

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.13.4.003>



Скугаревский О.А. ✉, Скугаревская Е.И.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Клиническая репрезентация негативных симптомов: случай из практики

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 03.09.2022

Принята: 26.10.2022

Контакты: skugarevsky@tut.by

Резюме

В статье описаны принципиальные особенности механизма действия частичных агонистов D3-рецепторов. Показана взаимосвязь этих механизмов с предпочтительными направлениями их клинического использования. Дано описание клинического случая использования карипразина при шизофрении у пациента молодого возраста при отсутствии желаемого контроля позитивных и негативных симптомов на фоне предшествующего назначения рисперидона, оланзапина и арипипразола.

Ключевые слова: шизофрения, негативные симптомы, D3-рецепторы, карипразин

Skugarevsky O. ✉, Skugarevskaya E.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Clinical Representation of Negative Symptoms: Case Study

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 03.09.2022

Accepted: 26.10.2022

Contacts: skugarevsky@tut.by

Abstract

Here we describe the main details of the mechanisms of action of D3-dopamine receptors' partial agonists and discuss their preferred clinical use scenarios. We also describe a clinical case of cariprazine prescription in young adult male patient with schizophrenia on the background of previous ineffective treatment with risperidone, olanzapine and aripiprazole with the focus on positive symptoms' control and alleviation of negative symptoms.

Keywords: schizophrenia, negative symptoms, D3-receptors, cariprazine

Современный уровень развития психиатрических знаний определяется обогащением клинического подхода успехами нейронаук. Это позволяет надеяться на поступательное движение психиатрии в направлении поиска маркеров психических расстройств, не умаляя при этом достоинств клинической феноменологии [8]. Именно поэтому так называемые сквозные феномены в психопатологии, основывающиеся на нейробиологической доказательной базе, представляются исключительно важными. Таковым феноменом является конструкт негативных симптомов, морфофункциональной основой которого являются нарушения дофаминергического контроля механизмов работы головного мозга, обеспечивающие мотивационные аспекты психической деятельности [6].

Приоритет дименсионального подхода в диагностике расстройств шизофренического спектра, воплощенный в ICD-11, позволяет рассматривать пять доменов конструкта негативных симптомов: алогия (нарушение коммуникации), аффективное уплощение, асоциальность (снижение инициативы в социальном взаимодействии), ангедония, абулия (снижение побуждения, мотивации, целенаправленности действий). Несомненной новизной современной трактовки концепции негативных симптомов шизофрении в этом плане является стремление уменьшить/исключить «перекрытие» негативных симптомов другими дименсиями при шизофрении: аффективной, когнитивной и дезорганизации [1].

Клиническая валидность негативных симптомов в клинике расстройств шизофренического спектра не вызывает сомнений. Важно подчеркнуть, что проспективный характер их влияния на качество ремиссии (симптоматической и функциональной) требует максимально ранней их коррекции. В частности, 10-летние проспективные исследования свидетельствуют о том, что увеличение степени выраженности негативных симптомов на 1 пункт по 5-балльной оценочной шкале снижает вероятность выздоровления на порядка 45% [14]. В свою очередь, длительное сохранение негативных симптомов в клинической картине пациента является надежным предиктором плохого социального функционирования в последующем [3]. Речь идет прежде всего о первичных негативных симптомах и возможности их коррекции с учетом весомости вклада в формирование неблагоприятного прогноза при шизофрении [5].

Исследования последних 10–15 лет в поиске неискаженных ответов на вопросы о сравнительной эффективности антипсихотиков в отношении негативных симптомов прошли большой путь. При констатации сопоставимой клинической эффективности антипсихотиков (при довольно существенных различиях между ними в нежелательных побочных эффектах) [10] был выделен ряд антипсихотиков второго поколения со сравнительно большей тропностью к доменам негативных симптомов: амисульприд, клозапин, оланзапин, рисперидон [11]. Последующие метааналитические исследования позволили «взвесить» сравнительную эффективность вклада отдельных антипсихотиков в коррекцию негативных симптомов шизофрении с учетом характера происхождения последних. Оказалось, что, хотя такие антипсихотики, как рисперидон и карипразин, демонстрируют большую (в сравнении с плацебо) клиническую эффективность в отношении негативных симптомов в целом, только карипразин сохраняет свою эффективность в отношении первичных (ядерных) проявлений, фундаментально предопределяющих сам шизофренический процесс [4].

