(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202193178 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.02.21

(22) Дата подачи заявки
2020.03.17

(51) Int. Cl. ***A61K 31/485*** (2006.01)
A61K 31/49 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕГАТИВНЫХ СИМПТОМОВ ШИЗОФРЕНИИ С ПОМОЩЬЮ ДЕЙТЕРИРОВАННОГО ДЕКСТРОМЕТОРФАНА И ХИНИДИНА

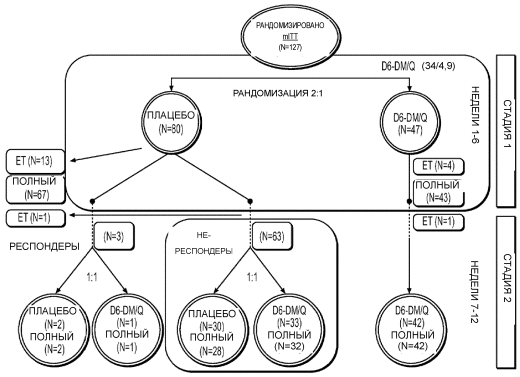
(31) **62/820,142**
(32) **2019.03.18**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/023205**
(87) **WO 2020/190971 2020.09.24**

(71) Заявитель:
АВАНИР ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Дюбе Санджай (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к способам лечения негативных симптомов шизофрении. Способы включают в себя введение пациенту, страдающему шизофренией, дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида в комбинации с хинидина сульфатом. Также раскрыты композиции, применимые для лечения негативных симптомов шизофрении.



202193178 A1

202193178 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-572309EA/032

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕГАТИВНЫХ СИМПТОМОВ ШИЗОФРЕНИИ С ПОМОЩЬЮ ДЕЙТЕРИРОВАННОГО ДЕКСТРОМЕТОРФАНА И ХИНИДИНА

[01] В данной заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/820142, поданной 18 марта 2019 г., которая включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

[02] Настоящее изобретение относится к лечению негативных симптомов шизофрении. В данном описании предложены способы лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, путем введения эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида и хинидинсульфата.

[03] Шизофрения представляет собой тяжелое психическое расстройство, которое встречается примерно у 1% мирового населения и является основной причиной инвалидности (Switaj et al. BMC Psychiatry. 2012;12(1):193; World Health Organization. Mental Health: Schizophrenia. 2012). Заболевание обычно начинается в подростковом или среднем возрасте и, как правило, начинается раньше у мужчин. Шизофрения редко встречается у детей, но информированность о детской шизофрении растет (World Health Organization. Mental Health: Schizophrenia. 2012).

[04] Симптомы шизофрении обычно описываются как «позитивные» или «негативные». Позитивные симптомы включают бред, нарушения в процессе мышления, галлюцинации, бессвязность, враждебность и импульсивное поведение. Негативные симптомы включают дефицит мотивации и эмоциональной выразительности, притупление аффекта, безволие, отсутствие мотивации, апатию и отсутствие желания строить социальные отношения. Негативные симптомы также могут проявляться в виде серьезного дефицита экспрессивности как в вербальном, так и в не-вербальном общении. Это нарушение коммуникативных навыков может вызывать тяжелые функциональные нарушения, которые приводят к снижению адаптивного просоциального поведения, социальной изоляции и абстиненции (Del-Monte et al. Psychia Res. 2013;210:29-35; Adamczyk et al. Schizophr Res. 2016;176(2-3):331-339). Кроме того, пациенты, страдающие от дефицита экспрессивности, могут отказываться от социальных взаимодействий и становиться все более замкнутыми или изолированными, что еще больше усугубляет тяжесть их заболевания. Общение представляет собой ключевую особенность способности человека интегрироваться в общество: налаживать и поддерживать отношения, ходить в школу, находить и сохранять работу (Del-Monte et al. Psychia Res. 2013;210:29-35; Adamczyk et al. Schizophr Res. 2016;176(2-3):331-339). Считается, что дефицит общения является основной характеристикой негативных симптомов и ключевым факторами, способствующими долгосрочным неблагоприятным исходам для пациентов.

[05] По оценкам, от 20% до 40% людей с шизофренией страдают от негативных симптомов (Pai, Nitte Univ J Health Sci. 2015;5(2):104-115). Почти 60% стабильных амбулаторных пациентов с шизофренией имеют хотя бы один негативный симптом, а 41%

имеют два или более негативных симптома (Bobes et al. J Clin Psychiatry. 2010;71(3):280-6). Негативные симптомы могут влиять на течение шизофрении и составлять большую часть долгосрочной заболеваемости пациентов (Fervaha et al. Eur Psychiatry. 2014;29(7):449-55; Rabinowitz et al. Schizophr Res. 2012;137(1-3):147-150; Sicras-Mainar et al. BMC Psychiatry. 2014;14:225). Пациенты с более выраженными негативными симптомами шизофрении постоянно демонстрировали худшие функциональные результаты (Alphs et al. Schizophr Bull. 2006;32(2):225-230; Barnes et al. Health Technol Assess. 2016;20(29); Blanchard et al. Schizophr Res. 2005;77(2-3):151-165; Milev et al. Am J Psychiatry. 2005;162(3):495-506; Ho et al. Am J Psychiatry. 1998;155(9):1196-1201). Негативные симптомы также ассоциированы с более значительным снижением качества жизни и большей нагрузкой на семью/лиц, осуществляющих уход, чем позитивные симптомы (Gonfrier et al. J Nutr Health Aging. 2012;16(2):134-137; Kirkpatrick and Fischer, Schizophr Bull. 2006;32(2):246-249; Rofail et al. Qual Life Res. 2016;25(1):201-211; Velligan et al. Schizophr Res. 1997;25(1):21-31; Mantovani et al. Trends Psychiatry Psychother. 2016;38(2):96-99). Таким образом, негативные симптомы шизофрении представляют собой важный компонент контроля заболевания и клинически важную мишень для фармакологического лечения (Laughren and Levin, Schizophr Bull. 2006;32(2):220-222; Marder et al. Schizophren Bull. 2011;37(2):250-254; Foussias, Schizophr Bull. 2010;36(2):359-369; Strauss et al. J Psychiatr Res. 2013;47(6):783-790). Виды лечения, которые уменьшают тяжесть дефицита экспрессии и общения, могут фундаментально улучшить функциональные возможности и качество жизни пациентов.

[06] Группа экспертов Международного общества клинических испытаний и методологии центральной нервной системы (ISCTM) рассматривает применение подшкал шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS, например, оценка негативных факторов) и шкалы оценки негативных симптомов-16 (NSA-16) в качестве надежных и достоверных показателей негативных симптомов, тяжесть которых отражает функциональные нарушения у пациентов (Marder et al. Schizophren Bull. 2011;37(2):250-254; Daniel et al. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2011;5(2):87-94; Velligan et al. Psychiatry Res. 2009;169(2):97-100). Кроме того, в заявлении о консенсусе ISCTM 2009 г. отдается предпочтение негативным факторам PANSS (например, негативным факторам Мардера PANSS) по сравнению с исходной негативной подшкалой PANSS, поскольку исходная подшкала включает N5, сложность абстрактного мышления, и N7, стереотипное мышление, которые воспринимаются как нахождение вне общепринятых доменов негативных симптомов шизофрении (Laughren and Levin, Schizophr Bull. 2006;32(2):220-222).

[07] Многочисленные вмешательства для лечения негативных симптомов шизофрении были предметом исследования, включая фармакологические стратегии с применением декстрометорфана (Remington et al. Curr Treat Options Psychiatry. 2016;3:133-150; Veerman et al. Drugs. 2017;77(13):1423-1459; Lee et al. J Psychiatr Res. 2015;69:50-56). «Множество и разнообразие стратегий, которые в настоящее время исследуются, подчеркивают отсутствие доказательных видов лечения и наше ограниченное понимание негативных симптомов, лежащих в основе этиологии и патофизиологии» (Remington et al.

Curr Treat Options Psychiatry. 2016;3:133-150 на стр. 134). «В настоящее время недостаточно доказательств в поддержку конкретного лечения негативных симптомов». Там же на с. 144. «И это несмотря на колоссальный рост интереса к теме, а также на исследования, в которых выявленным первичным результатом являются негативные симптомы». Там же. В настоящее время одобренное Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) лечение негативных симптомов шизофрении отсутствует.

[08] Таким образом, остается неудовлетворенной потребность в безопасном и эффективном фармакологическом вмешательстве для лечения негативных симптомов шизофрении. «Это, несомненно, вызвано по меньшей мере частично доказательствами того, что негативные симптомы играют решающую роль в функциональном снижении, которое не обязательно устраняется адекватным контролем позитивных симптомов» (Remington et al. Curr Treat Options Psychiatry. 2016;3:133-150 на стр. 145). Эффективное лечение пациентов с негативными симптомами шизофрении могло бы значительно улучшить психическое здоровье пациентов, качество жизни, нагрузку на лиц, осуществляющих уход, и снизить расходы на здравоохранение.

[09] В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения негативных симптомов у пациентов с шизофренией с помощью дейтерированного [d6]-декстрометорфана или его соли в комбинации с хинидином или его солью. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы лечения негативных симптомов у пациентов с шизофренией с помощью дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) в комбинации с хинидинсульфатом (Q). В контексте данного документе термин «d6-DM» означает дейтерированный [d6]-декстрометорфан гидробромид. В контексте данного документа термин «Q» означает сульфат хинидина.

[10] Более конкретно, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q. В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе от 27 до 54 мг два раза в день, а Q вводят в дозе от 4 до 7,5 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе от 30 мг до 45 мг два раза в день, а Q вводят в дозе от 4 мг до 6 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе от 34 мг до 42,63 мг два раза в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 34 мг два раза в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 42,63 мг два раза в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг два раза в день.

[11] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией и имеющего клинически стабильные позитивные симптомы, включающий

введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q.

[12] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не был госпитализирован в психиатрическую больницу в течение 4 месяцев до лечения.

[13] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не был госпитализирован в психиатрическую больницу или не имел острого обострения в течение 6 месяцев до лечения.

[14] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациента оценивается как имеющий балл, меньший или равный 4 по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) бреда, галлюцинаций и враждебности. В некоторых вариантах осуществления пациент оценивался как имеющий балл, больший или равный 4 по любым двум пунктов PANSS или больший или равный 5 по любому из них: притупленный аффект (N1), эмоциональная отстраненность (N2), пассивная/апатичная социальная изоляция (N4) и отсутствие спонтанности/потока разговора (N6). В некоторых вариантах осуществления этот пациент оценивался как имеющий общий балл по негативной подшкале PANSS (от N1 до N7), больший или равный 18.

[15] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациента оценивается как имеющий балл, меньший или равный 4 по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) бреда, галлюцинаций, подозрительности/преследования и враждебности. В некоторых вариантах осуществления пациент оценивался как имеющий балл, больший или равный 4 по любым двум пунктов PANSS или больший или равный 5 по любому из них: притупленный аффект (N1), эмоциональная отстраненность (N2), пассивная/апатичная социальная изоляция (N4) и отсутствие спонтанности/потока разговора (N6). В некоторых вариантах осуществления пациент оценивался как имеющий общий балл по шкале Мардера PANSS (N1: притупление эффекта; N2: эмоциональная отстраненность; N3: трудности в общении; N4: пассивная/апатичная социальная изоляция; N6: отсутствие спонтанности/потока разговора; G7: двигательная заторможенность; и G16: активное социальное избегание), больший или равный 20.

[16] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента,

страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент получает лечение атипичным антипсихотическим средством. В некоторых вариантах осуществления пациент получал лечение атипичным антипсихотическим средством в течение по меньшей мере 3 месяцев, доза атипичного антипсихотического средства была стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца. В некоторых вариантах осуществления пациент не был госпитализирован в психиатрическую больницу в течение 4 месяцев до лечения d6-DM и Q.

[17] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент получает лечение антидепрессантом. В некоторых вариантах осуществления пациент получал лечение антидепрессантом в течение по меньшей мере 3 месяцев, и доза антидепрессанта была стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца до лечения d6-DM и Q.

[18] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент получает лечение снотворным средством. В некоторых вариантах осуществления доза снотворного средства была стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца до лечения d6-DM и Q.

[19] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент получает лечение лоразепамом до полной дозы 2 мг в сутки при бессоннице, тревожности, беспокойстве или возбуждении. В некоторых вариантах осуществления доза лоразепама была стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца до лечения d6-DM и Q.

[20] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не получает лечение одним или несколькими ингибиторами моноаминоксидазы (MAOI).

[21] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не получает лечение клозапином.

[22] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не получает лечение бензодиазепином, помимо

лоразепама.

[23] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не получает лечение леводопой.

[24] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не получает лечение типичным антипсихотическим средством.

[25] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств 6-DM и Q, при этом пациент не получает лечение средством, которое:

повышает уровень хинидина в плазме крови;

метаболизируется CYP2D6;

относится к хинидину;

вызывает серотониновый синдром при совместном введении с декстрометорфаном;

снижает уровень декстрометорфана и хинидина в плазме крови;

представляет собой клозапин; или

типичное антипсихотическое средство.

[26] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не получает лечение антихолинергическим средством.

[27] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не получал электрошоковую терапию, повторяющуюся транскраниальную магнитную стимуляцию или глубокую стимуляцию головного мозга в течение одного года до лечения.

[28] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не страдает миастенией гравис.

[29] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не страдает шизоаффективным расстройством.

[30] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не страдает биполярным расстройством.

[31] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не страдает депрессивным расстройством и/или имеет балл по шкала депрессии Калгари для шизофрении (CDSS), больший или равный 6.

[32] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент имеет балл, не превышающий 3 по сумме восьми пунктов шкалы Симпсона-Ангуса (SAS): походка, свободное падение рук, качание плеч, скованность локтей, ригидность запястий, свисание ног, вращение головой и постукивание по надпереносью.

[33] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не страдает одновременно клинически значимым или нестабильным системным заболеванием, неврологическим расстройством, когнитивным расстройством, нейродегенеративным расстройством, нарушением печени, нарушением почек, нарушением обмена веществ, гематологическим нарушением, иммунологическим нарушением, сердечно-сосудистым нарушением, легочным нарушением или желудочно-кишечным расстройством, определяемыми лечащим врачом.

[34] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом у пациента отсутствует суицидальный риск. В некоторых вариантах осуществления суицидальный риск определяется одним или несколькими из следующих факторов:

заключение лечащего врача;

пациент отвечает утвердительно по шкале оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (пункт 4 суицидальных идей C-SSRS (активное суицидальное мышление с некоторым намерением действовать, без конкретного плана), и последний эпизод пациента, соответствующий этому пункту 4 C-SSRS, произошел в пределах шести месяцев;

пациент отвечает «да» на пункт 5 о суицидальном поведении C-SSRS (активное суицидальное мышление с конкретным планом и намерением), и последний эпизод пациента, отвечающий этому пункту 5 C-SSRS, произошел в течение шести месяцев; и

пациент отвечает «да» на любой из 5 пунктов суицидального поведения C-SSRS (активная попытка, прерванная попытка, остановленная попытка, подготовительные действия или поведение), и последний эпизод пациента, соответствующий любому из этих пунктов C-SSRS, произошел в течение двух лет до лечения. Например, в некоторых таких вариантах осуществления суицидальный риск определяется всеми из (a), (b), (c) и (d). Например, в некоторых таких вариантах осуществления суицидальный риск определяется (a), (b) и (c). Например, в некоторых таких вариантах осуществления суицидальный риск определяется (a) и (b). Например, в некоторых таких вариантах осуществления суицидальный риск определяется любым из (a), (b), (c) или (d).

[35] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом у пациента в сердечно-сосудистом анамнезе отсутствует одно или несколько из:

наличие в анамнезе или подтверждение полной блокады сердца, желудочковой тахикардии, наличия клинически значимых преждевременных сокращений желудочков (PVC), оцениваемых центральным считывающим устройством, удлинение QTc или torsades de pointes;

QTc с использованием формулы Фридерика (QTcF) более 450 мсек для мужчин и более 470 мсек для женщин на основе централизованной проверки, если только это не связано с желудочковой стимуляцией;

наличие в семейном анамнезе врожденного синдрома удлинения интервала QT; и

наличие в анамнезе или наличие клинически значимых обмороков, ортостатической гипотензии или постуральной тахикардии. Например, в некоторых таких вариантах осуществления у пациента отсутствует в анамнезе все из (a), (b), (c) и (d). Например, в некоторых таких вариантах осуществления у пациента отсутствует в анамнезе (a), (b) и (c). Например, в некоторых таких вариантах осуществления у пациента нет в анамнезе (a) и (b). Например, в некоторых таких вариантах осуществления у него нет в анамнезе ни одного из (a), (b), (c) или (d).

[36] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом у пациента отсутствует псевдопаркинсонизм, вторичный по отношению к лечению антипсихотическим средством.

[37] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом у пациента в анамнезе отсутствует злоупотребление наркотическими веществами и/или алкоголем, но он может употреблять табак и/или никотиновые продукты.

[38] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не использует рекреационную или медицинскую марихуану, о чем свидетельствует отрицательный результат анализа мочи на каннабис.

[39] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом у пациента отсутствует положительный результат теста на поверхностный антиген гепатита B, антитело к гепатиту C или антитело к HIV.

[40] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом в течение первой недели лечения d6-DM вводят в дозе 24 мг один раз в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг один раз в день; в течение второй недели лечения d6-DM вводят в дозе 24 мг два раза в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг два раза в день; и в течение оставшейся части лечения d6-DM вводят в дозе 34 мг два раза в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг два раза в день.

[41] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом в течение первых трех дней лечения d6-DM вводят в дозе 28 мг один раз в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг один раз в день; в течение следующих четырех дней лечения d6-DM вводят в дозе 28 мг два раза в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг два раза в день; и в течение оставшейся части лечения d6-DM вводят в дозе 42,63 мг два раза в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг два раза в день.

[42] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, пациенту дополнительно вводят атипичное антипсихотическое средство, отличное от клозапина.

[43] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, пациент представляет собой пациента мужского или женского пола в возрасте от 18 до 60 лет.

[44] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, пациент представляет собой женщину детородного возраста. В некоторых вариантах осуществления пациент: (a) имеет отрицательный тест мочи на беременность; (b) не кормит грудью и не планирует беременность в течение периода лечения и до 30 дней после последней дозы; и (c) воздерживается или желает использовать метод контрацепции до лечения и продолжать использовать тот же метод до 28 дней после последней дозы.

[45] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, у пациента отсутствует гиперчувствительность к декстрометорфану, хинидину,

опиатному средству, d6-DM, Q или любому их ингредиенту.

[46] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, у пациента отсутствует аллергия или гиперчувствительность к одному или нескольким лекарственным средствам.

[47] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, у пациента отсутствует одно или нескольких клинически значимых лабораторных отклонений, одно или нескольких значений безопасности клинической значимости, или уровни аспартатаминотрансферазы (AST) или аланинаминотрансферазы (ALT), превышающие более чем в два раза верхний предел нормы, определяемый лечащим врачом.

[48] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, пациенту был поставлен диагноз шизофрении на основании критериев шизофрении в Руководстве по диагностике и статистическому учету психических расстройств (DSM). В некоторых вариантах осуществления диагноз, основанный на критериях DSM, был подтвержден кратким международным нейропсихиатрическим опросником (M.I.N.I.).

[49] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, пациент не страдает шизоаффективным расстройством. В некоторых вариантах осуществления пациент не страдает биполярным расстройством.

[50] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, лечение приводит к снижению на по меньшей мере 20% показателя негативных факторов Мардера PANSS по сравнению с исходным уровнем до лечения. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к снижению показателя негативных факторов Мардера PANSS на по меньшей мере 2 пункта по сравнению с исходным уровнем до лечения.

[51] Способы, раскрытые в данном документе, могут также необязательно включать введение d6-DM и Q в сочетании с другими терапевтическими средствами, такими как, например, один или несколько терапевтических средств, применимых для лечения шизофрении. В некоторых вариантах осуществления d6-DM и Q можно вводить в комбинации с атипичным антипсихотическим средством, отличным от клозапина (например, атипичным антипсихотическим средством второго поколения (SGA)).

[52] В данном документе также предложены пути терапевтического применения d6-DM и Q. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены d6-DM и Q для применения в специфическом лечении негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено применение d6-DM и Q для специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено применение d6-DM и Q в способе изготовления лекарственного средства для специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией. Также предложены композиции,

применимые для лечения негативных симптомов шизофрении.

[53] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено лекарственное средство, содержащее терапевтически эффективное количество d6-DM для применения при лечении негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, которое применяется в комбинации с терапевтически эффективным количеством Q одновременно, по отдельности или последовательно.

[54] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено терапевтически эффективное количество d6-DM для применения при лечении негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, отличающееся тем, что d6-DM вводится в комбинации с терапевтически эффективным количеством Q, при этом оба лекарственные средства вводятся одновременно, по отдельности или последовательно.

[55] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложена комбинация терапевтически эффективного количества d6-DM и терапевтически эффективного количества Q для применения при лечении негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, при этом оба лекарственные средства вводятся одновременно, по отдельности или последовательно.

[56] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество d6-DM, которое применяется в комбинации с терапевтически эффективным количеством Q одновременно, по отдельности или последовательно для лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[57] **На Фиг. 1** показана химическая структура дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM).

[58] **На Фиг. 2** показана план исследования и график оценок в исследовании из Примера 1. Исследуемое лекарственное средство (активное или плацебо) вводили в виде 1 капсулы утром и 1 капсулы вечером с интервалом примерно 12 часов. M: Утренняя доза (в мг d6-DM/мг Q); E: Вечерняя доза (в мг d6-DM/мг Q); *: Стратификация визита 4 (день 43) была основана на критериях ответа на лечение с последующей повторной рандомизацией (1:1).

[59] **На Фиг. 3** показано распределение пациентов в группе с модифицированным назначенным лечением (mITT) в исследовании из Примера 1.

[60] **На Фиг. 4** показаны общие средние баллы NSA-16 в зависимости от визита (план последовательного параллельного сравнения (SPCD), группа mITT) в исследовании из Примера 1.

[61] **На Фиг. 5** показаны общие средние баллы PANSS в зависимости от визита (SPCD, группа mITT) в исследовании из Примера 1.

[62] **На Фиг. 6** показаны средние значения негативной подшкалы PANSS в зависимости от визита (SPCD, группа mITT) в исследовании из Примера 1.

[63] **На Фиг. 7** показаны средние значения негативных факторов Мардера PANSS в

зависимости от визита (SPCD, группа mITT) в исследовании из Примера 1.

[64] **На Фиг. 8** показаны средние значения просоциальных факторов PANSS в зависимости от визита (SPCD, группа mITT) в исследовании из Примера 1.

[65] **На Фиг. 9** показаны оценки общих негативных симптомов NSA-16 в зависимости от визита (SPCD, группа mITT) в исследовании из Примера 1.

[66] **На Фиг. 10** показаны улучшенные оценки PGI-C «значительно» или «очень сильно»: стадия 1 (от исходного уровня до недели 6) и стадия 2 (от недели 6 до недели 12) в исследовании из Примера 1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[67] Следующее подробное описание и примеры иллюстрируют определенные варианты осуществления настоящего изобретения. Специалистам в данной области техники будет понятно, что существуют многочисленные вариации и модификации настоящего изобретения, которые охвачены его объемом. Соответственно, описание определенных вариантов осуществления не следует рассматривать как ограничивающее объем настоящего изобретения.

[68] Для облегчения понимания настоящего изобретения в подробном описании даны определения определенных терминов. Если в данном документе не указано иное, все научные и технические термины, используемые в связи с настоящим изобретением, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистами в данной области техники.

[69] Все цитируемые в данном документе библиографические данные, включая, но не ограничиваясь ими, опубликованные и неопубликованные заявки, патенты и литературные библиографические данные, включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме и, таким образом, являются частью настоящего описания. В той степени, в которой процитированная ссылка противоречит раскрытию в данном документе, описание имеет преимущественную силу.

[70] В контексте данного документа формы единственного числа также включают форму множественного числа, если контекст явно не диктует иное. Например, «элемент» означает один или несколько элементов. Термин «или» означает «и/или», если конкретный контекст не указывает иное.

[71] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, путем введения пациенту дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидинсульфата (Q). Также описано применение d6-DM и Q, например, для лечения негативных симптомов шизофрении. Композиции (например, фармацевтические композиции), содержащие d6-DM и Q, также раскрыты и применимы в терапевтических способах и путях применения, описанных в данном документе.

[72] В контексте данного документе термин «d6-DM» означает дейтерированный [d6]-декстрометорфан гидробромид. В контексте данного документа термин «Q» означает сульфат хинидина.

[73] В контексте данного документе термин «пациент, страдающий шизофренией» означает пациента, у которого диагностирована шизофрения.

[74] «Негативные симптомы шизофрении» включают один или несколько таких симптомов, как притупление аффекта, эмоциональная отстраненность, трудности в общении, пассивная/апатическая социальная изоляция, отсутствие спонтанности и непрерывности разговора, двигательная заторможенность, активное социальное избегание, трудности с абстрактным мышлением, стереотипное мышление, алогичность, асоциальность, ангедония и безволие. В некоторых вариантах осуществления негативным симптомом шизофрении является притупленный аффект. В некоторых вариантах осуществления негативным симптомом шизофрении является эмоциональная отстраненность. В некоторых вариантах осуществления негативным симптомом шизофрении являются трудности в общении. В некоторых вариантах осуществления негативным симптомом шизофрении является пассивная/апатическая социальная изоляция. В некоторых вариантах осуществления негативным признаком шизофрении является отсутствие спонтанности и непрерывности разговора. В некоторых вариантах осуществления негативным симптомом шизофрении является задержка моторики. В некоторых вариантах осуществления негативным симптомом шизофрении является активное социальное избегание. В некоторых вариантах осуществления негативным симптомом шизофрении является затруднение абстрактного мышления. В некоторых вариантах осуществления негативным симптомом шизофрении является стереотипное мышление. В некоторых вариантах осуществления негативным симптомом шизофрении является алогичность. В некоторых вариантах осуществления негативным симптомом шизофрении является асоциальность. В некоторых вариантах осуществления негативным симптомом шизофрении является ангедония. В некоторых вариантах осуществления негативным симптомом шизофрении является безволие.

[75] Помимо негативных симптомов, пациенты с шизофренией могут также проявлять один или несколько позитивных симптомов. Примеры позитивных симптомов шизофрении включают бред, концептуальную дезорганизацию, галлюцинации, возбуждение, идеи величия, подозрительность/преследование и враждебность.

[76] В контексте данного документа термин «лечение негативных симптомов шизофрении» означает улучшение одного или нескольких негативных симптомов шизофрении.

[77] В контексте данного документа термин «лечение просоциальных факторов» означает улучшение одного или нескольких просоциальных факторов.

[78] В контексте данного документа термин «специфическое лечение негативных симптомов шизофрении» означает улучшение одного или нескольких негативных симптомов шизофрении независимо от воздействия на одно или несколько из: любого положительного симптома шизофрении; депрессии; и любого экстрапирамидного симптома.

[79] Термин «терапевтически эффективные количества дейтерированного [d6]-

декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и сульфата хинидина (Q)» относится к количеству d6-DM и количеству Q, которые достаточны для улучшения одного или нескольких негативных симптомов шизофрения при введении в комбинации. В контексте данного документа термин «комбинация», применяемый в отношении d6-DM и Q, означает одну фармацевтическую композицию (состав), содержащую как d6-DM, так и Q, или две отдельные фармацевтические композиции (состава), каждая из которых содержит d6-DM или Q, для введения в комбинации.

[80] Термины «вводимый в комбинации» или «совместное введение» в контексте данного документа относится к введению d6-DM и Q одновременно в одной композиции, или одновременно в разных композициях, или последовательно. Для последовательного введения, которое считается «введением в комбинации» или «совместным введении», d6-DM и Q вводятся через интервал времени, который позволяет получить положительный эффект для лечения одного или нескольких негативных симптомов шизофрении у пациента.

[81] Термины «пациент» и «субъект» означают человека. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой человека, страдающего шизофренией.

[82] В определенных альтернативных вариантах осуществления в вариантах осуществления, описанных в данном документе, можно применять солевые формы дейтерированного [d6]-декстрометорфана, отличные от гидробромида, и солевые формы хинидина, отличные от сульфата.

[83] Если не указано иное, дозы, описанные в данном документе, относятся к формам гидробромидной и сульфатной солей дейтерированного [d6]-декстрометорфана и хинидина (т.е. d6-DM и Q) соответственно. На основе такой информации специалисты в данной области техники могут рассчитать соответствующие дозировки для соответствующих форм свободного основания активного ингредиента. Специалист в данной области техники может рассчитать молекулярную массу для соли декстрометорфана и молекулярную массу для свободного основания декстрометорфана и использовать это соотношение для расчета подходящих дозировок для свободного основания, а также для соли.

Способы лечения

[84] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающие введение пациенту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидинсульфата (Q).

[85] В некоторых вариантах осуществления в описании предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом d6-DM вводят в дозе от 27 до 54 мг два раза в день, а Q вводят в дозе от 4 мг до 7,5 мг два раза в день.

[86] В некоторых вариантах осуществления в описании предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего

шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом d6-DM вводят в дозе от 30 до 45 мг раза в день, а Q вводят в дозе от 4 мг до 6 мг два раза в день.

[87] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом d6-DM вводят в дозе от 34 мг до 42,63 мг два раза в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 34 мг два раза в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 42,63 мг два раза в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг два раза в день.

[88] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией и имеющего клинически стабильные позитивные симптомы, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q.

[89] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не был госпитализирован в психиатрическую больницу в течение 4 месяцев до лечения.

[90] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не был госпитализирован в психиатрическую больницу или не имел острого обострения в течение 6 месяцев до лечения.

[91] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациента оценивается как имеющий балл, меньший или равный 4 по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) бреда, галлюцинаций и враждебности. В некоторых вариантах осуществления пациент оценивался как имеющий балл, больший или равный 4 по любым двум пунктов PANSS или больший или равный 5 по любому из них: притупленный аффект (N1), эмоциональная отстраненность (N2), пассивная/апатичная социальная изоляция (N4) и отсутствие спонтанности/потока разговора (N6). В некоторых вариантах осуществления пациент оценивался как имеющий общий балл по негативной подшкале PANSS (от N1 до N7), больший или равный 18.

[92] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациента оценивается как имеющий балл, меньший или равный 4 по

шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) бреда, галлюцинаций, подозрительности/преследования и враждебности. В некоторых вариантах осуществления пациент оценивался как имеющий балл, больший или равный 4 по любым двум пунктов PANSS или больший или равный 5 по любому из них: притупленный аффект (N1), эмоциональная отстраненность (N2), пассивная/апатичная социальная изоляция (N4) и отсутствие спонтанности/потока разговора (N6). В некоторых вариантах осуществления пациент оценивался как имеющий общий балл по шкале Мардера PANSS (N1: притупление эффекта; N2: эмоциональная отстраненность; N3: трудности в общении; N4: пассивная/апатичная социальная изоляция; N6: отсутствие спонтанности/потока разговора; G7: двигательная заторможенность; и G16: активное социальное избегание), больший или равный 20.

[93] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент получает лечение атипичным антипсихотическим средством, при этом пациент получал атипичное антипсихотическое средство в течение по меньшей мере 3 месяцев, при этом доза атипичного антипсихотического средства оставалась стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца. В некоторых вариантах осуществления пациент не был госпитализирован в психиатрическую больницу в течение 4 месяцев до лечения d6-DM и Q.

[94] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент получает лечение антидепрессантом, при этом пациент получал лечение антидепрессантом в течение по меньшей мере 3 месяцев, и доза антидепрессанта была стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца до лечения d6-DM и Q.

[95] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент получает лечение снотворным средством, при этом доза снотворного средства была стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца до лечения d6-DM и Q.

[96] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент получает лечение лоразепамом до полной дозы 2 мг в день для лечения бессонницы, тревожности, беспокойства или возбуждения, при этом доза лоразепама была стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца до лечения d6-DM и Q.

[97] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, пациент не получает лечение определенными дополнительными терапевтическими средствами одновременно с d6-DM и Q. В некоторых вариантах осуществления пациент не получал определенные дополнительные терапевтические средства в течение 2 недель или 5 периодов полураспада дополнительного(ых) терапевтического(их) средства(в), в зависимости от того, что дольше, до начала лечения d6-DM и Q.

[98] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не получает лечение одним или несколькими ингибиторами моноаминоксидазы (MAOI). Примеры MAOI включают карбамазепин, ципротерон, гиперфорин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин и зверобой.

[99] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не получает лечение клозапином.

[100] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не получает лечение бензодиазепином, кроме лоразепама.

[101] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не получает лечение леводопой.

[102] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не получает лечение типичным антипсихотическим средством. Иллюстративные типичные антипсихотические средства включают, но не ограничиваясь ими, галоперидол, локсапин, тиоридазин, молиндон, тиотиксен, флуфеназин, мезоридазин, трифлуоперазин, перфеназин и хлорпромазин.

[103] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не получает лечение средством, которое:

повышает уровень хинидина в плазме крови;

метаболизируется CYP2D6;

относится к хинидину;

вызывает серотониновый синдром при совместном введении с декстрометорфаном;

снижает уровень декстрометорфана и хинидина в плазме крови;

представляет собой клозапин; или

типичное антипсихотическое средство.

[104] В некоторых вариантах осуществления пациент не получает лечение средством, которое может повышать уровни хинидина в плазме крови. Примеры средств, которые могут повышать уровни хинидина в плазме крови, включают, но не ограничиваясь ими, амиодарон, ингибитор карбоангидразы, циметидин, дилтиазем, итраконазол, кетоконазол, макролидный антибиотик, ингибитор протеазы и вориконазол. Неограничивающие примеры макролидных антибиотиков включают эритромицин, азитромицин, кларитромицин, диритромицин и рокситромицин. Неограничивающие примеры ингибиторов протеазы включают саквинавир, ритонавир, атазанавир и индинавир.

[105] В некоторых вариантах осуществления пациент не получает лечение средством, которое метаболизируется CYP2D6 и может иметь повышенные уровни в плазме крови при совместном введении с хинидином. Примеры средств, которые метаболизируются CYP2D6 и могут иметь повышенные уровни в плазме крови при совместном введении с хинидином, включают, но не ограничиваясь ими, декстрометорфан (безрецептурный или рецептурный), трициклический антидепрессант (TCA) и атомоксетин. Неограничивающие примеры TCA включают имипрамин, дезипрамин, амитриптилин и нортриптилин.

[106] В некоторых вариантах осуществления пациент не получает лечение средством, которое связано с хинидином. Примеры средств, которые связаны с хинидином, включают, но не ограничиваясь ими, хинин и мефлохин.

[107] В некоторых вариантах осуществления пациент не получает лечение средством, которое может вызывать серотониновый синдром при совместном введении с декстрометорфаном. Примеры средств, которые вызывают серотониновый синдром при совместном введении с декстрометорфаном, включают MAOI. Неограничивающие примеры MAOI включают карбамазепин, ципротерон, гиперфорин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин и зверобой.

[108] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не получает лечение антихолинергическим средством.

