

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491101 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.06.20

(51) Int. Cl. *A61K 31/495* (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
C07D 295/033 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.10.28

(54) ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬШОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА

(31) 63/263,213; 63/362,446

(72) Изобретатель:
Рекеда Людмила, Будур Кумар, Эарли
Уилли (US)

(32) 2021.10.28; 2022.04.04

(33) US

(86) PCT/US2022/078922

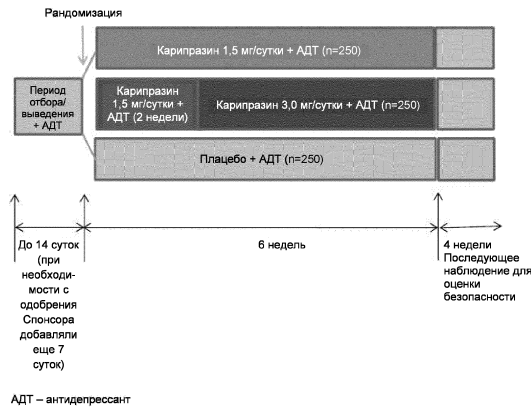
(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(87) WO 2023/077094 2023.05.04

(71) Заявитель:
РИХТЕР ГЕДЕОН НИРТ. (HU)

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения большого депрессивного расстройства посредством введения карипразина или его фармацевтически приемлемой соли в качестве дополнительной терапии к терапии антидепрессантами при лечении субъектов, страдающих большим депрессивным расстройством. К шестой неделе терапии введение карипразина приводит к статистически значимому изменению общей суммы баллов, набранных по Шкале Монтгомери-Асберга для оценки депрессии (MADRS), по сравнению с начальным уровнем.

Схема проведения исследования



A1

202491101

202491101

A1

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬШОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка претендует на полезный эффект предварительной патентной заявки US 63/263213, поданной 28 октября 2021 г., и предварительной патентной заявки US 63/362446, поданной 4 апреля 2022 г., содержания которых полностью включены в настоящее описание посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к медикаментам и способам лечения (терапии) большого депрессивного расстройства и, в частности, к дополнительной терапии, применяемой при лечении антидепрессантами (антидепрессивными средствами) большого депрессивного расстройства.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Лечение большого депрессивного расстройства (БДР, англ. major depressive disorder, сокр. MDD) является сложным процессом и часто включает психотерапию, обучение и применение различных фармакотерапевтических средств. Антидепрессанты (сокращенно – АДТ, англ. аббревиатура – ADT) являются основными фармакотерапевтическими средствами, применяемыми в лечении пациентов, страдающих БДР. В настоящее время для лечения пациентов, страдающих БДР, одобрены такие АДТ, как арипипразол, кветиапина фумарат и брекспипразол. Несмотря на имеющееся количество доступных вариантов лечения, у многих пациентов не наблюдается адекватной (достаточной) ответной реакции или ремиссии симптомов тревожности при проведении монотерапии только препаратами АДТ. Более половины пациентов не имеют удовлетворительных результатов. Таким образом, имеется необходимость создания оптимизированных и целевых методик и режимов дозирования для адекватного лечения большого депрессивного расстройства.

Часто бывает не вполне понятно, является ли ответная реакция пациента на лечение БДР результатом терапии или она представляет собой эффект плацебо. Обычно показателем клинически значимого результата лечения является разность в 2 балла или более между общей суммой баллов, набранных по Шкале Монтгомери – Асберга для оценки депрессии (англ. Montgomery Åsberg Depression Rating Scale, сокращенно MADRS) при получении терапии, и суммой баллов, набранных при

получении плацебо. Однако без проведения клинических испытаний на людях практически невозможно предсказать будет ли конкретный терапевтический режим давать клинически значимые результаты. В публикации Durgam с соавт., J. Clin. Psychiatry 77:371-378 (2016), содержание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки, описано рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с адаптируемым подбором дозы, в котором определяли возможность применения карипразина в качестве дополнительной (адъюнктивной) терапии при лечении пациентов с БДР, которые имели неадекватную (недостаточную) ответную реакцию на текущее лечение антидепрессантами. Исследование показало, что введение варьируемых доз карипразина в диапазоне от 1 мг до 2 мг в сутки не выявило статистически значимого различия в общей сумме баллов по MADRS по сравнению с введением плацебо (разность средних значений, рассчитанных способом наименьших квадратов (сокр. "НК-СР", от англ. least squares mean difference, сокращенно "LSMD") = -0,9, скорректированное значение $P = 0,2404$), однако при введении варьируемых доз в диапазоне от 2 мг до 4,5 мг в сутки статистически значимое различие было выявлено (НК-СР = -2,2, скорректированное значение $P = 0,0114$).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

При осуществлении настоящего изобретения неожиданно было обнаружено, что введение 1,5 мг в сутки карипразина в качестве дополнительного лечения пациентам с БДР привело к статистически значимым различиям в общей сумме баллов (также называемой оценкой) по MADRS по сравнению с введением плацебо (НК-СР = -2,5, скорректированное значение $P = 0,005$) и, таким образом, является клинически значимым лечением для БДР.

Настоящее изобретение относится к способам лечения большого депрессивного расстройства, которые включают введение карипразина или его фармацевтически приемлемой соли в качестве дополнительной терапии к терапии антидепрессантами при лечении субъектов, страдающих большим депрессивным расстройством (БДР).

Некоторые примеры осуществления настоящего изобретения относятся к способам лечения большого депрессивного расстройства, включающим введение карипразина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, составляющем 1,5 мг/сутки, в дополнение к терапии АДТ, или 3 мг/сутки, в дополнение к терапии АДТ, пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

Примеры осуществления настоящего изобретения относятся к способам лечения большого депрессивного расстройства, включающим введение карипразина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, составляющем 1,5 мг/сутки, в дополнение к терапии АДТ, или 3 мг/сутки, в дополнение к терапии АДТ, в течение 6 недель пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

Примеры осуществления настоящего изобретения относятся к способам лечения большого депрессивного расстройства, включающим введение карипразина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, составляющем 1,5 мг/сутки или 3 мг/сутки, пациенту, нуждающемуся в дополнительной терапии при лечении большого депрессивного расстройства (БДР), где введение карипразина в течение 6 недель приводит статистически значимому изменению общей суммы баллов, набранных по Шкале Монтгомери – Асберга для оценки депрессии (MADRS), по сравнению с начальным уровнем.

В некоторых примерах осуществления способ включает введение карипразина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, составляющем 1,5 мг/сутки или 3 мг/сутки, пациенту, нуждающемуся в дополнительной терапии БДР, где пациент соответствует критериям Руководства по диагностике и статистике психических расстройств, пятое издание (англ. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, сокращенно: DSM-5), для БДР, определяемым на основе структурированного клинического интервью для DSM-5 (англ. Structured Clinical Interview for DSM-5, сокращенно: SCID-5), и имеет общую сумму баллов не менее 22 по Шкале-17 Гамильтона для оценки депрессии (англ. Hamilton Depression Rating Scale-17, сокращенно: HAMD-17) до начала лечения. В некоторых примерах осуществления эпизод большого депрессивного расстройства у пациента составляет от по меньшей мере 8 недель до менее чем 24 месяцев. В некоторых примерах осуществления пациент демонстрирует неадекватную (недостаточную) ответную реакцию на 1, 2 или 3 антидепрессанта, вводимых в адекватной (достаточной) дозировке и в течение адекватного (достаточного) периода времени, определяемую с помощью Опросника ответа на лечение антидепрессантами (англ. Antidepressant Treatment Response Questionnaire, сокращенно: ATRQ).

В некоторых примерах осуществления способ лечения большого депрессивного расстройства включает введение карипразина или его

фармацевтически приемлемой соли в количестве, составляющем 1,5 мг/сутки, в течение 6 недель в качестве дополнительной терапии к терапии антидепрессантами пациенту, нуждающемуся в лечении большого депрессивного расстройства. В некоторых примерах осуществления введение карипразина или его фармацевтически приемлемой соли приводит к статистически значимой ремиссии эпизода депрессивного расстройства, определяемой как достижение суммарной оценки по MADRS, составляющей менее 10 баллов. В некоторых примерах осуществления статистически значимая ремиссия достигается при количестве нежелательных явлений, составляющем от менее 2% до отсутствия нежелательных явлений, которые приводят к прерыванию терапии. В некоторых примерах осуществления карипразин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде карипразина гидрохлорида.

В некоторых примерах осуществления способ лечения большого депрессивного расстройства включает введение карипразина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, составляющем 3,0 мг/сутки, в течение 6 недель в качестве дополнительной терапии к терапии антидепрессантами пациенту, нуждающемуся в лечении большого депрессивного расстройства. В некоторых примерах осуществления введение карипразина или фармацевтически приемлемой соли приводит к статистически значимой ремиссии эпизода депрессивного расстройства, определяемой как достижение суммарной оценки по MADRS, составляющей менее 10 баллов. В некоторых примерах осуществления статистически значимая ремиссия достигается при количестве нежелательных явлений, составляющем от менее 2% до отсутствия нежелательных явлений, которые приводят к прерыванию терапии. В некоторых примерах осуществления карипразин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде карипразина гидрохлорида.

Примеры осуществления настоящего изобретения относятся к способу статистически значимого лечения большого депрессивного расстройства у пациентов, которые проявляли неадекватные ответные реакции на один или более антидепрессантов, где способ включает введение каждому такому пациенту карипразина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, составляющем 1,5 мг в сутки, в качестве дополнительной терапии к одному или более указанных антидепрессантов, и при таком лечении у таких пациентов достигается статистически значимое рассчитанное способом наименьших квадратов среднее изменение общей суммы баллов по MADRS относительно начального

уровня, спустя 6 недель проведения указанного лечения, по сравнению с введением плацебо.

В некоторых примерах осуществления способ статистически значимого лечения большого депрессивного расстройства у пациентов, которые проявляли неадекватные ответные реакции на один или более антидепрессантов, включает введение каждому такому пациенту карипразина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, составляющем 1,5 мг в сутки, в качестве дополнительной терапии к одному или более указанных антидепрессантов, и при таком лечении у таких пациентов достигается статистически значимое рассчитанное способом наименьших квадратов среднее изменение общей суммы баллов по MADRS относительно начального уровня, спустя 6 недель проведения указанного лечения, по сравнению с введением плацебо, где статистически значимое рассчитанное способом наименьших квадратов среднее изменение общей суммы баллов по MADRS у таких пациентов относительно начального уровня спустя 6 недель проведения указанного лечения составляет по сравнению с введением плацебо -2 балла или превышает указанные 2-балла.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 представлена схема клинического исследования, проведенного для оценки безопасности и эффективности карипразина, вводимого в виде капсул один раз в сутки в качестве дополнительной терапии к терапии антидепрессантами.