Карипразин, как «стабилизатор дофамина», развивает свой эффект посредством парциального агонизма к дофаминовым рецепторам. Причем его сродство к ним

значимо выше, чем к нативному дофамину. С другой стороны, предпочтительная дифференцированная тропность к D3-рецепторам превышает таковую к D2-рецепторам в 10 раз. Третий подтип дофаминовых рецепторов имеет преимущественную локализацию в вентральном стриатуме и других частях лимбической системы при их достаточно ограниченной представленности в дорсальной (моторной) части стриатума и коре. Следствием этого является особый набор характеристик, выделяющих этот препарат из группы атипичных антипсихотиков. Так, восстанавливая функциональный баланс уровня дофамина при шизофрении, функциональный антагонизм в мезолимбических проводящих путях головного мозга реализуется в эффективном контроле продуктивных симптомов, в то время как функциональный агонизм в nigrostriарных нейронах уменьшает вероятность развития ятрогенных экстрапирамидных побочных явлений [12, 13], гиперпролактинемии, метаболического синдрома и ангедонии [7, 9]. В целом, рецепторный профиль карипразина дополняется способностью молекулы блокировать 5-HT_{2B}-рецепторы и проявлять парциальный агонизм к 5-HT_{1A}-рецепторам, наряду с умеренной и низкой активностью в отношении гистаминовых (H₁) и серотониновых (5-HT_{2C}) рецепторов соответственно. Комплексный характер медиаторных влияний, реализуемых карипразином, способствует восстановлению функционального статуса префронтальной коры и уменьшению степени выраженности негативных симптомов.

Являясь препаратом выбора для пациентов с преобладающими негативными и когнитивными симптомами, карипразин способен длительно поддерживать ремиссию, обеспечивая терапевтически эффективную концентрацию препарата в крови с учетом долгоживущих метаболитов. Поскольку таким образом он содействует обеспечению комплаентности, а также имеет доказанную эффективность в отношении широкого круга психопатологических симптомов (обманы восприятия, дезорганизованное мышление, негативные симптомы, расстройство настроения, ангедония, когнитивные нарушения) на фоне метаболической нейтральности, показаниями к его применению в мире являются шизофрения, маниакальные, депрессивные и смешанные состояния при биполярном аффективном расстройстве первого типа [15].

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Д. – мужчина, 34 года, из интеллигентной семьи, имеет младшего брата. Со слов родителей, анамнестические сведения не содержат информации о психопатологической отягощенности. Соматически: без сопутствующей патологии. Образование высшее, инженер. Свободно владеет арабским и английским языками. Не женат, проживает отдельно от родителей в течение последнего года, навещает их по выходным. Род профессиональной деятельности требует активных коммуникативных навыков на иностранном языке и связан с обеспечением дорогостоящих контрактов в аэрокосмической сфере. За последний год вынужден был сменить место работы из-за нежелания релокации из Республики Беларусь совместно с предыдущей компанией.

Впервые попал в поле зрения психиатров в возрасте 20 лет в состоянии острого психомоторного возбуждения. В то время он находился за границей в одном из университетов по программе обмена студентами. В течение четырех месяцев пребывания за рубежом стал испытывать состояние нарастающего психоэмоционального напряжения, нарушился сон, появились опасения, что за ним «следят и хотят убить». Никому, в том числе однокурсникам, преподавателю-куратору, помогающей

Д. адаптироваться в новой для него обстановке, ничего не рассказывал о своих переживаниях. Неожиданно для родителей прилетел в Беларусь, оставив в студенческом кампусе ценные для него вещи (ноутбук, планшет, фотоаппарат, одежду и т. д.).

Для купирования болезненного состояния был назначен рисперидон по 2 мг в сутки в 2 приема. На протяжении двух недель на фоне лечения состояние стало носить более упорядоченный характер, наладился сон, однако полной критической оценки ситуации не наступило: считал, что за ним следят, оставался страх за свою жизнь, на обучение за границу не вернулся. В дальнейшем Д. продолжил обучение в университете на родине, однако прежней заинтересованности в учебе, со слов матери, не было, прекратил заниматься баскетболом, ограничились контакты с друзьями, сверстниками.

Родной младший брат Д. по просьбе матери пытался вовлечь его в свою компанию молодежи, но друзья стали оценивать Д. как «странного». Он был немногословен, не реагировал адекватно на юмор, был неинтересен в плане общения.

Д. был переведен на прием оланзапина по 10 мг/сут (а затем по 5 мг в сутки) в сочетании с флуоксетином по 20 мг в утренний прием.

Со слов матери Д., семья спланировала поездку на отдых к морю, желая навестить родственников. Во время путешествия члены семьи наблюдали странное поведение Д. Однажды во время отдыха он зашел в воду и застыл в вычурной позе. С большим трудом удалось его вернуть на берег. При этом он не пояснил, почему так повел себя.

