.Ю. Паранойдная шизофрения и зависимость от синтетических каннабиноидов. – Томск: ООО «Интегральный переплет», 2024. – 252 с.

REFERENCES

1. World Drug Report 2023. Booklet 1 – Executive summary. Policy implications (United Nations publication, Sales No. E.23.XI.7). – Available at: https://www.unodc.org/res/WDR-2023/WDR23_ExSum_Russian.pdf [accessed July 7, 2024].
2. Bulejko A.A., Soldatkin V.A. Vlijaniye zloupotrebleniya alkogolem na risk suicida u bol'nyh shizofrenij // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2021. – T. 121 [10]. – C. 44–148. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121101144>. – EDN QDBFEE
3. Bokhan N.A., Selivanov G.Yu. Psychiatric Comorbidity and Synthetic Cannabinoid (Spice) Abuse Syndrome // Journal of Concurrent Disorders. – 2023. – Vol. 5 (2). – Pp. 12–33. – <https://doi.org/10.54127/FDAE6631>
4. Tolmacheva V.A., Kiseleva M.G., Chernov N.V., Kostjuk G. P. Osobennosti kognitivnyh narushenij u lic s paranoidnoj shizofreniej v sochetanii s sindromom zavisimosti ot alkogolja // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2021. – T. 121 [11]. – S. 73–76. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202112111173>
5. Ivanec N.N., Vinnikova M.A., Ezhkova E.V., Titkov M.S., Bulatova R.A. Osobennosti kliniki i terapii sindroma zavisimosti ot neskol'kih psioaktivnyh veshhestv u bol'nyh shizofrenij // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2021. – T. 121 [4]. – C. 63–69. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104163>
6. Bohan N.A., Selivanov G.Ju., Blonskij K.A. Preventivnaja terapija skoroj medicinskoj pomoshhi pri psichicheskikh rasstrojstvah, komorbidnyh so zloupotrebleniem sinteticheskimi kannabinoidami // Narkologija. – 2022. – T. 21 (5). – C. 16–24. – <https://doi.org/10.25557/1682-8313.2022.05.16-24>
7. Bohan N.A., Selivanov G.Ju. Autoagressija pri psichicheskikh rasstrojstvah, komorbidnyh so zloupotrebleniem sinteticheskimi kannabinoidami (spajsamij) // Rossijskij psichiatricheskij zhurnal. – 2023. – № 3. – S. 76–90.
8. Bohan N.A., Selivanov G.Ju. Paranoidnaja shizofrenija i zavisimost' ot sinteticheskikh kannabinoidov. – Tomsk: OOO «Integral'nyj pereplet», 2024. – 252 s.