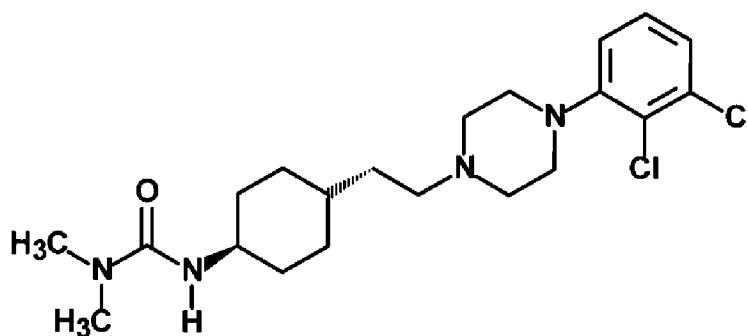
На Фиг. 2 представлено СНК (рассчитанное способом наименьших квадратов) среднее изменение общей суммы баллов по MADRS относительно начального уровня (+/-SE (где SE означает стандартную погрешность, от англ. standard error)) с течением времени, где время указано в неделях.

На Фиг. 3 представлено СНК среднее изменение количества баллов по Шкале общего клинического впечатления о степени тяжести заболевания (англ. Clinical Global Impressions–Severity, сокращенно: CGI-S) относительно начального уровня (+/-SE) с течением времени, где время указано в неделях.

На Фиг. 4 представлен полный диапазон улучшения суммарной оценки по MADRS к концу недели 6 (способ ПВДПН, что означает “Перенос Вперед Данных Последнего Наблюдения”).

СВЕДЕНИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТЬ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ
ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способам лечения большого депрессивного расстройства у пациента, нуждающегося в таком лечении. Примеры осуществления настоящего изобретения относятся к способам лечения пациентов, страдающих большим депрессивным расстройством. Примеры осуществления настоящего изобретения относятся к способам лечения большого депрессивного расстройства, включающим введение терапевтически эффективного количества карипразина или его фармацевтически приемлемой соли в качестве дополнительной терапии к терапии антидепрессантами (АДТ). Структура карипразина представлена ниже:



Химическое наименование соединения – карипразин или 4-[[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]карбамоил]циклогексан-1-ил]-N,N-диметиламин, или транс-4-[[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]карбамоил]циклогексан-1-ил]-N,N-диметиламин, или транс-N-{4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-N',N'-диметилмочевина. Карипразин может быть введен в виде соли гидрохлорида карипразина, которая представляет собой 4-[[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]карбамоил]циклогексан-1-ил]-N,N-диметиламина гидрохлорид, или транс-4-[[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]карбамоил]циклогексан-1-ил]-N,N-диметиламина гидрохлорид, или транс-N-{4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил}-N',N'-диметилмочевины гидрохлорид. Получение карипразина описано, например, в патенте US 7737142 от 20 января 2006 г. и в соответствующих иностранных эквивалентных патентах.

Лечение (терапия) может снижать частоту возникновения и интенсивность симптомов, связанных с большим депрессивным расстройством. В некоторых примерах осуществления способы могут приводить к устранению симптомов,

связанных с большим депрессивным расстройством. В некоторых примерах осуществления введение карипразина может приводить к снижению количества симптомов или снижению интенсивности симптомов. В некоторых примерах осуществления симптомы большого депрессивного расстройства могут быть уменьшены или устранены.

Оценка критериев симптомов в эпизоде большого депрессивного расстройства/при большом депрессивном расстройстве приведена в “Руководстве по диагностике и статистике психических расстройств”, 5-е изд. (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, также называемом DSM-5).
Соответствующие факторы могут включать: подавленное настроение; потерю интереса к почти всем видам деятельности; непреднамеренное снижение/повышение массы тела или снижение/повышение аппетита; нарушения сна; психомоторные изменения (например, возбуждение или замедление), достаточно выраженные для того, чтобы они были заметны для окружающих; утомление, усталость или спад энергии или пониженную эффективность при выполнении рутинных задач; ощущение никчемности или избыточной, неадекватной или воображаемой вины; нарушение способности концентрироваться на мысли или принимать решения; и повторяющиеся мысли о смерти, суицидальные настроения или попытки суицида. Эти симптомы приводят к клинически значимым страданиям или нарушениям в социальной, профессиональной или других важных сферах деятельности. Эти симптомы не обусловлены непосредственным физиологическим действием какого-либо вещества (например, приемом наркотика, побочными эффектами прописанного для лечения лекарственного средства) или медицинским состоянием (например, гипотиреозом). У пациентов, страдающих БДР, никогда не наблюдаются маниакальные эпизоды или гипоманиакальные эпизоды. Их состояние не может быть более адекватно объяснено нарушениями шизофренического спектра или другими психотическими нарушениями. Пациент, нуждающийся в лечении, может испытывать симптомы, указанные в оценочных критериях DSM-5 для большого депрессивного расстройства.

Примеры осуществления настоящего изобретения относятся к способам лечения большого депрессивного расстройства. Способ включает введение карипразина или его фармацевтически приемлемой соли терапевтически эффективным количестве, составляющем 1,5 мг/сутки или 3 мг/сутки, в качестве дополнительной терапии к терапии антидепрессантами пациенту, нуждающемуся в

лечении большого депрессивного расстройства, что приводит к лечению большого депрессивного расстройства.

Примеры осуществления настоящего изобретения относятся к способу лечения большого депрессивного расстройства, где способ включает введение карипразина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, составляющем 1,5 мг/сутки или 3 мг/сутки, пациенту, нуждающемуся в дополнительной терапии при лечении большого депрессивного расстройства (БДР), где в способе введение карипразина в течение 6 недель приводит к статистически значимому по сравнению с начальным уровнем изменению общей суммы баллов по Шкале Монтгомери – Асберга для оценки депрессии (MADRS).

В некоторых примерах осуществления до начала лечения пациент, нуждающийся в дополнительной терапии БДР, соответствует критериям БДР, изложенным в Руководстве по диагностике и статистике психических расстройств, пятое издание (DSM-5), полученным на основании структурированного клинического интервью для DSM-5 (SCID-5), и имеет общую сумму баллов не менее 22 по Шкале-17 Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D-17).

В некоторых примерах осуществления эпизод большого депрессивного расстройства у пациента составляет от по меньшей мере 8 недель до менее чем 24 месяцев.

В некоторых примерах осуществления пациент демонстрирует неадекватную ответную реакцию на 1, 2 или 3 антидепрессанта, вводимых в адекватной дозировке и в течение адекватного периода времени, определяемую с помощью Опросника ответа на лечение антидепрессантами (ATRQ).

В некоторых примерах осуществления способ лечения большого депрессивного расстройства включает введение в течение 6 недель карипразина или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве, составляющем 1,5 мг/сутки, в качестве дополнительной терапии к терапии антидепрессантами пациенту, нуждающемуся в лечении большого депрессивного расстройства, что приводит к лечению большого депрессивного расстройства.

В некоторых примерах осуществления введение карипразина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, составляющем 1,5 мг/сутки, в дополнение к терапии антидепрессантами приводит к статистически значимой

ремиссии эпизода депрессивного расстройства, определяемой как достижение суммарной оценки по MADRS, составляющей менее 10 баллов.

5 В некоторых примерах осуществления статистически значимая ремиссия достигается при количестве нежелательных явлений, составляющем от менее 2% до отсутствия нежелательных явлений.

В некоторых примерах осуществления карипразин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде карипразина гидрохлорида.

10 В некоторых примерах осуществления способ включает введение в течение 6 недель карипразина или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве, составляющем 3,0 мг/сутки, в качестве дополнительной терапии к терапии антидепрессантами пациенту, нуждающемуся в лечении большого депрессивного расстройства, что приводит к лечению большого депрессивного расстройства.

15 В некоторых примерах осуществления введение карипразина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, составляющем 3,0 мг/сутки, в дополнение к терапии антидепрессантами приводит статистически значимой ремиссии эпизода большого депрессивного расстройства, определяемой как достижение суммарной оценки по MADRS, составляющей менее 10 баллов.

20 Примеры осуществления настоящего изобретения относятся к способу статистически значимого лечения большого депрессивного расстройства у пациентов, которые проявляли неадекватные ответные реакции на один или более антидепрессантов, где способ включает введение каждому такому пациенту карипразина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, составляющем 1,5 мг в сутки, в качестве дополнительной терапии к одному или
25 более указанных антидепрессантов, и при таком лечении достигается статистически значимое рассчитанное способом наименьших квадратов среднее изменение общей суммы баллов по MADRS у таких пациентов относительно начального уровня, спустя 6 недель проведения указанного лечения, по сравнению с введением плацебо.

30 В некоторых примерах осуществления способ статистически значимого лечения большого депрессивного расстройства у пациентов, которые проявляли неадекватные ответные реакции на один или более антидепрессантов, включает введение каждому такому пациенту карипразина или его фармацевтически

приемлемой соли в количестве, составляющем 1,5 мг в сутки, в качестве дополнительной терапии к одному или более указанных антидепрессантов, и при таком лечении достигается статистически значимое рассчитанное способом наименьших квадратов среднее изменение общей суммы баллов по MADRS у таких 5 пациентов относительно начального уровня, спустя 6 недель проведения указанного лечения по сравнению с введением плацебо, где статистически значимое рассчитанное способом наименьших квадратов среднее изменение общей суммы баллов по MADRS у пациентов относительно начального уровня спустя 6 недель 10 проведения указанного лечения по сравнению с введением плацебо составляет -2 балла или превышает 2-балла.

Примеры осуществления настоящего изобретения относятся к нивелированию или облегчению симптомов пациента, связанных с большим депрессивным расстройством. Оценка или определение улучшения в симптомах пациента может быть дана в виде Результатов лечения по оценке пациента или 15 Результатов лечения по оценке клинициста, как описано ниже. Улучшения могут относиться к таким симптомам пациента, как возбужденное состояние, усталость, избыточная тревожность и беспокойство, усиленная боль или чувствительность в мышцах, нарушенная концентрация, раздражительность и нарушения сна, например, как описано в DSM-5.

Изобретение, описанное в настоящей работе, может быть лучше понято 20 после прочтения нижеследующих примеров, которые включены для иллюстрации и не ограничивают объем изобретения.

ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Пример 1

В настоящем исследовании оценивали эффективность, безопасность и переносимость карипразина в дозировках 1,5 мг/сутки и 3 мг/сутки в сравнении с 25 плацебо в качестве дополнительной терапии при проведении терапии антидепрессантами (АДТ) у пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР), которые имели неадекватную ответную реакцию на введение только одних 30 антидепрессантов.

Проводили общее многоцентровое рандомизированное двойное слепое (ДС), плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах с фиксированной дозой, в котором сравнивали действие карипразина в дозировке 1,5 мг/сутки и

карипразина в дозировке 3 мг/сутки с плацебо в качестве дополнительной терапии к текущей терапии АДТ у амбулаторных пациентов с диагнозом БДР (установленным согласно Руководству по диагностике и статистике психических расстройств, пятое издание [DSM-5]), которые проявляли неадекватную ответную реакцию, определяемую согласно модифицированному Опроснику ответа на лечение антидепрессантами (ATRQ), на 1, 2 или 3 антидепрессанта, вводимых во время текущего эпизода в адекватной дозе и в течение адекватного периода времени. Адекватную дозу определяли как дозу, превышающую минимальную дозу, указанную в инструкции (в инструкции по применению лекарственного препарата). Адекватный период времени определяли как непрерывную терапию АДТ в течение по меньшей мере 6 недель при введении дозы, превышающей минимальную, в течение периода, составляющего как минимум от 3 до 6 недель. Схема исследования представлена на Фиг. 1.