В последующем периодически мать жаловалась, что сын не следит за своим внешним видом, неряшлив, разбрасывает свои вещи, не приводит в порядок свою комнату, не помогает по хозяйству, предпочитает проводить свободное время, лежа на диване, или «сочиняет рэп» (объективно получавшееся не имело никакого отношения к произведениям такого стиля), что оценивалось окружающими как полная бессмыслица и нелепость.

К этому времени все чаще стал отказываться от приема оланзапина, мотивируя «хорошим самочувствием». Не нравилась прибавка в весе, опасался возможного появления «зависимости» от препарата, что порой поддерживала и его мать.

Однако после перерыва в приеме оланзапин-флуоксетиновой комбинации странности в поведении Д. не уменьшались. Так, в один из дней коллеги по работе решили отметить день рождения своего товарища, угостили тортом с кофе и Д. По совету матери Д. также решил устроить подобное застолье в честь своего очередного дня рождения, но проявил несостоятельность: торт оказался на столе, когда часть присутствовавших на торжестве гостей успела разойтись.

Родители Д. всячески старались инициировать его активность, особенно общение с молодежью. Так, их сын оказался в туристической поездке. Но, как потом стало известно, он ни с кем из окружающих не контактировал, так как был «очень занят», слушая экскурсовода. К этому времени перестал заниматься баскетболом, сообщил об утрате интереса к работе.

С учетом имеющейся клинической картины и ретроспективной оценки динамики состояния, расстройство было квалифицировано как параноидная шизофрения. Пациент был переведен на лечение арипипразолом по 15 мг в сутки. На фоне терапии «почувствовал прилив энергии, ночь провел в баре, много выпил спиртного», чего ранее себе не позволял. Через двое суток стал «слышать голоса» в голове, которые им управляли, приказывали что-то делать, расстроился сон. Было принято решение

возобновить прием оланзапина (до 20 мг/сут) в форме монотерапии. В последующем, из-за недостаточного клинического эффекта и нежелательных метаболических явлений (набор веса), было принято решение о переводе пациента на карипразин (Реагила).

С учетом имеющегося недостаточно успешного предшествовавшего опыта перевода пациента на арипипразол, замена оланзапина на карипразин осуществлялась с медленной (1,5 месяца) кросс-титрацией. При этом полная терапевтическая доза оланзапина сохранялась в течение месяца и лишь затем, на фоне дозировки карипразина к тому моменту 3 мг/сут, произведен плавный уход от препарата. Этот процесс перехода сопровождался обострившейся бессонницей с трудностями засыпания, что было основанием для кратковременного (в течение недели) назначения зопиклона (7,5 мг перед сном), что привело к нормализации сна. Однако было принято решение увеличить дозу карипразина до 4,5 мг/сут, в течение последующих трех месяцев лечения она оставалась неизменной на фоне стабильного состояния при полном контроле продуктивных симптомов и полноценном ночном сне без дополнительных сопутствующих назначений.

Принимая карипразин в дозе 4,5 мг/сут, пациент успешно прошел три собеседования во время поиска нового места работы, был трудоустроен на должность с достаточно высокой заработной платой, справлялся со своими профессиональными обязанностями. В то же время по прошествии 2 месяцев при сохранении дозировки 4,5 мг/сут стал жаловаться на чрезмерную «прибитость» в течение дня, которая мешала быть полностью эффективным. С учетом стабильного психического состояния была уменьшена суточная доза препарата до 3 мг/сут, прием этой дозы продолжается к настоящему времени уже 7 месяцев. Соматически компенсирован. Не отмечено клинически значимых колебаний в метаболическом статусе (индекс массы тела, липидный спектр, уровень гликемии).

Регулярный контроль за состоянием пациента в течение этого времени позволяет констатировать эффективное участие пациента в процессе терапии с высоким уровнем комплаентности. Со слов пациента, за это время произошло заметное повышение когнитивной продуктивности на работе, он вернулся к активной жизненной позиции, вновь появилось место для хобби (баскетбол).

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ПРИМЕНЕНИЯ КАРИПАЗИНА (РЕАГИЛА):

- эффективный контроль продуктивных симптомов шизофренического спектра на фоне отчетливого антидефицитарного эффекта;
- с учетом предшествующей полиморфной клинической картины и нарастающей негативной симптоматики с момента манифестации расстройства на протяжении более 10 лет;
- на фоне недостаточно эффективных разнообразных предшествовавших лечебных стратегий;
- восстановление автономности функционирования, сохранение социального и профессионального статуса;
- метаболическая нейтральность терапии

Со слов родственников, несмотря на имевшиеся ранее опасения по поводу состоятельности при переезде на самостоятельное место жительства, отчетливые конструктивные изменения в самочувствии содействовали эффективному автономному функционированию в быту. Родители с удовлетворением отметили впервые появившуюся за долгое время «увлеченность» и заинтересованное участие в решении бытовых вопросов в родительской семье, готовность к активному взаимодействию с ними.