9. Barabásky Á, Dombi Z.B., Csehi R., Djuric D., Németh G. The Role of Partial Agonists and Specifically Cariprazine in Dual Disorders // *European Psychiatry*. – 2024. – Vol. 67 (S1). – Pp. 215–S215. – <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.461>
10. Grunze H. The role of the D3 dopamine receptor and its partial agonist Cariprazine in patients with schizophrenia and substance use disorder // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2023. – Vol. 24 (18). – Pp. 1985–1992. – <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2266359>
11. Martinotti G, Chiappini S, Mosca A., Miuli A., Santovito M.C., Pettorruso M., Skryabin V., Sensi S.L., Giannantonio M.D. Atypical antipsychotic drugs in dual disorders: Current evidence for clinical practice // *Current Pharmaceutical Design*. – 2022. – Vol. 28 (27). – Pp. 2241–2259. – <https://doi.org/10.2174/1381612828666220623092853>
12. Nestora S., Pablob V., Carlos R., Lolag P., Larai G.-L., Ignaciob B.-V. Cariprazine as a maintenance treatment in dual schizophrenia: a 6-month observational study in patients with schizophrenia and cannabis use disorder // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2024. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000568>
13. Насырова Р.Ф., Незнанов Н.Г., Шнайдер Н.А., Петрова М.М. Лекарственно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT в психиатрии и неврологии. – СПб.: ДЕАН, 2024. – 592 с.
14. Montero-Hernandez G., Alberdi-Páramo I., Pérez-Lombardo M., Rodríguez-Guijano J., Pemán-Rodríguez J., Ibáñez-Vizoso J.E. New drugs in the treatment of dual psychosis: Use of cariprazine in schizophrenia, other psychotic disorders and use of cocaine. A case series in a specific outpatient psychiatric clinic for substance use disorders // *European Psychiatry*. – 2024. – Vol. 67 (S1). – Pp. 294–S295. – <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.613>
15. Овчинников А.А., Султанова А.Н., Станкевич А.С., Наров М.Ю., Чут У.Ю., Иоаниди Д.К., Луговенко В.А. Особенности аддитивных расстройств и аффективной симптоматики при шизофрении // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2021. – Vol. 2 (111). – Pp. 23–31. – [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-2\(111\)-23-31](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-2(111)-23-31)
16. Busner J., Targum S.D. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice // *Psychiatry (Edmont)*. – 2007. – Vol. 4 (7). – Pp. 28–37.
17. Endicott J., Spitzer R.L., Fleiss J.L., Cohen J. The global assessment scale: A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance // *Arch Gen Psychiatry*. – 1976. – No. 33. – Pp. 766–771.
18. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 239 с.
19. Шизофрения. Клинические рекомендации. Взрослые. Электронное издание. – Минздрав РФ. – М., 2021. – 134 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/451_2 (accessed July 7, 2024).
20. Мосолов С.Н., Цукарзи З.З., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // *Современная терапия психических расстройств*. – 2014. – № 1. – С. 27–36.
21. Mosolov S.N., Yaltonskaya P.A. Primary and Secondary Negative Symptoms in Schizophrenia // *Front Psychiatry*. – 2022. – No. 12. – Art. 766692. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.766692>
9. Barabásky Á, Dombi Z.B., Csehi R., Djuric D., Németh G. The Role of Partial Agonists and Specifically Cariprazine in Dual Disorders // *European Psychiatry*. – 2024. – Vol. 67 (S1). – Pp. 215–S215. – <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.461>
10. Grunze H. The role of the D3 dopamine receptor and its partial agonist Cariprazine in patients with schizophrenia and substance use disorder // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2023. – Vol. 24 (18). – Pp. 1985–1992. – <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2266359>
11. Martinotti G, Chiappini S, Mosca A., Miuli A., Santovito M.C., Pettorruso M., Skryabin V., Sensi S.L., Giannantonio M.D. Atypical antipsychotic drugs in dual disorders: Current evidence for clinical practice // *Current Pharmaceutical Design*. – 2022. – Vol. 28 (27). – Pp. 2241–2259. – <https://doi.org/10.2174/1381612828666220623092853>
12. Nestora S., Pablob V., Carlos R., Lolag P., Larai G.-L., Ignaciob B.-V. Cariprazine as a maintenance treatment in dual schizophrenia: a 6-month observational study in patients with schizophrenia and cannabis use disorder // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2024. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000568>
13. Nasyrova R.F., Neznanov N.G., Shnajder N.A., Petrova M.M. Lekarshtvenno-inducirovannyj sindrom udlinennogo intervala QT v psihiatrii i nevrologii. – SPb.: DEAN, 2024. – 592 s.
14. Montero-Hernandez G., Alberdi-Páramo I., Pérez-Lombardo M., Rodríguez-Guijano J., Pemán-Rodríguez J., Ibáñez-Vizoso J.E. New drugs in the treatment of dual psychosis: Use of cariprazine in schizophrenia, other psychotic disorders and use of cocaine. A case series in a specific outpatient psychiatric clinic for substance use disorders // *European Psychiatry*. – 2024. – Vol. 67 (S1). – Pp. 294–S295. – <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.613>
15. Ovchinnikov A.A., Sultanova A.N., Stankevich A.S., Narov M.Ju., Chut U.Ju., Ioanidi D.K., Lugovenko V.A. Osobennosti additivnyh rasstrojstv i affektivnoj simptomatiki pri shizofrenii // *Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii*. – 2021. – Vol. 2 (111). – Pp. 23–31. – [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-2\(111\)-23-31](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-2(111)-23-31)
16. Busner J., Targum S.D. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice // *Psychiatry (Edmont)*. – 2007. – Vol. 4 (7). – Pp. 28–37.
17. Endicott J., Spitzer R.L., Fleiss J.L., Cohen J. The global assessment scale: A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance // *Arch Gen Psychiatry*. – 1976. – No. 33. – Pp. 766–771.
18. Mosolov S.N. Shkaly psihometricheskoj ocenki simptomatiki shizofrenii i koncepcija pozitivnyh i negativnyh rasstrojstv. – M.: Novyj cvet, 2001. – 239 s.
19. Shizofrenija. Klinicheskie rekomendacii. Vzroslye. Jelektronnoe izdanie. – Minzdrav RF. – M., 2021. – 134 s. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/451_2 (accessed July 7, 2024).
20. Mosolov S.N., Cukarzi Je.Je., Alfimov P.V. Algoritmy biologicheskoi terapii shizofrenii // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2014. – № 1. – S. 27–36.
21. Mosolov S.N., Yaltonskaya P.A. Primary and Secondary Negative Symptoms in Schizophrenia // *Front Psychiatry*. – 2022. – No. 12. – Art. 766692. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.766692>