Исследуемая выборка включала пациентов, соответствующих критериям БДР с текущим эпизодом большого депрессивного расстройства, длящимся от по меньшей мере 8 недель до менее чем 24 месяцев, и имеющим неадекватную ответную реакцию на проводимую во время текущего эпизода терапию антидепрессантами. Для исследования отбирали как мужчин, так и женщин в возрасте от 18 до 65 лет. Пациенты соответствовали критериям БДР согласно DSM-5 на основании SCID-5, и на момент отбора пациентов находились в текущем эпизоде большого депрессивного расстройства, длящемся от по меньшей мере 8 недель до менее чем 24 месяцев. Диагноз БДР с психотическими элементами считался приемлемым.

В текущем эпизоде депрессивного расстройства пациенты должны были иметь неадекватную ответную реакцию (<50% улучшения), определяемую согласно модифицированному ATRQ, на 1, 2 или 3 антидепрессанта вводимых в адекватной дозе и в течение адекватного периода времени. Адекватную дозу определяли как дозу, превышающую минимальную дозу, указанную в инструкции (в инструкции по применению лекарственного препарата). Адекватный период времени определяли как непрерывную терапию (лечение) антидепрессантами в течение по меньшей мере 6 недель при введении дозы, превышающей минимальную, в течение периода, составляющего как минимум от 3 до 6 недель. Пациенты должны были набрать минимальное количество баллов, составляющее 22, по предлагаемой экспертом Шкале Гамильтона для оценки депрессии, включающей 17 пунктов (HAM-D-17), как во время отборочного визита (Визит 1), так и на определении начального уровня

(Визит 2). Количество баллов по Пункту 1 HAMD-17 у таких пациентов также должно было составлять 2 или более.

5 Пациенты, имеющие текущий психиатрический диагноз, отличный от БДР, за исключением специфичных фобий, исключались из исследования. Пациенты, которые ранее проходили тест DSM-5 по причине злоупотребления веществами (т.е. злоупотреблений веществами, за исключением кофеина и табака) и аддиктивных расстройств в течение 6 месяцев до первого визита, также исключались из исследования.

10 Исследование состояло из 14 суток отбора (с добавлением до 7 суток при необходимости) и выведения неодобренных лекарственных средств, после чего в течение 6 недель проводили двойное слепое (ДС) исследование целевого медикамента, и затем следовал период последующего наблюдения для контроля безопасности в течение 4 недель. По окончании периода отбора, пациентов, соответствующих критериям для участия в исследовании, рандомизировали (1:1:1)
15 по группам 1-3 для двойного слепого исследования лечения. Испытуемые терапевтические группы получали: карипразин 1,5 мг/сутки + терапию антидепрессантами и карипразин 3 мг/сутки + терапию антидепрессантами. Контрольная группа получала соответствующее плацебо + терапию антидепрессантами.

20 Дозирование/Дозовый режим: Исследуемый продукт (карипразин или плацебо) поставляли в виде капсул, упакованных в блистерные упаковки. Во время отбора/периода выведения исследуемый продукт не вводили; пациенты продолжали принимать тот же антидепрессант в той же дозе, что и во время отбора. Пациенты, принимавшие более одного антидепрессанта во время отбора,
25 независимо от показаний, прекращали прием всех других антидепрессантов перед началом испытания (Визит 2). Во время проведения двойного слепого исследования (6 недель), пациентам перорально вводили 1 капсулу в сутки в дополнение к их текущей терапии АДТ. Пациентам линии 1,5 мг/сутки + АДТ вводили 1,5 мг + АДТ, начиная с Визита 2 (Неделя 0). Пациентам линии 3 мг/сутки + АДТ вводили 1,5 мг +
30 АДТ, начиная с Визита 2 (Неделя 0) в течение 2 недель, и затем переходили на 3 мг/сутки + АДТ, начиная с Визита 4 (Неделя 2). Пациентам давали идентично выглядящие капсулы, содержащие либо карипразин 1,5 мг, либо карипразин 3 мг, либо плацебо.

Последующее наблюдение для контроля безопасности: по завершении двойного слепого исследования лечения, пациенты оставались на амбулаторном приеме во время последующего наблюдения для контроля безопасности (ПН) и получали обычное лечение, определяемое исследователем или уполномоченным лицом. По завершении периода исследования исследуемый продукт не вводили.

Клиническое исследование А

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование, включающее 759 участников, проводили в США, Болгарии, Эстонии, Германии, Венгрии, Украине и Великобритании. После периода отбора, составляющего до 14 суток (с добавлением до 7 суток при необходимости), который проводили для выведения неодобренных психотропных лекарственных средств, за исключением текущей терапии АДТ, пациентов с частичной ответной реакцией на принимаемую антидепрессантную монотерапию рандомизировали в три терапевтические группы (1:1:1). Одна группа получала карипразин 1,5 мг/сутки + АДТ, одна группа получала карипразин 3,0 мг/сутки + АДТ, и одна группа получала плацебо + АДТ. Все участники, попавшие в группы, получавшие карипразин, начинали с введения 1,5 мг/сутки; пациенты, получавшие 1,5 мг/сутки карипразина, оставались на этой дозировке, в то время как пациенты группы “карипразин 3,0 мг/сутки” в течение 2 недель получали 1,5 мг/сутки, после чего в сутки 15 дозу увеличивали до 3,0 мг/сутки.

В течение шести недель медикамент вводили один раз в сутки в дополнение к текущей терапии АДТ, на которую пациент имел неадекватную клиническую ответную реакцию. В Исследовании 301 была достигнута первичная конечная точка для карипразина, и спустя 6 недель у пациентов с большим депрессивным расстройством было показано статистически значимое изменение общей суммы баллов по Шкале Монтгомери – Асберга для оценки депрессии (MADRS) относительно начального уровня. У пациентов, получавших 1,5 мг/сутки карипразина, наблюдали улучшение оценки по MADRS на шестой неделе по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (значение $p = 0,0050$). У пациентов, получавших 3,0 мг/сутки карипразина, наблюдали улучшение оценки по MADRS на шестой неделе по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, но при этом статистическая значимость достигнута не была (значение $p = 0,0727$).

Ниже в Таблицах 1, 2, 3 и 4, соответственно, представлены распределение, варианты прекращения и демографические данные участников исследования

(выборка для оценки безопасности и выборка пациентов, которым назначена модифицированная терапия (выборка мНТ)).

Таблица 1

Распределение

Количество участников	Плацебо + АДТ	Карипразин 1,5 мг/сутки + АДТ	Карипразин 3 мг/сутки + АДТ	Итого
Отобранные				1575
Рандомизированные	254	252	253	759
Получающие терапию (Выборка для оценки безопасности)	253 (99,6%)	252 (100%)	252 (99,6%)	757 (99,7%)
Модифицированная назначенная терапия (выборка мНТ)	249 (98,0)	250 (99,2)	252 (99,6)	751 (98,9)
Завершившие период ДС исследования	229 (90,2)	231 (91,7)	219 (86,6)	679 (89,5)
Начавшие период безопасности ПН	240 (94,9)	239 (94,8)	238 (94,4)	717 (94,7)
Завершившие период безопасности ПН	237 (93,3)	234 (92,9)	230 (90,9)	701 (92,4)

Таблица 2

Преждевременное прекращение (Рандомизированная выборка)

Распределение	Плацебо + АДТ (N=254) n (%)	Карипразин 1,5 мг/сутки + АДТ (N=252) n (%)	Карипразин 3 мг/сутки + АДТ (N=253) n (%)	Итог (N=759) n (%)
Завершили период ДС	229 (90,2)	231 (91,7)	219 (86,6)	679 (89,5)
Преждевременно прекратили	24 (9,5)	21 (8,3)	33 (13,1)	78 (10,3)
Причины прекращения				
Нежелательные явления	6 (2,4)	3 (1,2)	18 (7,1)	27 (3,6)
Отсутствие эффективности	2 (0,8)	2 (0,8)	0	4 (0,5)
Прекращение по желанию субъекта	13 (5,1)	11 (4,4)	9 (3,6)	33 (4,4)
Не прошедшие последующее наблюдение	3 (1,2)	3 (1,2)	5 (2,0)	11 (1,5)
Беременность	0	0	0	0
Смерть	0	0	0	0
Отклонение от протокола	0	1 (0,4)	0	1 (0,1)
Несовместимость с исследуемым препаратом	0	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,3)
Несовместимость с АДТ	0	0	0	0
Прекращение исследования или закрытие проекта Спонсором	0	0	0	0
Другое	0	0	0	0

Таблица 3

Демографические данные (выборка для оценки безопасности)

	Плацебо +АДТ (N= 253)	Карипразин 1,5 мг/сутки +АДТ (N= 252) n (%)	Карипразин 3,0 мг/сутки +АДТ (N=252) n (%)
Возраст (годы), среднее (SD)	46,4 (11,9)	43,3 (13,6)	44,8 (13,3)
Женщины, n (%)	184 (72,7)	191 (75,8)	180 (71,4)
Раса, n (%)			
Европеоиды	203 (80,2)	205 (81,3)	215 (85,3)
Азиаты	5 (2,0)	4 (1,6)	7 (2,8)
Другие	2 (0,8)	6 (2,4)	0 (0,0)
Индекс массы тела, среднее (SD), кг/м ²	30,5 (7,9)	30,1 (7,6)	29,0 (7,0)
История психиатрических заболеваний			
Продолжительность текущего эпизода БДР, n (%), месяцы	8,3 (5,3)	6,8 (4,3)	7,9 (4,8)
Количество эпизодов БДР в течение жизни, среднее (SD)	6,9 (19,8)	6,2 (8,6)	6,2 (7,2)
Продолжительность (годы) БДР в течение жизни, среднее (SD)	14,8 (11,6)	12,8 (10,7)	14,0 (12,1)
Параметры эффективности на начальном уровне			
Общая сумма баллов по MADRS, среднее (SD)	31,9 (5,7)	32,8 (5,0)	32,7 (4,9)

Таблица 4

Демографические данные (выборка МНТ)