Таким образом, резюмируя описанный клинический случай, заметим, что пациент страдал расстройством шизофренического спектра. В структуре его болезненных переживаний отмечались преимущественно аффективно-бредовые феномены с кататонической симптоматикой, агрессией и параллельным нарастанием дефицитарных проявлений. Негативные симптомы в клинической картине определялись прежде всего аффективным уплощением, ангедонией, безынициативностью и социальной отстраненностью. Развитие негативных проявлений стало заметным с началом первого приступа расстройства. К моменту окончания наблюдения объективно пациент имел стабильный психический статус без актуальных продуктивных симптомов, с хорошим инсайтом и открытостью к комплаентному взаимодействию.

Дифференцированный выбор дозы карипразина позволил сохранить контроль над продуктивными симптомами, достичь антидефицитарного эффекта, реализовать прокогнитивный эффект препарата, а также способствовал практически полному восстановлению социального функционирования [2].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Skugarevskij O.A. A concept of negative symptoms of mental disorders: A time for revision. *Psihiatriya, psihoterapiya i klinicheskaya psihologiya*. 2020;2:319–330. (in Russian)
- Sabe M., Zhao N., Crippa A., Kaiser S. Antipsychotics for negative and positive symptoms of schizophrenia: dose-response meta-analysis of randomized controlled acute phase trials. *NPJ Schizophr*. 2021;7(1):43. doi: 10.1038/s41537-021-00171-2
- Carrión R.E., Demmin D., Auther A.M., McLaughlin D., Olsen R., Lencz T., Cornblatt B.A. Duration of attenuated positive and negative symptoms in individuals at clinical high risk: Associations with risk of conversion to psychosis and functional outcome. *Journal of Psychiatric Research*. 2016;81:95–101. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.06
- Earley W., Guo H., Daniel D., Nasrallah H., Durgam S., Zhong Y., Németh G. Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients with acute schizophrenia: A post hoc analysis of pooled data. *Schizophrenia Research*. 2018. doi: 10.1016/j.schres.2018.08.020
- Fervaha G., Foussias G., Agid O., Remington G. Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia. *European Psychiatry*. 2014;29(7):449–455. doi: 10.1016/j.eurpsy.2014.01.007
- Galderisi S., Mucci A., Buchanan R.W., Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. *The Lancet Psychiatry*. 2018;5(8):664–677. doi: 10.1016/s2215-0366(18)30050-6
- Huang M., He W., Kiss B., Farkas B., Adham N., Meltzer H. The role of dopamine D3 receptor partial agonism in cariprazine-induced neurotransmitter efflux in rat hippocampus and nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;371:517–25. doi: 10.1124/jpet.119.259879
- Quinlan E.B. Identifying biological markers for improved precision medicine in psychiatry. *Mol Psychiatry*. 2020;25(2):243–253. doi: 10.1038/s41380-019-0555-5
- Kiss B., Horváth A., Némethy Z., Schmidt É., Laszlovsky I., Bugovics G. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D3 receptor-preferring, D3/D2 dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;333:328–40. doi: 10.1124/jpet.109.160432
- Leucht S., Cipriani A., Spinelli L., Mavridis D., Örey D., Richter F., Davis J.M. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*. 2013;382(9896):951–962. doi: 10.1016/s0140-6736(13)60733-3
- Leucht S., Corves C., Arbter D., Engel R.R., Li C., Davis J.M. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet*. 2009;373(9657):31–41. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61764-x
- Lieberman J. Dopamine partial agonists. *CNS Drugs*. 2004;18:251–67. doi: 10.2165/00023210-200418040-00005
- Mailman R., Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Design*. 2010;16:488–501. doi: 10.2174/138161210790361461
- Austin S.F. Predictors of recovery in first episode psychosis: The OPUS cohort at 10 year follow-up. *Schizophrenia Research*. 2013;150:163–168.
- Batinic B., Ristic I., Zugic M., Baldwin D.S. Treatment of Symptom Clusters in Schizophrenia, Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder With the Dopamine D3/D2 Preferring Partial Agonist Cariprazine. *Front. Psychiatry*. 2021;12:784370. doi: 10.3389/fpsy.2021.784370