[109] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не получал не получал электрошоковую терапию, повторяющуюся транскраниальную магнитную стимуляцию или глубокую стимуляцию

головного мозга в течение одного года до лечения.

[110] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не страдает миастенией гравис.

[111] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не страдает депрессивным расстройством и/или имеет балл по шкала депрессии Калгари для шизофрении (CDSS), больший или равный 6.

[112] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент имеет балл, не превышающий 3 по сумме восьми пунктов шкалы Симпсона-Ангуса (SAS): походка, свободное падение рук, качание плеч, скованность локтей, ригидность запястий, свисание ног, вращение головой и постукивание по надпереносью.

[113] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не страдает одновременно клинически значимым или нестабильным системным заболеванием, неврологическим расстройством, когнитивным расстройством, нейродегенеративным расстройством, нарушением печени, нарушением почек, нарушением обмена веществ, гематологическим нарушением, иммунологическим нарушением, сердечно-сосудистым нарушением, легочным нарушением или желудочно-кишечным расстройством, определяемыми лечащим врачом.

[114] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не страдает шизоаффективным расстройством.

[115] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не страдает биполярным расстройством.

[116] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом у пациента отсутствует суицидальный риск. В некоторых вариантах осуществления суицидальный риск определяется одним или несколькими из следующих факторов:

заключение лечащего врача;

пациент отвечает утвердительно по шкале оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (пункт 4 суицидальных идей C-SSRS (активное суицидальное мышление с некоторым намерением действовать, без конкретного плана), и последний эпизод пациента, соответствующий этому пункту 4 C-SSRS, произошел в пределах шести месяцев;

пациент отвечает «да» на пункт 5 о суицидальном поведении C-SSRS (активное суицидальное мышление с конкретным планом и намерением), и последний эпизод пациента, отвечающий этому пункту 5 C-SSRS, произошел в течение шести месяцев; и

пациент отвечает «да» на любой из 5 пунктов суицидального поведения C-SSRS (активная попытка, прерванная попытка, остановленная попытка, подготовительные действия или поведение), и последний эпизод пациента, соответствующий любому из этих пунктов C-SSRS, произошел в течение двух лет до лечения. Например, в некоторых таких вариантах осуществления суицидальный риск определяется всеми из (a), (b), (c) и (d). Например, в некоторых таких вариантах осуществления суицидальный риск определяется (a), (b) и (c). Например, в некоторых таких вариантах осуществления суицидальный риск определяется (a) и (b). Например, в некоторых таких вариантах осуществления суицидальный риск определяется любым из (a), (b), (c) или (d).

[117] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом у пациента в сердечно-сосудистом анамнезе отсутствует одно или несколько из:

наличие в анамнезе или подтверждение полной блокады сердца, желудочковой тахикардии, наличия клинически значимых преждевременных сокращений желудочков (PVC), оцениваемых центральным считывающим устройством, удлинение QTc или torsades de pointes;

QTc с использованием формулы Фридерика (QTcF) более 450 мсек для мужчин и более 470 мсек для женщин на основе централизованной проверки, если только это не связано с желудочковой стимуляцией;

наличие в семейном анамнезе врожденного синдрома удлинения интервала QT; и

наличие в анамнезе или наличие клинически значимых обмороков, ортостатической гипотензии или постуральной тахикардии. Например, в некоторых таких вариантах осуществления у пациента отсутствует в анамнезе все из (a), (b), (c) и (d). Например, в некоторых таких вариантах осуществления у пациента отсутствует в анамнезе (a), (b) и (c). Например, в некоторых таких вариантах осуществления у пациента нет в анамнезе (a) и (b). Например, в некоторых таких вариантах осуществления у него нет в анамнезе ни одного из (a), (b), (c) или (d).

[118] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента,

страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом у пациента отсутствует псевдопаркинсонизм, вторичный по отношению к лечению антипсихотическим средством.

[119] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом у пациента в анамнезе отсутствует злоупотребление наркотическими веществами и/или алкоголем, но он может употреблять табак и/или никотиновые продукты.

[120] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не использует рекреационную или медицинскую марихуану, о чем свидетельствует отрицательный результат анализа мочи на каннабис.

[121] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом у пациента отсутствует положительный результат теста на поверхностный антиген гепатита B, антитело к гепатиту C или антитело к HIV.

[122] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом в течение первой недели лечения d6-DM вводят в дозе 24 мг один раз в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг один раз в день; в течение второй недели лечения d6-DM вводят в дозе 24 мг два раза в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг два раза в день; и в течение оставшейся части лечения d6-DM вводят в дозе 34 мг два раза в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг два раза в день.

[123] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом в течение первых трех дней лечения d6-DM вводят в дозе 28 мг один раз в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг один раз в день; в течение следующих четырех дней лечения d6-DM вводят в дозе 28 мг два раза в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг два раза в день; и в течение оставшейся части лечения d6-DM вводят в дозе 42,63 мг два раза в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг два раза в день.

[124] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения просоциальных факторов у пациента, страдающего шизофренией, включающий введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q. Просоциальные факторы включают следующие факторы PANSS: G16 (активное социальное избегание); N2 (эмоциональная замкнутость); N4 (пассивная/апатичная

социальная изоляция); N7 (стереотипное мышление); P3 (галлюцинаторное поведение); и P6 (подозрительность/преследование).

[125] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, пациенту был поставлен диагноз шизофрении на основании критериев шизофрении в Руководстве по диагностике и статистическому учету психических расстройств (DSM). В некоторых вариантах осуществления критерии DSM представляют собой критерии, изложенные в *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,* 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR) Американской психиатрической ассоциации (2000), которое включено в данный документ посредством ссылки для раскрытия таких критериев. В некоторых вариантах осуществления критерии DSM представляют собой критерии, изложенные в *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,* 5th Edition (DSM-V) Американской психиатрической ассоциации (2013), которое включено в данный документ посредством ссылки для раскрытия таких критериев.

[126] В некоторых вариантах осуществления диагноз шизофрении пациента, основанный на критериях DSM, был подтвержден кратким международным нейропсихиатрическим опросником (M.I.N.I.). M.I.N.I. представляет собой краткий структурированный диагностический опросник по психическим расстройствам, включая расстройства в DSM-IV и DSM-5. В некоторых вариантах осуществления M.I.N.I. используется для подтверждения диагноза шизофрении. Версия 6.0 основана на критериях DSM-IV-TR. В некоторых вариантах осуществления M.I.N.I. используется для подтверждения диагноза шизофрении. Версия 7.0.2 основана на критериях DSM-V.

[127] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, пациент удовлетворяет одному, более чем одному или всем иллюстративным критериям включения, описанным в разделе 1.3.1 исследования из Примера 1. В некоторых вариантах осуществления пациент удовлетворяет одному, более чем одному или всем иллюстративным критериям включения, описанным в разделе 2.1 исследования из Примера 2.

[128] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, у пациента отсутствует один или несколько иллюстративных критериев исключения, описанных в разделе 1.3.2 исследования из Примера 1. В некоторых вариантах осуществления у пациента отсутствует один или несколько иллюстративных критериев исключения, описанных в разделе 2.2 исследования из Примера 2.

[129] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, пациент представляет собой пациента мужского или женского пола в возрасте от 18 до 60 лет.

[130] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, пациент представляет собой женщину детородного возраста. В некоторых вариантах осуществления пациент: (a) имеет отрицательный тест мочи на беременность; (b) не кормит грудью и не планирует беременность в течение периода лечения и до 30 дней после последней дозы; и (c) воздерживается или желает использовать метод контрацепции

до лечения и продолжать использовать тот же метод до 28 дней после последней дозы.

[131] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, у пациента отсутствует гиперчувствительность к декстрометорфану, хинидину, опиатному средству, d6-DM, Q или любому их ингредиенту.

[132] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, у пациента отсутствует аллергия или гиперчувствительность к одному или нескольким лекарственным средствам.

[133] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, у пациента отсутствует одно или нескольких клинически значимых лабораторных отклонений, одно или нескольких значений безопасности клинической значимости, или уровни аспартатаминотрансферазы (AST) или аланинаминотрансферазы (ALT), превышающие более чем в два раза верхний предел нормы, определяемый лечащим врачом.

[134] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, пациенту вводят d6-DM и Q независимо от генотипа ALDH2 пациента.

[135] Lee at al. (Psychiatr Res. 2015;69:50-56) оценивали декстрометорфан в качестве дополнения к лечению антипсихотическим средством рисперидоном. В этом исследовании Lee et al. оценивали пациентов с помощью шкалы негативных и позитивных синдромов (PANSS) и шкалы оценки негативных симптомов (SANS). Там же на с. 52. Значимые различия в оценках PANSS и SANS между пациентами, получавшими лечение рисперидоном и декстрометорфаном, и пациентами, получавшими лечение рисперидоном и плацебо, отсутствовали. Там же.

[136] Lee at al. (Psychiatr Res. 2015;69:50) также оценили подгруппу из 13 пациентов, которые имели аллель ALDH2*2 гена ALDH2 (7 вводили рисперидон и декстрометорфан; 6 вводили рисперидон и плацебо). Там же на с. 52-53, включая Табл. 2. Аллель ALDH2 принадлежит приблизительно 50% азиатского населения, но редко встречается у европейцев. Там же на с. 54. Не сообщалось о значимых различиях в двух группах (декстрометорфан и плацебо) в баллах PANSS, включая подшкалу негативных симптомов PANSS, однако сообщалось о значимых различиях в общих баллах SANS. Там же на с. 52-53. В соответствии с Lee et al., эти результаты указывают на то, что ген ALDH2 может влиять на изменения в общих оценках SANS. Там же на с. 54. Lee et al. также упомянул несколько ограничений исследования и поставил под сомнение применимость результатов к западному населению. Там же. Не очевидно, что какие-либо последующие исследования дополнительно оценивали эту подгруппу пациентов с аллелем ALDH2*2.

[137] В исследованиях, описанных и проиллюстрированных в данном документе, генотип ALDH2 пациентов не определялся. Композицию, содержащую d6-DM и Q (d6-DM/Q), вводили для лечения негативных симптомов шизофрении независимо от генотипа ALDH2 пациента (см., например, исследование из Примера 1; см. также исследование из Примера 2).

[138] В некоторых вариантах способов, раскрытых в данном документе, пациенту

вводят d6-DM и Q в сочетании с другими терапевтическими средствами, такими как, например, один или несколько терапевтических средств, известных или идентифицированных для лечения шизофрении.

[139] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, пациенту дополнительно вводят атипичное антипсихотическое средство, отличное от клозапина. В некоторых вариантах осуществления атипичное антипсихотическое средство вводят в соответствии с рекомендациями по дозировке из его инструкции США по применению для лечения шизофрении. В некоторых вариантах осуществления атипичное антипсихотическое средство представляет собой пероральное и внутримышечное инъекционное лекарственное средство длительного действия. В некоторых вариантах осуществления атипичное антипсихотическое средство представляет собой атипичное антипсихотическое средство второго поколения (SGA). Иллюстративные SGA включают, но не ограничиваясь ими, оланзапин, рисперидон, палиперидон, кветиапин, арипипразол и луразидон. В некоторых вариантах осуществления пациент не получает лечение более чем одним SGA. В некоторых вариантах осуществления пациент не получает лечение более чем одним SGA, за исключением низких доз кветиапина (например, до 50 мг на ночь) для лечения бессонницы.

[140] В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 24 мг, 28 мг, 34 мг или 42,63 мг, например, один или два раза в день. В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 24 мг один или два раза в день. В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 28 мг один или два раза в день. В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 34 мг один или два раза в день. В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 42,63 мг один или два раза в день. В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 34 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления d6-DM вводят в дозе 42,63 мг два раза в день.

[141] В некоторых вариантах осуществления Q вводят в дозе 4,9 мг один или два раза в день.

[142] В некоторых вариантах осуществления d6-DM и Q вводят или используют в стандартной лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления стандартная лекарственная форма включает 24 мг, 28 мг, 34 мг или 42,63 мг d6-DM и 4,9 мг Q. В некоторых вариантах осуществления стандартная лекарственная форма включает 24 мг d6-DM и 4,9 мг Q. В некоторых вариантах осуществления стандартная лекарственная форма включает 28 мг d6-DM и 4,9 мг Q. В некоторых вариантах осуществления стандартная лекарственная форма включает 34 мг d6-DM и 4,9 мг Q. В некоторых вариантах осуществления стандартная лекарственная форма лекарственная форма включает 42,63 мг d6-DM и 4,9 мг Q. В некоторых вариантах осуществления стандартные лекарственные формы d6-DM и Q находятся в форме таблетки или капсулы. В некоторых вариантах осуществления стандартные лекарственные формы d6-DM и Q имеют форму капсулы.

[143] В некоторых вариантах осуществления d6-DM и Q вводят или используют в комбинированной дозе или в отдельных дозах. В некоторых вариантах осуществления

отдельные дозы вводят по сути одновременно. В некоторых вариантах осуществления комбинированную дозу d6-DM и Q (или отдельные дозы, вводимые одновременно) вводят один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день или чаще. Например: 24 мг d6-DM и 4,9 мг Q в день в одноразовой дозе; 48 мг d6-DM и 9,8 мг Q в день в двух дозах, при этом каждая доза содержит 24 мг d6-DM и 4,9 мг Q; 68 мг d6-DM и 9,8 мг Q в день в двух дозах, при этом каждая доза содержит 34 мг d6-DM и 4,9 мг Q; 28 мг d6-DM и 4,9 мг Q в день в одноразовой дозе; 56 мг d6-DM и 9,8 мг Q в день в двух дозах, при этом каждая доза содержит 28 мг d6-DM и 4,9 мг Q; или 85,26 мг d6-DM и 9,8 мг Q в день в двух дозах, при этом каждая доза содержит 42,63 мг d6-DM и 4,9 мг Q. В некоторых вариантах осуществления общее количество d6-DM и Q в комбинированной дозе может быть скорректировано в зависимости от количества доз, вводимых в день, для того, чтобы обеспечить подходящую суточную общую дозу пациенту.

[144] В некоторых вариантах осуществления 68 мг d6-DM и 9,8 мг Q в сутки вводят в виде двух доз, каждая из которых содержит 34 мг d6-DM и 4,9 мг Q. В некоторых вариантах осуществления две дозы вводят с интервалом 6, 8, 10, 12, 14 или 16 часов. В некоторых вариантах осуществления две дозы вводят с интервалом 12 часов (например, утром и вечером).

[145] В некоторых вариантах осуществления 85,26 мг d6-DM и 9,8 мг Q в сутки вводят в виде двух доз, каждая из которых содержит 42,63 мг d6-DM и 4,9 мг Q. В некоторых вариантах осуществления две дозы вводят с интервалом приблизительно 6, приблизительно 8, приблизительно 10, приблизительно 12, приблизительно 14 или приблизительно 16 часов. В некоторых вариантах осуществления две дозы вводят с интервалом приблизительно 12 часов (например, утром и вечером).

[146] В некоторых вариантах осуществления лечение начинают с более низкой суточной дозы, например, 24 мг или 28 мг d6-DM в комбинации с 4,9 мг Q в сутки, и повышают до 85,26 мг d6-DM в комбинации с 9,8 мг Q в сутки.

[147] Например, в некоторых вариантах осуществления в течение первой недели лечения d6-DM вводят в дозе 24 мг один раз в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг один раз в день; в течение второй недели лечения d6-DM вводят в дозе 24 мг два раза в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг два раза в день; и в течение оставшейся части лечения d6-DM вводят в дозе 34 мг два раза в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг два раза в день.

[148] В некоторых вариантах осуществления в течение первых трех дней лечения d6-DM вводят в дозе 28 мг один раз в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг один раз в день; в течение следующих четырех дней лечения d6-DM вводят в дозе 28 мг два раза в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг два раза в день; и в течение оставшейся части лечения d6-DM вводят в дозе 42,63 мг два раза в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг два раза в день.

[149] Как будет очевидно специалистам в данной области техники, в некоторых случаях можно вводить дозировки, выходящие за пределы этих раскрытых доз и диапазонов. Кроме того, следует отметить, что обычный квалифицированный клиницист или лечащий врач будет знать, как и когда прервать, скорректировать или прекратить

лечение с учетом индивидуальной реакции.

[150] Пероральное введение можно применять для обеспечения пациента эффективной дозой d6-DM в комбинации с Q для лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией. В некоторых вариантах осуществления составы могут содержать комбинацию d6-DM и Q с фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями, известными специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления d6-DM и Q вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления d6-DM и Q вводят перорально в стандартной лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления стандартные лекарственные формы d6-DM и Q имеют форму капсулы.

[151] d6-DM и Q могут быть включены в состав одной или нескольких фармацевтических композиций в качестве активных ингредиентов. Такие фармацевтические композиции могут также содержать фармацевтически приемлемый носитель и, необязательно, другие терапевтические ингредиенты.

[152] Фармацевтические композиции могут быть приготовлены в таких формах, как порошки, капсулы, таблетки, суспензии, саше, облатки, растворы и эликсиры. Носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие средства, смазывающие вещества, связующие вещества, дезинтегрирующие средства и т.п., могут использоваться в твердых препаратах для перорального применения. В некоторых вариантах осуществления композиции готовят в виде твердых препаратов для перорального применения (таких как порошки, капсулы и таблетки). В некоторых вариантах осуществления композиции готовят в виде жидких препаратов для перорального применения. В некоторых вариантах осуществления твердые препараты для перорального применения представляют собой капсулы или таблетки. При желании на капсулы или таблетки можно нанести покрытие с помощью стандартных водных или неводных методик.

[153] Фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, облатки, саше, пластыри, таблетки и аэрозольные спреи, каждая из которых содержит предварительно определенные количества активных ингредиентов, в виде порошка или гранул, или в виде раствора или суспензии в водной жидкости, неводной жидкости, эмульсии «масло в воде» или жидкой эмульсии «вода в масле». Такие композиции могут быть приготовлены любым из обычных фармацевтических способов, однако большинство способов обычно включают стадию объединения активных ингредиентов с носителем, который состоит из одного или нескольких ингредиентов. Как правило, композиции готовят путем равномерного и тщательного смешивания активных ингредиентов с жидкими носителями, тонко измельченными твердыми носителями или с обоими, а затем, необязательно, придания продукту формы необходимого вида.

[154] Например, таблетку можно получить прессованием или формованием, необязательно, с одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Прессованные

таблетки могут быть получены прессованием в подходящем устройстве активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно в смеси со связующим веществом, смазывающим веществом, инертным разбавителем, поверхностно-активным веществом или диспергирующим средством. Формованные таблетки могут быть получены формованием в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

[155] В некоторых вариантах осуществления d6-DM и Q вводят совместно в форме капсулы. В некоторых вариантах осуществления капсула, содержащая d6-DM и Q, представляет собой капсулу с немедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления капсула представляет собой твердую желатиновую капсулу. В некоторых вариантах осуществления капсула имеет размер 3.

[156] В некоторых вариантах осуществления каждая капсула содержит 24 мг, 28 мг, 34 мг или 42,63 мг d6-DM и 4,9 мг Q. В некоторых вариантах осуществления каждая капсула содержит 24 мг d6-DM и 4,9 мг Q. В некоторых вариантах осуществления каждая капсула содержит 28 мг d6-DM и 4,9 мг Q. В некоторых вариантах осуществления каждая капсула содержит 34 мг d6-DM и 4,9 мг Q. В некоторых вариантах осуществления каждая капсула содержит 42,63 мг d6-DM и 4,9 мг Q. В некоторых вариантах осуществления каждую капсулу вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления каждую капсулу вводят два раза в день.

[157] В некоторых вариантах осуществления каждая капсула содержит 34 мг d6-DM и 4,9 мг Q и вводится два раза в день.

[158] В некоторых вариантах осуществления каждая капсула содержит 42,63 мг d6-DM и 4,9 мг Q и вводится два раза в день.

[159] В некоторых вариантах осуществления каждая капсула (или другая композиция, содержащая d6-DM и Q в качестве активных ингредиентов) также содержит неактивные ингредиенты. В некоторых вариантах осуществления неактивные ингредиенты могут включать кроскармеллозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу, коллоидный диоксид кремния и/или стеарат магния. В некоторых вариантах осуществления неактивные ингредиенты состоят из кроскармеллозы натрия, микрокристаллической целлюлозы, коллоидного диоксида кремния и стеарата магния или содержат их.

Дейтерированный декстрометорфан гидробромид

[160] Декстрометорфан (DM) представляет собой общее название (+)-3-метокси-N-метилморфинана, одного из класса молекул, которые представляют собой правовращающие аналоги морфиноподобных опиоидов. На Фиг. 1 показана структура дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM), который представляет собой дейтерированный изотоп DM, в котором дейтерий замещает 6 атомов водорода в положениях, показанных на Фиг. 1.

[161] В некоторых вариантах осуществления d6-DM выделен или очищен, например, d6-DM присутствует с чистотой по меньшей мере 50% по массе (например, по меньшей мере 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 98,5%, 99%, 99,5% или

99,9%) от общего количества присутствующих изотопологов d6-DM соответственно. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая d6-DM, может включать распределение изотопологов соединения при условии, что по меньшей мере 50% изотопологов по массе представляют собой d6-DM.

[162] В некоторых вариантах осуществления любое положение в d6-DM, обозначенное как имеющее D, имеет минимальное включение дейтерия по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере 99,5%) в указанном(ых) положении(ях) в d6-DM. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая d6-DM, может включать распределение изотопологов соединения при условии, что по меньшей мере 80% изотопологов включают D в указанном(ых) положении(ях).

[163] В некоторых вариантах осуществления d6-DM по сути не содержит других изотопологов соединения, например, присутствует менее 20%, менее 10%, менее 5%, менее 2%, менее 1% или менее 0,5% других изотопологов.

[164] Синтез d6-DM может быть легко осуществлен химиками-синтетиками с обычной квалификацией. Соответствующие процедуры и промежуточные соединения раскрыты, например, в Kim et al. (Bioorg Med Chem Lett 2001, 11:1651) и Newman et al. (J Med Chem 1992, 35:4135).

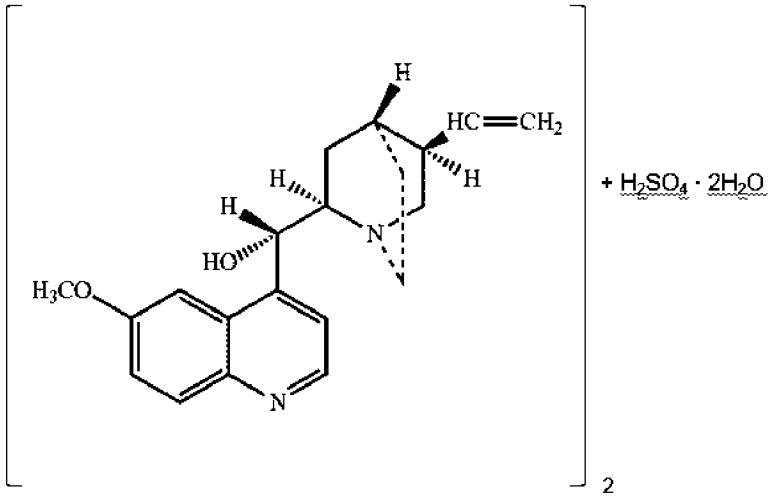
[165] В удобном способе синтеза d6-DM в соответствии с некоторыми вариантами осуществления заменяются соответствующие дейтерированные промежуточные соединения и реагенты в способах синтеза, применяемых для получения декстрометорфана. Эти способы описаны, например, в патенте США № 7973049, который включен посредством ссылки в полном объеме.

[166] Дополнительные способы синтеза d6-DM доступны химикам с обычной квалификацией в данной области техники. Синтетические химические преобразования и методологии защитных групп (защита и снятие защиты), применимые при синтезе d6-DM, известны в данной области техники и включают, например, описанные в: Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); Greene et al. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser et al. Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); и Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995); и последующих их изданиях.

Хинидин сульфат

[167] В настоящем изобретении предложено применение хинидина сульфата (Q) в комбинации с d6-DM. У большинства людей (по оценкам, это приблизительно 90% населения США в целом) декстрометорфан подвергается экстенсивному O-деметилированию в печени до декстрорфана, который катализируется CYP2D6 и быстро выводится из организма (Ramachander et al. J. Pharm. Sci. 1977;66(7):1047-1048; Vetticaden et al. Pharm. Res. 1989;6(1):13-19). В то же время хинидин является мощным ингибитором CYP2D6 и, в частности, изучался в этом применении (см., например, патент США №

5206248). Химическая структура сульфатной солевой формы хинидина Q ($(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$) выглядит следующим образом:



[168] Введение хинидина может преобразовать субъектов с фенотипом экстенсивного метаболизатора декстрометорфана в фенотип слабого метаболизатора (Inaba et al. Br. J. Clin. Pharmacol. 1986; 22:199-200).

Иллюстративные шкалы

[169] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, могут применяться одна или несколько шкал, описанных в данном документе, или другие, известные в данной области техники. Иллюстративные шкалы включают шкалу позитивных и негативных синдромов (PANSS), оценку негативных симптомов из 16 пунктов (NSA-16), шкалы общего клинического впечатления (CGI) (например, общее клиническое впечатление о тяжести (CGI-S), общее клиническое впечатление об изменении (CGI-C)), общее впечатление пациента от изменений (PGI-C), исследования по измерению и лечению для улучшения когнитивных функций при шизофрении (MATRICS), консенсусная когнитивная батарея (MCCB), шкала депрессии Калгари для шизофрении (CDSS) и расходование усилий на выполнение заданий за вознаграждение (EEfRT). В некоторых вариантах осуществления одна или несколько шкал используются для оценки исходного состояния пациента перед лечением. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько шкал используются для оценки прогресса пациента в различные временные точки лечения. В некоторых вариантах осуществления прогресс пациента в одной или нескольких временных точках во время лечения сравнивается с исходным состоянием пациента до лечения.

Шкала позитивных и негативных синдромов (PANSS)

[170] PANSS представляет собой валидированную клиническую шкалу, которая широко используется в качестве надежного и достоверного средства измерения негативных и позитивных симптомов шизофрении (Daniel, Schizophr Res. 2013;150(2-3):343-345). Шкала включает 30 диспарантных пунктов, которые в совокупности оценивают позитивные и негативные синдромы при шизофрении, включая их взаимосвязь друг с другом и с общей психопатологией. Каждый получает оценку от «1» (отсутствует) до «7»

(очень тяжелый).

[171] Установленные психометрические свойства PANSS позволяют оценивать позитивную, негативную и общую психопатологию как часть категориальной или пространственной перспективы шизофрении (Kay, Schizophr Bull. 1987;13(2):261-276; Kumari et al. J Addict Res Ther. 2017;8(3)). Таким образом, различные комбинации пунктов обычно анализируются в качестве факторных структур для оценки конкретных аспектов негативного синдрома шизофрении.

[172] Концепция пятифакторного решения для PANSS успешно использовалась в клинических исследованиях и определяет пять факторов или параметров шизофрении: 1) негативные симптомы; 2) позитивные симптомы; 3) беспорядочное мышление; 4) неконтролируемая враждебность/азарт; и 5) тревожность/депрессия (Lindenmayer et al. Psychopathology. 1995;28(1):22-31; Marder et al. J Clin Psychiatry. 1997;58(12):538-546). Мардер исследовал пятифакторное решение в двух контролируемых исследованиях и обнаружил, что рисперидон приводит к значимо большим улучшениям, чем галоперидол, по всем пяти параметрам, при этом имеет место особенно сильный эффект рисперидона по сравнению с галоперидолом на фактор 1 (негативные симптомы). Фактор 1, т.е. негативные факторы Мардера PANSS, имеет несколько аспектов улучшенной достоверности содержания по сравнению с негативной подшкалой, что более согласовано с доменами, определенными в Заявлении о консенсусе NIMH-MATRICS 2006 г. (Kirkpatrick et al. Schizophr Bull. 2006;32(2):214-219).

Оценка негативных факторов Мардера PANNS

[173] Оценка негативных факторов Мардера PANSS является надежным и валидированным показателем негативных симптомов шизофрении и состоит из следующих 7 пунктов из 30 пунктов PANSS:

Негативные факторы Мардера:

N1: Притупление аффекта

N2: Эмоциональная отстраненность

N3: Трудности в общении

N4: Пассивная/апатичная социальная изоляция

N6: Отсутствие спонтанности и плавности разговора

G7: Двигательная заторможенность

G16: Активное социальное избегание

[174] Каждый из негативных факторов Мардера PANSS коррелирует с одним из пяти основных доменов негативных симптомов (Kirkpatrick et al. Schizophr Bull. 2006;32(2):214-219). Пункт N1 PANSS: притупленный аффект коррелирует с притупленным аффектом; N6: отсутствие спонтанности и разговора коррелирует с алогичностью; и N4: пассивная/апатическая социальная изоляция; G16: активное социальное избегание; и N3: трудности в общении представляют собой факторы, которые коррелируют с асоциальностью. Пункт N2 PANSS: эмоциональная замкнутость коррелирует с ангедонией; и G7: двигательная заторможенность коррелирует как с ангедонией, так и с безволием

(Daniel, Schizophr Res. 2013;150(2-3):343-345).

[175] Два пункта в оценке негативных факторов Мардер PANSS (N4 и G16) основаны исключительно на информации, полученной от информатора. В некоторых вариантах осуществления пациенты идентифицируют надежного информатора (например, специалиста по ведению документов, социального работника, члена семьи), который проводит с ними достаточно времени, чтобы иметь возможность предоставлять информацию рейтерам PANSS.

[176] В некоторых вариантах осуществления один или несколько негативных симптомов шизофрении оцениваются на основе баллов PANSS. В некоторых вариантах осуществления определяются только баллы PANSS. В некоторых вариантах осуществления оценки PANSS определяются в комбинации с одной или несколькими дополнительными шкалами (например, любой одной или несколькими иллюстративными шкалами, описанными в данном документе).

Оценка негативных симптомов по 16 пунктам (NSA-16)

[177] NSA-16 считается валидным и надежным средством измерения наличия, тяжести и диапазона негативных симптомов, ассоциированных с шизофренией; он обладает высокой надежностью при проведении тестов и повторных тестов на разных языках и в разных культурах (Daniel, Schizophr Res. 2013;150(2-3):343-345; Axelrod et al. J Psychiatr Res. 1993;27(3):253-258). В NSA-16 используется 5-факторная модель для описания негативных симптомов: (1) общение, (2) эмоции/аффект, (3) социальная вовлеченность, (4) мотивация и (5) заторможенность. Эти факторы, оцениваемые с помощью структурированного опросника, являются исчерпывающими и четко определены для того, чтобы способствовать стандартизации оценки. В качестве усеченной версии NSA из 25 пунктов NSA-16 по-прежнему охватывает многомерность негативных симптомов, но может быть выполнен примерно за 15-20 минут (Axelrod et al. J Psychiatr Res. 1993;27(3):253-258). NSA-4 (Alphs et al. Int J Methods Psychiatr Res. 2011;20(2):e31-37) состоит из следующих 4 пунктов NSA-16: 1) ограниченный речевой запас, 2) эмоции: сниженный диапазон, 3) ослабленное социальное влечение и 4) снижение интересов, а также суммарная общая оценка негативных симптомов.

[178] Общая оценка негативных симптомов NSA оценивает общую тяжесть негативных симптомов, определяемую как отсутствие или ослабление поведения, обычно присущего здоровому молодому человеку. В некоторых вариантах осуществления оценки не зависят от какого-либо конкретного пункта или пунктов NSA или любого другого аналогичного инструмента. Вместо этого в некоторых вариантах осуществления оценки измеряют гештальт рейтера опросника и оцениваются после заполнения опросника NSA-16 (Alphs et al. Int J Methods Psychiatr Res. 2011;20(2):e31-37).

[179] В некоторых вариантах осуществления один или несколько негативных симптомов шизофрении оценивают с помощью NSA-16. В некоторых вариантах осуществления NSA-16 используется отдельно. В некоторых вариантах осуществления NSA-16 используют в комбинации с одной или несколькими дополнительными шкалами

(например, любой одной или несколькими иллюстративными шкалами, описанными в данном документе).

Шкалы общего клинического впечатления (CGI)

[180] CGI был разработан для получения краткой, независимой оценки точки зрения клинициста на общее функционирование пациента до и после начала лечения (Busner and Targum, Psychiatry (Edgmont). 2007;4(7):28-37). CGI дает общий итоговый показатель, определяемый клиницистом, который учитывает всю доступную информацию, включая сведения об истории болезни пациента, психосоциальных обстоятельствах, симптомах, поведении и влиянии симптомов на способность пациента функционировать. CGI включает 2 сопутствующих показателя по 1 пункту: CGI-S (тяжесть) и CGI-C (изменение).

Общее клиническое впечатление - степень тяжести (CGI-S)

[181] CGI-S представляет собой 7-балльную шкалу, которая требует, чтобы клиницист оценил тяжесть заболевания пациента во время оценки относительно прошлого опыта клинициста с пациентами с таким же диагнозом (Guy, ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. 1976:76-338). Принимая во внимание общий клинический опыт, пациента оценивают по степени тяжести психического заболевания на момент оценки 1 - норма, совсем не болеет; 2 - пограничное состояние с психическим заболеванием; 3 - имеет заболевание в легкой форме; 4 - имеет заболевание средней степени тяжести; 5 - имеет выраженное заболевание; 6, тяжело болен; или 7 - находится среди самых тяжелых пациентов.

Общее клиническое впечатление - изменение (CGI-C)

[182] CGI-C представляет собой 7-балльную шкалу, которая требует от клинициста оценить изменение состояния пациента во время оценки по сравнению с прошлым опытом клинициста с состоянием пациента при поступлении. Принимая во внимание общий клинический опыт, изменение психического заболевания пациента оценивается как 1 - очень значительное улучшение; 2 - значительное улучшение; 3 - минимальное улучшение; 4 - без изменений; 5 - минимальное ухудшение; 6 - значительное ухудшение; или 7 - очень значительное ухудшение.

[183] В некоторых вариантах осуществления один или несколько негативных симптомов шизофрении оценивают с использованием CGI (например, CGI-S и/или CGI-C). В некоторых вариантах осуществления CGI (например, CGI-S и/или CGI-C) используют отдельно. В некоторых вариантах осуществления CGI (например, CGI-S и/или CGI-C) используют в комбинации с одной или несколькими дополнительными шкалами (например, любой одной или несколькими иллюстративными шкалами, описанными в данном документе).

Общее впечатление пациента - степень тяжести (PGI-S)

[184] PGI-S представляет собой 7-балльную (1-7) шкалу оценки пациента, используемую для оценки степени тяжести шизофрении пациента следующим образом: 1) норма, совсем не болеет; 2) пограничное заболевание; 3) легкая форма; 4) средняя степень тяжести; 5) сильно болен; 6) тяжело болен; 7) крайне болен.

[185] В некоторых вариантах осуществления один или несколько негативных симптомов шизофрении оценивают с помощью PGI-S. В некоторых вариантах осуществления PGI-S используют отдельно. В некоторых вариантах осуществления PGI-S используют в комбинации с одной или несколькими дополнительными шкалами (например, любой одной или несколькими иллюстративными шкалами, описанными в данном документе).