	Плацебо +АДТ (N= 249) n (%)	Карипразин 1,5 мг/сутки +АДТ (N= 250) n (%)	Карипразин 3,0 мг/сутки +АДТ (N=252) n (%)	Итог (N=751) n (%)
Возраст (годы): Среднее (SD)	46,5 (11,9)	43,2 (13,6)	44,8 (12,5)	44,8 (13,0)
Минимум, максимум	20, 65	18, 65	18, 65	18, 65
Пол, n (%): Мужчины	68 (27,3)	60 (24,0)	72 (28,6)	200 (26,6)
Женщины	181 (72,7)	190 (76,0)	180 (71,4)	551 (73,4)
Раса, n (%): Европеиды	200 (80,3)	203 (81,2)	215 (85,3)	618 (82,3)
Этническая принадлежность, n (%):				
Латиноамериканцы	25 (10,0)	24 (9,6)	19 (7,5)	68 (9,1)
Не латиноамериканцы	224 (90,0)	226 (90,4)	233 (92,5)	683 (90,9)
Регион, n (%): США	148 (59,4)	151 (60,4)	153 (60,7)	452 (60,2)
Не США	101 (40,6)	99 (39,6)	99 (39,3)	299 (39,8)

5 Спустя 6 недель наблюдали изменения первичных и вторичных параметров эффективности относительно начального уровня, определяемые согласно суммарной оценке по Шкале Монтгомери – Асберга для оценки депрессии (MADRS) и по количеству баллов по Шкале общего клинического впечатления о степени тяжести заболевания (англ. Clinical Global Impressions–Severity, сокращенно: CGI-S), соответственно (отбор, начальный уровень и недели 1, 2, 4 и 6). Дополнительные

10 параметры эффективности (отбор, начальный уровень и не менее 1 двойных слепых визитов) включали: ответную реакцию (снижение не менее 50% общей суммы баллов по MADRS) и ремиссию (общая сумма баллов по MADRS \leq 10) по MADRS; изменение относительно начального уровня суммарной оценки по HAMD-17 и суммарной оценки по Шкале Гамильтона для оценки выраженности тревоги

15 (англ. Hamilton Anxiety Rating Scale, сокращенно: HAM-A) (32); и оценку по Шкале общего клинического впечатления об улучшении (англ. Clinical Global Impressions–Improvement, сокращенно: CGI-I) и ответную реакцию (CGI-I количество баллов \leq 2).

Из 1575 пациентов, отобранных по критериям включения, 759 были рандомизированы для проведения двойного слепого исследования с введением препарата, 757 были включены в выборку для оценки безопасности, и 751 были включены в выборку МНТ.

5 Средняя оценка (SD) по MADRS на шестой неделе составила 19,5 (10,3) для группы плацебо, 17,4 (9,1) для группы, получавшей 1,5 мг/сутки карипразина, и 18,6 (8,9) для группы, получавшей 3 мг/сутки карипразина. Дополнительный прием 1,5 мг/сутки карипразина в течение 6 недель приводил к значительно большим средним величинам снижения общей суммы баллов по MADRS относительно начального

10 уровня по сравнению с плацебо (-14,1 по сравнению с -11,5; $p=0,0025$; скорректированная величина $p=0,0050$). Оценка по MADRS значительно снижалась в сравнении с плацебо при введении 1,5 мг/сутки карипразина в течение 2 недель (номинальная величина $p=0,0453$) и 4 недель (номинальная величина $p<0,0001$). По сравнению с плацебо введение 3,0 мг/сутки карипразина к 6 неделе привело к

15 численно большему снижению суммарной оценки по MADRS относительно начального уровня (-11,5 по сравнению с 13,1); однако наблюдаемые различия не достигли статистической значимости (номинальная величина $p=0,0691$; скорректированная величина $p=0,0727$). Результаты анализа чувствительности согласовывались с первичными результатами.

20 Изменения количества баллов по CGI-S с течением времени относительно начального уровня (+/- SE) представлены на Фиг. 3. Спустя 6 недель разница в изменениях количества баллов по CGI-S относительно начального уровня (вторичная эффективность) при приеме 1,5 мг/сутки карипразина в сравнении с плацебо была значительной (номинальная величина $p=0,0091$); однако значимость

25 не сохранялась после корректировки для учета множественности сравнений (скорректированная величина $p=0,0727$). Больше снижение количества баллов по CGI-S при приеме 1,5 мг/сутки карипразина в сравнении с плацебо наблюдали, начиная с недели 4 (номинальная величина $p=0,0033$), и оно сохранялось в течение

30 недели 6. Более заметные в численном отношении снижения оценки CGI-S также наблюдали при приеме 3,0 мг/сутки карипразина в сравнении с плацебо, начиная с недели 4 и до недели 6, хотя наблюдаемые различия не достигали статистической значимости.

Параметры эффективности указаны в Таблице 5. На шестой неделе оценка ответной реакции по MADRS на введение 1,5 мг/сутки карипразина значительно

превышала оценку ответной реакции для плацебо (44,0% по сравнению с 34,9%; номинальная величина $p=0,0446$). Значительных различий в оценке ремиссии по MADRS при приеме любой из доз карипразина в сравнении с плацебо (23,3%) не наблюдали (1,5 мг/сутки: 25,2% [номинальная величина $p=0,3691$]; 3 мг/сутки: 16,7% [5 $p=0,1155$]). На неделе 6 снижение общей суммы баллов по HAM-D 17 при введении 1,5 мг/сутки карипразина было значительно более сильным, чем при приеме плацебо (12,7 по сравнению с 10,6; номинальная величина $p=0,0014$), но не для дозировки карипразина 3,0 мг/сутки (11,9; $p=0,0597$). На шестой неделе наблюдали значительную разность в количестве баллов по HAM-A в пользу введения 1,5 10 мг/сутки карипразина в сравнении с плацебо (-9,1 по сравнению с 7,8; номинальная величина $p=0,0370$). На шестой неделе по сравнению с плацебо большее улучшение, выявляемое по количеству баллов CGI-I, наблюдали для обеих доз карипразина: 1,5 мг/сутки (номинальная величина $p=0,0026$) и 3,0 мг/сутки (номинальная величина $p=0,0076$); высокие в численном отношении ответные 15 реакции по CGI-I наблюдали для 1,5 мг/сутки (51,2%) и 3,0 мг/сутки (50,4%) карипразина по сравнению с плацебо (43,0%), однако наблюдаемые различия не достигали номинальной значимости.

Таблица 5

Параметры эффективности, ответная реакция и ремиссия (выборка мНТ)

	Неделя 6								
	Начальный уровень			Изменение		Разность с плацебо			
	N	Среднее	SD	СНК среднее	SE	НК-СР	95% CI ^a	Значение P ^a	Скорректи- рованное значение P ^b
Первичный параметр эффективности: MADRS									
MMRM									
Плацебо + АДТ	249	31,9	5,7	-11,5	0,7	—	—	—	—
КАР 1,5 мг/сутки + АДТ	250	32,8	5,0	-14,1	0,7	-2,5	-4,2, -0,9	0,0025	0,0050
КАР 3,0 мг/сутки + АДТ	252	32,7	4,9	-13,1	0,7	-1,5	-3,2, 0,1	0,0691	0,0727
ANCOVA и ПВДПН ^c									
Плацебо + АДТ	249	31,9	5,7	-12,0	0,9	—	—	—	—
КАР 1,5 мг/сутки + АДТ	250	32,8	5,0	-14,4	0,9	-2,4	-4,0, -0,8	0,0032	—
КАР 3,0 мг/сутки + АДТ	252	32,7	4,9	-13,3	0,9	-1,3	-2,9, 0,3	0,1229	—
Вторичный параметр эффективности: CGI-S									
MMRM									

Плацебо + АДТ	249	4,6	0,6	-1,1	0,1	—	—	—	—
КАР 1,5 мг/сутки + АДТ	250	4,6	0,6	-1,4	0,1	-0,3	-0,5, -0,1	0,0091	0,0727
КАР 3,0 мг/сутки + АДТ	252	4,6	0,6	-1,3	0,1	-0,2	-0,4, 0,0	0,0944	0,0944
Дополнительные параметры эффективности									
HAMD-17									
ANCOVA и ПВДПН ^с									
Плацебо + АДТ	249	25,6	2,7	-10,6	0,7	—	—	—	—
КАР 1,5 мг/сутки + АДТ	250	25,9	2,7	-12,7	0,7	-2,1	-3,3, -0,8	0,0014	—
КАР 3,0 мг/сутки + АДТ	252	26,2	2,9	-11,9	0,7	-1,2	-2,5, 0,1	0,0597	—
HAM-A									
MMRM									
Плацебо + АДТ	249	20,6	7,4	-7,8	0,6	—	—	—	—
КАР 1,5 мг/сутки + АДТ	250	21,7	6,9	-9,1	0,6	-1,3	-2,5, -0,1	0,0370	—
КАР 3,0 мг/сутки + АДТ	252	21,9	7,8	-8,6	0,6	-0,8	-2,0, 0,5	0,2219	—
CGI-I									
MMRM									

Плацебо + АДТ	249	—	—	2,8	0,1	—	—	—	—
КАР 1,5 мг/сутки + АДТ	250	—	—	2,6	0,1	-0,3	-0,5, -0,1	0,0026	—
КАР 3,0 мг/сутки + АДТ	252	—	—	2,6	0,1	-0,3	-0,5, -0,1	0,0076	—
					Отношение шансов в сравнении с плацебо (ПВДПН)				
	N	%			ОШ	95% дов. инт.	Значение P		
Ответная реакция по MADRS ($\geq 50\%$ снижение количества баллов относительно начального уровня)									
Плацебо + АДТ (N=249)	87	34,9			—	—	—		
КАР 1,5 мг/сутки + АДТ (N=250)	110	44,0			1,5	1,0, 2,1	0,0446		
КАР 3,0 мг/сутки + АДТ (N=252)	99	39,3			1,2	0,8, 1,7	0,3409		
Ремиссия по MADRS (общая сумма баллов ≤ 10)									
Плацебо + АДТ (N=249)	58	23,3			—	—	—		
КАР 1,5 мг/сутки + АДТ (N=250)	63	25,2			1,2	0,8, 1,8	0,3691		
КАР 3,0 мг/сутки + АДТ (N=252)	42	16,7			0,7	0,4, 1,1	0,1155		

Ответная реакция по CGI-I (количество баллов ≤ 2)						
Плацебо + АДТ (N=249)	107	43,0		—	—	—
КАР 1,5 мг/сутки + АДТ (N=250)	128	51,2		1,4	1,0, 2,0	0,0627
КАР 3,0 мг/сутки + АДТ (N=252)	127	50,4		1,4	1,0, 1,9	0,0935
Ответная реакция по HAM- A ($\geq 50\%$ снижение количества баллов относительно начального уровня)						
Плацебо + АДТ (N=247)	87	35,2		—	—	—
КАР 1,5 мг/сутки + АДТ (N=247)	101	40,9		1,3	0,88, 1,83	0,2052
КАР 3,0 мг/сутки + АДТ (N=251)	103	41,0		1,3	0,88, 1,83	0,2029
Ремиссия по HAM-A (общая сумма баллов ≤ 7)						
Плацебо + АДТ (N=247)	67	27,1		—	—	—
КАР 1,5 мг/сутки + АДТ (N=247)	71	28,7		1,2	0,79, 1,78	0,4122
КАР 3,0 мг/сутки + АДТ (N=251)	70	27,9		1,1	0,76, 1,71	0,5306

Примечания:

- ^a Значение P и 95% – доверительный интервал для разности при использовании контрастного критерия Стьюдента (англ. contrast t-test).
- ^b Скорректированные значения P: для контроля общей частоты ошибки I рода (ошибки отбрасывания) на уровне 0,05 (2-стороннем) для множественных сравнений 2 активных доз с плацебо для первичной и ключевой второй конечной точки для первичной конечной точки применяли усеченную процедуру Хохберга с параметром усечения 0,9, а для ключевой второй конечной точки применяли обычную процедуру Хохберга.
- ^c Значение P для сравнения вариантов лечения при каждом визите основано на модели логистической регрессии, которая учитывала вид лечения, страну, категорию неадекватного ответа на АДТ и соответствующие величины начального уровня в качестве независимых переменных. Для подстановки недостающих данных применяли способ ПВДПН.

15 Обозначения:

АДТ – терапия антидепрессантами; ANCOVA – ковариационный анализ (англ. analysis of covariance); КАР – карипразин; CGI-I – Шкала общего клинического впечатления об улучшении; CGI-S – Шкала общего клинического впечатления о степени тяжести заболевания; CI – доверительный интервал (от англ. confidence interval); HAM-A – Шкала Гамильтона для оценки выраженности тревоги; HAMD 17 – Шкала Гамильтона для оценки депрессии из 17 пунктов; ПВДПН – перенос вперед данных последнего наблюдения; СНК – способ наименьших квадратов; НК-СР – разность средних значений, рассчитанная способом наименьших квадратов; MADRS – Шкала Монтгомери – Асберга для оценки депрессии; мНТ – модифицированная назначенная терапия; MMRM – смешанная модель повторных измерений (от англ. “Mixed Model Repeated Measures”); ОШ – отношение шансов; SD – стандартное отклонение (от англ. standard deviation); SE – стандартная погрешность (от англ. standard error).

30 Результаты исследования ответной реакции участников в виде общей суммы баллов по MADRS и MADRS с течением времени представлены в Таблицах 6 и 7, соответственно. Анализ выполняли с применением смешанной модели повторных

измерений (MMRM). Статистически значимое рассчитанное способом наименьших квадратов среднее изменение общей суммы баллов по MADRS у пациентов относительно начального уровня спустя 6 недель лечения по сравнению с введением плацебо указано в виде разности средних значений, рассчитанной способом наименьших квадратов (НК-СР), в сравнении с плацебо. За клинически значимый эффект лечения обычно принимали рассчитанное способом наименьших квадратов среднее изменение общей суммы баллов по MADRS при лечении относительно плацебо, составляющее 2 балла или более. В Таблице 8 указано количество участников исследования, которые имели ответную реакцию по MADRS или достигали ремиссии по MADRS (Общая сумма баллов по MADRS ≤ 10). Результаты изменения общей суммы баллов по MADRS с течением времени относительно начального уровня (+/-SE (стандартная погрешность)) представлены на Фиг. 2.

Таблица 6

15 Изменение относительно начального уровня общей суммы баллов по MADRS, 6 неделя (MMRM)

	Плацебо + АДТ (N=249)	КАР 1,5 мг/сутки + АДТ (N=250)	КАР 3 мг/сутки + АДТ (N=252)
Начальный уровень, среднее (SD)	31,9 (5,7)	32,8 (5,0)	32,7 (4,9)
НЕДЕЛЯ 6			
n	231	231	223
Среднее, рассчитанное способом наименьших квадратов (SE)	-11,5 (0,7)	-14,1 (0,7)	-13,1 (0,7)
НК-СР относительно плацебо (95% CI)		-2,5 (-4,2, -0,9)	-1,5 (-3,2, 0,1)
Номинальная величина p		0,0025	0,0691
Скорректированная величина p		0,0050	0,0727

Таблица 7

Изменение относительно начального уровня общей суммы баллов по MADRS
с течением времени (MMRM)

Изменение относительно начального уровня	Плацебо +АДТ (N =249)	Карипразин 1,5 мг/сутки +АДТ (N=250)	Карипразин 3 мг/сутки +АДТ (N=252)
	НК среднее (SE)	НК среднее (SE)	НК среднее (SE)
Неделя 1	-3,8 (0,5)	-4,4 (0,5)	-3,9 (0,5)
Неделя 2	-7,3 (0,6)	-8,6 (0,6)	-7,8 (0,6)
Неделя 4	-9,5 (0,6)	-12,4 (0,6)	-10,6 (0,6)
Неделя 6	-11,5 (0,7)	-14,1 (0,7)	CGI-I (0,7)
Сравнение лечений	НК-CP (95% CI): Номинальная величина p		
	Карипразин 1,5 мг/сутки + АДТ относительно плацебо + АДТ	Карипразин 3 мг/сутки + АДТ относительно плацебо +АДТ	
Неделя 1	-0,6 (-1,5; 0,5) 0,2123	-0,1 (-1,0; 0,8) 0,8301	
Неделя 2	-1,2 (-2,5; 0) 0,0453	-0,5 (-1,7; 0,8) 0,4512	
Неделя 4	-2,9 (-4,3; -1,5) <0,0001	-1,0 (-2,4; 0,4) 0,1530	
Неделя 6	-2,5 (-4,2; -0,9) 0,0025	-1,5 (-3,2; 0,1) 0,0691	

Таблица 8

Пациенты с объективным ответом по MADRS и ремиссии по MADRS

	Плацебо + АДТ (N=249)	КАР 1,5мг/сутки + АДТ (N=250)	КАР 3мг/сутки + АДТ (N=251)
Пациенты с объективным ответом по MADRS (Общая сумма баллов \geq 50%)			
Неделя 2, n (%)	36 (14,5)	43 (17,2)	39 (15,5)
Отношение шансов в сравнении с плацебо (95% CI)		1,2 (0,7, 2,0)	1,1 (0,7, 1,8)
Значение p		0,4344	0,7945
Неделя 4, n (%)	64 (25,7)	88 (35,2)	60 (23,8)
Отношение шансов в сравнении с плацебо (95% CI)		1,6 (1,1, 2,3)	0,9 (0,6, 1,3)
Значение p		0,0265	0,5773
Неделя 6, n (%)	87 (34,9)	110 (44,0)	99 (39,3)
Отношение шансов в сравнении с плацебо (95% CI)		1,5 (1,0, 2,1)	1,2 (0,8, 1,7)
Значение p		0,0446	0,3409
Ремиссии по MADRS (Общая сумма баллов \leq 10)			
Неделя 2, n (%)	18 (7,2)	13 (5,2)	9 (3,6)
Отношение шансов в сравнении с плацебо (95% CI)		0,9 (0,4, 1,8)	0,5 (0,25, 1,23)
Значение p		0,6816	0,1463
Неделя 4, n (%)	35 (14,1)	37 (14,8)	22 (8,7)
Отношение шансов в сравнении с плацебо (95% CI)		1,2 (0,7, 1,9)	0,6 (0,4, 1,1)
Значение p		0,5662	0,0931
Неделя 6, n (%)	58 (23,3)	63 (25,2)	42 (16,7)
Отношение шансов в сравнении с плацебо (95% CI)		1,2 (0,8, 1,8)	0,7 (0,4, 1,1)
Значение p		0,3691	0,1155

В ретроспективном анализе улучшение у большей части пациентов, получавших карипразин + АДТ, в сравнении с плацебо + АДТ составляло не менее 5 баллов (1,5 мг/сутки и 3,0 мг/сутки = 84%; плацебо = 74%), не менее 10 баллов (1,5 мг/сутки = 64%; 3,0 мг/сутки = 66%; плацебо = 54%) и не менее 15 баллов (1,5 мг/сутки = 46%; 3,0 мг/сутки = 43%; плацебо = 35%). Многие пациенты, принимавшие 1,5 мг/сутки карипразина, показали улучшение по сравнению с пациентами,

принимавшими плацебо, и это улучшение составило не менее 20 баллов (1,5 мг/сутки = 33%; 3,0 мг/сутки = 24%; плацебо = 23%) и не менее 25 баллов (1,5 мг/сутки = 19%; 3,0 мг/сутки = 11%; плацебо = 12%). На Фиг. 4 представлено общее улучшение оценок по MADRS по окончании недели 6 (ПВДПН) в относительных долях от количества пациентов (%).

НК-СР (95% CI) для изменений индивидуальной оценки по MADRS относительно начального уровня спустя 6 недель были статистически значимыми в пользу карипразина в сравнении с плацебо по таким показателями, как “объективные признаки подавленности” (-0,2 [-0,44, -0,03], $p=0,0247$), “субъективные признаки подавленности” (-0,4 [-0,58, -0,16], $p = 0,0006$), “снижение аппетита” (-0,3 [-0,50, -0,10], $p=0,0036$), “утомляемость” (-0,3 [0,56, -0,12], $p=0,0025$), “неспособность чувствовать” (-0,3 [-0,51, -0,06, $p=0,0126$), “пессимистические мысли” (-0,3 [-0,45, -0,07], $p=0,0088$) и “суицидальные мысли” (-0,1 [-0,20, -0,02], $p=0,0127$).

Результаты исследования ответной реакции участников согласно оценке по Шкале общего клинического впечатления о степени тяжести заболевания (CGI-S) на неделе 6 и оценке по CGI-S с течением времени представлены в Таблицах 9 и 10, соответственно. Количество пациентов с объективным ответом (количество баллов ≤ 2) по шкале общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I) представлены в Таблице 11 (А и В). Результаты оценки по CGI-S с течением времени представлены на Фиг. 3.