Общее впечатление пациента - изменение (PGI-C)

[186] PGI-C представляет собой 7-балльную (1-7) шкалу оценки пациента, используемую для оценки реакции на лечение в отношении шизофрении пациента следующим образом: очень значительные улучшения, значительные улучшения, минимальные улучшения, без изменений, минимальные ухудшения, значительные ухудшения или крайне значительные ухудшения.

[187] В некоторых вариантах осуществления один или несколько негативных симптомов шизофрении оценивают с помощью PGI-C. В некоторых вариантах осуществления PGI-C используют отдельно. В некоторых вариантах осуществления PGI-C в комбинации с одной или несколькими дополнительными шкалами (например, любой одной или несколькими иллюстративными шкалами, описанными в данном документе).

Исследования в области измерения и лечения для улучшения когнитивных функций при шизофрении (MATRICS), консенсусная когнитивная батарея (MCCB)

[188] MCCB представляет собой стандартный инструмент для оценки когнитивных изменений в исследованиях средств, улучшающих когнитивные функции при шизофрении. MCCB (Nuechterlein et al. Am J Psychiatry. 2008;165(2):203-213) предназначена для относительно краткой оценки ключевых когнитивных доменов, относящихся к шизофрении и родственным расстройствам. MCCB включает 10 тестов, которые измеряют 7 когнитивных областей: скорость обработки информации, внимание/бдительность, рабочая память, вербальное научение, визуальное научение, мышление и способность решать задачи и социальное познание.

[189] В некоторых вариантах осуществления когнитивные домены оценивают с использованием MCCB. В некоторых вариантах осуществления MCCB используют отдельно. В некоторых вариантах осуществления MCCB используют в комбинации с одной или несколькими дополнительными шкалами (например, любой одной или несколькими иллюстративными шкалами, описанными в данном документе).

Шкала депрессии Калгари для шизофрении (CDSS)

[190] CDSS представляет собой шкалу из 9 пунктов, полученную на основе шкалы депрессии Гамильтона (Ham-D), которая предназначена для оценки депрессии у пациентов с шизофренией (Addington et al. Schizophr Res. 1996;19(2-3):205-12). В отличие от Ham-D, CDSS не содержит депрессивных симптомов, которые перекрываются с негативными симптомами шизофрении, такими как ангедония и социальная изоляция. CDSS продемонстрировала отличные психометрические свойства. Каждый пункт по шкале оценивается как 0 - отсутствует; 1 - слабый; 2 - умеренный; или 3 - тяжелый. Балл CDSS

получается путем суммирования баллов по каждому пункту. Оценка выше 6 соответствует 82% специфичности и 85% чувствительности для прогнозирования наличия большого депрессивного эпизода.

[191] В некоторых вариантах осуществления депрессия оценивается с помощью CDSS. В некоторых вариантах осуществления CDSS используют отдельно. В некоторых вариантах осуществления CDSS используют в комбинации с одной или несколькими дополнительными шкалами (например, любой одной или несколькими иллюстративными шкалами, описанными в данном документе).

Расходование усилий на выполнение заданий за вознаграждение (EEfRT)

[192] Расходование усилий на выполнение заданий за вознаграждение (EEfRT) (Treadway et al. PLoS One. 2009;4(8):e6598) представляет собой компьютеризированную задачу с несколькими исследованиями, в которой пациентам предоставляется возможность выбирать между 2 задачами, которые различаются по уровню сложности и связаны с разными уровнями денежного вознаграждения. Эта задача исследует вероятностное научение в ответ на переменные графики вознаграждения и усилия, затраченные (нажатие кнопки) для вознаграждения. В EEfRT манипулируют вероятностью, поскольку, как и мобилизация усилий, дисконтирование вероятности, по-видимому, очень высоко предсказывает негативные симптомы. Кроме того, включение вероятностной манипуляции улучшает общую экологическую обоснованность задачи, поскольку большинство реальных выборов, требующих мотивации, обычно ассоциированы с некоторым уровнем неопределенности результата. EEfRT надежно измеряет влияние лекарственного средства на готовность затрачивать усилия в зависимости от суммы вознаграждения или вероятности вознаграждения. Например, амфетамин увеличивал усилия в ответ на вознаграждение с низкой и средней вероятностью (Wardle et al. J Neurosci. 2011;31(46):16597-16602). В то время как выраженность вознаграждения и поведенческая реакция были связаны с высвобождением дофамина в полосатом теле, глутаматергический ввод в дофаминовые нейроны среднего мозга через рецепторы NMDA также необходим для создания условий вознаграждения (Stuber et al. Science. 2008;321(5896):1690-1692). В некоторых вариантах осуществления соотношение выбора сложных задач с умеренной вероятностью вознаграждения используется в качестве показателя результата для негативных симптомов.

[193] В некоторых вариантах осуществления один или несколько негативных симптомов шизофрении оценивают с помощью EEfRT. В некоторых вариантах осуществления EEfRT используют отдельно. В некоторых вариантах осуществления EEfRT используют в комбинации с одной или несколькими дополнительными шкалами (например, любой одной или несколькими иллюстративными шкалами, описанными в данном документе).

[194] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, один или несколько негативных симптомов шизофрении оценивают с помощью общего балла NSA-16. В некоторых вариантах осуществления один или несколько негативных симптомов шизофрении оценивают с помощью одного или нескольких общих

баллов PANSS; подшкал PANSS (например, позитивной, негативной, общей психопатологии, негативных факторов Мардера, компонента возбуждения и/или просоциальных факторов); доменов фактора NSA-16; общего показателя симптомов/функционирования NSA-16; оценки по отдельным пунктам NSA-16; оценки NSA-4; оценки CGI-S; оценки CGI-C; оценки PGI-C; и оценки EEfRT. В некоторых таких вариантах осуществления используют только одну из шкал. В некоторых таких вариантах осуществления используют все шкалы. В некоторых таких вариантах осуществления используют комбинации двух или более шкал. В некоторых вариантах осуществления когнитивные способности оценивают с помощью составной оценки MCCB. В некоторых вариантах осуществления депрессия оценивается с помощью CDSS. В некоторых вариантах осуществления один или несколько негативных симптомов шизофрении оценивают с помощью одной или нескольких конечных точек эффективности и/или шкал, описанных в исследовании из Примера 1.

[195] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, один или несколько негативных симптомов шизофрении оценивают с помощью шкалы негативных факторов Мардера PANSS. В некоторых вариантах осуществления один или несколько негативных симптомов шизофрении оценивают с помощью шкалы общих негативных симптомов NSA-16. В некоторых вариантах осуществления один или несколько негативных симптомов шизофрении оценивают с помощью балла PGI-S. В некоторых вариантах осуществления один или несколько негативных симптомов шизофрении оценивают с помощью балла PGI-C. В некоторых вариантах осуществления один или несколько негативных симптомов шизофрении оценивают с помощью положительной подшкалы PANSS, а депрессию оценивают с помощью CDSS. В некоторых вариантах осуществления один или несколько негативных симптомов шизофрении оценивают с помощью одной или нескольких конечных точек эффективности и/или шкал, описанных в исследовании из Примера 2.

[196] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, пациент имеет клинически стабильные позитивные симптомы. В некоторых вариантах осуществления у пациента диагностировали клинически стабильные позитивные симптомы на основании таких факторов, как стационарная психиатрическая госпитализация, госпитализация в психиатрическую больницу или острое обострение, и/или определенный балл по определенным аспектам шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS).

[197] В некоторых вариантах осуществления позитивная подшкала PANSS (P1-P7) указывает на изменения психотических симптомов и включает P1: бред; P2: концептуальную дезорганизацию; P3: галлюцинаторное поведение; P4: волнение; P5: идеи величия; P6: подозрительность/преследование; и P7: враждебность. В некоторых вариантах осуществления у пациента наблюдаются клинически стабильные позитивные симптомы на основании позитивной подшкалы PANSS.

Схема клинического исследования

[198] В клиническом исследовании в Примере 1 ниже оценивали положительный эффект от лечения негативных симптомов шизофрении путем введения d6-DM и Q. Это исследование включало группу плацебо и группу, в которой вводили d6-DM и Q. Наличие группы плацебо в этом исследовании было особенно информативным, поскольку высокие ответы на плацебо обычно наблюдаются в исследованиях психических расстройств (см., Например, Fava et al. "The Problem of the Placebo Response in Clinical Trials for Psychiatric Disorders: Culprits, Possible Remedies, and a Novel Study Design Approach," Psychother Psychosom. 2003;72(3):115-127 на стр. 115-116). «Ответ на плацебо представляет собой очевидное улучшение клинического состояния пациентов, случайным образом распределенных для лечения плацебо…». Там же на с. 116. Таким образом, чтобы избежать неоднозначности в отношении того, обеспечивается ли улучшение состояния пациентов терапевтическим эффектом лекарственного средства или ответом на плацебо, исследование, включающее введение лекарственного средства для лечения психического расстройства, должно включать группу плацебо.

[199] Кроме того, в клиническом исследовании в Примере 1 ниже учитывали некоторые другие факторы, которые могут усугублять негативные симптомы шизофрении, такие как позитивные симптомы, депрессия (оцениваемая с помощью шкалы депрессии Калгари для шизофрении) и экстрапирамидные симптомы. После рассмотрения этих других факторов, в исследовании пришли к выводу, что медикаментозное лечение было направлено на лечение негативных симптомов шизофрении, а не на нормализацию других усугубляющих симптомов. См., например, Kirkpatrick et al., "The NIMH-MATRICS Consensus Statement on Negative Symptoms," *Schizophrenia Bulletin*, 32(2):214-219 (2006) (Kirkpatrick); Arango et al., "Pharmacological approaches to treating negative symptoms: A review of clinical trials," *Schizophrenia Research*, 150(2-3):346-352 (2013). Неопределенность, которая возникает в случае, когда неясно, оказало ли лекарственное средство прямое воздействие на негативные симптомы или вместо этого косвенно повлияло на негативные симптомы, путем нормализации обострения симптомов, называется «проблемой псевдоспецифичности». Kirkpatrick на стр. 216. «Нормализация негативных симптомов у клинически стабильных пациентов, психотические симптомы которых лечили в соответствии с обычными клиническими стандартами и которые существенно не меняются, позволит выполнить однозначную интерпретацию». *Там же.*

[200] В клиническом исследовании в Примере 1 ниже пациенты имели низкие исходные позитивные баллы PANSS и демонстрировали незначительные изменения во время исследования. Кроме того, в исследовании, приведенном в Примере 1 ниже, пациенты имели низкие исходные симптомы депрессии (оцениваемые с помощью шкалы депрессии Калгари для шизофрении) и пирамидные симптомы и не испытывали значимых изменений этих симптомов в течение всего исследования. Такие результаты подтверждают вывод о том, что введение d6-DM и Q приводило к специфическому лечению негативных симптомов шизофрении.

[201] В следующих ниже примерах представлены иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения. Специалист в данной области техники распознает многочисленные модификации и вариации, которые могут быть выполнены без изменения сущности или объема настоящего изобретения. Такие модификации и вариации входят в объем настоящего изобретения. Приведенные примеры никоим образом не ограничивают настоящее изобретение.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для оценки эффективности, безопасности и переносимости d6-DM/Q (дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида [d6-DM]/хинидинсульфата [Q]) в качестве дополнительного лечения для пациентов с шизофренией

[202] Для оценки эффективности, безопасности и переносимости d6-DM/Q в качестве дополнительной терапии у пациентов с негативными симптомами шизофрении было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с последовательным параллельным сравнением (SPCD).

[203] Изученная группа пациентов была обогащена в отношении негативных симптомов шизофрении, и основной конечной точкой эффективности исследования был общий балл оценки негативных симптомов по 16 пунктам (NSA-16), валидированный и широко используемый показатель негативных симптомов шизофрении (Daniel, Schizophr Res. 2013;150(2-3):343-5; Axelrod et al. J Psychiatr Res. 1993;27(3):253-8). Изученная группа пациентов имела клинически стабильные положительные симптомы, по поводу которых осуществляли лечение фоновыми атипичными антипсихотическими средствами второго поколения. d6-DM/Q тестировали в дозах 34 мг d6-DM/4,9 мг Q (d6-DM/Q-34/4,9) два раза в день (2 р./день).

1 **ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ**

1.1 Общая схема исследования

[204] Данное исследование представляло собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SPCD 2 фазы, состоящее из скринингового периода продолжительностью до 4 недель, периода двойного слепого лечения продолжительностью до 12 недель с 2 последовательными стадиями (стадия 1 и стадия 2) и 5-дневного периода последующего наблюдения по телефону. Продолжительность участия каждого пациента в исследовании составляла примерно 12 недель, максимум 17 недель, включая скрининговую фазу и телефонные разговоры по окончании исследования в течение 5 дней.

[205] Планировали включить в исследование приблизительно 120 пациентов в 15 центрах в США. Пациенты с диагнозом шизофрения, которые были клинически стабильными, находились в остаточной (неострой) фазе заболевания и соответствовали всем критериям включения, в то время как ни один из критериев исключения не подходил для включения. На стадии 1 пациентов рандомизировали в соотношении 1:2 (активный

ингредиент:плацебо) для получения либо d6-DM/Q, либо соответствующих капсул с плацебо. Пациенты, которых рандомизировали в группу d6-DM/Q, начали получать d6-DM 24 мг/Q 4,9 мг (d6-DM/Q-24/4,9) один раз в день (QD) в день 1 в течение первых 7 дней. Запланированное повышение дозы произошло в день 8 (до d6-DM/Q-24/4,9 2 р./день и в день 14 до d6-DM/Q-34/4,9 2 р./день, тогда как пациенты, рандомизированные для получения плацебо, получали плацебо 2 р./день на стадии 1.

[206] Пациенты, которые завершили стадию 1, удовлетворяли критериям включения для участия в стадии 2. Пациенты, которые получали d6-DM/Q на стадии 1, продолжали получать d6-DM/Q 34/4,9 2 р./день BID на стадии 2 без дальнейшего повышения дозы. Пациентов, получавших плацебо на стадии 1, разделяли на 1 из 2 подгрупп, отвечающих на лечение (респондеры и нереспондеры) на стадии 2 исходного уровня (визит 4 [день 43]) и повторно рандомизировали в соотношении 1:1 (активный ингредиент:плацебо) в пределах каждой подгруппы. Пациенты считались респондерами, если их процент изменения общего балла по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) снизился на $\geq$ 20% от исходного уровня, а те, кто не соответствовал этому критерию, считались нереспондерами. Пациенты, которых повторно рандомизировали с плацебо на стадии 1 на d6-DM/Q на стадии 2, начали получать d6-DM/Q на стадии 2 с использованием того же графика повышения дозы, что и на стадии 1, тогда как пациенты, повторно рандомизированные на плацебо, получали плацебо 2 р./день в течение всей продолжительности стадии 2. Схема исследования представлена на Фиг. 2.

[207] Пациенты посещали скрининговый визит за 4 недели (28 дней) до визита исходного уровня для определения удовлетворения критериям на участие в исследовании. Во время исследования пациенты осуществляли визиты в клинику на исходном уровне/визит 1 (день 1), неделе 2/визит 2 (день 15), неделе 3/визит 3 (день 22), неделе 6/визит 4 (день 43), неделе 8/визит 5 (день 57), неделе 9/визит 6 (день 64) и неделе 12/визит 7/визит досрочного прекращения (день 85), как указано в Табл. 1. Пациенты также получали телефонные звонки в дни 8 и 50 для выяснения информации касательно нежелательных явлений (АЕ) и комплаентности в отношении исследуемого лекарственного средства. Кроме того, ежедневно с дня 86 по 90 после выбывания из исследования осуществления телефонные звонки для оценки любых изменений в состоянии здоровья (т.е. АЕ) и приема лекарственных средств (т.е. сопутствующих лекарственных средств).

Таблица 1. Схема исследования и график оценок

Процедура	**Визит:**	**Скрининг**	**Исходный уровень Визит 1**	**Телефонный звонок[7]**	**Визит 2[2]**	**Визит 3[1]**	**Визит 4[2]**	**Телефонный звонок[7]**	**Визит 5[2]**	**Визит 6[1]**	**Визит 7/ ЕТ [2,4]**	**Телефонный звонок после выбывания[7]**
	День исследования:	**День с -28 до -7**	**День 1**	**День 8**	**День 15**	**День 22**	**День 43**	**День 50**	**День 57**	**День 64**	**День 85**	**День 86-90**
	Неделя исследования:	**Неделя с -4 до -1**		**Неделя 1**	**Неделя 2**	**Неделя 3**	**Неделя 6**	**Неделя 7**	**Неделя 8**	**Неделя 9**	**Неделя 12**	
Подписание формы информированного согласия		X										
База данных CTS		X									X	
Медицинский анамнез		X										
Исследование M.I.N.I.		X										
Включение и исключение		X	X									
Рандомизация / (повторная рандомизация)			X				X					
Физическое обследование		X										
Электрокардиограмма в 12		X[6]	X[6]				X[6]				X[6]	

отведениях в состоянии покоя											
Биохимический анализ крови, общий анализ крови и анализ мочи[3]	X					X				X	
Тест на беременность[3]	X	X			X	X			X	X	
Лаборатория - CYP2 D6		X[5]									
Уровни антипсихотических средств в плазме крови	X					X				X	
PK и дополнительные образцы крови для генотипирования		X[5]				X[5]				X[5]	
Обзор нежелательных явлений		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Сопутствующие лекарственные средства	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Фиксация показателей жизненно важных функций/веса[9]	X	X		X	X	X		X	X	X	
NSA-16	X	X			X	X			X	X	
PANSS	X	X			X	X			X	X	

MCCB[10]	X	X				X				X	
CGI-S		X				X				X	
CDSS	X	X			X	X			X	X	
CGI-C						X				X	
PGI-C						X				X	
Задача RDoC (EEfRT)		X				X				X	
Шкалы побочных эффектов (AIMS, BAS, SAS)		X				X				X	
C-SSRS	X	X		X	X	X		X	X	X	
Вопрос о прекращении курения		X				X				X	
Выдача исследуемого лекарственного средства		X			X	X			X		
Доза в клинике		X		X	X	X		X	X	X	
Пересмотр и/или возврат неиспользованного исследуемого лекарственного средства			X[8]	X	X	X	X[8]	X	X	X	

AIMS=шкала оценки патологических непроизвольных движений; BAS=шкала оценки акатизии Барнса; CDSS=шкала депрессии Калгари для шизофрении; CGI-C=общее клиническое впечатление об изменении; CGI-S=общее клиническое впечатление о тяжести

заболевания; C-SSRS=шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета; CTS=субъект клинического исследования (база данных); CYP2D6=изофермент 2D6 цитохрома P450; EEfRT=расходование усилий на выполнение заданий за вознаграждение; MCCB=консенсусная когнитивная батарея MATRICS; M.I.N.I=краткий международный нейропсихиатрический опросник; NSA-16=оценка негативных симптомов из 16 пунктов; PANSS=шкала позитивных и негативных синдромов; PGI-C=общее впечатление пациента об изменении.

[1] Визиты 3 и 6 имели +3-дневное окно.

[2] Визиты 2, 4, 5 и 7 имели ± 3-дневное окно.

[3] Анализ (бета-hCG) мочи проводили для всех женщин, независимо от детородного потенциала (бета-hCG сыворотки крови только при скрининге). Глюкозу и липиды натощак измеряли во время скрининга, визитов 4 и 7.

[4] Заключительный визит или визит досрочного прекращения для пациентов, выбывших до завершения исследования.

[5] Через 2-3 часа после введения дозы для исходного уровня и визитов 4 и 7 брали кровь для PK анализа. Образцы крови для генотипирования CYP2D6 брали перед введением дозы на исходном уровне. Однократный образец крови для дополнительного генотипирования могли брать во время любого визита уже после забора крови.

[6] Электрокардиограмму выполняли перед введением дозы и через 2-3 часа после введения дозы во время визитов 1 и 4. Последующая доза имела место только для визита 7. ЭКГ в трех повторах только при скрининге.

[7] У телефонного разговора было окно +3 дня. Звонки о выходе из исследования производили ежедневно в течение 5 дней для оценки любых изменений в состоянии здоровья (Ae)/приеме сопутствующих лекарственных средств.

[8] Пациентов опрашивали касательно того, принимали ли они свои лекарственные средства в соответствии с указаниями во время телефонных звонков в дни 8 и 50.

[9] Рост измеряли только при скрининге.

[10] MCCB следует проводить примерно в одно и то же время дня (± 2 часа) и желательно в утреннее время. После скринингового визита пациенты, которые принимали седативные/снотворные или бензодиазепиновые лекарственные средства по необходимости, не должны были принимать какие-либо из этих лекарственных средств в день или за день до оценки когнитивной функции с помощью MCCB. Пациенты, которые принимали стабильные дозы седативных/снотворных или бензодиазепиновых лекарственных средств, должны были принимать свои лекарственные средства по назначению.

1.2 Обсуждение схемы исследования, включая выбор контрольных групп

[208] Схему рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования принимали для уменьшения источников систематической ошибки, присущей исследованиям шизофрении. Кроме того, SPCD, который стратифицировал пациентов, получавших плацебо-, на стадии 2 в соответствии с их статусом респондера в конце стадии 1, использовали для уменьшения влияния искажающего ответа на плацебо. Значительные ответы на плацебо обычно наблюдают в исследованиях поведенческих и психических расстройств и представляют собой серьезную проблему для разработки лекарственных средств по этим показаниям (Fava et al. Psychother Psychosom. 2003;72(3):115-127; Chen et al. Contemp Clin Trials. 2011;32(4):592-604). The SPCD (Chen et al. Contemp Clin Trials. 2011;32(4):592-604), выбранным для попыток этого исследования преодолеть эти проблемы путем стратификации пациентов, получавших плацебо, в соответствии с ответом на лечение в конце стадии 1, для уменьшения неблагоприятного влияние ответа на плацебо при обнаружении сигнала. В результате эта схема по сути состояла из двух рандомизированных исследований, проводившихся одно за другим с ожиданием, что обнаружение сигнала будет улучшено за счет включения в первичный анализ только не-респондеров на плацебо. В этой схеме сохраняли возможность сравнивать пациентов, которые принимали лекарственные средства или плацебо в течение всего исследования (встроенное параллельное сравнение исследований).

[209] 6-недельную продолжительность для стадии 1 и стадии 2 выбирали для обеспечения воздействия целевой оптимальной дозы d6-DM/Q в течение по меньшей мере 4 недель и до 10 недель для пациентов, рандомизированных для d6-DM/Q на стадии 1. Такая продолжительность лечения также позволяла получить достаточно времени для наблюдения ответа на лечение, который, как ожидалось, должен был наступить в течение первых нескольких недель исследуемого лечения, и для оценки продолжительности ответа. Консенсусная группа, состоящая из представителей Национального института психического здоровья, FDA, академических кругов и представителей производства, определила продолжительность лечения от 6 до 12- недель в качестве подходящей для разработки исследований негативных симптомов шизофрении (Laughren and Levin, Schizophr Bull. 2006;32(2):220-222).

[210] Оценки безопасности, используемые в данном исследовании, являются стандартными для клинических исследований. Оценочные шкалы, используемые для оценки эффективности, представляют собой хорошо- зарекомендовавшие себя инструменты, которые прошли клиническую проверку и широко использовались в клинических исследованиях шизофрении и других психических и поведенческих расстройств. Первичный анализ эффективности был основан на способах, рассмотренных Chen et al. и использовался в ранее проведенных исследованиях с использованием SPCD (Chen et al. Contemp Clin Trials. 2011;32(4):592-604). Расчет общего эффекта основан на комбинации эффектов, наблюдаемых на стадии 1 и наблюдаемых на стадии 2, только для группы нереспондеров на плацебо (Fava et al. Psychother Psychosom. 2003;72(3):115-127).

1.3 Выбор исследуемой группы

1.3.1 Критерии включения

1. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 60 лет включительно на момент получения информированного согласия.

2. Пациенты, которые соответствовали диагностическим критериям DSM-IV-TR для шизофрении с использованием краткого международного нейропсихиатрического опросника (M.I.N.I.) версии 6.0 (Приложение 11A) и которые соответствовали диагностическим критериям DSM-IV-TR для резидуальной шизофрении.

3. Пациенты должны иметь оценку < 4 баллов по пунктам PANSS, касающимся бреда, галлюцинаций и враждебности. Пациенты должны иметь балл PANSS >4 (средний) по любым 2 или > 5 по любому 1 из следующих пунктов PANSS: притупленный аффект, эмоциональная отстраненность, пассивная/апатичная социальная изоляция или отсутствие спонтанности/потока разговора и общий балл по негативной подшкале PANSS (от N1 до N7) > 18 при скрининге и исходном уровне.

4. В случае женщины детородного возраста пациенты должны

иметь отрицательный результат теста на беременность (все женщины, независимо от детородного возраста, должны сдать тест на беременность), и

не кормить грудью и не планировать беременность в течение исследования и в течение 30 дней после визита для введения последней дозы, и

воздерживаться или желать использовать надежный метод контрацепции после скринингового визита, и продолжать использовать тот же метод до 28 дней после визита для введения последней дозы

Надежными методами контрацепции, соответствующими требованиям исследования, были:

Внутриматочная спираль

Партнер после проведения вазэктомии

Хирургическая стерилизация (удаление матки и/или обоих яичников и/или двусторонняя перевязка маточных труб)

Гормональные контрацептивы (противозачаточные таблетки, содержащие эстроген, вагинальное кольцо, пластырь, инъекции или имплантаты)

Использование 2 барьерных методов контрацепции (т.е. 2 из следующих, используемых совместно): мужской презерватив с интравагинальным спермицидом, диафрагма со спермицидом; шейный колпачок со спермицидом

Примечание: Мини-пили (микродозированные препараты прогестерона, которые не содержат эстроген) не были приемлемой формой контрацепции для данного исследования.

Женщины детородного возраста, воздержавшиеся от курения, могли принимать участие в исследовании.

Считается, что женщина была способна к деторождению, за исключением случаев, когда она была в постменопаузе (т.е., история болезни совместима с менопаузой [т.е. сообщалось об отсутствии менструаций в течение ≥ 12 месяцев] и другие

биологические/хирургические причины отсутствовали).

Все пациенты мужского пола должны были применять одни и те же методы контрацепции с партнерами детородного возраста с момента скринингового визита и до 28 дней после визита для введения последней дозы, визита 7/визита досрочного прекращения (день 85).

5. Пациенты, которые на данный момент получают атипичные антипсихотические средства (пероральные и длительно действующие внутримышечные инъекции) в соответствии с рекомендациями по дозировке из инструкции США по применению для лечения шизофрении (например, антипсихотические средства второго поколения [SGA], такие как оланзапин, рисперидон, палиперидон, кветиапин, арипипразол и луразидон), соответствовали критериям при условии, что они получали лечение лекарственным средством в течение по меньшей мере 3 месяцев (90 дней), при этом доза была стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца (30 дней) до скринингого визита (включая отсутствие изменений от скрининга к исходному уровню/визиту 1 [день 1]), и за последние 4 месяца до скрининга отсутствовали стационарные психиатрические госпитализации.

6. Одновременное применение антидепрессантов, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI; например, флуоксетин, сертралин, циталопрам), ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (SNRI; например, венлафаксин, десвенлафаксин, дулоксетин, вортоксетин, вилазодон) разрешали до тех пор, пока пациент принимал оптимальную дозу в течение 3 месяцев (90 дней), при условии, что доза была стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца (30 дней) до исходного уровня и применяемая доза соответствовала рекомендациям, указанным на этикетке США для этого лекарственного средства. Пароксетин, субстрат CYP2D6, разрешали при условии, что доза не превышала 10 мг/сутки.

7. Допускали одновременное применение снотворных средств перед сном (например, эзопиклона, золпидема, залеплона, тразодона [до 100 мг/сутки]) для лечения бессонницы в ночное время при условии, что доза оставалась стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца (30 дней) до исходного уровня и оставалась стабильной в течение всего исследования. Пациенты, принимавшие лоразепам для лечения тревожности, беспокойства или возбуждения до включения в исследование, должны были продолжать получать ту же схему лечения в течение всего исследования. Все другие бензодиазепины были запрещены, за исключением применения лоразепама для краткосрочного или частичного лечения бессонницы и поведенческих расстройств. Продолжительность введения дозы не должна превышать 3 дня в 7-дневный период.

8. Согласно исследователю, дееспособные пациенты подписывали и получали копию формы информированного согласия пациента (ICF) после того, как им были полностью объясняли характер и риски участия в исследовании.

9. Пациенты должны иметь надежного информатора, которого исследователь сочтет подходящим.

1.3.2 Критерии исключения

Пациентов *не* включали в исследование, если они соответствовали какому-либо из следующих критериев:

1. Пациенты с миастенией гравис.

2. Пациенты с большим депрессивным расстройством на момент скринингового визита и/или баллом по шкале депрессии Калгари для шизофрении (CDSS) >6.

3. Пациенты с сердечно-сосудистыми проблемами при скрининге или на исходном уровне, такими как:

Наличие в анамнезе или подтверждение полной блокады сердца, желудочковой тахикардии, наличия клинически значимых преждевременных сокращений желудочков, оцениваемых центральным считывающим устройством, удлинение QTc или *torsades de pointes.*

QTc с использованием формулы Фридерика (QTcF) при скрининге > 450 мсек для мужчин и > 470 мсек для женщин на основе централизованной проверки во время скринингового визита, если только это не связано с желудочковой стимуляцией.

Наличие в семейном анамнезе врожденного синдрома удлинения интервала QT.

Наличие в анамнезе или наличие клинически значимых обмороков, ортостатической гипотензии или постуральной тахикардии.

4. Пациенты с известной гиперчувствительностью к DM, Q, опиатным средствам (кодеину и др.) или любому другому ингредиенту исследуемого лекарственного средства.

5. Пациенты с аллергией или гиперчувствительностью к нескольким классам лекарственных средств в анамнезе.

6. Пациенты, которые получали DM совместно с Q в течение 3 месяцев (90 дней) до исходного уровня.

7. Пациенты с псевдопаркинсонизмом, вторичным по отношению к принимаемым ими антипсихотическим средствам, на основе оценки PI.

8. Пациенты, получавшие любое типичное антипсихотическое средство в течение 3 месяцев (90 дней) до исходного уровня. Во время исследования не разрешали принимать типичные антипсихотические средства.

9. Пациенты с анамнезом применения клозапина в течение 3 месяцев (90 дней) до исходного уровня. Во время исследования не разрешали применять клозапин.

10. Пациенты, которые принимали антихолинергические средства на данный момент или в течение 1 месяца (30 дней) до исходного уровня для лечения AE, ассоциированных с антипсихотическими средствами.

11. Пациенты, которые получали ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI) на данный момент или в течение 2 недель до исходного уровня.

12. Пациенты, которые до исходного уровня принимали запрещенные сопутствующие лекарственные средства согласно протоколу исследования в течение 2 недель или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше.

13. Пациенты с сопутствующими клинически значимыми или нестабильными системными заболеваниями, которые могут затруднить интерпретацию результатов

исследования безопасности (например, злокачественные новообразования [за исключением базальноклеточного рака кожи или нелеченого рака предстательной железы], слабо контролируемый сахарный диабет, слабо контролируемая гипертензия, нестабильное заболевание легких, почек или печени, нестабильная ишемическая болезнь сердца, дилатационная кардиомиопатия или нестабильная болезнь клапанов сердца), когнитивные и другие нейродегенеративные расстройства. Некоторые случаи могли быть оценены индивидуально с исследователем и медицинским монитором.

14. Текущий суицидальный риск, о чем свидетельствует любое из следующего:

Исследователь считает, что у пациента мог быть суицидальный риск.

Пациентом был дан ответ «да» на вопрос 4 или вопрос 5 по скрининговой и исходной шкале оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS), и самый последний эпизод произошел в течение 6 месяцев до скрининга и исходного уровня.

Пациент предпринял суицидальную попытку в течение 12 месяцев до скрининга и исходного уровня.

15. Пациенты, которые были госпитализированы в психиатрическую больницу в течение 4 месяцев после скрининга.

16. Пациенты с клинически значимыми лабораторными отклонениями (клинический анализ крови, биохимический анализ крови и анализ мочи) или со значениями безопасности, потенциально вызывающими клиническую озабоченность, или с уровнями аспартатаминотрансферазы (AST) или аланинаминотрансферазы (ALT) > 2-кратного верхнего предела нормы во время скринингового визита.

17. Пациенты, которые на данный момент участвовали или принимали участие в другом интервенционном клиническом исследовании (лекарственного средства или устройства) в течение 30 дней до исходного уровня.

18. Нежелание или неспособность, по мнению исследователя, соблюдать инструкции исследования.

19. Пациенты с анамнезом злоупотребления психоактивными веществами и/или алкоголем, за исключением сигарет (употребление каннабиса могло быть разрешено по усмотрению исследователя) в течение 6 месяцев, или зависимость в течение 1 года до исходного уровня.

20. Пациенты, которые получали противошоковую терапию, повторяющуюся транскраниальную магнитную стимуляцию или глубокую стимуляцию головного мозга в течение последнего года перед скринингом.

21. Пациенты, у которых было обнаружено практически точное совпадение в базе данных CTS с пациентом, который участвовал в другом интервенционном исследовании лекарственного средства или устройства в течение 30 дней до исходного уровня.

1.3.3 Отстранение пациентов от терапии или оценки

[211] Пациентам устно и в ICF сообщали, что они имеют право отказаться от участия в исследовании в любое время без ущерба или потери льгот, на которые они имели право,

и не обязаны указывать причину.

[212] Исследователь или спонсор могли исключить пациента из исследования по любой из следующих причин:

В случае интеркуррентного- заболевания, АЕ, других причин, касающихся здоровья или -благополучия пациента

В случае отказа от сотрудничества, нарушения комплаентности, нарушения протокола или других административных причин.

Пациенты, у которых QTcF > 500 мсек (кроме случаев, связанных с желудочковой стимуляцией) или изменение QTcF по сравнению с исходной ЭКГ до введения дозы > 60 мсек в любое время после исходного уровня. Значения QTcF фиксировали и оценивали в отношении клинической значимости.

Пациенты, которые начали принимать запрещенное сопутствующее лекарственное средство, психотерапию или соматическую терапию (светотерапию, повторяющуюся транскраниальную магнитную стимуляцию и другие неинвазивные методики стимуляции головного мозга) во время исследования. Решение об исключении пациента принимали в индивидуальном порядке совместно с медицинским монитором.

[213] Пациентов, выбывших до завершения исследования по какой-либо причине, попросили вернуться в клинику для завершения оценок визита 7 (досрочное завершение). Если пациент не возвращался на плановый визит, прилагали все усилия, чтобы связаться с пациентом. В любых обстоятельствах были приложены все усилия, чтобы при возможности задокументировать результаты для пациента.

[214] Если пациент отказывался от участия в исследовании, а согласие на раскрытие дополнительной информации было отозвано, то дальнейшие оценки не проводили и дополнительные данные не собирали.

[215] Пациентов, выбывших из исследования, не заменяли.