Таблица 9

Изменение количеств баллов по CGI-S относительно начального уровня
на неделе 6 (MMRM)

	Плацебо + АДТ (N=249)	КАР 1,5 мг/сутки + АДТ (N=250)	КАР 3 мг/сутки + АДТ (N=252)
Начальный уровень, среднее (SD)	4,6 (0,6)	4,6 (0,6)	4,6 (0,6)
НЕДЕЛЯ 6			
n	231	231	223
Среднее, рассчитанное способом наименьших квадратов (SE)	-1,1 (0,1)	-1,4 (0,1)	-1,3 (0,1)
НК-СР в сравнении с плацебо (95% CI)		-0,3 (-0,5, -0,1)	-0,2 (-0,4, 0)
Номинальная величина значения p		0,0091	0,0944
Скорректированная величина значения p		0,0727	0,0944

Таблица 10

Изменение количества баллов по CGI-S относительно начального уровня
с течением времени (MMRM)

Изменение относительно начального уровня	Плацебо +АДТ (N =249)	Карипразин 1,5 мг/сутки +АДТ (N=250)	Карипразин 3 мг/сутки +АДТ (N=252)
	НК Среднее (SE)	НК Среднее (SE)	НК Среднее (SE)
Неделя 1	-0,3 (0,1)	-0,3 (0,1)	-0,3 (0,1)
Неделя 2	-0,6 (0,1)	-0,7 (0,1)	-0,6 (0,1)
Неделя 4	-0,9 (0,1)	-1,1 (0,1)	-1,0 (0,1)
Неделя 6	-1,1 (0,1)	-1,4 (0,1)	-1,3 (0,1)
Сравнение между терапевтическими группами	НК-СР (95% CI) Номинальная величина значение p		
	Карипразин 1,5 мг/сутки + АДТ в сравнении с плацебо + АДТ	Карипразин 3 мг/сутки + АДТ в сравнении с плацебо +АДТ	
Неделя 1	-0,1 (-0,2, 0) 0,2444	0 (-0,1, 0,1) 0,8975	
Неделя 2	-0,1 (-0,2, 0,1) 0,2008	0 (-0,2, 0,1) 0,6114	
Неделя 4	-0,3 (-0,4, -0,1) 0,0033	-0,1 (-0,3, 0,1) 0,2261	
Неделя 6	-0,3 (-0,5, -0,1) 0,0091	-0,2 (-0,4, 0) 0,0944	

Таблица 11 (А)

Общее клиническое впечатление об улучшении (CGI-I) у пациентов с объективным ответом

	Плацебо + АДТ (N=249)	КАР 1,5 мг/сутки + АДТ (N=250)	КАР 3 мг/сутки + АДТ (N=252)
CGI-I пациенты с объективным ответом (количество баллов ≤ 2)			
Неделя 1, n (%)	15 (6,1)	29 (11,6)	20 (7,9)
Отношение шансов в сравнении с плацебо (95% CI)		2,0 (1,0, 3,8)	1,3 (0,6, 2,6)
Значение p		0,0425	0,4942
Неделя 2, n (%)	52 (20,9)	67 (26,8)	62 (24,6)
Отношение шансов в сравнении с плацебо (95% CI)		1,4 (0,9, 2,1)	1,2 (0,8, 1,9)
Значение p		0,1423	0,3730
Неделя 4, n (%)	87 (34,9)	115 (46,0)	102 (40,5)
Отношение шансов в сравнении с плацебо (95% CI)		1,6 (1,1, 2,3)	1,3 (0,9, 1,8)
Значение p		0,0120	0,2063
Неделя 6, n (%)	107 (43,0)	128 (51,2)	127 (50,4)
Отношение шансов в сравнении с плацебо (95% CI)		1,4 (1,0, 2,0)	1,4 (1,0, 1,9)
Значение p		0,0627	0,0935

5

Таблица 11 (В)

Параметр эффективности CGI-I

MMRM		Плацебо + АДТ (n=249)	Карипразин 1,5мг/сутки + АДТ (n=250)	Карипразин 3 мг/сутки+ АДТ (n=252)
	НК Среднее (SE) изменение относительно начального уровня, спустя 6 недель	2,8 (0,1)	2,6 (0,1)	2,6 (0,1)
	НК-СР (95% CI)		-0,3 (-0,5, -0,1)	-0,3 (-0,5, -0,1)
	Значение p		0,0026	0,0076

Результаты исследования ответов участников по Шкале Гамильтона для оценки выраженности тревоги (HAM-A) и Шкале-17 Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D-17) представлены в Таблицах 12 и 13, соответственно.

Таблица 12

5 Шкала Гамильтона для оценки выраженности тревоги (HAM-A)

		Плацебо + АДТ (n=249)	Карипразин 1,5 мг/сутки + АДТ (n=250)	Карипразин 3 мг/сутки + АДТ (n=252)
MMRM	НК Среднее (SE) изменение относительно начального уровня, спустя 6 недель	-7,8 (0,6)	-9,1 (0,6)	-8,6 (0,6)
	НК-CP (95% CI)		-1,3 (-2,5, -0,1)	-0,8 (-2,0, 0,5)
	<i>Значение p</i>		0,0370	0,2219

Таблица 13

Шкала-17 Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D-17)

		Плацебо + АДТ (n=249)	Карипразин 1,5 мг/сутки + АДТ (n=250)	Карипразин 3 мг/сутки + АДТ (n=252)
ANCOVA и ПВДПН ^a	НК Среднее (SE) изменение относительно начального уровня, спустя 6 недель	-10,6 (0,7)	-12,7 (0,7)	-11,9 (0,7)
	НК-CP (95% CI)		-2,1 (-3,3, -0,8)	-1,2 (-2,5, 0,1)
	<i>Значение p</i>		0,0014	0,0597

10 ^a На основе модели ANCOVA (ковариационного анализа), используя наблюдаемые случаи; для сравнения терапевтических групп на неделе 6 в качестве переменных использовали такие категории, как терапевтические группы, объединение по стране и неадекватный ответ на АДТ, и в качестве контрольной переменной (ковариаты) использовали общую сумму баллов по HAM-D-17 на начальном уровне.

15 Ниже в Таблице 14 представлено количество участников (n) и процентные доли участников (%), у которых наблюдали нежелательные явления. В Таблице 15 указаны наиболее частые НЯВЛ (нежелательные явления, возникшие в ходе лечения), выявляемые у не менее 5% в любой терапевтической группе, и в Таблице

16 указаны изменения массы тела. НЯ (нежелательное явление) считалось нежелательным явлением, возникшим в ходе лечения (НЯВЛ), если НЯ возникало или усиливалось (усиливалась выраженность или явление становилось серьезным) при введении или после введения первой дозы продукта двойного слепого исследования.

Таблица 14

Нежелательные явления во время проведения двойного слепого исследования

	Плацебо +АДТ (N =253) n (%)	Карипразин 1,5 мг/сутки +АДТ (N=252) n (%)	Карипразин 3,0 мг/сутки +АДТ (N=252) n (%)
Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения (НЯВЛ)	93 (36,8)	125 (49,6)	124 (49,2)
Серьезные НЯ, возникшие в ходе лечения (СНЯВЛ)	2 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,4)
НЯВЛ, приводящие к выходу из исследования	6 (2,4)	3 (1,2)	18 (7,1)
Любые экстрапирамидные симптомы (ЭПС) НЯВЛ	8 (3,2)	25 (9,9)	38 (15,1)
Смерти	0	0	0

Таблица 15

10 Наиболее частые НЯВЛ (не менее 5% в любой терапевтической группе)

	Плацебо +АДТ N=253 n (%)	Карипразин 1,5 мг/сутки +АДТ N=252 n (%)	Карипразин 3,0 мг/сутки +АДТ N=252 n (%)
Акатизия	2 (0,8)	13 (5,2)	20 (7,9)
Тошнота	6 (2,4)	20 (7,9)	16 (6,3)
Бессонница	10 (4,0)	18 (7,1)	16 (6,3)
Головная боль	15 (5,9)	22 (8,7)	11 (4,4)
Сонливость	7 (2,8)	13 (5,2)	11 (4,4)

Таблица 16

Изменения массы

	Плацебо (n=253)	Карипразин 1,5 мг + АДТ (n=252)	Карипразин 3 мг + АДТ (n=252)
Изменение относительно начального уровня, среднее (SD), кг	0,11 (1,9)	0,68 (2,5)	0,78 (2,8)
Повышение $\geq 7\%$ относительно начального уровня, n (%), кг	2 (0,8)	10 (4,0)	3 (1,2)

Результаты безопасности введения карипразина согласовывались с его
 5 установленным профилем безопасности по показаниям, и новых опасных сигналов
 выявлено не было. Наиболее частыми нежелательными явлениями, возникающими
 у не менее 5% участников групп, принимавших карипразин в течение
 шестинедельного периода исследования, были: акатизия, тошнота, бессонница,
 головная боль и сонливость. Изменения массы по окончании терапии были
 10 относительно невелики (<1 кг) во всех терапевтических группах.

Определение ответной реакцииСтруктурированное клиническое интервью для DSM-5 (SCID-5)

SCID-5 является полуструктурированным руководством для проведения
 опроса с целью постановки основных диагнозов по DSM-5 (ранее диагностируемых
 15 по Axis I). Эту используемую практикующим врачом диагностику проводит
 исследователь, помощник исследователя или эксперт, прошедший серьезную
 профессиональную подготовку и имеющий опыт диагностики ментальных
 нарушений. Для этого исследования SCID-5 считается первичным документом.

Модифицированный опросник ответа на лечение антидепрессантами

ATRQ (Fava 2003) является опросником для интервью, проводимого
 20 практикующим врачом, который применяют для определения соответствия
 пациента критериям включения для предшествующей терапии АДТ и критериям
 ответной реакции. Модифицированный опрос ATRQ, проводимый в месте
 исследования практикующим врачом, уполномоченными проводить ATRQ,
 25 применяют для оценки предшествующего воздействия антидепрессантов и ответной

реакции во время текущего эпизода депрессивного расстройства. Практикующий врач идентифицирует антидепрессанты, ранее принимаемые пациентом во время текущего эпизода, и указывает диапазон доз и продолжительность приема. Затем практикующий врач выбирает уровень ответной реакции пациента на антидепрессант, который привел к наиболее выраженной ответной реакции.

Шкала Монтгомери – Асберга для оценки депрессии

MADRS (Монтгомери – Асберг, 1979) является состоящей из 10 пунктов шкалой, используемой практикующими врачами, по которой оценивают депрессивную симптоматику пациента на протяжении прошедшей недели. Состояние пациентов оценивают по пунктам, определяющим ощущения грусти, утомляемость, пессимизм, внутреннее напряжение, суицидальное мышление, ухудшение сна или снижение аппетита, трудности с концентрацией и потерю интереса. Каждый пункт оценивается по семибалльной шкале, где 0 баллов соответствует отсутствию симптомов, а 6 баллов соответствует максимальной выраженности симптомов.

Шкала Гамильтона для оценки выраженности тревоги

Шкала Гамильтона для оценки выраженности тревоги (HAM-A) (Hamilton 1959) является шкалой, используемой практикующими врачами, и состоит из 10 пунктов, каждый из которых оценивается по пятибалльной шкале от 0 (отсутствие) до 4 (сильно выражена). Максимально возможное количество баллов составляет 56, что соответствует наиболее сильно выраженной форме тревожности; минимально возможное количество баллов составляет 0, что соответствует отсутствию тревожности. Этой шкалой пользовались опытные эксперты, прошедшие соответствующее обучение и имеющие квалификации, установленные Спонсором.

HAM-A является состоящей из 14 пунктов шкалой, используемой практикующими врачами, которую применяют для количественной оценки и присвоения категории тревожности, испытываемой субъектом в течение прошедшей недели. Пункты оценивают по пятибалльной лайкертовской (Likert) шкале следующим образом: “отсутствует” (0; если симптомы отсутствуют, незначительны или очевидно вызваны причинами, не связанными с тревожностью); “легкая” (1; если симптом проявляется нечасто, не приводит к нарушению функций и является не более чем легким неудобством); “умеренная” (2; если симптом проявляется чаще, вызывает умеренные неудобства или ограниченно препятствует обычным видам

деятельности); “серьезная” (3; если симптом выражен и устойчив или приводит к серьезным неудобствам или заметным нарушениям функций); “очень серьезная” (4; если симптом приводит к нетрудоспособности). Общая сумма баллов по HAM-A составляет от 0 до 56, и чем больше количество баллов, тем более выражена тревожность. Оценка по HAM-A может быть дополнительно разделена на кластер психической тревожности, состоящий из 7 пунктов, и кластер соматической тревожности, в каждом которых количество набранных баллов может составлять от 0 до 28; чем больше количество баллов, тем более выражена тревожность. Оценка по HAM-A используют для классификации субъектов по степени тревожности: величина от 0 до 7 указывает на отсутствие/минимальную выраженность заболевания, от 8 до 14 указывает на легкую степень заболевания, от 15 до 23 указывает на умеренную степень заболевания и не менее 24 указывает на серьезную степень заболевания.