1.4 Лекарственные средства

1.4.1 Вводимые лекарственные средства

[216] Лекарственные средства для клинического исследования предоставляли в виде твердых непрозрачных желатиновых капсул синего цвета (размер 3). Предоставляли три капсулы различной силы, а именно:

d6-DM/Q-24/4,9 (d6-DM 24 мг/Q 4,9 мг)

d6-DM/Q-34/4,9 (d6-DM 34 мг/Q 4,9 мг)

d6-DM/Q плацебо, с теми же вспомогательными веществами, что и исследуемое лекарственное средство

[217] Все лекарственные средства, применяемые в данном исследовании, были приготовлены, упакованы и маркированы в соответствии с руководящими принципами надлежащей производственной практики, руководящими принципами ICH, руководящими принципами GCP и применимыми законами и нормативными актами.

1.4.2 Идентичность исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(в)

[218] d6-DM/Q и соответствующее плацебо поставляли в виде твердой пероральной

лекарственной формы (желатиновой капсулы). Состав каждого исследуемого лекарственного средства представлен в Табл. 2.

Таблица 2. Состав исследуемого лекарственного средства

Ингредиент	d6-DM/Q (d6-DM 24 мг/Q 4,9 мг) (мг)	d6-DM/Q (d6-DM 34 мг/Q 4,9 мг) (мг)	Плацебо (мг)
d6-декстрометорфана гидробромид	24,0	34,0	0
Хинидина сульфат USP, EP	4,9	4,9	0
Кроскармеллоза натрия NF, EP	6,6	6,6	6,6
Микрокристаллическая целлюлоза NF, EP	181,2	171,2	210,1
Коллоидный диоксид кремния NF, EP	2,2	2,2	2,2
Магния стеарат NF, EP	1,1	1,1	1,1
Всего	**220,0**	**220,0**	**220,0**
Капсула: Твердые желатиновые капсулы, непрозрачный колпачок и корпус синего цвета, размер 3. (средняя масса)	48,0	48,0	48,0
Общая масса	**268,0**	**268,0**	**268,0**

EP=Европейская фармакопея; NF=Национальный формуляр; USP=Фармакопея США

[219] Исследуемое лекарственное средство поставляли в виде готовых, маскированных, предварительно маркированных, индивидуально предварительно упакованных блистерных карт. Каждая блистерная карта содержала достаточное количество исследуемого лекарственного средства для того, чтобы его хватило на 3 недели, т.е. 48 капсул из 1 из 2 активных исследуемых лекарственных средство или плацебо. Каждую трехнедельную блистерную карту отчетливо маркировали для обозначения утренних и вечерних доз.

1.4.3 Способ распределения пациентов по группам лечения

[220] Пациентов, отвечающих критериям участия в исследовании, рандомизировали в соотношении 1:2 d6-DM/Q или соответствующего плацебо на стадии 1 исходного уровня. Пациентов, рандомизированных в группу плацебо на стадии 1 исходного уровня, повторно рандомизировали в начале стадии 2 в соотношении 1:1 на d6-DM/Q и плацебо. Повторную рандомизацию стратифицировали по статусу респондера (респондер и нереспондер). Респондера определяли как пациента с $\geq$ 20% изменением по отношению к исходному уровню (стадия 1) общего балла PANSS. Пациентам, распределенным на группу плацебо на

стадии 1, но выбывшим раньше на стадии 1, также случайным образом назначали лечение на стадии 2 таким же образом, как и другим пациентам, получавшим плацебо, для целей статистического анализа; их статус респондера был основан на измерениях во время их визита для досрочного прекращения.

[221] Двойное слепое назначение исследуемых лекарственных средств соответствовало схеме рандомизации и его контролировали с использованием технологии интерактивного ответа (IRT). Распределение осуществляли с помощью IRT, которая динамически распределяла блоки рандомизации по исследовательским центрам по мере необходимости. Включение в исследование централизованно рандомизировали.

1.4.4 Выбор доз в исследовании

[222] Дозы, выбранные для оценки в данном исследовании, предположительно были потенциально эффективными при лечении шизофрении на основании нескольких исследований *in vitro* по оценке фармакологических свойств рецепторов d6-DM. Ожидается, что дозы d6-DM/Q будут иметь высокий профиль безопасности и переносимости на основании данных завершенных исследований фазы 1 d6-DM/Q. Таким образом, дозы d6-DM/Q, применяемые в данном исследовании, d6-DM/Q-24/4,9 и d6-DM/Q-34/4,9, выбирали для обеспечения оптимального соотношения польза-риск в этой группе пациентов.

[223] Повышение до более высокой дозы d6-DM/Q (d6-DM/Q-34/4,9) с использованием фиксированной схемы подбора дозы выполняли в предположении, что это может повысить переносимость.

1.4.5 Выбор дозы и время введения для каждого пациента

[224] Пациенты самостоятельно вводили исследуемое лекарственное средство примерно каждые 12 часов перорально, запивая водой (утром и вечером), за исключением дней визитов, когда утреннюю дозу исследуемого лекарственного средства вводили в присутствии персонала исследовательского центра.

[225] Пациенты, рандомизированные в группу d6-DM/Q на стадии 1, принимали d6-DM/Q-24/4,9 1 р./день утром и плацебо вечером в течение первой недели (дни с 1 по 7), d6-DM/Q-24/4,9 2 р./нед. В течение следующей 1 недели (дни с 8 по 13) и d6-DM/Q-34/4,9 2 р./нед. в течение оставшихся 10 недель исследования (дни с 14 по 85).

[226] Пациенты, рандомизированные в группу плацебо на стадии 1, получали плацебо 2 р./день в течение 6 недель стадии 1 (дни с 1 по 42). Пациенты, которых повторно рандомизировали в группу плацебо, продолжали принимать плацебо 2 р./день в течение 6 недель стадии 2 (дни с 43 по 85), а пациенты, которых повторно рандомизировали в группу d6-DM/Q, принимали d6-DM/Q с тем же графиком повышения дозы на стадии 1, т.е. d6-DM/Q-24/4,9 1 р./день утром и плацебо вечером в течение первой недели стадии 2 (дни с 43 по 50), d6-DM/Q-24/4,9 2 р./день в течение следующей 1 недели (дни с 51 по 58) и d6-DM/Q-34/4,9 2 р./день в течение оставшихся 4 недель стадии 2 (дни с 59 по 85).

1.4.6 Маскировка

[227] Все исследуемые лекарственные средства, включая капсулы d6-DM/Q и

капсулы плацебо, имели идентичный внешний вид для сохранения целостности маскировки, в том числе во время повышения дозы. Ни спонсор, ни пациенты, ни исследователи, ни другой исследовательский персонал не знали о назначении лечения пациенту. В случае, если возникла медицинская необходимость определить, какое лечение получал пациент, маскировку могли устранять. В этом случае исследователь должен был предпринять все попытки связаться с медицинским монитором или представителем с просьбой о снятии маскировки пациента. Не требовалось, чтобы менеджера IRT маскировали, и он или она имели доступ к перечню исследуемых лекарственных средств и коду рандомизации.

1.4.7 Предшествующая и сопутствующая терапия

1.4.7.1 Разрешенные сопутствующие лекарственные средства

[228] Разрешенные сопутствующие лекарственные средства должны были быть оценены исследователем и обсуждены с медицинским монитором, при необходимости для определения того, есть ли какие-либо опасения по поводу применения во время исследования.

[229] Допускали одновременное применение снотворных средств перед сном (например, эзопиклона, золпидема, залеплона, тразодона [до 100 мг/сутки]) для лечения бессонницы в ночное время при условии, что доза оставалась стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца до исходного уровня и оставалась стабильной в течение всего исследования. Пациенты, принимавшие лоразепам для лечения тревожности, беспокойства или возбуждения до включения в исследование, продолжали получать ту же схему лечения в течение всего исследования.

[230] Все другие бензодиазепины были запрещены, за исключением применения лоразепама для краткосрочного или частичного лечения бессонницы и поведенческих расстройств. Продолжительность введения дозы не должна превышать 3 дня в 7-дневный период.

1.4.7.2 Запрещенные лекарственные средства

[231] Пациентам не разрешали принимать какие-либо запрещенные лекарственные средства во время исследования, а также в течение 2 недель или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что было дольше, до начала введения дозы в день 1. Примеры запрещенных лекарственных средств приведены в Табл. 3. Во время каждого визита пациентов опрашивали касательно того, принимали ли они какие-либо сопутствующие лекарственные средства, и в случае положительного ответа, исследователь записывал принятые лекарственные средства и причины их применения. После скринингового визита пациентам, которые принимали седативные/снотворные или бензодиазепиновые лекарственные средства на индивидуальной основе, не разрешали принимать какие-либо из этих лекарственных средств в день или за день до оценки когнитивной функции с помощью MCCB. Пациенты, которые принимали стабильные дозы седативных/снотворных или бензодиазепиновых лекарственных средств, должны были принимать свои лекарственные средства по назначению.

Таблица 3. Запрещенные лекарственные средства

Классы	Запрещенные сопутствующие
Могут повышать уровни Q в плазме крови[1]	Амиодарон Ингибиторы карбоангидразы Циметидин Дилтиазем Итраконазол Кетоконазол Макролидные антибиотики[2] Ингибиторы протеазы[3] Вориконазол
Метаболизируется CYP2D6 и может иметь повышенные уровни в плазме крови при совместном	Декстрометорфан[4] ТСА[5] Атомоксетин
Связаны с Q	Хинин Мефлохин
Может вызывать серотониновый синдром при	MAOI[6]
Может снижать уровень DM и Q в плазме крови	Карбамазепин Ципротерон Гиперфорин Окскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин Рифампицин Зверобой
Другие	Клозапин[7]
Типичные антипсихотические лекарственные средства[7]	

Это примеры не разрешенных лекарственных средств, но не исчерпывающий их перечень.

CYP2D6=изофермент 2D6 цитохрома P450; DM=декстрометорфан; MAOI=ингибитор моноаминоксидазы; Q=хинидина сульфат; ТСА=трициклические антидепрессанты.

[1] Лекарственные средства для местного применения разрешены, если они не применяются под окклюзионной повязкой или с помощью других методик, предназначенных для увеличения системной абсорбции.

[2] Примера включали эритромицин, азитромицин, кларитромицин, диритромицин и рокситромицин.

1.5 Переменные эффективности и безопасности

1.5.1 Оценка показателей эффективности и безопасности и блок-схема

[232] График процедур и оценок представлен в Табл. 1.

1.5.1.1 Меры эффективности

[233] Первичным показателем эффективности был общий балл по 16 пунктам NSA-16. Вторичные критерии включали баллы по шкале PANSS, общее клиническое впечатление от тяжести (CGI-S), общее клиническое впечатление об изменении (CGI-C), общее впечатление пациента об изменении (PGI-C), MCCB, CDSS, EEfRT и вопрос об отказе от курения. Описание шкал, используемых для измерения эффективности,

представлено ниже.

1.5.1.1.1 Оценка негативных симптомов по 16 пунктам (NSA-16)

[234] NSA-16 (Приложение 3A) считается валидным и надежным средством измерения наличия, тяжести и диапазона негативных симптомов, ассоциированных с шизофренией; он обладает высокой надежностью при проведении тестов и повторных тестов на разных языках и в разных культурах (Daniel, Schizophr Res. 2013;150(2-3):343-345; Axelrod et al. J Psychiatr Res. 1993;27(3):253-258). В NSA-16 используется 5-факторная модель для описания негативных симптомов: (1) общение, (2) эмоции/аффект, (3) социальная вовлеченность, (4) мотивация и (5) заторможенность. Эти факторы, оцениваемые с помощью структурированного опросника, являются исчерпывающими и четко определены для того, чтобы способствовать стандартизации оценки. В качестве усеченной версии NSA из 25 пунктов NSA-16 по-прежнему охватывает многомерность негативных симптомов, но может быть выполнен примерно за 15-20 минут (Axelrod et al. J Psychiatr Res. 1993;27(3):253-258). NSA-4 (Alphs et al. Int J Methods Psychiatr Res. 2011;20(2):e31-37) состоит из следующих 4 пунктов NSA-16: 1) ограниченный речевой запас, 2) эмоции: сниженный диапазон, 3) ослабленное социальное влечение и 4) снижение интересов, а также суммарная общая оценка негативных симптомов.

[235] Оценку NSA-16 проводили при скрининге (день -28 - день -1), исходном уровне/во время визита 1 (день 1), во время визита 3 (день 22), во время визита 4 (день 43), во время визита 6 (день 64) и во время визита 7/визита досрочного прекращения (день 85).

1.5.1.1.2 Шкала позитивных и негативных синдромов (PANSS)

[236] PANSS (Приложение 2) представляет собой клиническую шкалу из 30 пунктов, которая широко использовалась в качестве надежного и валидного показателя для исследований негативных симптомов (Daniel, Schizophr Res. 2013;150(2-3):343-345). Каждый пункт получает оценку от «1» (отсутствует) до «7» (очень тяжелый). Подшкалы PANSS включают:

Позитивную подшкалу (P1-P7),

Негативную подшкалу (N1-N7),

Подшкалу общей психопатологии (G1-G16),

Просоциальные факторы (G16. активное социальное избегание, N2. эмоциональная отстраненность, N4. пассивная/апатическая социальная изоляция, N7. стереотипное мышление, P3. галлюцинаторное поведение, P6. подозрительность/преследование),

Негативные факторы Мардера (N1. притупленный аффект, N2. эмоциональная отстраненность, N3. трудности в общении, N4. пассивная/апатическая социальная изоляция, N6. отсутствие спонтанности и непрерывности разговора, G7. двигательная отсталость, G16. активное социальное избегание),

Компонент возбуждения (P4. возбуждение, P7. враждебность, G4. напряжение, G8. отказ от сотрудничества, G14. слабый самоконтроль).

[237] Оценку PANSS проводили при скрининге (день -28 - день -1), исходном уровне/во время визита 1 (день 1), во время визита 3 (день 22), во время визита 4 (день 43),

во время визита 6 (день 64) и во время визита 7/визита досрочного прекращения (день 85).

1.5.1.1.3 Шкалы общего клинического впечатления (CGI)

[238] CGI был разработан для получения краткой, независимой оценки точки зрения клинициста на общее функционирование пациента до и после начала применения исследуемого лекарственного средства (Busner and Targum, Psychiatry (Edgmont). 2007;4(7):28-37). CGI дает общий итоговый показатель, определяемый клиницистом, который учитывает всю доступную информацию, включая сведения об истории болезни пациента, психосоциальных обстоятельствах, симптомах, поведении и влиянии симптомов на способность пациента функционировать. CGI включает 2 сопутствующих показателя по 1 пункту: CGI-S (тяжесть) и CGI-C (изменение). Формы CGI могут быть заполнены менее чем за 1 минуту опытным рейтером.

Общее клиническое впечатление - степень тяжести (CGI-S)

[239] CGI-S представляет собой 7-балльную шкалу, которая требует, чтобы клиницист оценил тяжесть заболевания пациента во время оценки относительно прошлого опыта клинициста с пациентами с таким же диагнозом (Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. 1976:76-338). Принимая во внимание общий клинический опыт, пациента оценивают по степени тяжести психического заболевания на момент оценки 1 - норма, совсем не болеет; 2 - пограничное состояние с психическим заболеванием; 3 - имеет заболевание в легкой форме; 4 - имеет заболевание средней степени тяжести; 5 - имеет выраженное заболевание; 6, тяжело болен; или 7 - находится среди самых тяжелых пациентов.

[240] Оценку CGI-S проводили при исходном уровне/во время визита 1 (день 1), во время визита 4 (день 43) и во время визита 7/визита досрочного прекращения (день 85).

Общее клиническое впечатление - изменение (CGI-C)

[241] CGI-C представляет собой 7-балльную шкалу, которая требует от клинициста оценить изменение состояния пациента во время оценки по сравнению с прошлым опытом клинициста с состоянием пациента при поступлении. Принимая во внимание общий клинический опыт, изменение психического заболевания пациента оценивается как 1 - очень значительное улучшение; 2 - значительное улучшение; 3 - минимальное улучшение; 4 - без изменений; 5 - минимальное ухудшение; 6 - значительное ухудшение; или 7 - очень значительное ухудшение.

[242] Оценку CGI-C проводили во время визита 4 (день 43) и визита 7/визита досрочного прекращения (день 85). В день 43 (визит 4) завершали CGI-C для оценки изменения по сравнению с визитом исходного уровня (день 1). В день 85 (визит 7) завершали CGI-C для оценки изменения по сравнению с днем 43 (визит 4) и изменения по сравнению с исходным уровнем (день 1).

1.5.1.1.4 Общее впечатление пациента - изменение (PGI-C)

[243] PGI-C (Приложение 5A) представляет собой 7-балльную (1-7) шкалу оценки пациента, используемую для оценки ответа на лечение в виде: очень значительные улучшения, значительные улучшения, минимальные улучшения, без изменений,

минимальные ухудшения, значительные ухудшения или крайне значительные ухудшения.

[244] Оценку PGI-C проводили во время визита 4 (день 43) и визита 7/визита досрочного прекращения (день 85).

1.5.1.1.5 Исследования в области измерения и лечения для улучшения когнитивных функций при шизофрении (MATRICS), консенсусная когнитивная батарея (MCCB)

[245] MCCB представляет собой стандартный инструмент для оценки когнитивных изменений в исследованиях средств, улучшающих когнитивные функции при шизофрении. MCCB (Nuechterlein et al. Am J Psychiatry. 2008;165(2):203-213) предназначена для относительно краткой оценки ключевых когнитивных доменов, относящихся к шизофрении и родственным расстройствам. MCCB включает 10 тестов, которые измеряют 7 когнитивных областей: скорость обработки информации, внимание/бдительность, рабочая память, вербальное научение, визуальное научение, мышление и способность решать задачи и социальное познание.

[246] Оценку MCCB проводили при скрининге (день -28 - день -1), исходном уровне/во время визита 1 (день 1), во время визита 4 (день 43) и во время визита 7/во время визита досрочного прекращения (день 85). MCCB следует проводить примерно в одно и то же время дня (+/- 2 часа) и желательно в утреннее время. Альтернативные версии батареи использовали во время разных визитов для снижения затруднения при обучении.

1.5.1.1.6 Шкала депрессии Калгари для шизофрении (CDSS)

[247] CDSS (Приложение 6) представляет собой шкалу из 9 пунктов, полученную на основе шкалы депрессии Гамильтона (Ham-D), которая предназначена для оценки депрессии у пациентов с шизофренией (Addington et al. Schizophr Res. 1996;19(2-3):205-212). В отличие от Ham-D, CDSS не содержит депрессивных симптомов, которые перекрываются с негативными симптомами шизофрении, такими как ангедония и социальная изоляция. CDSS продемонстрировала отличные психометрические свойства. Каждый пункт по шкале оценивается как 0 - отсутствует; 1 - слабый; 2 - умеренный; или 3 - тяжелый. Балл CDSS получается путем суммирования баллов по каждому пункту. Оценка выше 6 соответствует 82% специфичности и 85% чувствительности для прогнозирования наличия большого депрессивного эпизода.

[248] Оценку CDSS проводили при скрининге (день -28 - день -1), исходном уровне/во время визита 1 (день 1), во время визита 3 (день 22), во время визита 4 (день 43), во время визита 6 (день 64) и во время визита 7/во время визита досрочного прекращения (день 85).

1.5.1.1.7 Расходование усилий на выполнение заданий за вознаграждение (EEfRT)

[249] Расходование усилий на выполнение заданий за вознаграждение (EEfRT) (Treadway et al. PLoS One. 2009;4(8):e6598) представляет собой компьютеризированную задачу с несколькими исследованиями, в которой пациентам в каждом исследовании предоставляется возможность выбирать между 2 задачами, которые различаются по уровню сложности и связаны с разными уровнями денежного вознаграждения. Эта задача исследует вероятностное научение в ответ на переменные графики вознаграждения и усилия,

затраченные (нажатие кнопки) для вознаграждения. В EEfRT манипулируют вероятностью, поскольку, как и мобилизация усилий, дисконтирование вероятности, по-видимому, очень высоко предсказывает негативные симптомы. Кроме того, включение вероятностной манипуляции улучшает общую экологическую обоснованность задачи, поскольку большинство реальных выборов, требующих мотивации, обычно ассоциированы с некоторым уровнем неопределенности результата. EEfRT надежно измеряет влияние лекарственного средства на готовность затрачивать усилия в зависимости от суммы вознаграждения или вероятности вознаграждения. Например, амфетамин увеличивал усилия в ответ на вознаграждение с низкой и средней вероятностью (Wardle et al. J Neurosci. 2011;31(46):16597-16602). В то время как выраженность вознаграждения и поведенческая реакция были связаны с высвобождением дофамина в полосатом теле, глутаматергический ввод в дофаминовые нейроны среднего мозга через рецепторы NMDA также необходим для создания условий вознаграждения (Stuber et al. Science. 2008;321(5896):1690-1692). Соотношение выбора сложных задач с умеренной вероятностью вознаграждения использовали в качестве показателя результата для негативных симптомов.

[250] Оценку EEfRT проводили при исходном уровне/во время визита 1 (день 1), во время визита 4 (день 43) и во время визита 7/во время визита досрочного прекращения (день 85).

1.5.1.1.8 Вопрос о прекращении курения

[251] Вопрос о прекращении курения задавали при исходном уровне/во время визита 1 (день 1), во время визита 4 (день 43) и во время визита 7/во время визита досрочного прекращения (день 85). Во время визита исходного уровня пациентов спрашивали об употреблении табака (сигарет); например, никогда, в данный момент, ранее. Затем их спрашивали о количестве и частоте выкуривания сигарет. Во время визита 4 и визита 7 субъектов спрашивали, не было ли каких-либо изменений в употреблении.

1.5.1.2 Переменные эффективности

[252] Первичной переменной эффективности было изменение от исходного уровня/визита 1 к неделе 6/визиту 4 (день 43, стадия 1) и от недели 6/визита 4 (день 43) к неделе 12/визиту 7 (день 85, стадия 2) общего балла NSA-16, проанализированного на основе способа SPCD с использованием взвешенных статистических показателей обычного метода наименьших квадратов, объединяющих эффекты лечения из стадий 1 и 2.

[253] Вторичные переменные эффективности включали изменение от исходного уровня до недели 6/визита 4 (день 43, стадия 1) и от недели 6/визита 4 (день 43) до недели 12/визита 7 (день 85, стадия 2) для следующих показателей эффективности:

Общий балл PANSS

Подшкалы PANSS (позитивная, негативная, общая психопатология, отрицательные факторы Мардера, компонент возбуждения и просоциальные факторы)

NSA-16 (домены факторов, общая оценка, отдельные пункты и факторы NSA-4)

Доля пациентов со снижением общего балла по шкале PANSS $\geq 20\%$

Составная оценка MCCB

Баллы CGI-S

Баллы CGI-C (измеряют изменения во время визитов после исходного уровня)

Баллы PGI-C (измеряют изменения во время визитов после исходного уровня)

CDSS

EEfRT

1.5.1.3 Меры безопасности

[254] Безопасность оценивали по сообщенным AE, серьезным AE (SAE), физикальным обследованиям (запланированным только для скринингового визита), показателям жизненно важных функций, весу, тестам на беременность, клиническим лабораторным исследованиям и ЭКГ в 12 отведениях в состоянии покоя. Кроме того, для оценки безопасности использовали следующие шкалы:

Шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS)

Шкала оценки патологических непроизвольных движений (AIMS)

Шкала акатизии Барнса (BAS)

Шкала Симпсона-Ангуса для экстрапирамидных симптомов (SAS)

1.5.1.3.1 Нежелательные явления

[255] AE определяли как любое неблагоприятное медицинское происшествие или непреднамеренное изменение (включая физическое, психологическое или поведенческое) с момента подписания ICF, включая -интеркуррентное заболевание, которое произошло в ходе клинического исследования после начала лечения, независимо от того, считалось ли оно связанным с лечением или нет. Следовательно, AE представляет собой любой неблагоприятный и непреднамеренный признак (включая, например, отклонение от нормы в лабораторных исследованиях), симптом или заболевание, временно ассоциированные с применением лекарственного средства, независимо от того, относятся ли они к лекарственному средству или нет.

[256] Нежелательные явления, возникшие после начала лечения (TEAE), определяли как AE, которые впервые возникли или усугубились после приема первой дозы исследуемого лекарственного средства и в течение 30 дней после окончательного прекращения приема исследуемого лекарственного средства (дата первой дозы приходится на дату начала AE или до нее, которая была не позднее даты последней дозы+30 дней). Изменения, ассоциированные с нормальной физиологией, которые не отличались по частоте или величине от того, что обычно предполагалось клинически, не считались AE (например, начало менструации, происходящее в физиологически подходящее время). Преднамеренное или непреднамеренное введение лекарственного средства в дозе выше, чем указано в протоколе, и выше, чем известные терапевтические дозы, считалось передозировкой. Сообщалось о передозировках независимо от исхода (даже если токсические эффекты не наблюдались).

[257] За любыми AE, о которых сообщалось после того, как пациент получил последнюю дозу исследуемого лекарственного средства и в течение 30 дней после

получения последней дозы исследуемого лекарственного средства, наблюдали до разрешения (состояние здоровья пациента вернулось к его/ее исходному состоянию или все переменные вернулись к норме) или до тех пор, пока не произошла стабилизация явления (исследователи не ожидали дальнейшего улучшения или ухудшения явления).

[258] Все AE оценивали по 3-балльной шкале и подробно представлены в электронной форме истории болезни (eCRF) следующим образом:

Оценка	Определение
Легкие	Легко переносятся, вызывают минимальный дискомфорт и не нарушают нормальную повседневную деятельность
Умеренные	Достаточно дискомфортные для того, чтобы нарушать нормальную повседневную деятельность
Тяжелые	Делают нетрудоспособным и/или препятствуют нормальной повседневной деятельности

[259] Связь каждого AE с исследуемым лекарственным средством определяли исследователями с помощью следующих объяснений:

Не связаны: эта категория была применима к тем AE, которые были явно связаны с другими факторами, такими как клиническое состояние пациента, терапевтические вмешательства или сопутствующие лекарственные средства, вводимые пациенту.

Маловероятно связаны: эта категория была применима к тем AE, которые, скорее всего, были вызваны другими факторами, такими как клиническое состояние пациента, терапевтические вмешательства или сопутствующие лекарственные средства, вводимые пациенту; и не следовали известной схеме ответа на исследуемое лекарственное средство.

Возможно связаны: эта категория была применима к тем AE, которые следовали логической временной последовательности с момента введения лекарственного средства; и/или следовали известному паттерну реакции на исследуемое лекарственное средство; но могли быть вызваны другими факторами, такими как клиническое состояние пациента, терапевтические вмешательства или сопутствующие лекарственные средства, вводимые пациенту.

Связаны: эта категория была применима к тем AE, которые следовали логической временной последовательности с момента введения лекарственного средства; и следовали известному образцу реакции на исследуемое лекарственное средство; и не могут быть логически объяснены другими факторами, такими как клиническое состояние пациента, терапевтические вмешательства или сопутствующие лекарственные средства, вводимые пациенту.

1.5.1.3.2 Серьезные нежелательные явления

[260] SAE определяли как любое AE, возникающее при любой дозе, которая приводила к любому из следующих результатов:

Смерть;

Опасный для жизни опыт (тот, который подвергал пациента, по мнению

первоначального репортера, непосредственному риску смерти от AE в том виде, в каком оно произошло; т.е. он не включал AE, которое, если бы оно произошло в более тяжелой форме, могло вызвать смерть);

Стойкая или значительная инвалидность/недееспособность (инвалидность была существенным нарушением способности человека выполнять нормальные жизненные функции);

Стационарная госпитализация или продление госпитализации;

Врожденная аномалия/врожденный порок развития.

[261] Важные медицинские явления, которые не приводили к смерти, не были опасными для жизни или не требовали госпитализации, считались SAE, когда на основании соответствующего медицинского заключения они подвергали риску пациента или требовали медицинского или хирургического вмешательства для предупреждения одного из исходов, перечисленных в определении. С медицинским монитором необходимо было немедленно (в течение 24 часов) связываться в случае любого SAE (включая отклонения значений лабораторных тестов).

[262] Сообщалось о смерти, которая произошла во время исследования или привлекла внимание исследователей в течение 30 дней после прекращения лечения, независимо от того, была ли она связана с лечением или нет. Беременность не считалась AE или SAE, если только не произошло осложнение, соответствующее требованиям для AE или SAE; однако об этом сообщалось в форме отчета о беременности. Термины «рак» и «передозировка» не считались SAE, если не выполнялись другие критерии SAE; однако рак и передозировка были зарегистрированы как AE.

1.5.1.3.3 Физикальное и неврологическое обследование

[263] Физикальные и неврологические обследования проводили во время скрининга (день -28 - день -1) и по усмотрению исследователя во время последующих визитов. Они включали оценку головы, глаз, ушей, носа, горла, лимфатических узлов, кожи, конечностей, дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и нервной систем. Физикальные и неврологические обследования каждый раз по возможности проводил один и тот же человек.

[264] Нарушения при физикальном и неврологическом обследовании, определенные исследователями как клинически значимые при скрининге, фиксировали в анамнезе. Любые клинически значимые изменения результатов физикального и неврологического обследования по результатам скринингового обследования регистрировали в виде AE.

1.5.1.3.4 Основные показатели жизненно важных функций и вес

[265] Во время скрининга (день -28 - день -1) выполняли измерения ортостатического артериального давления (BP) и частоты сердечных сокращений (HR). BP и HR в положении лежа на спине измеряли после того, как пациент отдыхал в течение по меньшей мере 5 минут в положении лежа на спине. Каждое измерение производили и фиксировали дважды. После измерения BP и HR в положении лежа на спине пациент оставался неподвижным в течение 3 минут, и одно измерение BP и HR стоя фиксировали в

течение этих 3 минут в положении стоя. Также фиксировали частоту дыхания (вдохов в минуту), температуру тела, рост и вес.

[266] Пациенты с ортостатической гипотензией (снижение систолического артериального давления [SBP] на ≥ 20 мм рт. ст. или диастолического артериального давления [DBP] на ≥ 10 мм рт. при изменении положения тела из положения лежа на спине в положение стоя, измеренное в течение 3 минут) и/или постуральной тахикардии (увеличение HR ≥ 30 ударов в минуту (ударов в минуту) по результатам измерений лежа на спине или HR ≥ 120 ударов в минуту в положении стоя) соответствовали критериям исключения 3.

[267] Во время всех последующих визитов измеряли систолическое и диастолическое BP и HR (ударов в минуту) в положении лежа/полулежа после по меньшей мере 5 минут отдыха и фиксировали их дважды. Также фиксировали частоту дыхания (вдохов в минуту), температуру тела и вес.

[268] Показатели жизненно важных функций и вес фиксировали во время всех визитов, как указано в Табл. 1.

1.5.1.3.5 Тест на беременность

[269] Всех пациенток детородного возраста инструктировали пользоваться соответствующими методами контроля рождаемости в течение до 4 недель после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

[270] Тесты на беременность в моче (бета-hCG) проводили у всех женщин, независимо от детородного возраста, во время всех визитов в клинику, за исключением скринингового визита, когда проводили тест на бета-hCG в сыворотке крови.

1.5.1.3.6 Клинические лабораторные оценки

[271] Клинические лабораторные оценки, которые включали биохимический анализ крови, общий анализ крови и анализ мочи, проводили во время визитов, представленных в Табл. 1. Клинические лабораторные оценки включали:

Биохимический анализ крови (кальций, магний, фосфор, глюкоза, натрий, калий, хлорид, углекислый газ, азот мочевины в крови, креатинин сыворотки, мочевая кислота, альбумин, общий билирубин, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, аспартатаминотрансфераза/глутаминовая оксалоуксусная трансаминаза в сыворотке [AST/SGOT], аланинаминотрансфераза/сывороточная глутаминовая пировиноградная трансаминаза [ALT/SGPT], креатинкиназа, гамма-глутамилтрансфераза, триглицериды, общий белок, общий холестерин и гликозилированный гемоглобин [HbA1c, при скрининге и во время визита 7]).

Общий анализ крови (количество эритроцитов, гемоглобин, гематокрит, количество лейкоцитов, нейтрофилы, полосы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы, количество тромбоцитов и морфология).

Общий анализ мочи (pH, удельный вес, белок, глюкоза, кетоны, билирубин, уробилиноген, нитриты, лейкоциты и кровь). Микроскопический анализ проводят на тех образцах, которые являются положительными на кровь, белок, лейкоцитарную эстеразу или

нитраты.

Анализ мочи на наличие алкоголя и наркотических веществ - фениелидина, PCP, бензодиазепинов, каннабиноидов, амфетаминов, барбитуратов, кокаина и опиатов. (только скрининговый визит).

Функциональные тесты щитовидной железы TSH, T3, T4 (только скрининговый визит).

Уровни антипсихотических средств в плазме крови измеряли во время скрининга, на неделе 6 и неделе 12.

[272] Медицинский монитор требовал от всех пациентов с клинически значимыми отклонениями в результатах лабораторных анализов пройти повторный анализ через 1 неделю или раньше, в случае наличия медицинских показаний. Клинически значимые лабораторные отклонения могли быть основанием для исключения из исследования. Данные, не относящиеся к eCRF, включая лабораторные тесты и результаты, но не ограничиваясь ими, отправляли контрактной исследовательской организации (CRO) путем передачи данных из центральной лаборатории для внесения в базу данных.

1.5.1.3.7 Электрокардиограммы

[273] Оборудование для ЭКГ было предоставлено центральным экспертом. Данные ЭКГ фиксировали в исследовательском центре и включали общие данные, HR (ударов в минуту), комплекс QRS и интервалы PR и QTc (миллисекунды). Результаты были предоставлены центральным экспертом исследователям в течение 72 часов, а о любых существенных результатах сообщали в течение 24 часов. Присутствующие при скрининге отклонения ЭКГ фиксировали в анамнезе. Любые изменения статуса ЭКГ при скрининге, которые исследователи сочли клинически значимыми, регистрировали в качестве AE. Любые клинически значимые отклонения ЭКГ обсуждали с медицинским монитором в исследовании и при необходимости повторяли в течение 1-недельного периода. Данные, не относящиеся к eCRF, включая, но не ограничиваясь ими, тесты и результаты ЭКГ, отправляли в CRO путем передачи данных от центрального эксперта для учета в базе данных. ЭКГ в 12 отведениях в состоянии покоя выполняли во время всех визитов, как указано в Табл. 1. На исходном уровне стадии 1 (день 1) и во время визита 4 исходного уровня стадии 2 (день 43) выполняли 2 ЭКГ; 1 до введения дозы исследуемого лекарственного средства и другое через 2-3 часа после введения лекарственного средства. При скрининге выполняли ЭКГ в трех повторах.

1.5.1.3.8 Шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS)

[274] C-SSRS (Приложение 10) представляет собой измеритель с легкой нагрузкой спектра суицидальных мыслей и поведения, который был разработан исследователями Колумбийского университета для исследования Национального института психического здоровья у подростков, пытающихся совершить самоубийство, для оценки степени тяжести и отслеживания суицидальных событий в результате любого лечения. Это клиническое интервью, дающее краткое изложение идей и поведения, которое может использоваться во

время любой оценки или оценки риска для определения уровня и типа суицидальности. C-SSRS также можно использовать во время лечения для отслеживания клинического ухудшения. Оценку C-SSRS проводили во время всех визитов в клинику.