Шкала общего клинического впечатления о степени тяжести заболевания

CGI-S (Guy 1976) является шкалой, используемой практикующими врачами для определения общей тяжести заболевания пациента в сравнении с тяжестью заболевания у других пациентов, которых наблюдает врач. Состояние пациента оценивают по шкале от 1 до 7, где 1 указывает на “нормальное состояние”, и 7 означает “среди наиболее тяжелобольных пациентов”. Оценка CGI-S выполняет исследователь, помощник исследователя или эксперт, прошедший серьезную профессиональную подготовку и имеющий опыт диагностики ментальных нарушений.

Шкала общего клинического впечатления об улучшении

Шкала общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I) (Guy 1976) является шкалой, используемой практикующими врачами, которую в настоящем исследовании применяли для оценки общего улучшения или ухудшения ментального заболевания, начиная с Визита 2, независимо от того, считает исследователь это улучшение или ухудшение результатом медикаментозного лечения или нет. Состояние пациента оценивают по шкале от 1 до 7, где 1 означает, что состояние пациента очень сильно улучшилось, и 7 означает, что состояние пациента очень сильно ухудшилось. Оценка CGI-I выполняет исследователь, помощник исследователя или эксперт, прошедший серьезную профессиональную подготовку и имеющий опыт диагностики ментальных нарушений.

Шкала Гамильтона для оценки депрессии из 17 пунктов

5 HAMD-17 (Hamilton 1960; Hamilton 1967; Miller с соавт., 1985) является шкалой из 17 пунктов, используемой практикующими врачами, которую применяют для оценки депрессивного состояния пациента на основании таких ощущений, как депрессия, вина, суицидальное мышление, тревожность, возбуждение, уровень адекватности самооценки, картина бессонницы, потеря интереса к работе и другим видам деятельности, потеря массы тела, ипохондрия и степень задержки психомоторной активности. Эта шкала также может быть применена для идентификации генитальных и соматических симптомов. Этой шкалой пользовались опытные эксперты, прошедшие соответствующее обучение и имеющие квалификации, установленные Спонсором.

15 HAMD-17 является шкалой из 17 пунктов, используемой практикующими врачами, которую применяют для количественной оценки и присвоения категории депрессии, испытываемой субъектом в течение прошедшей недели. Пункты оцениваются по различным числовым оценочным шкалам в диапазонах от 0 до 2 или от 0 до 4. Каждая числовая оценка связана с уникальным вербальным якорем. Общая сумма баллов по HAMD-17 составляет от 0 до 52, где большее количество баллов указывает на большую тяжесть депрессии. Общую сумму баллов по HAMD-17 применяют для классификации субъектов по степени тяжести депрессии: 20 величина от 0 до 7 указывает на отсутствие/минимальную выраженность заболевания, от 8 до 13 указывает на легкую степень заболевания, от 14 до 18 указывает на умеренную степень заболевания, от 19 до 22 указывает на серьезную степень заболевания и не менее 24 указывает на очень серьезную степень заболевания.

ЦИТИРУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Hamilton M., The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol. 1959; 32(1):50-55.
- Hamilton M., A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23:56-62.
- 30 Hamilton M., Development of a rating scale for primary depressive illness. Br J Soc Clin Psychol. 1967; 6(4):278-296.

Guy W., ECDEU assessment manual for psychopharmacology—revised. DHEW publication no. ADM 76-338. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare; Public Health Service; Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration; National Institute of Mental Health; Psychopharmacology Research Branch; Division of
5 Extramural Research Programs; 1976; 217-222 (CGI); 534-537 (AIMS).

Montgomery SA, Åsberg M., A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry. 1979; 134:382-389.

Miller IW, et al., The Modified Hamilton Rating Scale for Depression: reliability and validity. Psychiatry Res. 1985;14(2):131-142.

10 Fava M., Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. Biol Psychiatry. 2003; 53(8):649-659.

15 Хотя выше были проиллюстрированы и описаны различные конкретные примеры осуществления изобретения, некоторые из них представлены ниже. Следует понимать, что в примеры осуществления могут быть внесены различные изменения, не противоречащие сущности изобретения и не выходящие за пределы объема концепции (концепций) изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения большого депрессивного расстройства, включающий введение карипразина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, составляющем 1,5 мг/сутки или 3 мг/сутки пациенту, нуждающемуся в 5 дополнительной терапии при лечении большого депрессивного расстройства (БДР), где введение карипразина приводит к статистически значимому изменению общей суммы баллов по Шкале Монтгомери – Асберга для оценки депрессии (MADRS) по сравнению с начальным уровнем, спустя 6 недель.
2. Способ по пункту 1, в котором пациент, нуждающийся в 10 дополнительной терапии БДР, соответствует критериям Руководства по диагностике и статистике психических расстройств, пятое издание (DSM-5), для БДР, определяемым на основе структурированного клинического интервью для DSM-5 (SCID-5), и имеет общую сумму баллов не менее 22 по Шкале-17 Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D-17) до начала лечения.
- 15 3. Способ по пункту 2, в котором эпизод большого депрессивного расстройства у пациента составляет от по меньшей мере 8 недель до менее чем 24 месяцев.
4. Способ по пункту 2, в котором пациент демонстрирует неадекватную ответную реакцию на 1, 2 или 3 антидепрессанта, вводимых в адекватной дозировке 20 и в течение адекватного периода времени, определяемую с помощью Опросника ответа на лечение антидепрессантами (ATRQ).
5. Способ по пункту 1, отличающийся тем, что способ лечения большого депрессивного расстройства включает введение карипразина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, составляющем 1,5 мг/сутки, в 25 течение 6 недель в качестве дополнительной терапии к терапии антидепрессантами пациенту, нуждающемуся в лечении большого депрессивного расстройства.
6. Способ по пункту 5, в котором введение карипразина или его фармацевтически приемлемой соли приводит к статистически значимой ремиссии эпизода депрессивного расстройства, определяемой как достижение суммарной 30 оценки по MADRS, составляющей менее 10 баллов.

7. Способ по пункту 6, в котором статистически значимая ремиссия достигается при количестве нежелательных явлений, составляющем от менее 2% до отсутствия нежелательных явлений, которые приводят к прерыванию терапии.

5 8. Способ по пункту 7, в котором карипразин или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой карипразина гидрохлорид.

10 9. Способ по пункту 1, отличающийся тем, что способ лечения большого депрессивного расстройства включает введение карипразина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, составляющем 3,0 мг/сутки, в течение 6 недель в качестве дополнительной терапии к терапии антидепрессантами пациенту, нуждающемуся в лечении большого депрессивного расстройства.

10. Способ по пункту 9, в котором введение карипразина или его фармацевтически приемлемой соли приводит к статистически значимой ремиссии эпизода депрессивного расстройства, определяемой как достижение суммарной оценки по MADRS, составляющей менее 10 баллов.

15 11. Способ по пункту 10, в котором статистически значимая ремиссия достигается при количестве нежелательных явлений, составляющем от менее 2% до отсутствия нежелательных явлений, которые приводят к прерыванию терапии.

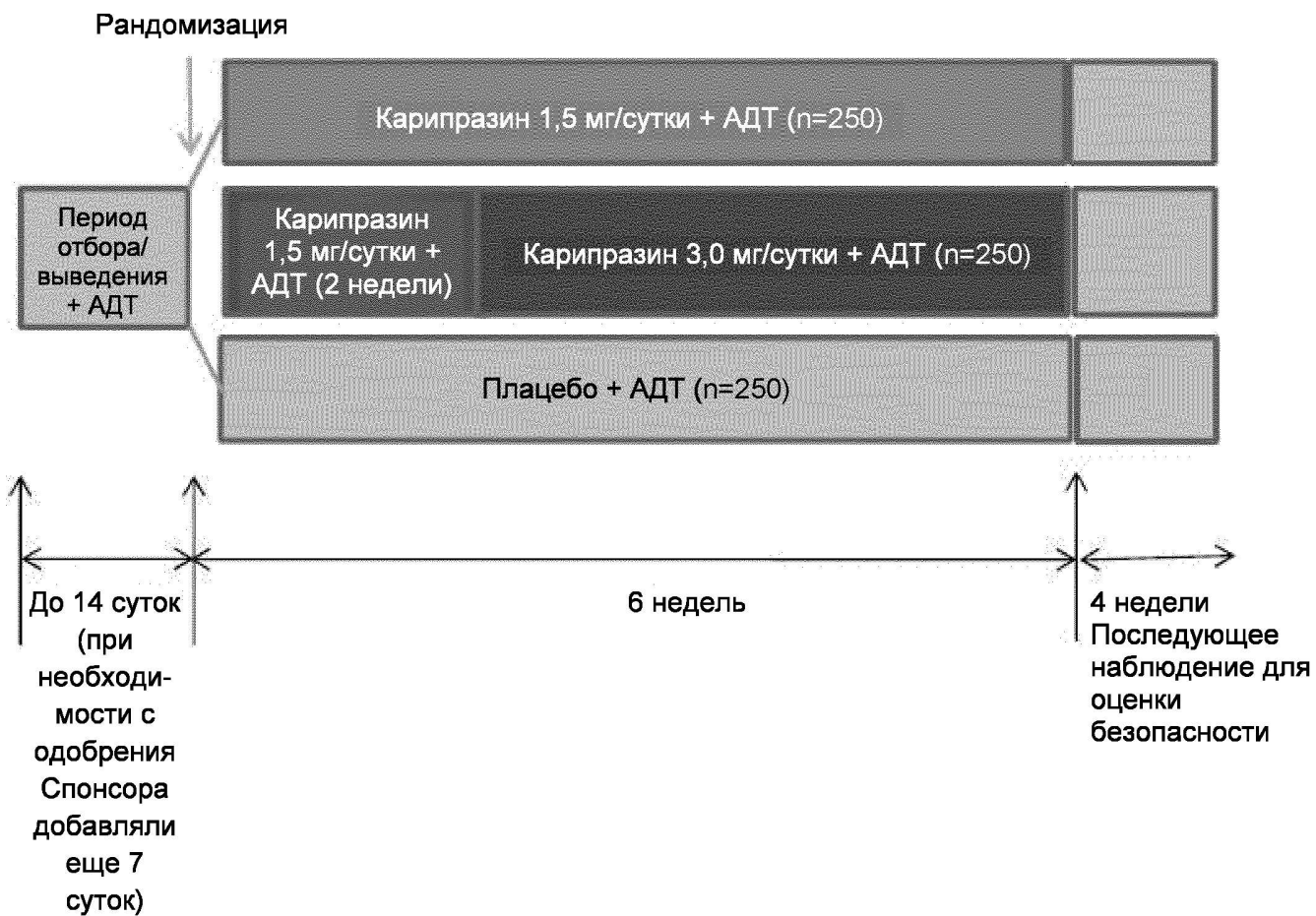
12. Способ по пункту 11, в котором карипразин или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой карипразина гидрохлорид.