1.5.1.3.9 Шкала Симпсона-Ангуса для экстрапирамидных симптомов (SAS)

[275] SAS (Приложение 9A) состоит из 10 пунктов и используется для оценки псевдопаркинсонизма. Степень тяжести каждого пункта оценивают по 5-балльной шкале. Оценки SAS могут варьироваться от 0 до 40. Оцениваемые признаки включают походку, свободное падение рук, качание плеч, скованность локтей, ригидность запястий, свисание ног, вращение головой, постукивание по надпереносью, тремор и слюноотделение. Оценку SAS проводили при исходном уровне/во время визита 1 (день 1), во время визита 4 (день 43) и во время визита 7/во время визита досрочного прекращения (день 85).

1.5.1.3.10 Шкала акатизии Барнса (BAS)

[276] BAS (Приложение 8) состоит из пунктов, которые оценивают объективное присутствие и частоту акатизии, уровень субъективной осведомленности и дистресса, а также общую тяжесть. BAS оценивают следующим образом: Объективная акатизия, субъективное осознание беспокойства и субъективный дистресс, связанный с беспокойством, оценивают по 4-балльной шкале от 0 до 3 и суммируются, что дает общий балл, варьирующий от 0 до 9. При общей клинической оценке акатизии используют 5-балльную шкалу от 0 до 4. Оценку BAS проводили при исходном уровне/во время визита 1 (день 1), во время визита 4 (день 43) и во время визита 7/во время визита досрочного прекращения (день 85).

1.5.1.3.11 Шкала оценки патологических непроизвольных движений (AIMS)

[277] AIMS (Приложение 7A) состоит из 12 пунктов и используется для оценки дискинезии. Пункты, связанные с тяжестью орофациальных движений, конечностей и туловища, общей оценкой инвалидности и осведомленностью пациента, оценивали по 5-балльной шкале (от 0=отсутствует до 4=тяжелая). Два пункта, относящиеся к стоматологическому статусу, оценивали с использованием ответов «да» или «нет». Оценку AIMS проводили при исходном уровне/во время визита 1 (день 1), во время визита 4 (день 43) и во время визита 7/во время визита досрочного прекращения (день 85).

1.5.2 Измерения концентрации лекарственного средства

[278] У всех пациентов собирали образцы плазмы крови для анализа концентраций d6-DM, d3-DX, d3-3-MM и Q в плазме крови при исходном уровне/во время визита 1 (день 1, после введения дозы), во время визита 4 (день 43) и во время визита 7/во время визита досрочного прекращения (день 85), через 2-3 часа после утренней дозы исследуемого лекарственного средства. Максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под кривой (AUC) оценивали на основе PK модели для d6-DM, его метаболита дейтерированного (d3)-декторфана (d3-DX) и Q для пациентов, принимавших d6-DM/Q. Концентрации лекарственного средства и расчетные параметры PK суммировали по визитам, группе лечения и типу метаболизатора.

[279] Образцы плазмы крови отделяли центрифугированием, а затем замораживали

при -20°C до анализа в аналитическом блоке.

1.5.3 Цитохром P450 2D6 и оценки генотипа

[280] Образец крови для генотипирования CYP2D6 брали во время визита исходного уровня (день 1) до введения исследуемого лекарственного средства.

[281] Образец цельной крови также собирали во время любого визита, когда кровь уже забирали, для исследовательского анализа биомаркеров. Образцы обрабатывали и хранили в биобанке в аликвотах до 5 лет (или до тех пор, пока аликвоты не были исчерпаны).

1.5.4 Соответствие измерений

[282] Оценочные шкалы, используемые для оценки эффективности исследуемого лекарственного средства, представляют собой хорошо- зарекомендовавшие себя инструменты, которые прошли клиническую проверку и широко использовались в клинических исследованиях шизофрении и других психических и поведенческих расстройств. Оценки безопасности, используемые в данном исследовании, являются стандартными для клинических исследований и, как правило, считаются надежными, точными и актуальными.

1.6 Обеспечение качества данных

1.6.1 Управление исследованием и его проведение

[283] Исследование регулярно контролировали для гарантии соответствия протоколу исследования и общего качества собранных данных.

[284] Для каждого пациента, включенного в исследование, eCRF заполняли и подписывали в электронном виде исследователями, чтобы подтвердить, что данные в каждой eCRF были заполнены и верны. Это также относилось к тем пациентам, которые не смогли завершить исследование. Если пациента исключали из исследования в связи с AE, ограничивающего лечение, необходимо было приложить все усилия, чтобы задокументировать результат. eCRF рассмотривали монитором исследования в исследовательском центре в отношении полноты и соблюдения протокола. Ошибки, обнаруженные в ходе последующего внутреннего анализа данных, могут потребовать уточнения или исправления ошибок, а изменения были задокументированы и одобрены исследователями.

[285] Любой персонал исследовательского центра, ответственный за ввод данных, разрешение запросов или утверждение eCRF, проходил обучение до получения доступа к eCRF. Поставщик электронного сбора данных предоставлял имя пользователя после подтверждения завершения обучения, а затем учетную запись утверждали. Изменение первоначально сохраненных данных отслеживали с помощью контрольного журнала, а указание причины изменения было обязательным. Контрольный журнал также включал информацию о том, кто внес изменение, и отметку даты/времени.

[286] Для подготовки исследователей и стандартизации работы проводили встречи исследователей и ознакомительные визиты в исследовательский центр (протокол первоначального изучения исследовательского центра и обучение процедурам).

Исследователи и исследовательский персонал получали актуальную информацию и напоминали о важных обновлениях исследования, таких как поправки к протоколу, посредством тренингов Web-Ex и ежеквартальных информационных бюллетеней, а полевые мониторы просматривали ежеквартальные информационные бюллетени с исследовательскими центрами во время промежуточных мониторинговых визитов. Внутренние партнеры по клиническим исследованиям (CRA) под контролем менеджера клинических исследований регулярно осуществляли звонки в исследовательские центры, чтобы просматривать важные обновления исследований, результаты скрининга пациентов и статус зачисления, а также отвечать на любые вопросы исследовательского центра. Внутренние CRA также были доступны для любого сайта и отслеживали поддержку на разовой основе.

1.7 Статистические методы, запланированные в протоколе, и определение размера выборки

[287] Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения для статистического анализа (SAS®) версии 9.3 или выше.

1.7.1 Конечные точки

1.7.1.1 Конечные точки эффективности

[288] Первичной конечной точкой эффективности было изменение общего балла NSA-16 по сравнению с исходным уровнем.

[289] Вторичными конечными точками были отклонения от исходного уровня (или фактических баллов по CGI-C и PGI -C) в баллах оценок, перечисленных ниже:

Общий балл PANSS, подшкалы PANSS (позитивные, негативные, общая психопатология, негативные факторы Мардера, компонент возбуждения и просоциальные факторы)

Домены факторов NSA-16, общая оценка симптомов/функционирования, отдельные элементы и NSA-4

Составная оценка MCCB

Баллы CGI-S, CGI-C и PGI-C

Общий балл CDSS

Балл EEfRT

Доля пациентов со снижением общего балла по шкале PANSS на 20% и больше

Вопрос о прекращении курения

1.7.1.2 Конечные точки безопасности

[290] Конечные точки безопасности в этом исследовании включали частоту и характер сообщаемых AE, изменения в динамике основных показателей жизнедеятельности, веса, тестов мочи на беременность, клинических лабораторных оценок, ECG в 12 отведениях в состоянии покоя, C-SSRS, AIMS, BAS и SAS.

1.7.2 Группы для анализа

1.7.2.1 Группа с модифицированным назначенным лечением

[291] Группа с модифицированным назначенным лечением (mITT) представляла

собой группу первичного анализа эффективности для анализов SPCD. Пациентов, включенных в эту группу, определяли отдельно для стадии 1 и стадии 2. Пациенты, включенные в анализ на стадии 2 в группу mITT, представляли собой подгруппу пациентов, включенных в анализ на стадии 1. Группу mITT определяли следующим образом:

Стадия 1: Все пациенты, рандомизированные на стадии 1, имели по меньшей мере 1 общий балл после исходной оценки NSA-16 на стадии 1.

Стадия 2: Все пациенты, которых повторно рандомизировали на стадии 2 (независимо от группы лечения стадии 1) и имели по меньшей мере 1 общую оценку NSA-16 на стадии 2 (после визита 4 [неделя 6]).

[292] При внесении изменений в поправку к протоколу 4 поставщик IRT, проводивший IVRS, обнаружил, что примерно 14 пациентов с введением плацебо на стадии 1 рандомизировали для стадии 2 на неделе 3 вместо недели 6. Пациентов с ошибкой рандомизации (13 пациентов) исключали из группы анализа mITT.

[293] Подгруппы группы mITT стадии 2, используемые в анализах SPCD, определяли статусом респондера на стадии 1:

Нереспондеры на плацебо на стадии 1 (это была подгруппа mITT стадии 2 для определения первичной эффективности для анализов SPCD)

Респондеры на плацебо стадии 1

Респондеры и нереспондеры на плацебо стадии 1.

1.7.2.2 Группа согласно протоколу

[294] Группа согласно протоколу (PP) включала тех пациентов из mITT, у которых отсутствовали серьезные нарушения протокола, которые могли существенно повлиять на оценку эффективности. Следующие критерии использовали в качестве руководства для исключения пациентов из группы анализа согласно протоколу.

Нарушение критериев включения и исключения, которые могли существенно повлиять на оценку эффективности.

Комплаентность исследуемым лекарственным средствам < 80%

Получали неправильное лечение во время исследования. В частности, пациенты из группы активного лечения получали плацебо, или пациенты из группы плацебо получали активное -повторное лечение.

После исходного уровня принимали запрещенное(ые) лекарственное(ые) средство(а), которое(ые) могло(и) существенно повлиять на оценку эффективности.

Концентрации d6-DM или Q, которые были ниже предела количественного определения на неделе 6 или 12 при получении активного лечения.

1.7.2.3 Группа согласно назначенному лечению

[295] Группу согласно назначенному лечению (ITT) использовали для анализа чувствительности методологии SPCD. Она включала всех пациентов, рандомизированных на стадии 1, и всех пациентов, которых правильно повторно рандомизировали на стадии 2. 13 пациентов с ошибкой рандомизации исключали из этой группы ITT.

1.7.2.4 Группа для анализа безопасности

[296] Группу для анализа безопасности использовали для всех анализов безопасности. Она включала всех пациентов, получавших хотя бы одну дозу исследуемого лекарственного средства.

1.7.2.5 Группа из 12-недельной параллельной группы

[297] Группа из 12-недельной параллельной группы включала пациентов, которых рандомизировали в группу плацебо/плацебо или d6-DM/Q/d6-DM/Q (рандомизировали в группу d6-DM/Q на стадии 1). Она была предназначена для оценки эффективности или безопасности в рамках 12-недельного исследования, как если бы исследование проводили в параллельных группах. Следует обратить внимание, что пациенты, рандомизированные в группу плацебо/d6-DM/Q, вне зависимости от того, выбывали ли они на стадии 1, не входили в эту группу.

[298] Группа mITT из 12-недельной параллельный группы: В эту группу входили пациенты из 12-недельной параллельной группы, у которых был хотя бы один общий балл после исходного уровня NSA-16.

[299] Группа для изучения безопасности из 12-недельной параллельной группы: В эту группу входили пациенты из 12-недельной параллельной группы, которые получили по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного средства.

[300] Группа лечения согласно протоколу из 12-недельной параллельной группы: В эту группу входили пациенты из 12-недельной параллельной группы mITT, которые также входили в группу PP, определенную в разделе 1.7.2.1.

1.7.3 Анализ эффективности

[301] Все статистическое тестирование было двусторонним и его выполняли на уровне 0,05. Количественные отображения обобщали с использованием описательной статистики (среднее значение, стандартное отклонение [SD], медиана, минимум и максимум).

1.7.3.1 Первичный анализ эффективности (SPCD, повторные измерения в смешанной модели)

[302] Первичную конечную точку эффективности (изменение общего балла NSA-16 по сравнению с исходным уровнем) анализировали с использованием статистического анализа с помощью взвешенного теста SPCD, при этом эффекты лечения на каждой стадии оценивали с помощью анализа повторных измерений на основе вероятностной- смешанной модели на наблюдаемых данных (MMRM) (Chen et al. Contemp Clin Trials. 2011;32(4):592-604). В этот анализ включали пациентов из группы mITT (группа mITT стадии 1 и подгруппа нереспондеров на плацебо mITT стадии 2). Анализ MMRM включал термины для лечения, визита, взаимодействия между курсом лечения и -визитом, исходного значения NSA-16 и исходного взаимодействия в зависимости от визита. Использовали неструктурированную ковариацию. Эффект лечения и стандартную ошибку получали непосредственно из выходных данных модели.

[303] Отдельные MMRM запускали для получения средней разницы наименьших квадратов (LS) между группами лечения на неделе 6 для стадии 1 и недели 12 (недели с 6

по 12) для стадии 2 с получением статистического анализа комбинированного взвешенного теста, Z_{MMRM}. Предварительно определенный вес w=0,6 использовали для стадии 1, а вес 1-w=0,4 использовали для стадии 2. Затем статистический анализ взвешенного теста использовали для получения 2-стороннего p-значения для проверки гипотезы.

1.7.3.2 Анализ чувствительности для первичной конечной точки эффективности

[304] Для первичной конечной точки выполняли следующие анализы чувствительности, чтобы показать надежность данных при анализе с использованием различных статистических анализов, методов подстановок или групп пациентов:

SPCD с обычным методом наименьших квадратов (OLS) ковариационного анализа (ANCOVA) с использованием группы mITT и последнего перенесенного наблюдения (LOCF) для пропущенных значений.

Метод кажущейся несвязанной регрессии (SUR) (Tamura and Huang, Clin Trials. 2007;4(4):309-17), который объяснял тот факт, что случайная ошибка на 2 стадиях исследования могла коррелировать для пациентов с данными на обоих стадиях. Этот анализ проводили в отношении группы mITT, и LOCF использовали для подстановки пропущенных значений.

SPCD с MMRM в отношении группы PP.

1.7.3.3 Анализ вторичных конечных точек эффективности

[305] Вторичные конечные точки, перечисленные в разделе 1.7.1.1, анализировали с использованием методов, описанных ниже. Кроме того, выполняли некоторые анализы эффективности по общим баллам NSA-16 (первичный показатель эффективности).

1.7.3.3.1 Анализ конечных точек вторичной эффективности с помощью MMRM SPCD OLS ANCOVA SPCD

[306] Изменение по сравнению с исходным уровнем для всех количественных вторичных конечных точек, которые измеряли на исходном уровне, на неделе 6 и 12 (кроме CGI-C и PGI-C), анализировали с использованием метода SPCD OLS ANCOVA в отношении группы mITT и LOCF на стадии исследования использовали для пропущенных значений на неделе 6 или 12. Модель ANCOVA включала лечение в качестве фактора и значение исходного уровня в качестве ковариаты. Кроме того, вторичные конечные точки, полученные из NSA-16, PANSS и CDSS (которые оценивали на исходном уровне, на неделе 3, 6, 9 и 12), анализировали с использованием метода MMRM SPCD.

[307] Для CGI-C и PGI-C использовали модель ANCOVA с лечением в качестве фактора и исходным общим баллом NSA-16 в качестве ковариаты.

1.7.3.3.2 Анализ ответов PANSS

[308] Количество и процент пациентов в группе mITT, у которых был благоприятный ответ на лечение, т.е. снижение общего балла PANSS на $\geq$ 20% на неделе 6 и 12, суммировали по стадиям и группам лечения. LOCF использовали для отсутствующих данных пациентов. Общие различия в лечении на стадии 1 и 2 проверяли с помощью теста со степенью свободы 1 SPCD, предполагая, что соотношение эффектов лечения на стадиях

2 и 1 составляло ρ=1 (Ivanova et al. Stat Med. 2011;30(23):2793-2803). Кроме того, эффект лечения тестировали при каждом посещении с помощью теста хи-квадрат или точного теста Фишера.

[309] Для переменной двоичного ответа реакции на лечение проводили анализ модели обобщенного оценочного уравнения (GEE) на наблюдаемых данных. Модель обобщенного оценочного уравнения включала термины лечения, визита, взаимодействия между курсом лечения и визитом, исходного значения и исходного взаимодействия в зависимости от -визита. P-значение, отношение шансов (OR) и его 95% доверительный интервал (CI) предоставляли для каждого визита.

1.7.3.3.3 Анализ 12-недельной параллельной группы

[310] Для оценки лечебного эффекта при 12-недельном воздействии одного и того же лечения проводили повторный анализ общей оценки NSA-16 с использованием данных наблюдений из всех запланированных визитов в группе mITT из 12-недельной параллельной группы и из 12-недельной параллельной группы PP. В этом анализе сравнивали группы лечения в динамике с использованием линейной модели смешанных эффектов. Модель включала фиксированные эффекты для лечения, визита, взаимодействия между курсом лечения и визитом, исходного общего значения NSA-16 и исходного взаимодействия в зависимости от визита. Неструктурированную ковариацию использовали в качестве первого предпочтения, как и в случае первичной конечной точки.

[311] Этот анализ проводили по общему баллу NSA-16 в дополнение ко всем другим вторичным конечным точкам для 12-недельной группы mITT. Модель для CGI-C и PGI-C включала лечение, визит и взаимодействие лечения в зависимости от визита.

1.7.3.3.4 Анализ с использованием группы PP

[312] В дополнение к первичному анализу конечной точки эффективности NSA-16 в отношении группы PP (анализ чувствительности), с использованием группы PP также анализировали следующие вторичные конечные точки эффективности: Общий балл PANSS, негативная подшкала PANSS, негативные факторы Мардеда PANSS, составной балл MCCB и CGI-C. Проводили сравнительный анализ как SPCD, так и 12-недельной параллельной группы.

1.7.3.4 Дополнительные анализы

1.7.3.4.1 ANCOVA 12-недельной параллельной группы

[313] Для всех переменных эффективности выполняли отдельные модели ANCOVA в зависимости от визита в группе mITT из 12-недельной параллельной группы. Недостающие значения подставляли с помощью LOCF (независимо от стадии). Модель ANCOVA включала лечение в качестве фактора и значение исходного уровня в качестве ковариаты. Для CGI-C и PGI-C модель не содержала значения исходного уровня. Для CGI-C модель для недели 12 оценивала разницу относительно исходного уровня.

1.7.3.4.2 Соотношение шансов пропорции CGI-C и PGI-C

[314] Для CGI-C и PGI-C отношения шансов получали с помощью модели пропорциональной регрессии шансов во время каждого визита и представляли шансы

благоприятного ответа с d6-DM/Q по сравнению с плацебо. Отношение шансов > 1 указывало на повышенную вероятность благоприятного ответа у пациентов, принимающих d6-DM/Q. Этот анализ выполняли в группе mITT и в группе из 12-недельной параллельной группы.

1.7.3.4.3 Анализ отказа от курения

[315] Представляли описательные сводные данные о количестве и процентном соотношении пациентов в каждой категории потребления табака (никогда, в данный момент и ранее). Среди тех, кто ранее потребляли табак, рассчитывали описательную статистику уровня употребления (определяемого как количество единиц в день). Среди тех, кто потреблял в данный момент на исходном уровне или начал курить после исходного уровня, рассчитывали и описательно суммировали частоту и изменение от исходного уровня частоты во время каждого визита. Все анализы обобщали по группам лечения и выполняли в отношении групп mITT (стадия 1) и mITT из 12-недельной параллельной группы.

1.7.3.4.4 Анализ SPCD по подгруппам

[316] Первичную конечную точку анализировали с использованием подгрупп, определенных каждой категорией ниже в группе mITT, с использованием методологии OLS ANCOVA.

Возрастная группа (< 45, ≥ 45)

Пол (мужской, женский)

Исходный составной балл MCCB (<30, ≥ 30)

Исходное сопутствующего применение бензодиазепинов/SSRI/SSNI

Начало шизофрении (<20 лет, ≥ 20 лет) и резидуальной шизофрении (<4 лет, ≥ 4 лет)

1.7.3.4.5 Эффект лечения исходным сопутствующим лекарственным средством

[317] Анализ первичной конечной точки (общий балл по NSA-16) проводили для подгруппы пациентов, принимавших сопутствующие психотропные лекарственные средства (антидепрессанты, антипсихотические средства), которые считались основными субстратами CYP2D6 (арипипразол, рисперидон, дулоксетин, флуоксетин, флувоксамин, миртазапин и пароксетин. венлафаксин), и подгруппы с сопутствующими психотропными лекарственными средствами, которые не считались основными субстратами CYP2D6. Анализы ANCOVA (LOCF) проводили с использованием группы mITT (стадия 1) и mITT из 12-недельной параллельной группы.

[318] Кроме того, одновременное применение бета-блокаторов, которые являются субстратами CYP2D6, анализировали в отношении TEAE, таких как сердечно-сосудистые AE, падения и т.д. Анализ проводили для подгруппы пациентов, которые принимали сопутствующие бета-блокаторы, которые считаются основными субстратами CYP2D6, и для пациентов, принимающих бета-блокаторы, которые не являются основными субстратами CYP2D6.

1.7.3.4.6 Анализ полосного фильтра NSA-16

[319] Полосная фильтрация представляет собой статистическую методологию,

которая отфильтровывает данные из исследовательских центов, генерирующих неправдоподобные высокие или низкие уровни ответа на плацебо, таким образом обеспечивая более точный размер эффекта и большее разделение активного лекарственного средства (при его эффективности) от плацебо (Targum et al. Eur Neuropsychopharmacol. 2014;24(8):1188-1195). Изменение общего балла NSA-16 от исходного уровня (по данным наблюдений) анализировали с использованием одного полосного фильтра (> 0 или <-7). Рассчитывали среднее изменение NSA-16 по сравнению с исходными оценками для каждого исследовательского центра и исследовательские центры, которые имели оценки, превышающие границы порога полосного фильтра, считались неинформативными и их исключали из анализа. После применения полосного фильтра изменение общего балла NSA-16 по сравнению с исходным уровнем анализировали с использованием методологии SPCD (mITT) и группы из 12-недельной параллельной группы.

1.7.4 Фармакокинетика и анализ фармакодинамики

[320] Концентрации d6-DM, d3-DX, d3-3-MM и Q в плазме крови, полученные из образцов крови, взятых при исходном уровне (день 1), во время визита 4 (неделя 6) и во время визита 7 (неделя 12/ET), обобщали описательно в целом и в зависимости от группы метаболизаторов CYP2D6. Оценку PK параметров (C_{max} и AUC) выполняли для d6-DM, d3-DX и Q. Прогнозируемые PK параметры также обобщали описательно в целом и в зависимости от группы метаболизаторов.

[321] Представляли корреляции между оцененными PK параметрами d6-DM, d3-DX и Q и отклонением от исходного уровня в NSA-16.

[322] Забор крови для оценки концентраций SGA проводили во время скрининга, на неделе 6 и 12, а результаты концентраций в плазме крови обобщали описательно.

1.7.5 Анализ безопасности

[323] Если не указано иное, анализы безопасности, включающие сводные данные о количестве и процентах (например, AE), отображали с использованием следующих групп лечения:

Плацебо/Плацебо: пациенты, получавшие плацебо/плацебо во время исследования. Следует обратить внимание, что пациенты, рандомизированные в группу плацебо/d6-DM/Q, но выбывшие на стадии 1, не входили в эту группу. Вместо этого их объединяли в группу лечения «Все плацебо».

d6-DM/Q/d6-DM/Q: пациенты, получавшие d6-DM/Q на протяжении всего исследования.

Плацебо/d6-DM/Q: пациенты, которые перешли с плацебо на d6-DM/Q. Эту группу далее разделяли на данные, полученные при введении плацебо, и данные, полученные при введении d6-DM/Q.

Все плацебо: Эта группа включала данные о стадиях, когда пациенты получали плацебо.

Все d6-DM/Q: Эта группа включала данные о стадиях, когда пациенты получали d6-DM/Q.

[324] Для количественных результатов (например, ECG, лабораторные исследования) группы «Все плацебо» и «Все d6-DM/Q» не включали.

1.7.5.1 Нежелательные явления

[325] AE кодировали с помощью Медицинского словаря нормативной деятельности (MedDRA) версии 18.1. Табличные результаты по TEAE, AE, ведущих к прекращению лечения, AE, связанных с лечением, и SAE обобщали по классу систем органов (SOC) и предпочтительному термину (PT). Пациентов, которые принимали только d6-DM/Q или только плацебо и имели несколько AE в пределах одного SOC или PT, учитывали только один раз в пределах уровня MedDRA. Если пациенты переходили с плацебо на d6-DM/Q и имели одинаковое начало AE на обоих стадиях исследования, это учитывали как в группе плацебо, так и в группе d6-DM/Q.

1.7.5.2 Клинические лабораторные оценки

[326] Оценки общего анализа крови, биохимического анализа крови и анализа мочи обобщали описательно с использованием изменений по сравнению с исходным уровнем и процентного изменения по сравнению с исходным уровнем, в зависимости от визита и стадии. Значения, -выходящие за пределы допустимого диапазона, оценивали по сменным таблицам. Каждое значение оценивали в виде низкое, нормального или высокого на основе нормальных диапазонов, предоставленных центральной лабораторией. Частоту каждой комбинации смен предоставляли группой лечения.

[327] Таблицы смен создавали по стадиям, а также для группы оценки безопасности из 12-недельной параллельной группы (плацебо/плацебо и d6-DM/Q/d6-DM/Q). На обеих стадиях пациентов, принимавших d6-DM/Q, сравнивали с пациентами, принимавшими плацебо. Таблица смен стадии 1 включала всех пациентов из группы безопасности, а таблица смен стадии 2 включала только повторно рандомизированных пациентов. Исходный уровень во всех таблицах смены представлял собой последнюю оценку перед первой дозой на каждой стадии.

[328] Число и процент пациентов, соответствующих критериям PCS в любое время после исходного уровня, обобщали по группам лечения.

[329] В ходе исследования, возможно, выполняли некоторые лабораторные тесты, которые не были упомянуты в протоколе. Эти тесты не подлежали обобщению, их следовало включать в списки и помечать как непротокольные тесты.

1.7.5.3 Электрокардиограмма

[330] Центральный ридер сообщал количественные параметры HR, интервала PR, продолжительности QRS, интервала QT (без коррекции) и QTcF. Изменение от исходного уровня и процентное изменение от исходного уровня рассчитывали для каждого параметра и обобщали по группам лечения. Кроме того, поскольку ECG фиксировали до введения дозы и после введения дозы- на исходном уровне, на неделе 6 и 12, во время этих визитов обобщали изменение -до введения дозы и после введения дозы.

[331] Количество и процент пациентов, соответствующих критериям PCS, обобщали по группам лечения. Обобщенные данные предоставляли за любое время после исходного

уровня и в зависимости от визита. В отношении QTcF мужчин и женщин оценивали отдельно. Пациентов включали во все категории, к которым они подходили.

[332] Общие интерпретации ECG обобщали в зависимости от количества и процента нормальных данных или отклонений. Для этих обобщенных данных использовали интерпретации кардиологов (т.е. центральную ECG). Все интерпретации и соответствующие детали упоминали в зависимости от пациента.

1.7.5.4 Жизненно важные функции

[333] Параметры, полученные в результате нахождения пациентов в положении лежа на спине/полулежа, включали SBP, DBP и HR. Эти измерения фиксировали дважды, поэтому брали среднее из 2 измерений, которое использовали для всех приведенных ниже обобщенных результатов. Также обобщали вес. Эти параметры обобщали путем изменения по сравнению с исходным уровнем и процентного изменения по сравнению с исходным уровнем аналогично параметрам ECG.

[334] Жизненно важные показатели также оценивали с помощью критериев PCS. Пациентов учитывали, если они соответствовали установленным критериям в любое время после исходного уровня. Все параметры жизненно важных функций включали в перечни в зависимости от пациента.

1.7.5.5 Физикальные и неврологические обследования

[335] Физические и неврологические обследования планировали для оценки только при скрининге и представляли в перечнях в зависимости от пациента.

1.7.5.6 Шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS)

[336] Оценку C-SSRS анализировали с использованием следующих показателей:

Серьезность намерения: каждый из 5 вопросов относительно типа намерения (да/нет)

Интенсивность наиболее тяжелого намерения: сумма 5 пунктов интенсивности

Типы суицидального поведения: каждый из 4 типов суицидального поведения (да/нет)

Суицидальное поведение: вопрос о суицидальном поведении

Фактическая летальность: вопрос о фактической летальности (шкала от 0 до 5) при самой высокой летальной попытке

Потенциальная летальность: вопрос о потенциальной летальности (шкала от 0 до 2) при самой высокой летальной попытке

[337] Отдельные вопросы, приведенные выше, на которые были даны ответы «да/нет», обобщали по группам лечения и визиту. Интенсивность наиболее тяжелого намерения обобщали в зависимости от группы лечения и визита. Пункты, содержащие порядковый ответ, обобщали с помощью описательной статистики, числа и процента. Все данные C-SSRS, включая индивидуальные текстовые описания (включенные как часть некоторых вопросов), включали в перечни в зависимости от пациента.

1.7.5.7 Шкала Симпсона-Ангуса для экстрапирамидных симптомов (SAS)

[338] Обобщали отдельные пункты, а также общий балл SAS. Описательную статистику предоставляли по группам лечения и визиту отдельно для мужчин и женщин, а также для обоих полов в целом. Для каждого пункта обобщали таблицу сдвига количества и процента пациентов в каждой оценке (от 0 до 4) от исходного уровня до недели 6 и от исходного уровня до недели 12 в целом и отдельно для мужчин и женщин.

1.7.5.8 Шкала акатизии Барнса (BAS)

[339] Объективную оценку, субъективную осведомленность, субъективный дистресс и общую клиническую оценку, а также общий балл BAS обобщали. Описательную статистику предоставляли по группам лечения и визиту отдельно для мужчин и женщин, а также для обоих полов в целом. Таблицы сдвига количества и процента пациентов в общем балле и общую клиническая оценку представляли для исходного уровня до недели 6 и исходного уровня до недели 12, отдельно для мужчин и женщин, а также для обоих полов в целом.

1.7.5.9 Шкала оценки патологических непроизвольных движений (AIMS)

[340] Баллы по каждой подшкале AIMS обобщали с использованием описательной статистики по группам лечения и в зависимости от визита отдельно для мужчин и женщин, а также для обоих полов в целом. Таблицы сдвига количества и процента пациентов в общем балле и общую клиническая оценку представляли для исходного уровня до недели 6 и исходного уровня до недели 12, отдельно для мужчин и женщин, а также для обоих полов в целом.

1.7.6 Определение размера выборки

[341] Расчеты размера выборки выполняли с учетом двумерного нормального распределения для первичной конечной точки на основе опубликованных исследований, таких как Kane et al. (Arch Gen Psychiatry. 1988;45(9):789-796) и Buchanan et al. (Schizophr Bull. 2015;41(4):900-908). Различия в лечении на стадии 1 и 2 принимали равными -2,5, а стандартное отклонение в группах лекарственного средства и плацебо принимали равным 5 (величина эффекта -0,5). Кроме того, предполагали, что 82% пациентов завершат стадию 1, 70% этих пациентов, назначенных на плацебо, будут нереспондерами на плацебо, и 91% из них завершат стадию 2. Размер выборки из 120 пациентов, рандомизированных в соотношении 1:2 (активный: плацебо) на стадии 1, будет иметь мощность примерно 80% для данного исследования SPCD с двусторонней ошибкой типа I α=0,05. Если бы величина эффекта на обеих стадиях была принята равной -0,425, мощность была бы приблизительно 70%.

1.7.7 Статистические/аналитические аспекты

1.7.7.1 Корректировка ковариат

[342] Запланированные и фактические ковариаты и методы, использованные в анализе, не различались в данном исследовании.

1.7.7.2 Обработка утерянных или отсутствующих данных

[343] Отсутствующие данные обрабатывали по-разному в зависимости от параметра и анализа. Следует обратить внимание, что анализ «наблюдаемых случаев» (например,

анализ MMRM) не соответствовал никаким правилам подстановки, приведенным ниже. См. рекомендации ниже:

Отсутствующие исходные значения не подставляли ни в какой ситуации.

Для SPCD и постадийного анализа и анализа эффективности визита (за исключением анализа наблюдаемых случаев) недостающие данные подставляли с помощью LOCF на стадии исследования. Пациентам без данных на стадии 2 подстановку не производили.

Подход LOCF также использовали для анализа эффективности в группе mITT из 12-недельной параллельной группы, что означает, что последнее не пропущенное наблюдение после исходного уровня переносили на каждый визит.

1.7.7.3 Промежуточный анализ и мониторинг данных

[344] Для данного исследования не назначали никакой комиссии по мониторингу данных, и промежуточные анализы не планировали и не проводили.

1.7.7.4 Многоцентровые исследования

[345] Данные, собранные в этом исследовании, анализировали в целом.

1.7.7.5 Множественные сравнения/множественность

[346] Никаких корректировок для тестирования нескольких вторичных критериев оценки не производили. Поскольку было возможно, что некоторые значимые результаты могли получать исключительно случайно, отдельные значимые различия излишне не принимали во внимание; скорее, интерпретации выполняли на основе моделей значимых различий и их согласованности с первичным анализом конечных точек.

1.7.7.6 Применение «подгруппы для изучения эффективности» пациентов

[347] Проводили ретроспективный анализ, исключая всех пациентов, у которых было более одного рейтера из обеих групп лечения плацебо и d6-DM/Q, чтобы оценить влияние использования одного рейтера по сравнению с несколькими рейтерами, оценивающими одни и те же конечные точки на протяжении всего периода исследования. Результаты данного анализа представлены в разделе 3.4.1.4.1.

1.7.7.7 Обследование подгрупп

[348] Факторы, используемые для анализа эффективности подгруппы, описаны в разделе 1.7.3.4.4. Категории включали возраст, пол, исходный составной балл MCCB, исходное сопутствующее применение бензодиазепинов/SSRI/SSNI и начало шизофрении.

1.8 Изменения в проведении исследования или запланированных анализов

[349] ANCOVA для 12-недельной параллельной группы указывали для всех конечных точек эффективности в разделе 1.7.3.4.1, но выполняли только для конечных точек эффективности, связанных с NSA-16. Это связано с тем, что аналогичную MMRM для 12-недельной параллельной группы проводили, как указано в разделе 1.7.3.3.3, и MMRM является предпочтительным методом.

[350] После блокировки базы данных один исследователь (исследовательский центр 117, главный исследователь) сообщил, что в исследовательском центре обнаружили некоторые ошибки ввода данных, которые не были исправлены до блокировки базы данных. Эти расхождения рассматривали и сделали вывод, что изменения не повлияли на

результаты эффективности или общую целостность данных, и какие-либо проблемы с безопасностью отсутствовали, поэтому база данных не была разблокирована и повторно заблокирована. В соответствии с SOP в мастер-файл исследования вносили отчет об отклонении.

2 ИССЛЕДУЕМЫЕ ПАЦИЕНТЫ

2.1 Распределение пациентов

[351] Общее распределение пациентов обобщено в Табл. 4, а распределение пациентов для группы mITT представлено на Фиг. 3. Из 286 прошедших скрининг пациентов 145 включали в исследование и рандомизировали на стадии 1. Из 145 рандомизированных пациентов 48 рандомизировали в группу d6-DM/Q и 97 пациентов в группу плацебо на стадии 1; одного пациента рандомизировали в группу плацебо, но он не получал исследуемое лекарственное средство. Для всех рандомизированных пациентов в общей сложности 123 пациента завершили стадию 1 (d6-DM/Q: 43 пациента; плацебо: 80 пациентов), а оставшийся 21 пациент прекратил лечение на стадии 1. В группе mITT из 47 пациентов, получавших d6-DM/Q на стадии 1, 42 пациента вошли в стадию 2 и продолжили получать d6-DM/Q, в то время как 80 пациентов получали плацебо на стадии 1, 66 вошли в стадию 2 и их повторно рандомизировали (d6-DM/Q: 32 пациента; плацебо: 34 пациента). В конце стадии 1 64 пациента были нереспондерами (снижение общего балла PANSS <20%) и 3 пациента были респондерами (снижение общего балла PANSS на ≥ 20%) в группе плацебо, а 42 пациента были нереспондерами и 5 были респондерами в группе d6-DM/Q.

[352] В целом, для всех рандомизированных пациентов исследование завершили 118 пациентов (d6-DM/Q на стадиях 1 и 2: 42 пациента; плацебо на стадиях 1 и 2: 37 пациентов; плацебо на стадии 1 и d6-DM/Q на стадии 2: 39 пациента). Из 27 пациентов (18,6%), которые прекратили участие в исследовании, 10 были вызваны AE, 8 были исключены пациентом, 4 были утрачены для последующего наблюдения, 3 были исключены в связи с несоблюдением режима приема исследуемого лекарственного средства, 1 был исключен по решению врача, и 1 был исключены по неуказанным причинам. Причины прекращения лечения были одинаковыми во всех группах лечения.

Таблица 4. Общее распределение пациентов - все пациенты

	Плацебо/ плацебо N=49	d6-DM/Q/ d6-DM/Q N=48	Плацебо/ d6-DM/Q N=48	Все d6-DM/Q N=96	Все пациенты N=286
Обследованные пациенты, n (%)	--	--	--	--	286
Ошибки скрининга	--	--	--	--	141 (49,3)
Не соблюдены критерии включения/исключения	--	--	--	--	115 (40,2)
Утрачен контакт для	--	--	--	--	120 (42,0)

последующего наблюдения					
Отозвано согласие	--	--	--	--	128 (44,8)
Другие	--	--	--	--	5 (1,7)
Рандомизированные пациенты[1]	42 (85,7)	48 (100,0)	42 (87,5)	90 (93,8)	132 (91,0)
Рандомизированы, но не получали исследуемое лекарственное средство, n (%)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
Завершили исследование, n (%)	37 (75,5)	42 (87,5)	39 (81,3)	81 (84,4)	118 (81,4)
Пациенты, выбывшие из исследования, n (%)	12 (24,5)	6 (12,5)	9 (18,8)	15 (15,6)	27 (18,6)
Нежелательное явление	5 (10,2)	2 (4,2)	3 (6,3)	5 (5,2)	10 (6,9)
Утрачен контакт для последующего наблюдения	3 (6,1)	0 (0,0)	1 (2,1)	1 (1,0)	4 (2,8)
Решение врача	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
Отклонение от протокола	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Отказ пациента	1 (2,0)	3 (6,3)	4 (8,3)	7 (7,3)	8 (5,5)
Отсутствие комплаентности в отношении исследуемого лекарственного средства	1 (2,0)	1 (2,1)	1 (2,1)	2 (2,1)	3 (2,1)
Другие	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)

Численность для ошибок скрининга и причин ошибок скрининга представляет собой количество пациентов, прошедших скрининг. Численность для всех остальных категорий представляет собой количество рандомизированных пациентов (N=145). --=не применимо.

[1] Всего было исключено 13 пациентов с ошибкой рандомизации.

3 Оценка эффективности

3.1 Анализируемые совокупности данных

[353] Группы для анализа обобщены по группам лечения в Табл. 5. Из 145 пациентов, рандомизированных в начале исследования, 132 включали в группу ITT, 144 включали в группу для анализа безопасности и 110 включали в группу PP. Из рандомизированных пациентов 127 пациентов соответствовали критериям группы mITT и их включали в группу mITT стадии 1. Всего 108 пациентов включали в группу ITT стадии 2 и группу mITT стадии 2. Распределение пациентов, включенных в группу mITT, представлено на Фиг. 3.

[354] Для всех совокупностей данных, проанализированных в данном исследовании,

критерии пациентов для каждой группы описаны в разделе 1.7.2.

Таблица 5. Результаты по группам для анализа и подгруппам стадии 2 - все рандомизированные пациенты

	Стадия 1			Стадия 2		
Подгруппа группы	**Всего**	**d6-DM/Q**	**Плацебо**	**Всего**	**d6-DM/Q**	**Плацебо**
mITT	127	47	80	108	76	32
Подгруппы mITT стадии 2						
Нереспондеры на плацебо	--	--	--	63	33	30
Респондеры на плацебо	--	--	--	3	1	2
Нереспондеры+респондеры на плацебо	--	--	--	66	34	32
PP	110	37	73	94	65	29
ITT	132	48	84	108	76	32
Безопасность	144	48	96	--	--	--
12-недельная параллельная группа		48	42			
mITT из 12-недельной параллельной группы	87	47	40	--	--	--
Анализ безопасности для 12-недельной параллельной группы	89	48	41			
PP из 12-недельной параллельной группы	74	37	37	--	--	--

Анализы в 12-недельной параллельной группе и в группах анализа безопасности не учитывают стадию исследования, поэтому отсутствует необходимость определять количество стадии 2.

ITT=группа согласно назначенному лечению; mITT=группа с модифицированным назначенным лечением; PP=группа лечения согласно протоколу; --=не применимо.

3.2 Демографические и другие исходные характеристики

3.2.1 Демографические характеристики

[355] Исходные и демографические характеристики группы mITT стадии 1 приведены в Табл. 6. Средний возраст (SD) при включении в исследование составлял 45,5 (11,19) лет. В группе mITT было 88 пациентов мужского пола (69,3%) и 39 пациентов женского пола (30,7%). Большинство пациентов, включенных в группу mITT, были чернокожими (69 пациентами [54,3%]) или белыми (48 пациентами [37,8%]). Исходные и демографические характеристики были одинаковыми во всех группах лечения. Демографические и исходные характеристики для mITT из 12-недельной параллельной

группы и групп по анализу безопасности были сопоставимы с группой mITT, приведенной в Табл. 6, по группам лечения.

Таблица 6. Демографические и исходные характеристики - группа mITT

Характеристики, n	**d6-DM/Q (N=47)**	**Плацебо (N=80)**	**Все пациенты (N=127)**
Пол, n (%)			
Женский	17 (36,2)	22 (27,5)	39 (30,7)
Мужской	30 (63,8)	58 (72,5)	88 (69,3)
Раса, n (%)			
Черный или афро-американец	25 (53,2)	44 (55,0)	69 (54,3)
Белые	18 (38,3)	30 (37,5)	48 (37,8)
Азиаты	4 (8,5)	4 (5,0)	8 (6,3)
Американский индеец или коренной житель Аляски	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Коренной гавайец или житель других тихоокеанских островов	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Другие	0 (0,0)	2 (2,5)	2 (1,6)
Этническая принадлежность, n (%)			
Испанец или латиноамериканец	4 (8,5)	9 (11,3)	13 (10,2)
Не испанец или не латиноамериканец	43 (91,5)	71 (88,8)	114 (89,8)
Возраст, годы			
Среднее (SD)	46,5 (12,17)	44,9 (10,60)	45,5 (11,19)
Медиана	51,0	47,0	48,0
Минимум, максимум	18, 60	18, 60	18, 60
Возрастная группа, n (%)			
< 55 лет	31 (66,0)	66 (82,5)	97 (76,4)
≥ 55 лет	16 (34,0)	14 (17,5)	30 (23,6)
Рост, см			
Среднее (SD)	173,2 (8,95)	173,3 (8,99)	173,2 (8,94)
Медиана	173,4	174,5	174,0
Минимум, максимум	156, 191	152, 191	152, 191
Вес, кг			
Среднее (SD)	98,5 (24,21)	96,7 (22,65)	97,4 (23,16)
Медиана	95,9	95,7	95,8
Минимум, максимум	53, 192	55, 182	53, 192

BMI, кг/м^2			
Среднее (SD)	32,9 (7,75)	32,3 (7,30)	32,5 (7,45)
Медиана	31,6	31,8	31,8
Минимум, максимум	17, 57	19, 56	17, 57

Для каждого категориального параметра количеством процента было количество пациентов, у которых этот параметр оценивали.

BMI=индекс массы тела; mITT=группа с модифицированным назначенным лечением; SD=стандартное отклонение.

3.2.2 Медицинский анамнез

[356] В связи с тем, что в данном исследовании изучали группу, наиболее частыми сообщениями SOC и PT в медицинском анамнезе были психические расстройства (144 пациента [100,0%]) и шизофрения, резидуальный тип (144 пациента [100,0%]) соответственно. Следующим по частоте случаев PT в медицинском анализе пациентов была артериальная гипертензия (35 пациентов [36,5%] в группе плацебо и 12 пациентов [25,0%] в группе d6-DM/Q).

3.2.3 Предшествующие и сопутствующие лекарственные средства

[357] Лекарственные средства, принимаемые ранее, представлены по анатомическим терапевтическим подгруппам и предпочтительным базовым названиям для группы анализа безопасности в Табл. 67. Сопутствующие лекарственные средства представлены по анатомическим терапевтическим подгруппам и предпочтительным базовым названиям для группы анализа безопасности в Табл. 68. Таблицы с 17 по 94 включены в Приложение 1.

[358] Исходное одновременное применение SGA обобщали для популяции анализа безопасности в Табл. 17. Наиболее часто используемыми SGA на исходном уровне пациентами в группе плацебо и группы лечения d6-DM/Q были арипипразол (16,7% плацебо, 31,3% d6-DM/Q), оланзапин (27,1% плацебо, 25,0% d6-DM/Q) и рисперидон (26,0% плацебо, 20,8% d6-DM/Q).

3.2.4 Другие исходные характеристики

[359] Исходные значения на стадии 1 для показателей эффективности в группе mITT обобщены и представлены в Табл. 7. Исходные значения были сопоставимы между двумя группами лечения.

[360] Исходные оценки эффективности на стадии 2 для нереспондеров и респондеров на плацебо в группе исследования mITT представлены в Табл. 19 и Табл. 20 соответственно.

Таблица 7. Исходные оценки эффективности на стадии 1 - группа mITT

	Плацебо	**d6-DM/Q**	**Все пациенты**

Показатель, среднее (SD)	**(N=80)**	**(N=47)**	**(N=127)**
Общий балл NSA-16	60,4 (7,71)	61,0 (7,53)	60,6 (7,62)
Фактор домена NSA-16: общительность	12,6 (2,71)	12,5 (2,54)	12,6 (2,64)
Фактор домена NSA-16: эмоции/аффект	12,2 (1,81)	12,6 (2,11)	12,3 (1,93)
Фактор домена NSA-16: социальная вовлеченность	12,2 (2,20)	12,2 (2,02)	12,2 (2,13)
Фактор домена NSA-16: мотивация	16,7 (2,33)	16,5 (2,37)	16,6 (2,33)
Фактор домена NSA-16: заторможенность	6,7 (1,61)	7,2 (1,54)	6,9 (1,59)
Общий балл NSA-4	17,3 (2,36)	17,4 (2,44)	17,3 (2,38)
Пункт 1 NSA-16: затянувшееся время для ответа	3,1 (1,13)	3,1 (1,22)	3,1 (1,15)
Пункт 2 NSA-16: ограниченный речевой запас	3,8 (1,12)	3,5 (1,10)	3,7 (1,12)
Пункт 3 NSA-16: бедность содержания речи	3,7 (0,91)	3,6 (0,80)	3,6 (0,87)
Пункт 4 NSA-16: невнятная речь	2,0 (1,07)	2,3 (1,16)	2,1 (1,11)
Пункт 5 NSA-16: эмоции: сниженный диапазон	4,2 (0,81)	4,4 (0,92)	4,3 (0,85)
Пункт 6 NSA-16: аффект: сниженная интенсивность модуляции	4,2 (0,74)	4,2 (0,89)	4,2 (0,80)
Пункт 7 NSA-16: аффект: ослабленная демонстрация по требованию	3,8 (0,93)	4,0 (0,92)	3,9 (0,94)
Пункт 8 NSA-16: ослабленное социальное влечение	4,7 (0,75)	4,9 (0,55)	4,8 (0,68)
Пункт 9 NSA-16: трудности в общении с лицом, проводящим опрос	3,4 (1,02)	3,3 (0,93)	3,3 (0,99)
Пункт 10 NSA-16: половое влечение	4,2 (1,52)	4,0 (1,54)	4,1 (1,52)
Пункт 11 NSA-16: недостаточный уход за внешностью и гигиена	2,6 (1,20)	2,5 (1,08)	2,6 (1,15)
Пункт 12 NSA-16: снижение целеустремленности	4,7 (0,92)	4,5 (1,02)	4,6 (0,96)
Пункт 13 NSA-16: снижение интересов	4,5 (0,84)	4,8 (0,84)	4,6 (0,84)
Пункт 14 NSA-16: ослабление повседневной деятельности	4,8 (0,57)	4,7 (0,74)	4,8 (0,64)
Пункт 15 NSA-16: ослабление экспрессивности жестов	3,9 (1,09)	4,1 (1,13)	4,0 (1,11)
Пункт 16 NSA-16: замедленность движений	2,8 (0,96)	3,0 (0,78)	2,9 (0,91)

NSA-16: общая оценка негативных симптомов	4,6 (0,61)	4,6 (0,64)	4,6 (0,62)
NSA-16: общий уровень функционирования	4,6 (0,63)	4,7 (0,73)	4,6 (0,66)
общий балл PANSS	68,7 (7,99)	67,4 (8,26)	68,2 (8,08)
снижение общего балла PANSS ≥ 20% n, (%)[1]			
Да	3 (3,8)	5 (10,6)	8 (6,3)
Нет	77 (96,3)	42 (89,4)	119 (93,7)
Негативная подшкала PANSS	25,2 (3,64)	24,6 (3,51)	25,0 (3,59)
Позитивная подшкала PANSS	13,4 (2,81)	13,6 (3,65)	13,5 (3,13)
Общая подшкала психопатологии PANSS	30,1 (5,05)	29,1 (4,66)	29,7 (4,91)
Просоциальные факторы PANSS	18,4 (2,92)	18,3 (3,24)	18,4 (3,03)
Негативные факторы Мардера PANSS	24,2 (3,81)	24,1 (4,24)	24,2 (3,96)
Компонент возбуждения PANSS	6,3 (2,10)	6,2 (1,57)	6,3 (1,92)
CGI-S	3,9 (0,74)	3,7 (0,74)	3,9 (0,74)
Общий балл CDSS	0,9 (1,31)	1,1 (1,34)	0,9 (1,32)

CDSS=шкала депрессии Калгари для шизофрении; CGI-S=общее клиническое впечатление о тяжести заболевания; mITT=группа с модифицированным назначенным лечением; NSA-16=оценка негативных симптомов из 16 пунктов; PANSS=шкала позитивных и негативных синдромов; SD=стандартное отклонение

1 Представленные данные представляют собой частоту (%) пациентов, которые имели (да/нет) снижение на ≥ 20% от исходного уровня на неделе 6 общего балла PANSS.

Источник: Таблица 18

3.3 Измерения комплаентности лечению

[361] Комплаентность в отношении исследуемого лекарственного средства обобщена и представлена для группы анализа безопасности в Табл. 8. Большинство пациентов в каждой группе лечения принимали от 80% до 120% запланированных доз и считались комплаентными.

Таблица 8. Комплаентность лечению - группа для изучения безопасности

	d6-DM/Q/ d6-DM/Q (N=48)	**Плацебо/Плацебо (N=56)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=40)**	
			Плацебо	**d6-DM/Q**
Комплаентность (%), n	48	52	40	39

Среднее (SD)	82,17 (13,628)	75,37 (21,206)	85,97 (11,013)	85,97 (9,424)
Медиана (минимум, максимум)	87,75 (12,5, 89,6)	86,20 (6,3, 92,2)	87,50 (43,8, 99,0)	86,50 (64,6, 132,3)
Отношение комплаентности, n (%)	48	52	40	39
< 80%	10 (20,8)	17 (32,7)	4 (10,0)	6 (15,4)
80-120%	38 (79,2)	35 (67,3)	36 (90,0)	32 (82,1)
> 120%	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)

SD=стандартное отклонение.

3.4 Результаты эффективности и таблицы индивидуальных данных пациентов

3.4.1 Анализ эффективности

3.4.1.1 Первичная конечная точка эффективности (оценка негативных симптомов по 16 пунктам [NSA-16], общий балл)

3.4.1.1.1 Первичный анализ

[362] Первичный анализ эффективности представлял собой анализ SPCD изменения общего балла NSA-16 по сравнению с исходным уровнем для d6-DM/Q по сравнению с плацебо. Численно более высокое улучшение наблюдали в случае d6-DM/Q по сравнению с плацебо в изменении от исходного уровня общего балла NSA-16 с анализом SPCD с использованием группы mITT (взвешенный Z-статистический критерий SPCD=-1,79, p=0,073, Табл. 9). На стадии 1 (которая имитировала схему с параллельными группами) среднее изменение (SD) от исходного уровня общих баллов по NSA-16 составило -5,0 (5,64) для d6-DM/Q и -3,4 (5,54) для плацебо, в результате средняя разница LS лечения составила -1,79 (95% CI -3,86, 0,29; p=0,091). На стадии 2, которая включала только нереспондеров на плацебо, рандомизированных на d6-DM/Q или плацебо, среднее изменение (SD) по сравнению с исходным уровнем в общих баллах NSA-16 составило -3,7 (6,41) с d6-DM/Q и -2,4 (5,88) с плацебо, что приводило к средней разнице результатов лечения, равной -1,28 (95% CI -4,39, 1,83; p=0,413; Фиг. 4).

Таблица 9. Общий балл NSA-16: Отклонение от исходного уровня SPCD MMRM (наблюдаемые данные) - группа mITT

Стадия Параметр/результат	**d6-DM/Q**	**Плацебо**
Стадия 1		
Исходный уровень, n	47	80
Среднее (SD)	61,0 (7,53)	60,4 (7,71)
Визит 4 (неделя 6), n	47	70
Среднее изменение (SD)	-5,0 (5,64)	-3,4 (5,54)
Разница лечения по сравнению с плацебо	-1,79 (-3,86, 0,29)	

(95% CI)[1]		
p-Значение	0,091	
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо стадия 1)		
Исходный уровень, n	33	30
Среднее[2] (SD)	57,6 (9,09)	57,6 (9,39)
Визит 7 (неделя 12), n	32	29
Среднее изменение (SD)	-3,7 (6,41)	-2,4 (5,88)
Разница лечения по сравнению с плацебо (95% CI)[1]	-1,28 (-4,39, 1,83)	
p-Значение	0,413	
Взвешенные z-статистический тест MMRM, общее p-значение[3]	-1,79, p=0,073	

Возможный общий балл по NSA-16 варьировался от 16 до 96; более высокий балл указывает на худшее состояние.

CI=доверительный интервал; NSA-16=шкала оценки негативных симптомов; mITT=группа с модифицированным назначенным лечением; MMRM=смешанная модель на наблюдаемых данных; SD=стандартное отклонение; SPCD=схема последовательного параллельного сравнения.

[1] MMRM имеет фиксированный эффект лечения, визита, взаимодействия лечения в зависимости от визита, исходного уровня NSA-16 и исходного уровня NSA-16 в зависимости от визита. Использовали неструктурированную ковариационную матрицу.

[2] Исходный уровень стадии 2 был последней не пропущенной оценкой перед повторной рандомизацией стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] Взвешенный z-статистический тест SPCD использовали с весом стадии 1, равным 0,6, и весом стадии 2, равным 0,4. Различия в лечении на каждой стадии оценивали с помощью MMRM.

3.4.1.1.2 Анализ чувствительности

[363] Анализ чувствительности первичной конечной точки с использованием различных методов статистического анализа (метод SUR [LOCF] и SPCD с OLS ANCOVA [LOCF]) и другой анализируемой группы (группы PP) подтвердили результаты первичного анализа; кроме того, статистически значимые различия в лечении между d6-DM/Q и плацебо в пользу d6-DM/Q наблюдали как для метода SUR (p=0,048, Табл. 23), так и для SPCD OLS ANCOVA (p=0,042, Табл. 24), но без использования группы PP (Табл. 25).

Обобщение результатов представлено в Табл. 10.

Таблица 10. Обобщение первичного анализа и анализа чувствительности общего балла NSA-16

	Стадия 1					Стадия 2					Анализ SPCD	
Анализ (общий балл NSA-16)	**N (d6-DM/Q: плацебо)**	**Изменение от исходного уровня, среднее (SD)**		**Разница в лечении, среднее LS (CI)**	**p-Значение**	**N (d6-DM/Q: плацебо)**	**Изменение от исходного уровня, среднее (SD)**		**Разница в лечении, среднее LS (CI)**	**p-Значение**	**Z-Статистический тест**	**p-Значение**
		d6-DM/Q	**Плацебо**				**d6-DM/Q**	**Плацебо**				
Первичный анализ												
MMRM, mITT	47:80	-5,0 (5,64)	-3,4 (5,54)	-1,79 (-3,86, 0,29)	0,091	33:30	-2,4 (5,88)	-3,7 (6,41)	-1,28 (-4,39, 1,83)	0,413	-1,79	0,073
Анализы чувствительности												
Анализ SUR, LOCF	47:80	-5,0 (5,64)	-3,0 (5,78)	-2,05 (1,05)[1]		33:30	-3,6 (6,34)	-2,2 (5,89)	-1,26 (1,52)[1]		-1,98	0,048[1]
ANCOVA OLS, LOCF	47:80	-5,0 (5,64)	-3,0 (5,78)	-2,05 (-4,13, 0,04)	0,054	33:30	-3,6 (6,34)	-2,2 (5,89)	-1,40 (-4,46, 1,65)	0,362	-2,04	0,042
MMRM, согласно протоколу	37:73	-4,8 (5,77)	-3,5 (5,76)	-1,57 (-3,94, 0,80)	0,191	29:27	-4,5 (5,96)	-3,0 (5,81)	-1,43 (-4,63, 1,76)	0,372	-1,58	0,114

ANCOVA=ковариационный анализ; CI=доверительный интервал; LOCF=перенесено последнее наблюдение; LS=наименьшие квадраты; mITT=группа с модифицированным назначенным лечением; MMRM=смешанная модель на наблюдаемых данных; NSA-16=оценка негативных симптомов из 16 пунктов; OLS=обычный метод наименьших квадратов; SD=стандартное отклонение; SPCD=схема последовательного параллельного сравнения; SUR=кажущаяся несвязанная регрессия.

Примечание: Взвешенный Z-статистический тест SPCD рассчитывали с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4.

[1] Отображаемые данные: расчетная разница SUR по сравнению с плацебо (стандартная ошибка) и p-значение на основании SUR.

Источник: табл. 23-25

3.4.1.1.3 12-недельные анализы

[364] Анализ изменения общих баллов NSA-16 для когорты пациентов, которых рандомизировали и оставались (или преждевременно прекращали участие) в одном назначении лечения на обоих стадиях, имитируя традиционную 12-недельную параллельную схему сравнения вместо 2-стадийной SPCD, показал отсутствие разницы между d6-DM/Q и плацебо. Среднее (SD) изменение общего балла NSA-16 от исходного уровня составило -6,6 (7,81) для группы d6-DM/Q/d6-DM/Q и -7,0 (7,71) для группы плацебо/плацебо из группы mITT из 12-недельной параллельной группы.

[365] Аналогичные результаты наблюдали при анализе с помощью ANCOVA (LOCF) с использованием группы mITT из 12-недельной параллельной группы или с MMRM (наблюдаемые данные) с использованием PP из 12-недельной параллельной группы.

3.4.1.1.4 Анализ подгрупп

[366] Первичную конечную точку анализировали с использованием подгрупп, определенных каждой категорией ниже в группе mITT, с использованием методологии OLS ANCOVA SPCD.

Возрастная группа (< 45; ≥ 45)

Пол (мужской; женский)

Исходный составной балл MCCB (< 30; ≥ 30)

Применение сопутствующего бензодиазепина (Табл. 69), SNRI (Табл. 70) или SSRI на исходном уровне (Табл. 71)

Начало шизофрении (<20 лет; ≥ 20 лет) и резидуальной шизофрении (<4 лет; ≥ 4 лет)

[367] Никаких значимых дифференциальных эффектов лечения между d6-DM/Q и плацебо не наблюдали для анализа подгрупп в зависимости от возраста, пола, исходного составного балла MCCB, исходного применения сопутствующих лекарственных средств или началу шизофрении и резидуальной шизофрении.

3.4.1.1.5 Анализ полосного фильтра

[368] Первичную конечную точку анализировали с использованием одного полосного фильтра, который исключил из анализа исследовательские центры со средним изменением NSA-16 по сравнению с исходными оценками для плацебо, которые превышали границу (> 0 или <-7). Результаты этого анализа показали статистически значимое различие лечения в пользу d6-DM/Q с анализом SPCD ANCOVA (взвешенный по SPCD Z-статистический тест OLS=-2,25, p=0,025, Табл. 26).

[369] Результаты аналогичного анализа, проведенного для группы mITT из 12-недельной параллельной группы представлены в Табл. 27.

3.4.1.2 Вторичные конечные точки

3.4.1.2.1 Шкала позитивных и негативных синдромов (PANSS)

[370] Анализ PANSS включал общий балл по всем 30 пунктам и различным подшкалам, полученным из этих 30 пунктов, которые включают: негативную подшкалу (N1 - N7), позитивную подшкалу (P1 - P7), подшкалу общей психопатологии (G1 - G16),

просоциальные факторы (G16, N2, N4, N7, P3 и P6), негативные факторы Мардера (N1, N2, N3, N4, N6, G7 и G16) и компонент возбуждения (P4, P7, G4, G8 и G14). Обобщение результатов для общего балла и дополнительных шкал PANSS включено в Табл. 11.

Таблица 11. Обобщение результатов PANSS (SPCD, MMRM; группа mITT)

	Стадия 1 d6-DM/Q N=47, плацебо=80				Стадия 2 d6-DM/Q N=33, плацебо N=30				Анализ SPCD	
PANSS	**Изменение от исходного уровня, среднее (SD)**		**Разница в лечении, среднее LS (CI)**	**p-Значение**	**Изменение от исходного уровня, среднее (SD)**		**Разница в лечении, среднее LS (CI)**	**p-Значение**	**Z-Статистический тест**	**p-Значение**
	d6-DM/Q	**Плацебо**			**d6-DM/Q**	**Плацебо**				
Общий балл	-4,7 (6,98)	-2,5 (6,50)	-2,36 (-4,77, 0,06)	0,055	-4,0 (7,71)	-1,4 (7,64)	-2,53 (-6,51, 1,45)	0,209	-2,25	0,025
Негативная подшкалла	-2,2 (3,33)	-1,5 (3,81)	-0,86 (-2,17, 0,45)	0,198	-2,3 (3,12)	-1,0 (2,69)	-1,43 (-2,88, 0,03)	0,054	-2,20	0,027
Негативные факторы Мардера	-2,1 (3,34)	-1,6 (3,48)	-0,63 (-1,89, 0,62)	0,320	-2,5 (4,27)	-0,8 (2,80)	-1,93 (-3,62, -0,24)	0,026	-2,26	0,024
Просоциальные факторы	-2,0 (2,18)	-1,1 (2,53)	-0,89 (-1,75, -0,03)	0,042	-1,4 (2,35)	-0,7 (2,02)	-0,89 (-2,00, 0,22)	0,115	-2,60	0,009
Позитивная подшкала	-0,8 (2,63)	-0,3 (2,57)	-0,42 (-1,36, 0,52)	0,376	-0,3 (2,47)	-0,4 (1,99)	0,28 (-0,90, 1,45)	0,640	-0,39	0,700
Общая психопатология	-1,7 (4,04)	-0,7 (3,21)	-1,14 (-2,40, 0,13)	0,077	-1,3 (5,10)	0,0 (5,14)	-1,40 (-3,99, 1,19)	0,284	-1,93	0,054
Компонент возбуждения	-0,4 (1,64)	-0,2 (1,57)	-0,34 (-0,83, 0,16)	0,177	-0,1 (1,77)	0,0 (2,04)	0,30 (-0,61, 1,21)	0,512	-0,35	0,723

CI=доверительный интервал; LS=наименьшие квадраты; mITT=группа с модифицированным назначенным лечением;

MMRM=смешанная модель на наблюдаемых данных; PANSS=шкала позитивных и негативных синдромов; SD=стандартное отклонение; SPCD=схема последовательного параллельного сравнения.

Примечание: Взвешенный Z-статистический тест SPCD рассчитывали с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4. Различие в лечении на каждой стадии оценивали с помощью MMRM.

Источник: табл. 28-34

3.4.1.2.1.1 Общий балл PANSS

[371] Общий балл PANSS варьируется от 30 до 210, причем более высокие баллы указывают на большую тяжесть симптомов. Статистически значимую разницу между d6-DM/Q и плацебо в пользу d6-DM/Q наблюдали в общем балле PANSS с первичным анализом MMRM SPCD (взвешенный Z-статистический тест SPCD=-2,25, p=0,025, Табл. 28). На стадии 1 среднее изменение (SD) по сравнению с исходным уровнем общего балла PANSS составило -4,7 (6,98) для d6-DM/Q и -2,5 (6,50) для плацебо, что приводило к средней разнице LS в лечении, равной -2,36 (95% CI -4,77, 0,06; p=0,055). На стадии 2, которая включает только пациентов, не ответивших на плацебо, рандомизированных на d6-DM/Q или плацебо, среднее изменение (SD) по сравнению с исходным уровнем в общем балле PANSS составило -4,0 (7,71) с d6-DM/Q и -1,4 (7,64) с плацебо, что приводило к средней разнице LS лечения -2,53 (95% CI -6,51, 1,45; p=0,209; Фиг. 5). Аналогичные результаты наблюдали с OLS ANCOVA SPCD (p=0,024, Табл. 36) с использованием группы mITT и с анализом SPCD MMRM (p=0,022, Табл. 38) с использованием группы PP.

[372] Анализ изменения общего балла PANSS от исходного уровня обобщен в Табл. 76 для группы mITT из 12-недельной параллельной группы и в Табл. 39 для группы PP из 12-недельной параллельной группы.

3.4.1.2.1.2 Негативная подшкала PANSS

[373] Негативная подшкала состоит из 7 пунктов PANSS, а оценка варьируется от 7 до 49, причем более высокие баллы указывают на большую тяжесть негативных симптомов. Статистически значимая разница между d6-DM/Q и плацебо в пользу d6-DM/Q наблюдали в негативной подшкале PANSS с первичным анализом MMRM SPCD (взвешенный Z-статистический тест SPCD=-2,20, p=0,027, Табл. 30) в группе mITT (Фиг. 6) и в группе PP (p=0,019, Табл. 40). Аналогичные результаты наблюдали с анализом ANCOVA SPCD в группе mITT (p=0,019, Табл. 41).

[374] Анализ изменений по сравнению с исходным уровнем балла негативной подшкалы PANSS обобщен в Табл. 42 для группы mITT из 12-недельной параллельной группы и в Табл. 43 для группы PP из 12-недельной параллельной группы.

3.4.1.2.1.3 Негативные факторы Мардера PANSS

[375] Негативные факторы Мардера PANSS включают 7 пунктов PANSS, а оценка варьируется от 7 до 49, причем более высокие баллы указывают на большую тяжесть негативных симптомов шизофрении. Статистически значимая разница между d6-DM/Q и плацебо в пользу d6-DM/Q наблюдали в негативных факторах Мардера с первичным анализом MMRM SPCD (взвешенный Z-статистический тест SPCD=-2,26, p=0,024, Табл. 32) в группе mITT (Фиг. 7) и в группе PP (p=0,019, Табл. 44). Аналогичные результаты наблюдали с анализом SPCD ANCOVA в группе mITT (p=0,019, Табл. 45).

[376] Анализ изменений по сравнению с исходным уровнем балла негативной подшкалы Мардера PANSS обобщен в Табл. 46 для группы mITT из 12-недельной параллельной группы и в Табл. 47 для группы PP из 12-недельной параллельной группы.

3.4.1.2.1.4 Просоциальные факторы PANSS

[377] Шкала просоциальных факторов PANSS состоит из 6 пунктов PANSS, а оценка варьируется от 6 до 42, причем более высокие баллы указывают на большую тяжесть специфических негативных симптомов. Статистически значимая разница между d6-DM/Q и плацебо в пользу d6-DM/Q наблюдали в шкале просоциальных факторов PANSS с первичным анализом MMRM SPCD (взвешенный Z-статистический тест SPCD=-2,60, p=0,009, Табл. 34) в группе mITT (Фиг. 8). Аналогичные результаты наблюдали с анализом SPCD ANCOVA в группе mITT (p=0,007, Табл. 48).

[378] Анализ изменений по сравнению с исходным уровнем балла просоциальных факторов PANSS обобщен в Табл. 49 для группы mITT из 12-недельной параллельной группы.

3.4.1.2.1.5 Позитивная подшкала PANSS

[379] Позитивная подшкала состоит из 7 пунктов PANSS, а оценка варьируется от 7 до 49, причем более высокие баллы указывают на большую тяжесть позитивных симптомов шизофрении. Значимой разницы в позитивной оценке по подшкале PANSS между пациентами, получавшими d6-DM/Q, и пациентами, получавшими плацебо, с помощью анализа SPCD MMRM (Табл. 29), анализа SPCD ANCOVA (Табл. 50) или 12-недельного анализа с использованием группы mITT из 12-недельной параллельной группы (Табл. 51) не наблюдали.

3.4.1.2.1.6 Подшкала общей психопатологии PANSS

[380] Подшкала общей психопатологии состоит из 16 пунктов PANSS, а оценка варьируется от 16 до 112, причем более высокие баллы указывают на большую тяжесть симптомов шизофрении. Численно более высокое улучшение наблюдали в случае d6-DM/Q по сравнению с плацебо в изменении от исходного уровня балла подшкалы общей психопатологии PANSS с анализом SPCD с использованием группы mITT (взвешенный Z-статистический критерий SPCD=-1,93, p=0,054). На стадии 1 среднее изменение (SD) по сравнению с исходным уровнем балла составило -1,7 (4,04) для d6-DM/Q и -0,7 (3,21) для плацебо, что приводило к средней разнице LS в лечении, равной -1,14 (95% CI -2,40, 0,13; p=0,077). На стадии 2 среднее изменение (SD) по сравнению с исходным уровнем составило -1,3 (5,10) для d6-DM/Q и -0,0 (5,14) для плацебо, что приводило к средней разнице LS в лечении, равной -1,40 (95% CI -3,99, 1,19; p=0,284) (Табл. 31). Анализ с использованием SPCD ANCOVA (Табл. 37) и с использованием группы mITT из 12-недельной параллельной группы (Табл. 35) показал аналогичную тенденцию со статистически значимой разницей в пользу d6-DM/Q, наблюдаемую в 12-недельном анализе с использованием группы mITT из 12-недельной параллельной группы (p=0,028).