20 13. Способ статистически значимого лечения большого депрессивного расстройства у пациентов, которые проявляли неадекватные ответные реакции на один или более антидепрессантов, где способ включает введение каждому такому пациенту карипразина или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, составляющем 1,5 мг в сутки, в качестве дополнительной терапии к одному или
25 более указанных антидепрессантов, и при таком лечении у таких пациентов достигается статистически значимое рассчитанное способом наименьших квадратов среднее изменение общей суммы баллов по MADRS относительно начального уровня, спустя 6 недель проведения указанного лечения, по сравнению с введением плацебо.

30 14. Способ по пункту 13, в котором статистически значимое рассчитанное способом наименьших квадратов среднее изменение общей суммы баллов по MADRS у таких пациентов относительно начального уровня, спустя 6 недель

проведения указанного лечения, составляет по сравнению с введением плацебо -2 балла или превышает 2-балла.

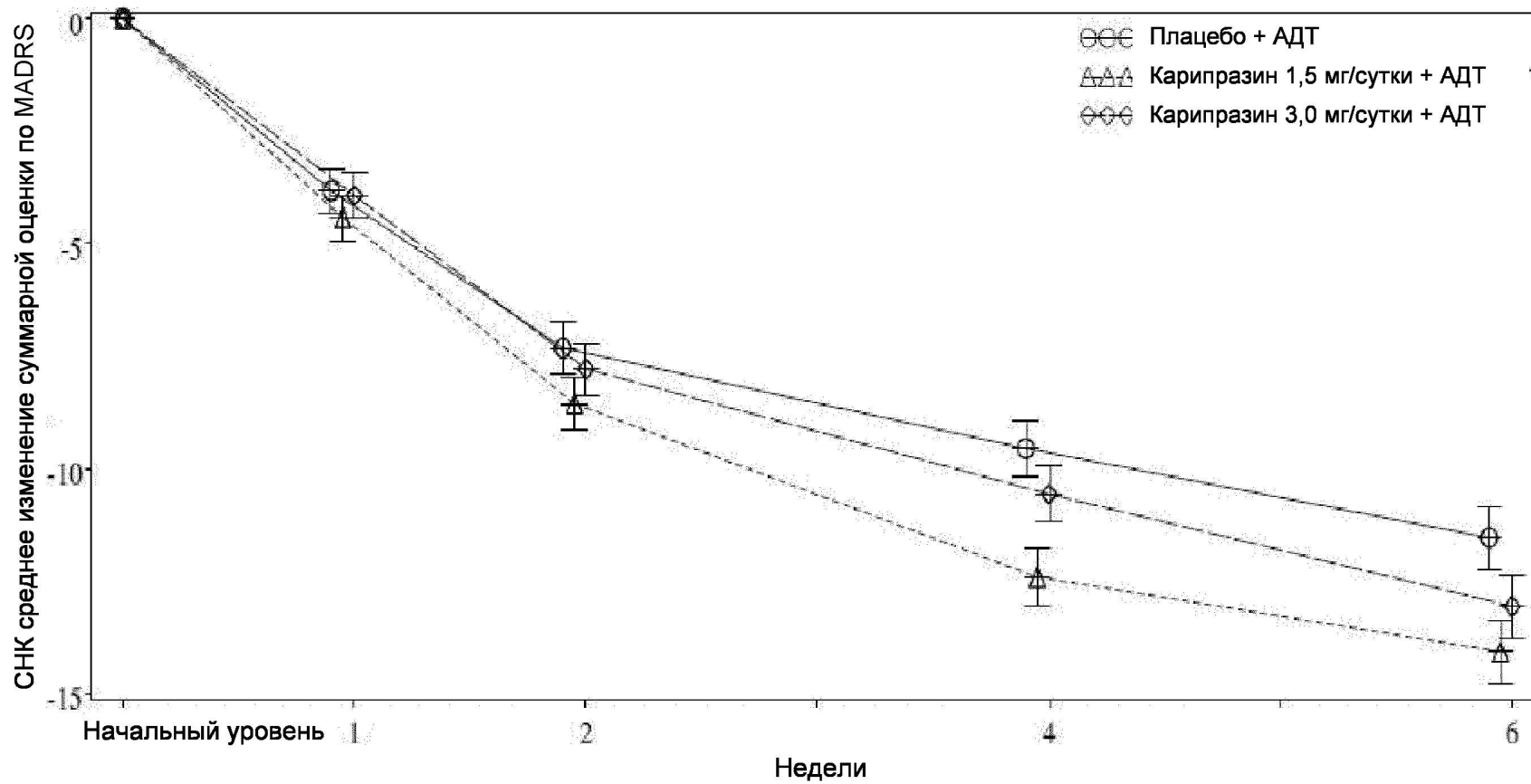
Схема проведения исследования



АДТ – антидепрессант

Фиг. 1

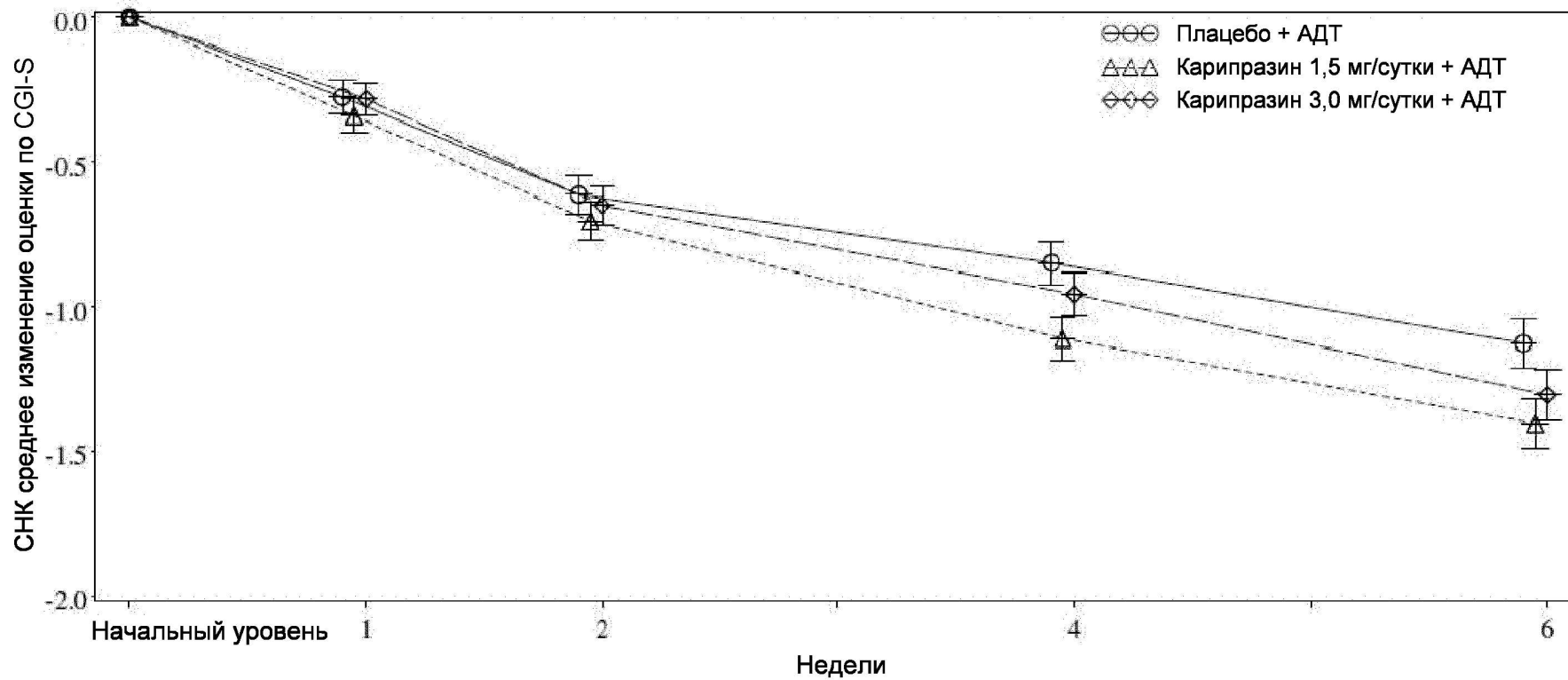
Изменение (+/-SE) с течением времени суммарной оценки по MADRS
по сравнению с начальным уровнем



SE – стандартная погрешность

Фиг. 2

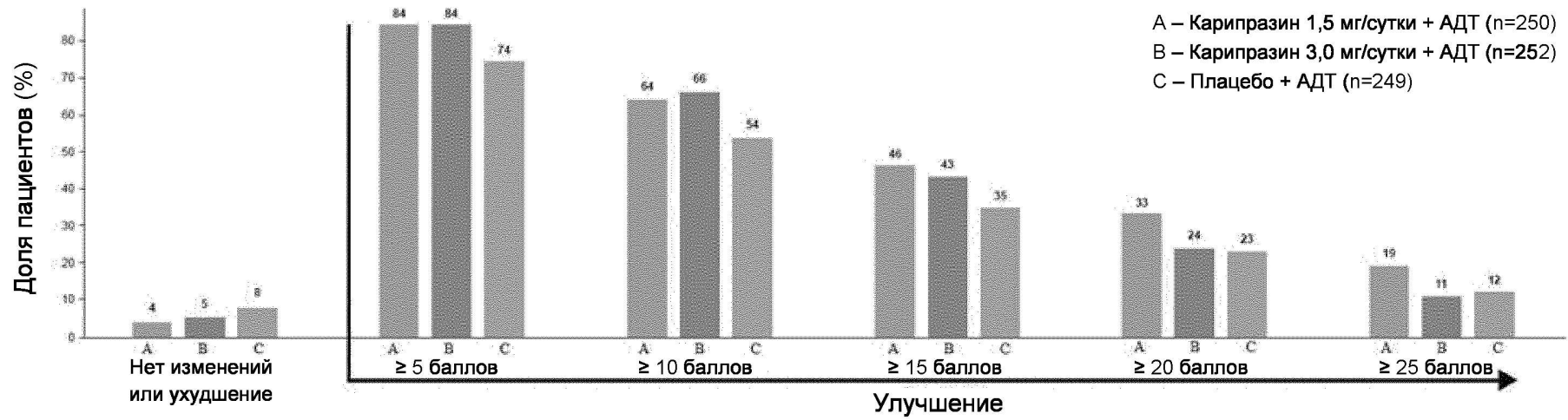
**Изменение (+/-SE) с течением времени оценки по CGI-S
по сравнению с начальным уровнем**



SE – стандартная погрешность

Фиг. 3

Общее улучшение оценок по MADRS по окончании недели 6 (ПВДПН)



Фиг. 4