3.4.1.2.1.7 Компонент возбуждения PANSS

[381] Компонент возбуждения состоит из 5 пунктов PANSS, а оценка варьируется от 5 до 35, причем более высокие баллы указывают на большую тяжесть симптомов. Значимой разницы в компоненте возбуждения PANSS между пациентами, получавшими d6-DM/Q, и пациентами, получавшими плацебо, с помощью анализа SPCD MMRM, анализа SPCD ANCOVA или 12-недельного анализа с использованием группы mITT из 12-недельной

параллельной группы не наблюдали.

3.4.1.2.1.8 Анализ респондеров PANSS

[382] Эффект лечения оценивали путем анализа доли пациентов с 20% снижением общего балла PANSS по сравнению с исходным уровнем с помощью анализа SPCD с использованием группы mITT и анализа GEE с использованием группы mITT из 12-недельной параллельной группы. В этих анализах не наблюдали статистически значимых различий между d6-DM/Q и плацебо.

[383] Ретроспективный анализ также проводили с использованием того же порога (снижение на 20% от исходного уровня) для негативных факторов Мардера PANSS и негативной подшкалы PANSS (данные не показаны).

[384] Доля пациентов с 20% снижением от исходного уровня негативных факторов Мардера PANSS была статистически значимо выше в группе d6-DM/Q по сравнению с плацебо на обеих стадиях (стадия 1: 21,3% по сравнению с 16,3%; стадия 2: 27,3% по сравнению с 3,3%; SPCD p=0,012).

[385] Доля пациентов с 20% снижением от исходного уровня по негативной подшкале PANSS была выше в группе d6-DM/Q по сравнению с плацебо на обеих стадиях (стадия 1: 23,4% по сравнению с 13,8%; стадия 2: 21,2% по сравнению с 10%; SPCD p=0,054).

3.4.1.2.2 NSA-16: Общие негативные симптомы, общий уровень функционирования, 5-факторные домены и NSA-4

3.4.1.2.2.1 Общая оценка негативных симптомов

[386] Общая оценка негативных симптомов в NSA-16 представляет собой единый балл, основанный на общем впечатлении о тяжести негативных симптомов по шкале от 1 до 7, где более высокие баллы указывают на более высокую тяжесть. Статистически значимую разницу между d6-DM/Q и плацебо в пользу d6-DM/Q наблюдали в общей оценке негативных симптомов NSA-16 с первичным анализом MMRM SPCD в группе mITT (взвешенный Z-статистический тест SPCD=-2,23, p=0,026, Табл. 52). На стадии 1 среднее изменение (SD) по сравнению с исходным уровнем в общей оценке негативных симптомов NSA-16 составило -0,4 (0,68) для d6-DM/Q и -0,2 (0,65) для плацебо, в результате чего средняя разница лечения LS составила -0,17 (95% CI -0,40, 0,07; p=0,167). На стадии 2, которая включает только пациентов, не ответивших на плацебо, рандомизированных на d6-DM/Q или плацебо, среднее изменение (SD) по сравнению с исходным уровнем в общей оценке негативных симптомов NSA-16 составило -0,5 (0,76) с d6-DM/Q и -0,1 (0,52) с плацебо, что приводило к средней разнице LS лечения -0,29 (95% CI -0,61, 0,03; p=0,079; Фиг. 9). Аналогичные результаты наблюдали с анализом SPCD OLS ANCOVA (p=0,016, Табл. 53).

[387] Анализ изменений по сравнению с исходным уровнем в общей оценке негативных симптомов NSA-16 с использованием группы mITT из 12-недельной параллельной группы обобщен в Табл. 54 (анализ MMRM) и Табл. 55 (ANCOVA).

3.4.1.2.2.2 Общий уровень функционирования

[388] Общий уровень функционирования представляет собой единый балл по шкале от 1 до 7, который обеспечивает общую оценку уровня функционирования пациента, причем более высокие баллы указывают на тяжелое нарушение функционирования. Значимой разницы в балле общего уровня функционирования NSA-16 между пациентами, получавшими d6-DM/Q, и пациентами, получавшими плацебо, с помощью анализа SPCD MMRM, анализа SPCD ANCOVA или 12-недельного анализа с использованием группы mITT из 12-недельной параллельной группы не наблюдали.

3.4.1.2.2.3 Общий балл NSA-4

[389] Общий балл NSA-4 включает пункты 2, 5, 8 и 13 NSA-16, которые позволяют клиницистам быстро определять тяжесть негативных симптомов шизофрении. Эти пункты касаются следующих типов поведения: ограниченный речевой запас (2), сниженный диапазон эмоций (5), ослабленное социальное влечение (8) и снижение интересов (13). Значимой разницы в общем балле NSA-4 между пациентами, получавшими d6-DM/Q, и пациентами, получавшими плацебо, с помощью анализа SPCD MMRM, анализа SPCD ANCOVA с использованием группы mITT или 12-недельного анализа с использованием группы mITT из 12-недельной параллельной группы не наблюдали.

3.4.1.2.2.4 Домены фактора NSA-16

[390] Пункты NSA-16 обобщали для описания негативных симптомов с использованием 5-факторной модели, которая включает в себя следующие домены: общение (пункты 1, 2, 3 и 4), эмоции/аффект (пункты 5, 6 и 7), социальная вовлеченность (пункты 8, 9 и 10), мотивация (вопросы 11, 12, 13 и 14) и заторможенность (вопросы 15 и 16). Значимых различий между d6-DM/Q и плацебо не наблюдали ни в одном из 5-факторных доменов NSA-16 с анализом SPCD с использованием группы mITT или 12-недельного анализа с использованием группы mITT из 12-недельной параллельной группы.

[391] Результаты по доменам определяли следующим образом:

Общительность: Анализ SPCD MMRM, анализ SPCD ANCOVA с группой mITT; 12-недельный анализ с использованием группы mITT из 12-недельной параллельной группы

Эмоции/аффект: Анализ SPCD MMRM, анализ SPCD ANCOVA с группой mITT; 12-недельный анализ с использованием группы mITT из 12-недельной параллельной группы

Социальная вовлеченность: Анализ SPCD MMRM, анализ SPCD ANCOVA с группой mITT; 12-недельный анализ с использованием группы mITT из 12-недельной параллельной группы

Мотивация: Анализ SPCD MMRM, анализ SPCD ANCOVA с группой mITT; 12-недельный анализ с использованием группы mITT из 12-недельной параллельной группы

Заторможенность: Анализ SPCD MMRM, анализ SPCD ANCOVA с группой mITT; 12-недельный анализ с использованием группы mITT из 12-недельной параллельной группы

3.4.1.2.3 Общее впечатление пациента от изменений (PGI-C)

[392] PGI-C использовали для оценки впечатления пациента об ответе на лечение относительно исходного уровня на неделе 6 (стадия 1) и относительно визита 4 (конец

стадии 1) на неделе 12 (стадия 2), где 1=очень значительно улучшилось и 7=очень значительно ухудшилось. Определяли обобщение категориальных ответов по стадиям для группы mITT. Статистически значимых различий в баллах PGI-C не наблюдали между d6-DM/Q и группой плацебо с анализом SPCD ANCOVA в отношении наблюдаемых данных (SPCD p=0,170). На стадии 1 27,7% пациентов, получавших d6-DM/Q, по сравнению с 24%, получавшими плацебо, оценили свое изменение симптомов как «значительно улучшилось» или «очень значительно улучшилось». На стадии 2 34,4% пациентов, получавших d6-DM/Q, по сравнению с 13,3% пациентов, получавших плацебо, сообщили, что их симптомы на неделе 12 были «значительно улучшены» или «очень значительно улучшились» (Фиг. 10, SPCD p=0,170). Анализ PGI-C с использованием регрессии пропорциональных шансов по стадиям обобщали для группы mITT.

[393] 12-недельный анализ с использованием группы mITT из 12-недельной параллельной группы для баллов PGI- C представлен в Табл. 21, а для регрессии пропорциональных шансов по стадиям - в Табл. 22. Доля пациентов с оценкой «значительно улучшилось» или «очень значительно улучшилось» на неделе 12 относительно исходного уровня составила 33,3% (14/42) для группы d6-DM/Q/d6-DM/Q и 18,8% (6/32) для группы плацебо/плацебо (p=0,158 по регрессии пропорциональных шансов) в группе mITT из 12-недельной параллельной группы.

3.4.1.2.4 Общее клиническое впечатление об изменении (CGI-S)

[394] Оценка CGI-S варьируется от 1 до 7, причем более высокий балл указывает на большую тяжесть заболевания. Средние (SD) баллы CGI-S на исходном уровне составляли 3,7 (0,74) и 3,9 (0,74) для групп d6-DM/Q и плацебо соответственно в группе mITT. Никаких значимых различий в баллах CGI-S между d6-DM/Q и плацебо не наблюдали с анализом SPCD ANCOVA или 12-недельным анализом с использованием группы mITT из 12-недельной параллельной группы.

3.4.1.2.5 Общее клиническое впечатление об изменении (CGI-C)

[395] CGI- C использовали для оценки общего впечатления об изменении психического заболевания относительно исходного уровня на неделе 6 (стадия 1) и относительно визита 4 (конец стадии 1) на неделе 12 (стадия 2), где 1=очень значительно улучшилось и 7=очень значительно ухудшилось. Обобщение категориальных ответов в зависимости от стадии определяли для группы mITT. Статистически значимых различий между группой d6-DM/Q и плацебо с анализом SPCD ANCOVA в отношении наблюдаемых данных или пропорциональной регрессии шансов в зависимости от стадии для группы mITT не наблюдали. На стадии 1 48,9% (23/47) пациентов в группе d6-DM/Q и 35,9% (28/78) пациентов в группе плацебо имели оценку «минимальное улучшение», «значительное улучшение» или «очень значительное улучшение» по шкале CGI-C и на стадии 2 43,7% (14/32) пациентов в группе d6-DM/Q и 36,7% (11/30) пациентов в группе плацебо имели оценку «значительное улучшение» или «очень значительно улучшение» по шкале CGI-C (SPCD p=0,057).

[396] Результаты анализа группы mITT из 12-недельной параллельной группы и

группы PP из 12-недельной параллельной группы были аналогичными, без статистически значимых различий между группами в показателях CGI-C, однако статистически значимые различия между группами наблюдали в SPCD ANCOVA с использованием группы PP (SPCD p=0,044).

3.4.1.2.6 Шкала депрессии Калгари для шизофрении (CDSS)

[397] Шкала CDSS варьируется от 0 до 27, причем более высокие баллы указывают на тяжелые симптомы депрессии. В данное исследование должны были включать только пациенты с <6 баллами. В целом, пациенты, включенные в данное исследование, имели низкие баллы по шкале CDSS на исходном уровне; средний балл (SD) составлял 1,1 (1,34) для пациентов, рандомизированных в группу d6-DM/Q, и 0,9 (1,31) для пациентов, рандомизированных в группу плацебо на стадии 1. Значимой разницы в подшкале CDSS между пациентами, получавшими d6-DM/Q, и пациентами, получавшими плацебо, с помощью анализа SPCD MMRM (Табл. 56), анализа SPCD ANCOVA (Табл. 57) или 12-недельного анализа с использованием группы mITT из 12-недельной параллельной группы (Табл. 58) не наблюдали. Среднее (SD) изменение по сравнению с исходным уровнем показателя CDSS на неделе 12 составило -0,2 (1,27) для группы d6-DM/Q/d6-DM/Q и -0,4 (0,99) для группы плацебо/плацебо в группе mITT из 12-недельной параллельной группы (Табл. 58).

3.4.1.2.7 Консенсусная когнитивная батарея MATRICS (MCCB)

[398] Общий балл MCCB варьируется от 0 до 70, причем более высокие баллы указывают на менее тяжелые когнитивные симптомы. Численно благоприятное улучшение наблюдали с d6-DM/Q по сравнению с плацебо в изменении от исходного уровня в комбинированном балле MCCB с анализом SPCD ANCOVA с использованием группы mITT (взвешенный Z-статистический тест SPCD OLS=1,78, p=0,074, Табл. 63). На стадии 1 среднее изменение (SD) по сравнению с исходным уровнем составного балла MCCB составило 1,2 (5,11) для d6-DM/Q и 1,6 (4,55) для плацебо, что приводило к средней разнице LS в лечении, равной -0,12 (95% CI -1,88, 1,64; p=0,893). На стадии 2 среднее изменение (SD) по сравнению с исходным уровнем составного балла MCCB составило 1,6 (3,71) для d6-DM/Q и -1,6 (4,06) для плацебо, что приводило к средней разнице LS в лечении, равной 3,21 (95% CI 1,11, 5,30; p=0,003). Аналогичные анализы с использованием группы PP показали статистически значимое различие в пользу d6-DM/Q (p=0,046, Табл. 64).

[399] Результаты анализа SPCD ANCOVA изменения совокупного балла MCCB от исходного уровня с использованием группы mITT из 12-недельной параллельной группы представлены в Табл. 65, а с группой PP из 12-недельной параллельной группы - в Табл. 66. В этих анализах не наблюдали статистически значимых различий между d6-DM/Q и лечением плацебо.

3.4.1.2.8 Расходование усилий на выполнение заданий за вознаграждение (EEfRT)

[400] Баллы EEfRT анализировали по следующим 8 переменным:

Исходная скорость нажатия: сначала субъектам предлагали нажимать клавишу для выполнения сложной задачи недоминантным мизинцем так быстро, как они могут, в

течение 21 секунды. Значение кодировали как среднее число нажатий в секунду.

Выбор RT 1-е 50, среднего времени реакции (в миллисекундах) для выбора в течение первых 50 испытаний. Только испытания, в которых субъекты сделали выбор.

Завершено, доля выполненных задач (простых или сложных) за первые 50 испытаний.

12% вероятность -доля Варианты с высокими затратами -1-е 50, доля выбора сложных задач, сделанных для условия с низкой (12%) вероятностью в течение первых 50 попыток выполнения задачи.

50% вероятность -доля Варианты с высокими затратами -1-е 50, доля выбора сложных задач, сделанных для условия средней (50%) вероятности в течение первых 50 попыток выполнения задачи.

88% вероятность -доля Варианты с высокими затратами -1-е 50, доля выбора сложных задач, сделанных для условия с высокой (88%) вероятностью в течение первых 50 попыток выполнения задачи.

Все - доля вариантов с высокими затратами -1-е 50, общая доля сложных задач, сделанных для первых 50 попыток выполнения задачи.

Разница доли вариантов с высокими затратами -1-е 50, доля выбора сложных задач, сделанных для условия с высокой вероятностью в течение первых 50 попыток выполнения задачи.

[401] Значимых различий между пациентами, получавшими d6-DM/Q, и пациентами, получавшими плацебо, с помощью анализа SPCD ANCOVA или 12-недельного анализа с использованием группы mITT из 12-недельной параллельной группы не наблюдали.

3.4.1.2.9 Отказ от курения

[402] Оценивали изменение от исходного уровня количества выкуриваемых сигарет в день для курильщиков на данный момент и для группы mITT из 12-недельной параллельной группы, и не наблюдали значимых различий между пациентами, получавшими d6-DM/Q и плацебо, в прекращении курения.

3.4.1.3 Исследовательские биомаркеры

[403] Образцы цельной крови собирали во время любого визита, когда кровь уже отбирали для исследовательского анализа биомаркеров. Результаты анализа биомаркеров представлены в отдельном отчете, если таковой имеется.

3.4.1.4 Ретроспективный анализ

3.4.1.4.1 Оценки, выполняемые одним рейтером на протяжении всего исследования

[404] Дисперсия рейтеров и отклонение от предписанных точек привязки долгое время способствовали несогласованности надежных оценок, несмотря на усилия по обучению. Примерно у одной трети пациентов в исследовании было более одного рейтера, оценивающего первичные и вторичные конечные точки в ходе исследования. Проводили апостериорный анализ, исключая всех пациентов, у которых было более одного рейтера из обеих групп лечения плацебо и d6-DM/Q, чтобы оценить влияние использования одного

рейтера, оценивающего одни и те же конечные точки на протяжении всего периода исследования. Эти результаты представлены в Табл. 12.

Таблица 12. Обобщение результатов оценки NSA-16 и PANSS среди пациентов с одним рейтером на протяжении всего исследования

Измерение результата	Стадия 1: Изменение от исходного уровня к неделе 6 (d6-DM/Q N=32; плацебо N=55)			Стадия 2: Изменение от недели 6 к неделе 12 (d6-DM/Q N=23; плацебо N=20)			SPCD
	Средняя разница LS лечения (95% CI)	Стандартный размер эффекта	p-Значение	Средняя разница LS лечения (95% CI)	Стандартный размер эффекта	p-Значение	p-Значение
Общий балл NSA-16	-3,49 (от -5,82 до -1,15)	-0,69	0,004	-1,51 (от -4,71 до 1,70)	-0,30	0,347	0,004
Общие негативные симптомы NSA-16	-0,30 (от -0,59 до -0,02)	-0,45	0,039	-0,30 (от -0,70 до 0,10)	-0,48	0,138	0,010
Домен общительности NSA-16	-1,16 (от -2,05 до -0,27)	-0,58	0,011	-1,19 (от -2,13 до -0,24)	-0,79	0,015	<0,001
Общее PANSS	-3,57 (от -6,58 до -0,56)	-0,52	0,021	-3,82 (от -9,13 до 1,49)	-0,50	0,153	0,008
Негативная подшкала PANSS	-1,36 (от -3,05 до 0,34)	-0,36	0,115	-1,90 (от -3,54 до -0,26)	-0,75	0,024	0,009
Фактор Мардера PANSS	-1,44 (от -3,07 до 0,19)	-0,40	0,083	-2,15 (от -4,19 до -0,12)	-0,63	0,038	0,007
Общая психопатология PANSS	-1,58 (от -3,06 до -0,09)	-0,46	0,038	-1,85 (от -5,54 до 1,85)	-0,33	0,317	0,049

Просоциальные факторы PANSS	-1,28 (от -2,37 до -0,19)	-0,53	0,021	-0,87 (от -2,25 до 0,51)	-0,42	0,208	0,009

MMRM=смешанной модели на наблюдаемых данных; NSA-16=шкала оценки негативных симптомов; PANSS=шкала позитивных и негативных синдромов; SPCD=план последовательного параллельного сравнения; LS среднее=среднее наименьших квадратов

Величину стандартного эффекта оценивали по средней разнице LS/объединенному стандартному отклонению.

Примечание: Отрицательное значение указывает на улучшение. Эффекты лечения на стадиях 1 и 2 анализировали с помощью MMRM в отношении наблюдаемых данных с фиксированным эффектом лечения, визита, взаимодействия лечения в зависимости от визита, исходного значения и взаимодействия исходного уровня в зависимости от визита. Использовали неструктурированную ковариационную матрицу. Взвешенный z-статистический тест SPCD рассчитывали с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4.

[405] Несмотря на меньшие группы пациентов, положительный эффект лечения негативных симптомов был усилен по многим конечным точкам NSA-16 и PANSS. Статистически значимую пользу от лечения наблюдали в совокупном балле SPCD комбинированного стадии 1 и стадии 2 NSA-16 (p=0,004), общего балла негативных симптомов NSA-16 (p=0,010) и домена коммуникации NSA-16 (p < 0,001).

[406] Анализ одним рейтером общего балла комбинированной стадии 1 и стадии 2 SPCD (p=0,008), негативной подшкалы (p=0,009), негативных факторов Мардера PANSS (p=0,007), оценки общей психопатологии (p=0,049) и оценки просоциальных факторов (p=0,009) также постоянно демонстрировал усиление положительных эффектов лечения, наблюдаемых при анализе первичных данных.

3.4.1.4.2 Оценки общительности и экспрессии

[407] Люди, страдающие шизофренией, часто страдают серьезным дефицитом экспрессии как в вербальном, так и в невербальном общении. Это нарушение коммуникативных способностей вызывает серьезный функциональный дефицит, который приводит к нарушению адаптивного просоциального поведения, социальной изоляции и замкнутости. Ретроспективный анализ проводили для конкретных факторов PANSS, а также NSA-16 и MCCB, которые измеряют коммуникативные и экспрессивные домены. Инструменты, использованные в исследовании, фиксируют как вербальное, так и невербальное общение (Axelrod et al. J Psychiatr Res. 1993;27(3):253-8), используемое участником.

[408] У пациентов, получавших d6-DM/Q, наблюдается сильная тенденция к улучшению поддоменов, которые сосредоточены на общительности и взаимодействии. Считается, что эта общая картина изменений отражает улучшение способности пациентов взаимодействовать и взаимодействовать с другими, нарушение которого является одним из отличительных признаков негативных симптомов шизофрении и ключевой причиной долгосрочного избегания этими пациентами общества. Поддержка улучшений в этих коммуникативных доменах была также очевидна в поддомене «Внимание/бдительность» MCCB и в домене «Факторы коммуникации NSA-16». Эти результаты представлены в Табл. 13.

Таблица 13. Факторный анализ общительности и экспрессии

Измерение результата	Стадия 1: Изменение от исходного уровня к неделе 6 (d6-DM/Q N=47; плацебо N=80)			Стадия 2: Изменение от недели 6 к неделе 12 (d6-DM/Q N=33; плацебо N=30)			SPCD
	Средняя разница LS лечения (95% CI)	Стандартный размер эффекта	p-Значение	Средняя разница LS лечения (95% CI)	Стандартный размер эффекта	p-Значение	p-Значение
Фактор домена общительности NSA-16	-0,46 (-1,22, 0,29)	-0,22	0,228	-0,64 (-1,52, 0,23)	-0,38	0,147	0,064
PANSS Просоциальные факторы	-0,89 (-1,75, -0,03)	-0,38	0,042*	-0,89 (-2,00, 0,22)	-0,41	0,115	0,009*
PANSS Домен дефицита экспрессивности	-0,42 (-1,36, 0,52)	-0,16	0,381	-1,27 (-2,34, -0,19)	-0,58	0,022*	0,034*
PANSS N3 Трудности в общении	-0,17 (-0,48, 0,15)	-0,18	0,299	-0,20 (-0,63, 0,24)	-0,23	0,373	0,169
PANSS N4 Пассивная/апатическая социальная изоляция	-0,15 (-0,46, 0,16)	-0,18	0,351	-0,60 (-0,99, -0,21)	-0,73	0,003*	0,007*
PANSS N6 Отсутствие спонтанности	0,04 (-0,29, 0,37)	0,04	0,813	-0,35 (-0,71, 0,02)	-0,47	0,060	0,346
PANSS G7 Двигательная	0,04 -0,24, 0,32)	0,05	0,777	-0,40 (-0,80, -0,00)	-0,43	0,048*	0,243

заторможенность							
PANSS G11 Слабое внимание	-0,10 (-0,30, 0,10)	-0,17	0,328	-0,20 (-0,58, 0,19)	-0,25	0,313	0,159
MCCB: Внимание/бдительность	0,65 (-1,87, 3,18)	0,09	0,611	3,35 (0,02, 6,68)	0,53	0,049*	0,088

CI=доверительный интервал; MCCB=консенсусная когнитивная батарея MATRICS; MMRM=смешанной модели на наблюдаемых данных; NSA-16=шкала оценки негативных симптомов; PANSS=шкала позитивных и негативных синдромов; SPCD=план последовательного параллельного сравнения; LS среднее=среднее наименьших квадратов

Величину стандартного эффекта оценивали по средней разнице LS/объединенному стандартному отклонению.

Примечание: Отрицательное значение указывает на улучшение (за исключением MCCB). Эффекты лечения на стадиях 1 и 2 анализировали с помощью MMRM в отношении наблюдаемых данных с фиксированным эффектом лечения, визита, взаимодействия лечения в зависимости от визита, исходного значения и взаимодействия исходного уровня в зависимости от визита. Использовали неструктурированную ковариационную матрицу. Взвешенный z-статистический тест SPCD рассчитывали с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4.

3.4.2 Табулирование данных индивидуальных ответов

[409] Составленные в зависимости от пациента перечни ответных данных и другая соответствующая информация исследования определяли для следующего:

Схема рандомизации

Выбывшие пациенты

Отклонения от протокола

Исключенные из анализа пациенты

Данные демографических и исходных характеристик

Сопутствующее лекарственное средство

Комплаентность/концентрация лекарственного средства

Ответ эффективности в зависимости от пациента

3.4.3 Доза лекарственного средства, концентрация лекарственного средства и связь с ответом

3.4.3.1 Доза лекарственного средства

[410] Доза для пациентов, рандомизированных или повторно рандомизированных для d6-DM/Q, была основана на схеме фиксированного подбора дозы d6-DM/Q-24/4,9 1 р./день в течение 1 недели, d6-DM/Q-24/4,9 2 р./нед. в течение 1 недели и d6-DM/Q-34/4,9 2 р./нед. на неделе 4 или 10. Продолжительность воздействия d6-DM/Q в группе для изучения безопасности представлена в Табл. 14.

Таблица 14. Время воздействия - группа для анализа безопасности

	Плацебо/Плацебо (N=56)	**d6-DM/Q/d6-DM/Q (N=48)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=40)**		**Все d6-DM/Q (N=88)**
			Плацебо	**d6-DM/Q**	
Продолжительность воздействия, дни					
Среднее (SD)	61,41 (34,786)	75,94 (24,059)	43,18 (2,406)	41,83 (4,113)	60,43 (24,741)
Медиана (минимум, максимум)	84,0 (1, 89)	75,0 (1, 88)	42,0 (40, 51)	43,0 (20, 47)	45,0 (1, 88)
Количество пациенто-дней	3439	3645	1727	1673	5318
Количество пациенто-лет	9,42	9,98	4,73	4,58	14,56

Количество пациенто-лет равно сумме всей продолжительности воздействия на пациента

в днях, деленной на 365,25.

SD=стандартное отклонение.

3.4.3.2 Концентрации лекарственных средств и оценки PK параметров: d6-DM/Q

[411] Концентрации в плазме крови измеряли для d6-DM, d3-DX и Q при исходном уровне (день 1), во время визита 4 (неделя 6) и во время визита 7 (неделя 12) обобщали по подгруппам метаболизаторов и всем типам метаболизаторов. Средние концентрации d6-DM для всех пациентов составляли 49,7 нг/мл (группа d6-DM/Q/d6-DM/Q во время визита 4 [неделя 6]), 53,2 нг/мл (группа d6-DM/Q/d6-DM/Q во время визита 7 [неделя 12]) и 54,0 нг/мл (группа плацебо/d6-DM/Q во время визита 7 [неделя 12]). Средние концентрации d3-DX для всех пациентов составляли 101,2 нг/мл (группа d6-DM/Q/d6-DM/Q во время визита 4 [неделя 6]), 111,6 нг/мл (группа d6-DM/Q/d6-DM/Q во время визита 7 [неделя 12]) и 124,5 нг/мл (группа плацебо/d6-DM/Q во время визита 7 [неделя 12]). Средние концентрации d3-3-MM для всех пациентов составляли 20,5 нг/мл (группа d6-DM/Q/d6-DM/Q во время визита 4 [неделя 6]), 19,4 нг/мл (группа d6-DM/Q/d6-DM/Q во время визита 7 [неделя 12]) и 23,4 нг/мл (группа плацебо/d6-DM/Q во время визита 7 [неделя 12]). Средние значения d6-DM, d3-DX и d3-3-MM варьировались в зависимости от типа метаболизатора. Средние концентрации Q для всех пациентов составляли 17,9 нг/мл (группа d6-DM/Q/d6-DM/Q во время визита 4 [неделя 6]), 20,1 нг/мл (группа d6-DM/Q/d6-DM/Q во время визита 7 [неделя 12]) и 21,2 нг/мл (группа плацебо/d6-DM/Q во время визита 7 [неделя 12]).

[412] C_{max} и AUC d6-DM, d3-DX и Q оценивали во время визита 4 (неделя 6) и во время визита 7 (неделя 12) для всех пациентов, рандомизированных для получения d6-DM/Q, и обобщали для всех типов метаболизаторов и в зависимости от подгруппы метаболизаторов в Табл. 15.

3.4.3.3 Связь PK параметров d6-DM/Q с ответом

[413] Связь между изменением общего балла NSA-16 от исходного уровня и C_{max} и AUC для d6-DM, d3-DX или Q соответственно обобщали во время визита 4 (неделя 6; C_{max}, Табл. 77, Табл. 80 и Табл. 83; AUC, Табл. 86, Табл. 89 и Табл. 92) и во время визита 7 (неделя 12; C_{max}, Табл. 78, Табл. 81 и Табл. 84; AUC, Табл. 87, Табл. 90 и Табл. 93) для группы mITT. Значения коэффициента корреляции Пирсона обычно указывали на слабую корреляцию между изменением общего балла NSA-16 по сравнению с исходным уровнем и значениями C_{max} и AUC для всех 3 анализов. Эти анализы повторяли для группы mITT из 12-недельной популяции с аналогичными результатами (C_{max}, Табл. 79, Табл. 82 и Табл. 85; AUC, Табл. 88, Табл. 91 и Табл. 94).

Таблица 15. Обобщение РК параметров, оцененных на основе измеренных концентраций исследуемого лекарственного средства и метаболитов - группа для анализа безопасности

	Подгруппа метаболизаторов				Все
	Слабые	Промежуточные	Экстенсивные	Сверхбыстрые	
Визит 4 (неделя 6) (d6-DM/Q/d6-DM/Q) N=48					
d6-DM					
C_{max} (нг/мл), n	1	22	19	1	43
Среднее (SD)	28,7 (н.п.)	63,9 (44,15)	38,2 (27,99)	58,6 (н.п.)	51,6 (38,53)
Медиана (минимум, максимум)	28,7 (29, 29)	48,1 (17, 192)	32,2 (8, 130)	58,6 (59, 59)	40,0 (8, 192)
AUC (ч×нг/мл), n	1	22	19	1	43
Среднее (SD)	204,6 (н.п.)	573,2 (418,66)	333,3 (255,24)	468,0 (н.п.)	456,2 (362,05)
Медиана (минимум, максимум)	204,6 (205, 205)	401,7 (139, 1793)	271,9 (73, 1183)	468,0 (468, 468)	355,4 (73, 1793)
d3-DX					
C_{max} (нг/мл), n	1	22	19	1	43
Среднее (SD)	87,2 (н.п.)	111,5 (38,83)	144,6 (56,42)	193,1 (н.п.)	127,4 (50,25)
Медиана (минимум, максимум)	87,2 (87, 87)	101,2 (56, 195)	134,9 (72, 332)	193,1 (193, 193)	121,6 (56, 332)
AUC (ч×нг/мл), n	1	22	19	1	43
Среднее (SD)	887,2 (н.п.)	1044,8 (340,96)	1235,3 (389,01)	1774,7 (н.п.)	1142,3 (378,08)
Медиана (минимум, максимум)	887,2 (887, 887)	991,6 (506, 1847)	1119,6 (729, 2091)	1774,7 (1775, 1775)	1083,8 (506, 2091)

Q					
C_{max} (нг/мл), n	1	22	19	1	43
Среднее (SD)	9,3 (н.п.)	20,8 (9,22)	19,0 (6,27)	33,7 (н.п.)	20,0 (8,21)
Медиана (минимум, максимум)	9,3 (9, 9)	18,2 (10, 43)	17,6 (10, 32)	33,7 (34, 34)	17,7 (9, 43)
AUC (ч×нг/мл), n	1	22	19	1	43
Среднее (SD)	74,6 (н.п.)	164,4 (72,16)	152,0 (48,60)	261,2 (н.п.)	159,1 (63,81)
Медиана (минимум, максимум)	74,6 (75, 75)	139,9 (80, 325)	143,2 (83, 258)	261,2 (261, 261)	142,1 (75, 325)
Визит 7 (неделя 12) (d6-DM/Q/d6-DM/Q) N=48					
d6-DM					
C_{max} (нг/мл), n	0	20	19	1	40
Среднее (SD)	н.п.	67,0 (46,98)	38,7 (26,74)	62,1 (н.п.)	53,4 (40,09)
Медиана (минимум, максимум)	н.п.	45,9 (16, 194)	34,1 (8, 124)	62,1 (62, 62)	42,3 (8, 194)
AUC (ч×нг/мл), n	0	20	19	1	40
Среднее (SD)	н.п.	601,9 (442,90)	336,7 (244,01)	498,8 (н.п.)	473,4 (375,01)
Медиана (минимум, максимум)	н.п.	375,7 (132, 1810)	288,9 (70, 1127)	498,8 (499, 499)	369,4 (70, 1810)
d3-DX					
C_{max} (нг/мл), n	0	20	19	1	40
Среднее (SD)	н.п.	106,3 (33,76)	144,9 (56,98)	190,3 (н.п.)	126,8 (50,32)
Медиана (минимум,	н.п.	100,6 (57, 187)	133,9 (76, 337)	190,3 (190, 190)	123,0 (57, 337)

максимум)					
AUC (ч×нг/мл), n	0	20	19	1	40
Среднее (SD)	н.п.	1015,0 (312,22)	1243,6 (394,70)	1783,3 (н.п.)	1142,8 (378,46)
Медиана (минимум, максимум)	н.п.	1000,2 (511, 1833)	1123,4 (740, 2115)	1783,3 (1783, 1783)	1087,1 (511, 2115)
Q					
C_{max} (нг/мл), n	0	20	19	1	40
Среднее (SD)	н.п.	20,9 (10,25)	19,4 (6,39)	35,3 (н.п.)	20,6 (8,73)
Медиана (минимум, максимум)	н.п.	17,7 (10, 45)	19,4 (10, 33)	35,3 (35, 35)	18,8 (10, 45)
AUC (ч×нг/мл), n	0	20	19	1	40
Среднее (SD)	н.п.	166,3 (80,69)	155,2 (50,01)	274,8 (н.п.)	163,7 (68,42)
Медиана (минимум, максимум)	н.п.	141,5 (81, 347)	149,0 (82, 262)	274,8 (275, 275)	146,5 (81, 347)
Визит 7 (неделя 12) (плацебо/d6-DM/Q) N=40					
d6-DM					
C_{max} (нг/мл), n	1	13	19	0	33
Среднее (SD)	47,9 (н.п.)	56,2 (29,94)	47,2 (26,57)	н.п.	50,8 (27,44)
Медиана (минимум, максимум)	47,9 (48, 48)	56,1 (15, 106)	44,2 (7, 121)	н.п.	47,7 (7, 121)
AUC (ч×нг/мл), n	1	13	19	0	33
Среднее (SD)	427,4 (н.п.)	492,1 (271,83)	404,3 (239,02)	н.п.	439,6 (248,41)

Медиана (минимум, максимум)	427,4 (427, 427)	492,9 (124, 945)	368,0 (53, 1081)	н.п.	413,0 (53, 1081)
d3-DX					
C_{max} (нг/мл), n	1	13	19	0	33
Среднее (SD)	65,1 (н.п.)	108,0 (24,89)	142,5 (56,08)	н.п.	126,6 (49,10)
Медиана (минимум, максимум)	65,1 (65, 65)	105,2 (76, 168)	130,9 (80, 318)	н.п.	116,4 (65, 318)
AUC (ч×нг/мл), n	1	13	19	0	33
Среднее (SD)	651,2 (н.п.)	1014,1 (202,39)	1323,8 (623,07)	н.п.	1181,4 (515,68)
Медиана (минимум, максимум)	651,2 (651, 651)	940,4 (745, 1367)	1131,7 (750, 3622)	н.п.	1085,8 (651, 3622)
Q					
C_{max}, n (нг/мл)	1	13	19	0	33
Среднее (SD)	23,1 (н.п.)	19,7 (4,28)	21,7 (9,93)	н.п.	21,0 (7,96)
Медиана (минимум, максимум)	23,1 (23, 23)	19,5 (11, 27)	20,3 (10, 45)	н.п.	20,3 (10, 45)
AUC, n (ч×нг/мл)	1	13	19	0	33
Среднее (SD)	185,1 (н.п.)	153,8 (31,55)	168,9 (74,91)	н.п.	163,5 (60,00)
Медиана (минимум, максимум)	185,1 (185, 185)	155,5 (90, 208)	157,9 (84, 336)	н.п.	157,9 (84, 336)

Пациентов, которым не назначали группу метаболизаторов, исключали из этой таблицы. Визит 7 (неделя 12) включает визиты для досрочного прекращения участия в исследовании.

AUC=площадь под кривой; Cmax=максимальная концентрация; d6-DM=деудекстрометорфана гидробромид; d3-DX=дейтерированный (d3) декстрорфан; Q=сульфат хинидина; SD=стандартное отклонение.

3.4.4 Концентрация лекарственных средств: антипсихотические средства второго поколения (SGA)

[414] Согласно критериям включения в исследование, пациенты получали не менее 1 SGA на исходном уровне. Концентрации в плазме крови анализировали в отношении следующих SGA: арипипразола, луразидона, оланзапина, палиперидона, кветиапина, рисперидона и зипразидона. Результаты обобщали по подгруппам метаболизаторов для пациентов, которых рандомизировали для получения d6-DM/Q на стадиях 1 и 2 (d6-DM/Q/d6-DM/Q), плацебо на стадиях 1 и 2 (d6-DM/Q/d6-DM/Q) или d6-DM/Q только на стадии 2 (плацебо/d6-DM/Q). Количество пациентов, принимавших каждый SGA на исходном уровне, было следующим: арипипразол - 32 пациента, луразидон - 6 пациентов, оланзапин - 36 пациентов, палиперидон - 18 пациентов, кветиапин - 23 пациента, рисперидон - 31 пациент и зипразидон - 3 пациента.

3.4.5 Лекарственные взаимодействия и взаимодействия лекарственное средство-заболевания

[415] Анализ первичной конечной точки (общий балл по NSA-16) проводили для подгруппы пациентов в группе mITT с исходным одновременным применением бензодиазепинов (Табл. 69), SNRI (Табл. 70) или SRRI (Табл. 71) для определения того влияли ли сопутствующие лекарственные средства, принимаемые на исходном уровне, на общий баллы NSA-16 пациента. Аналогичные анализы выполняли для подгруппы с сопутствующими психотропными лекарственными средствами (антидепрессанты, антипсихотические средства), рассматриваемыми как основные субстраты CYP2D6 (Табл. 72 и 74), и подгруппы с сопутствующими психотропными лекарственными средствами, не считающимися основными субстратами CYP2D6 (Табл. 73 и 75). Число пациентов в каждой подгруппе было слишком мало, чтобы дать значимую интерпретацию анализа.

[416] Анализ первичной конечной точки также проводили в подгруппе пациентов с составным баллом <30 (Табл. 59) по сравнению с пациентами с ≥ 30 (Табл. 60) по MCCB на исходном уровне для оценки влияния уровня когнитивных функций на общие оценки NSA-16 пациента. Хотя статистически значимые различия между плацебо и d6-DM/Q в обеих подгруппах отсутствовали, численно более высокое улучшение общих баллов по NSA-16 наблюдали в подгруппе с баллом MCCB ≥ 30 на исходном уровне. Стандартная величина эффекта составляла -0,477 (стадия 1) и -0,527 (стадия 2) для подгруппы с оценкой MCCB ≥ 30 на исходном уровне и -0,226 (стадия 1) и 0,059 (стадия 2) для подгруппы с оценкой MCCB ≤ 30 на исходном уровне.

3.4.6 Проявления в зависимости от пациента

[417] Данные проявлений пациентов не представляли в данном исследовании, поскольку средние по группе данные представляют собой основной анализ.

3.4.7 Эффективность

Численно более высокое улучшение наблюдали в случае d6-DM/Q по сравнению с плацебо в первичной конечной точке эффективности, изменении от исходного уровня общего балла NSA-16 с анализом SPCD (взвешенный Z-статистический критерий SPCD=-

1,79, p =0,073). Средняя разница LS лечения между d6-DM/Q и плацебо составляла -1,79 (95% CI -3,86, 0,29) на стадии 1 и -1,28 (95% CI -4,39, 1,83) на стадии 2. Существенные эффекты лечения были заметны при анализе чувствительности первичной конечной точки как с использованием метода SUR (p=0,048), так и метода анализа данных SPCD OLS ANCOVA LOCF (p=0,042).

Статистически значимые различия в пользу d6-DM/Q по сравнению с плацебо наблюдали в анализе SPCD общей оценки PANSS (p=0,025), негативной подшкалы PANSS (p=0,027), негативных факторов Мардера PANSS (p=0,024) и просоциальных факторов PANSS (p=0,009). Статистически значимых различий между двумя группами не наблюдали по положительной подшкале (p=0,700), компоненту возбуждения (p=0,723) и подшкале общей психопатологии (p=0, 054) PANSS.

Статистически значимые различия (p=0,026) в пользу d6-DM/Q по сравнению с плацебо также наблюдали в анализе SPCD общей оценки негативных симптомов NSA-16. Средняя разница LS лечения между d6-DM/Q и плацебо составляла -0,17 (95% CI -0,40, 0,07) на стадии 1 и -0,29 (95% CI -0,61, 0,03) на стадии 2.

На стадии 1 27,7% пациентов, получавших d6-DM/Q, по сравнению с 24%, получавшими плацебо, оценили свое изменение симптомов как «значительно улучшилось» или «очень значительно улучшилось» по шкале PGI-C. На стадии 2 34,4% пациентов, получавших d6-DM/Q, по сравнению с 13,3% пациентов, получавших плацебо, сообщили, что их симптомы на неделе 12 были «значительно улучшены» или «очень значительно улучшились» (SPCD p=0,170). В группе mITT из 12-недельной параллельной группы доля пациентов с оценкой «значительно улучшилось» или «очень значительно улучшилось» на неделе 12 относительно исходного уровня составила 33,3% (14/42) для группы d6-DM/Q/d6-DM/Q и 18,8% (6/32) для группы плацебо/плацебо (p=0,158 по регрессии пропорциональных шансов).

Статистически значимых различий между группой d6-DM/Q и плацебо с анализом SPCD других вторичных конечных точек, включая CGI-S, CGI-C, общий балл CDSS, составной балл MCCB и общий балл NSA-4 не наблюдали, однако численно более высокие улучшения в пользу d6-DM/Q наблюдали по шкале CGI-C и составной шкале MCCB.

Средние концентрации d6-DM для всех пациентов составляли 49,7 нг/мл (группа d6-DM/Q/d6-DM/Q во время визита 4 [неделя 6]), 53,2 нг/мл (группа d6-DM/Q/d6-DM/Q во время визита 7 [неделя 12]) и 54,0 нг/мл (группа плацебо/d6-DM/Q во время визита 7 [неделя 12]). Концентрации d6-DM, d3-DX и d3-3MM варьировались в зависимости от типа метаболизатора. PK параметры оценивали для d6-DM, d3-DX и Q. В анализе PK/фармакодинамики (PD) с использованием этих оцененных PK параметров значения коэффициента корреляции Пирсона обычно указывали на слабую корреляцию с изменением общего балла NSA-16 по сравнению с исходным уровнем.

4 ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

4.1 Показатели жизненно важных функций, физикальные данные и другие наблюдения, связанные с безопасностью

4.1.1 Показатели жизненно важных функций

[418] Определяли фактические значения показателей жизненно важных функций, отклонение от исходного уровня и процентное изменение от исходного уровня. Никаких тенденций, предполагающих влияние d6-DM/Q на измеренные значения показателей жизненно важных функций, не наблюдали.

[419] Определяли обобщение потенциально клинически значимых отклонений показателей жизненно важных функций (PCS). Значимые различия в частоте отклонений показателей жизненно важных функций PCS между группами лечения отсутствовали.

4.1.2 Физикальное и неврологическое обследование

[420] Полное физикальное и неврологическое обследование планировали для всех пациентов только во время скринингового визита. Клинически значимые отклонения при физикальном обследовании отмечали у 3 пациентов и зафиксировали в медицинском анамнезе пациента.

4.1.3 Электрокардиограмма

[421] Обобщение по параметрам ECG и изменение этих параметров по сравнению с исходным уровнем и процентное изменение этих параметров по сравнению с исходным уровнем определяли для каждой группы лечения. Кроме того, определяли изменения параметров ECG от введения до введения дозы к введению после введения в день 1 и на неделе 6. В целом изменения параметров ECG по сравнению с исходным уровнем были незначительными, без каких-либо тенденций, свидетельствующих о влиянии d6-DM/Q на результаты ECG.

[422] Ни у одного из пациентов не отмечали изменения QTcF от исходного уровня $\geq$ 60 мс, и ни у одного пациента не отмечали интервала PR > 200 мс ни в группе плацебо, ни в группе d6-DM/Q. В целом, 2 женщины (1 во всей группе d6-DM/Q и 1 во всей группе плацебо) соответствовали критериям PCS для отклонения ECG в интервале QTcF со значениями после исходного уровня в диапазоне от > 460 до $\leq$ 485 мс и 3 мужчины (1 в группе все d6-DM/Q и 2 в группе все плацебо) соответствовали критериям PCS для отклонений ECG в интервале QTcF со значениями после исходного уровня в диапазоне от > 450 до $\leq$ 480 мс.

[423] Два пациента сообщили о AE при сердечных нарушениях SOC; 1 пациент (120-003) в группе все d6-DM/Q сообщил о тахикардии и 1 пациент (119-004) в группе все группе плацебо сообщил о фибрилляции предсердий.

4.1.4 Прочие наблюдения за безопасностью

4.1.4.1 Шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS)

[424] Определяли обобщения о тяжести намерений C-SSRS в зависимости от визита и типе суицидального поведения C-SSRS в зависимости от визита. Определяли интенсивность наиболее тяжелых намерений. Кроме того, определяли фактическую и потенциальную летальность при большинстве летальных попыток в зависимости от визита. В целом, никаких клинически значимых сигналов, связанных с суицидальными

намерениями, тяжестью и летальностью, не наблюдали ни при лечении плацебо, ни при лечении d6-DM/Q.

4.1.4.2 Шкала Симпсона-Ангуса для экстрапирамидных симптомов (SAS)

[425] Обобщение общих баллов и баллов по отдельным пунктам SAS представлено с разделением по полу и для мужчин и женщин вместе в Табл. 61. Кроме того, в Табл. 62 представлены таблицы сдвигов отдельных пунктов SAS для группы для анализа безопасности, а также для подгрупп мужчин и женщин.

[426] В целом, какие-либо сигналы или тенденции, указывающие на то, что лечение d6-DM/Q играло роль в ухудшении экстрапирамидных симптомов у пациентов с такими симптомами на исходном уровне, отсутствовали.

4.1.4.3 Шкала акатизии Барнса (BAS)

[427] Обобщение общих баллов и баллов по отдельным пунктам BAS определено с разделением по полу и для мужчин и женщин вместе. Кроме того, определяли таблицы сдвигов общей клинической оценки и отдельные пункты BAS для группы для анализа безопасности и для подгрупп мужчин и женщин.

[428] В целом, какие-либо сигналы или тенденции, указывающие на то, что лечение d6-DM/Q играло роль в ухудшении симптомов беспокойства у пациентов с такими симптомами на исходном уровне, отсутствовали.

4.1.4.4 Шкала оценки патологических непроизвольных движений (AIMS)

[429] Обобщение общих баллов и баллов подшкалл AIMS определено с разделением по полу и для мужчин и женщин вместе. Кроме того, определяли таблицы сдвигов отдельных пунктов AIMS для группы для анализа безопасности, а также для подгрупп мужчин и женщин.

[430] В целом, какие-либо сигналы или тенденции, указывающие на то, что лечение d6-DM/Q играло роль в ухудшении симптомов дискинезии у пациентов с такими симптомами на исходном уровне, отсутствовали. Не сообщалось о АЕ в виде дискинезии у пациентов, получавших d6-DM/Q. Один пациент из группы, принимавшей все плацебо, сообщил о дискинезии как о АЕ на стадии 2. Исследователь посчитал АЕ легким и, возможно, связанным с исследуемым лекарственным средством.

4.2 Безопасность

Во время этого исследования не сообщалось ни об одном случае смерти.

В целом, 30 (34,1%) пациентов в группе лечения d6-DM/Q и 39 (40,6%) пациентов во группе лечения все плацебо сообщили о ≥ 1 TEAE. TEAE были легкой или средней степени тяжести.

Чаще всего (> 2 пациентов) сообщали о TEAE в группе, получавшей все d6-DM/Q или в группе плацебо соответственно, они представляли собой сухость во рту (4,5% и 1,0%), диарея (2,3% и 3,1%), головокружение (3,4% и 3,1%), головная боль (2,3% и 5,2%), сонливость (1,1% и 3,1%) и назофарингит (3,4% и 4,2%).

Связанные с лечением TEAE отмечали у 13,6% и 18,8% для группы лечения все d6-DM/Q и группы лечения все плацебо соответственно. Связанные с лечением TEAE,

отмеченные у ≥ 2 пациентов в группе все d6-DM/Q, включали сухость во рту (2,3%) и головную боль (2,3%), а в группе все плацебо они включали головную боль (3,1%), головокружение (2,1%), сонливость (3,1%), диарею (2,1%) и седативный эффект (2,1%).

SAE отмечали у 2 пациентов в группе плацебо и ни у одного пациента в группе d6-DM/Q. 2 SAE представляли собой обострение шизофрении и инфекции мочевыводящих путей. Прием исследуемого лекарственного средства прекращали у пациента, у которого после госпитализации возникало SAE в виде обострения шизофрении, и не возобновляли. У пациента, у которого наблюдали SAE в виде инфекции мочевыводящих путей, прием препарата прерывали на один день. Этот пациент завершил исследование. Ни одно из SAE не считали связанным с исследуемым лекарственным средством.

В целом, 10 пациентов прекратили участие в исследовании вследствие TEAE; 2 пациента в группе все d6-DM/Q и 8 пациентов в группе все плацебо. TEAE, которые приводили к прекращению исследования в группе все d6-DM/Q, представляли собой нечеткое зрение и сыпь, а в группе все плацебо - боль в глазах, сыпь, фибрилляцию предсердий, головокружение, головную боль, шизофрению и эректильную дисфункцию.

Ни у одного из пациентов не отмечали изменения QTcF от исходного уровня ≥ 60 мс, и ни у одного пациента не отмечали интервала PR > 200 мс ни в группе плацебо, ни в группе d6-DM/Q.

Пациенты имели низкие баллы по шкале SAS (экстрапирамидные симптомы), BAS (беспокойство) и AIMS (дискинезия) на исходном уровне, и какие-либо AE или тенденции, указывающие на то, что лечение d6-DM/Q сыграло роль в ухудшении таких симптомов во время исследования, отсутствовали.

5 РЕЗУЛЬТАТЫ

[431] В данном исследовании, проведенном у пациентов с негативными симптомами шизофрении, последовательные сигналы эффективности для d6-DM/Q наблюдали с помощью множества хорошо проверенных и надежных инструментов, которые исторически были приняты для оценки негативных симптомов шизофрении. Хотя первичная конечная точка, изменение общего балла NSA-16, не достигала статистической значимости, наблюдали тенденция к улучшению (p=0,073). Пациенты, получавшие d6-DM/Q, испытывали значительно большее улучшение по сравнению с исходным уровнем по сравнению с плацебо в комбинированных (стадия 1 и стадия 2) анализах mITT SPCD для нескольких шкал оценки эффективности, в частности, оценивающих негативные симптомы. К ним относили общую оценку негативных симптомов NSA-16 (p=0,026), оценку негативных факторов Мардера PANSS (p=0,024) и оценку негативных факторов PANSS (p=0,027). Наблюдали значимые улучшения в пользу d6-DM/Q по сравнению с лечением плацебо в домене дефицита экспрессии PANSS (p=0,034) и домене экспериментального дефицита PANSS (p=0,022), шкале просоциальных факторов PANSS (p=0,009), и тенденцию к положительному влиянию на шкалу общей психопатологии PANSS (p=0,054). Улучшение общего показателя PANSS было обусловлено улучшением негативных симптомов и подшкалы общей психопатологии. Пациенты имели низкие

исходные позитивные баллы по PANSS и демонстрировали незначительные изменения во время исследования, следовательно, результаты не были псевдоспецифичными.

[432] Стандартизированная величина эффекта (абсолютное значение) по стадиям варьировалась от 0,30 до 0,75 для общего балла NSA-16, общего балла PANSS, балла Мардера PANSS и негативного балла PANSS (данные в файле), что позволяет предположить, что даже когда один из результатов не был статистически значимым, значимые лечебные эффекты наблюдали при сравнении с другими одобренными нейробиологическими соединениями.

[433] Для определения влияния вариабельности оценок на конечные точки эффективности, для NSA-16 и PANSS проводили ретроспективный анализ пациентов, которых последовательно оценивали одним и тем же рейтером на протяжении всего исследования. Результаты этого ретроспективного анализа были очень значимыми и улучшенными по нескольким критериям исхода, включая общий балл NSA-16 (p=0,004), общий показатель негативных симптомов NSA-16 (p=0,010), баллы отрицательных факторов Мардера (p=0,007) и отрицательных факторов (p=0,009). Этот анализ включал в общей сложности 87 пациентов в группе mITT.

[434] В заявлении о консенсусе Schooler и его коллеги (Schooler et al. Schizophr Res. 2015;162(1-3):169-174) предполагают, что значимая терапевтическая польза от негативных симптомов шизофрении будет представлять собой «значимое улучшение, превышающее или равное 20% от общей суммы баллов, по валидному и надежному показателю оценки негативных симптомов». В данном исследовании (Пример 1) анализы баллов негативной подшкалы PANSS и негативных факторов Мардера PANSS проводили с использованием этого порога улучшения на 20% или больше.

[435] Значимо больший процент пациентов, получавших d6-DM/Q, по сравнению с плацебо продемонстрировал 20% или большее улучшение по сравнению с исходным уровнем по шкале негативных факторов Мардера PANSS (стадия 1: 21,3% по сравнению с 16,3%; стадия 2: 27,3% по сравнению с 3,3%; p=0,012). Доля пациентов с 20% снижением от исходного уровня по негативной подшкале PANSS была также выше в группе d6-DM/Q по сравнению с плацебо на обеих стадиях (стадия 1: 23,4% по сравнению с 13,8%; стадия 2: 21,2% по сравнению с 10%; SPCD p=0,054).

[436] Используя показатель исхода, сообщаемый пациентами, PGI-C, доля пациентов с оценкой «значительно улучшилось» или «очень значительно улучшилось» по PGI-C в конце стадии 1 составила 27,7% для пациентов, получавших d6-DM/Q и 24% для пациентов, получавших плацебо и на стадии 2 (неделя 12 относительно исходного уровня). На стадии 2 процент пациентов, получавших d6-DM/Q, был более чем в 2 раза выше, чем плацебо (34,4% по сравнению с 13,3%), которые оценивали свои симптомы как «очень значительно» или «значительно» улучшенными по сравнению с исходным уровнем до конца исследования. В группе mITT из 12-недельной параллельной группы доля пациентов с оценкой «значительно улучшилось» или «очень значительно улучшилось» на неделе 12 относительно исходного уровня составила 33,3% (14/42) для группы d6-DM/Q/d6-DM/Q и

18,8% (6/32) для группы плацебо/плацебо (p=0,158 по регрессии пропорциональных шансов). В этой группе стабильных пациентов, которые находились в остаточном состоянии своего заболевания и принимали стабильную дозу атипичных антипсихотических средств (~ 3 месяца), PGI-C можно было надежно образом использовать для подтверждения клинически значимой информации.

[437] Взгляд клинициста на общую тяжесть негативных симптомов пациента оценивали с помощью шкалы общей тяжести негативных симптомов NSA-16, в то время как общий уровень заболевания оценивали с помощью CGI-S и CGI-C. Статистически значимое улучшение наблюдали по шкале общей тяжести негативных симптомов NSA-16 (SPCD; p=0,026). Хотя не наблюдали статистически значимых различий между d6-DM/Q и плацебо с измерениями CGI-C и CGI-S, результаты показали тенденцию в пользу d6-DM/Q по сравнению с плацебо. Различные опорные точки и тип заболевания, оцениваемые по общей шкале негативных симптомов NSA-16 по сравнению с шкалой CGI-C/S, могут объяснить более сильные статистически значимые результаты, полученные с помощью общей шкалы негативных симптомов NSA-16. Общая шкала NSA-16 очень специфична для негативных симптомов по сравнению с нормальным здоровым молодым человеком, тогда как CGI-C/S использует самого пациента или других пациентов с шизофренией в качестве опорной точки и специфична для общего заболевания, а не для негативных симптомов. Модифицированные версии CGI-C/S, которые оценивают тяжесть и изменение целевой симптоматики, могут предоставить более значимую информацию и могут быть рассмотрены в последующих исследованиях.

[438] Также наблюдали тенденцию к улучшению когнитивных функций по составному баллу MCCB и домену внимания/бдительности MCCB со значительными преимуществами, которые были заметны на стадии 2 исследования. Способность продемонстрировать улучшения в познании была еще одним сложным препятствием для этой области, и в данном случае, по-видимому, может существовать потенциал в отношении когнитивного преимущества, которое заслуживает изучения в дополнительных исследованиях.

[439] В данном исследовании (Пример 1) был продемонстрирован сигнал об эффективности в отношении аспектов вербального и невербального общения в конкретных факторах PANSS у пациентов, получавших d6-DM/Q по сравнению с плацебо. Они также были очевидны в поддомене «Внимание/бдительность» MCCB и в домене «Факторы коммуникации NSA-16».

[440] Пациенты имели низкие исходные симптомы депрессии (оцениваемые с помощью шкалы депрессии Калгари для шизофрении) и экстрапирамидные симптомы и не испытывали значительных изменений этих симптомов на протяжении всего исследования, что подтверждает специфичность результатов исследования для негативных симптомов. В целом d6-DM/Q был безопасным и хорошо -переносимым в этом исследовании (Пример 1) с профилем безопасности, совместимым с другими клиническими исследованиями того же соединения. Чаще всего (> 2 пациентов) сообщали о TEAE в группе, получавшей все d6-

DM/Q или в группе плацебо соответственно, они представляли собой сухость во рту (4,5% и 1,0%), диарея (2,3% и 3,1%), головокружение (3,4% и 3,1%), головная боль (2,3% и 5,2%), сонливость (1,1% и 3,1%) и назофарингит (3,4% и 4,2%). В исследовании не сообщалось о смертельных исходах и серьезных АЕ, возникших в группе все d6-DM/Q.

[441] В совокупности результаты этого исследования (Пример 1) демонстрируют последовательный положительный сигнал об эффективности по широкому спектру надежных и валидированных показателей, указывающих на то, что дополнительное лечение d6-DM/Q может обеспечить безопасный, эффективный и клинически значимый терапевтический вариант для пациентов со стабильной шизофренией, проявляющих негативные симптомы. Профиль безопасности d6-DM/Q был благоприятным и способствовал дополнительному развитию этого показания.

Пример 2

Иллюстративные параметры многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований в параллельных группах для оценки эффективности, безопасности и переносимости d6-DM/Q (дейдекстрометорфана гидробромида [d6-DM]/хинидина сульфата [Q]) для лечения негативных симптомов шизофрении

[442] В исследовании из Примера 1 пациенты, получавшие d6-DM/Q в дозе 34/4,9 мг два раза в день (2 р./день), продемонстрировали улучшение негативных симптомов шизофрении по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. В этом исследовании d6-DM/Q был безопасен и хорошо переносился.

[443] Для оценки эффективности, безопасности и переносимости более высокой дозы d6-DM/Q (42,63/4,9 мг) пациентам, рандомизированным на d6-DM/Q, подбирали дозу от начальной дозы d6-DM/Q d6-DM 28 мг/Q 4,9 мг (d6-DM/Q-28/4,9) от одного до двух раз в день в течение первой недели рандомизированного периода лечения; затем пациенты получали d6-DM 42,63 мг/Q 4,9 мг (d6-DM/Q-42,63/4,9) перорально 2 р./день в течение оставшейся части рандомизированного периода лечения.

[444] Доза d6-DM/Q-42,63/4,9 2 р./день ассоциирована с воздействием d6-DM в пределах диапазона, который, как было показано, в целом хорошо переносится в исследованиях фазы 1 и фазы 2 d6-DM/Q, и в пределах диапазона, в котором связывание рецептора достаточно для тестирования гипотезы эффективности. Эту более высокую дозу d6-DM/Q42,63/4,9 мг 2 р./день изучали по множеству показаний, и на данный момент в программах клинической разработки d6-DM/Q не появляются новые сигналы безопасности.

[445] 12-недельная продолжительность лечения обеспечивает воздействие целевой оптимальной дозы d6-DM/Q в течение соответствующего периода времени для наблюдения ответа на лечение и оценки продолжительности ответа. Консенсусная группа, состоящая из Национального института психического здоровья (NIMH), FDA, академических кругов и представителей отрасли, определила минимальную 12-недельную продолжительность лечения, которая подходит для разработки исследований негативных симптомов шизофрении (Laughren and Levin, Schizophr Bull. 2006;32(2):220-222).

1 **ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ**

1.1 Общая схема исследования

[446] Это возможная схема многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования для оценки эффективности, безопасности и переносимости d6-DM/Q у пациентов с негативными симптомами шизофрении. Исследование включает 4-недельный период скрининга, 12-недельный период двойного слепого лечения и 30-дневный период последующего наблюдения. В исследование включали до 370 пациентов.

Скрининговый период (с дня -28 до дня -1)

[447] Скрининговый период составляет 28 дней (4 недели) и начинается после получения согласия. В случае необходимости у медицинского монитора могли запрашивать продление до 14 дополнительных дней (максимум 42 дня) для соответствия требованиям.

Период двойного слепого лечения

[448] Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для получения либо d6-DM/Q, либо соответствующих капсул плацебо во время. Пациенты, рандомизированные для получения d6-DM/Q, начинали недельный период подбора дозы, в течение которого они получали дозу d6-DM 28 мг/Q 4,9 мг (d6-DM/Q-28/4,9) каждое утро (1 р. утром) и дозу плацебо каждый вечер (1 р. вечером) в течение первых 3 дней, а затем d6-DM/Q-28/4,9 2 р./день в течение следующих 4 дней. После этого недельного периода подбора дозы пациенты получали d6-DM 42,63 мг/Q 4,9 мг (d6-DM/Q-42,63/4,9) перорально 2 р./день в течение оставшихся 11 недель двойного слепого периода лечения.

Период последующего наблюдения

[449] 30-дневный период последующего наблюдения начинается после последнего визита (визит 5 [неделя 12] или досрочного прекращения приема лекарственного средства [ET]). На неделе 16 с пациентом связывались по телефону для сбора информации о побочных эффектах (AE) и сопутствующих лекарственных средствах в течение 30 дней после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства.

Оценки и визиты:

[450] Пациенты осуществляли визиты в клинику при скрининге, во время визита 1 (день 1 (исходный уровень)) и на неделях 3, 6, 9 и 12 или во время ET. Телефонный звонок осуществляли на неделе 1, неделе 4, неделе 7, неделе 10 и через 30 дней после недели 12 или визита ET.

[451] Процедуры исследования выполняли во время каждого визита, как указано в графике оценок и визитов (Табл. 16). Первичным показателем эффективности была оценка негативных факторов Мардера PANSS. Вторичные показатели эффективности включали: общую оценку негативных симптомов NSA-16, общее впечатление пациента о степени тяжести (PGI-S) и общее впечатление пациента от изменений (PGI-C). Другие критерии исхода включали: позитивную подшкалу PANSS и шкалу депрессии Калгари для шизофрении (CDSS). NSA-16 проводили во время всех визитов, где оценивали общий балл NSA-16, однако NSA-16 не является показателем эффективности в исследовании.

[452] Фармакокинетические (PK) измерения концентраций d6-DM, Q и некоторых метаболитов в плазме крови измеряли в образцах, собранных во время визитов 2, 4 и 6 (или ET).

[453] Безопасность и переносимость d6-DM/Q оценивали по сообщенным AE, физикальному обследованию, показателям жизненно важных функций, клиническим лабораторным показателям, электрокардиограмме (ECG) в 12 отведениях и по следующим шкалам: шкала оценка выраженности суициальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS), шкала оценки патологических непроизвольных движений (AIMS), шкала акатизии Барнса (BAS) и шкала Симпсона-Ангуса для экстрапирамидных симптомов (SAS).

1.2 Количество пациентов

[454] В исследование включали до 370 пациентов.

1.3 Назначение лечения

[455] Лечение (12-недельное, двойное слепое, период лечения; d6-DM/Q или плацебо) назначали случайным образом (соотношение 1:1) на основе схемы рандомизации, предоставленной спонсором.

1.4 Оценки и процедуры исследования

[456] Описание оценок и процедур исследования представлено в разделе 8.

Таблица 16. График оценок и визитов

			Исходный уровень			Период лечения в рамках исследования								
Процедура	Визит:	Скрининг			Визит 1[1]	Телефонный звонок[2]	Визит 2[1]	Телефонный звонок[2]	Визит 3[1]	Телефонный звонок[2]	Визит 4[1]	Телефонный звонок[2]	Визит 5[1] /ET	Телефонный звонок после выбывания[2]
	День исследования:	День с -28 до -1			День 1	День 8	День 22	День 29	День 43	День 50	День 64	День 71	День 85	День 115
	Конец недели исследования:	Неделя с -4 до -1			Неделя 0	Неделя 1	Неделя 3	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 7	Неделя 9	Неделя 10	Неделя 12	Неделя 16
Подписание формы информированного согласия		**X**												
Вход в CTSdatabase		**X**											**X**	
Медицинский анамнез/психиатрический анамнез		**X**												
Исследование M.I.N.I.		**X**												

Обзор критериев включения и исключения	**X**			**X**									
Задокументированная информация от информатора пациента	**X**												
Балл NSA-16 и общий балл NSA				**X**		**X**		**X**		**X**		**X**	
PANSS	**X**			**X**		**X**		**X**		**X**		**X**	
PGI-S				**X**		**X**		**X**		**X**		**X**	
PGI-C				**X**		**X**		**X**		**X**		**X**	
Включение в исследование (визит 1)/ Рандомизация (визит 2)				**X**									
AiCure (обучение пациентов)													
Физикальные и неврологические осмотры	**X**											**X**	

Таблица 16. График оценок и визитов (продолжение)

			Исходный уровень			Период лечения в рамках исследования								
Процедура	Визит:	Скрининг			Визит 1[1]	Телефонный звонок[2]	Визит 2[1]	Телефонный звонок[2]	Визит 3[1]	Телефонный звонок[2]	Визит 4[1]	Телефонный звонок[2]	Визит 5[1] /ET	Телефонный звонок после выбывания[2]
	День исследования:	День с -28 до -1			День 1	День 8	День 22	День 29	День 43	День 50	День 64	День 71	День 85	День 115
	Конец недели исследования:	Неделя с -4 до -1			Неделя 0	Неделя 1	Неделя 3	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 7	Неделя 9	Неделя 10	Неделя 12	Неделя 16
ECG в 12 отведениях в состоянии покоя[3]		**X**			**X**		**X**		**X**		**X**		**X**	
Биохимический анализ крови, общий анализ крови и анализ мочи[4]		**X**			**X**				**X**				**X**	
Тест на беременность[5]		**X**			**X**		**X**		**X**		**X**		**X**	
Анализ мочи на		**X**												

наличие наркотических веществ													
Гепатит B и C; антитело к HIV	**X**												
Лабораторные исследования - CYP2D6[6]				**X**									
Отбор образцов для фармакокинетического анализа[7]				**X**				**X**				**X**	
Уровни антипсихотических средств в плазме крови	**X**			**X**				**X**				**X**	
Обзор нежелательных явлений				**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
Анализ сопутствующих лекарственных средств	**X**			**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
Фиксация	**X**			**X**		**X**		**X**		**X**		**X**	

показателей жизненно важных функций/веса[8]													
CDSS	**X**			**X**				**X**				**X**	
Шкалы оценки экстрапирамидных симптомов (AIMS, BAS, SAS)	**X[9]**			**X**				**X**				**X**	

Таблица 16. График оценок и визитов (продолжение)

			Исходный уровень			Период лечения в рамках исследования								
Процедура	Визит:	Скрининг			Визит 1[1]	Телефонный звонок[2]	Визит 23[1]	Телефонный звонок[2]	Визит 3[1]	Телефонный звонок[2]	Визит 4[1]	Телефонный звонок[2]	Визит 5[1] /ET	Телефонный звонок после выбывания[2]
	День исследования:	День с -28 до -1			День 1	День 8	День 22	День 29	День 43	День 50	День 64	День 71	День 85	День 115
	Конец недели исследования:	Неделя с -4 до -1			Неделя 0	Неделя 1	Неделя 3	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 7	Неделя 9	Неделя 10	Неделя 12	Неделя 16
C-SSRS		**X**			**X**		**X**		**X**		**X**		**X**	
Распределение лекарственных средств					**X**		**X**		**X**		**X**			
Доза в клинической практике (первая доза дня)					**X**		**X**		**X**		**X**		**X**	

Анализ возвращенного неиспользованного исследуемого лекарственного средства				**X**	**X[10]**	**X**	**X[10]**	**X**	**X[10]**	**X**	**X[10]**	**X**	

[1] Визит 1 имеет окно ± 3 дня; визиты 2-5 имеют окно ± 6 дней.

[2] Телефонные звонки имеют окно +3 дня.

[3] ECG в трех повторах только при скрининге. Электрокардиограмма выполняется до введения дозы и через 1-2 часа (± 15 минут) после введения дозы во время визита 1 и визита 2; ECG во время всех других визитов выполняют только перед введением дозы (визиты 3, 4 и 5).

[4] Уровень глюкозы и липидов натощак измеряют во время скрининга, визитов 1, 3 и визита 5/ET для пациентов, которые выбыли до завершения исследования. HbA1c измеряют во время скрининга и визита 5/ET. Функциональные тесты щитовидной железы измеряют только во время скрининга.

[5] У всех женщин детородного возраста проводится анализ мочи (бета-hCG) (бета-hCG в сыворотке только при скрининге).

[6] Образцы крови для генотипирования CYP2D6 берут во время визита 1.

[7] Концентрации d6-DM в плазме крови, его метаболитов (d3-DX и d3-3-MM) и Q измеряют в образцах, собранных после введения дозы в день 1 (неделя 0), до и после введения дозы в день 43 (неделя 6) и до введения дозы в день 85 (неделя 12).

[8] Во время всех визитов в клинику выполняют измерения BP и HR (в двух повторах). Ортостатическое BP и HR измеряют только во время скринингового визита; все остальные измерения BP и HR производят, когда пациент находится в положении сидя/полулежа. Частоту дыхания и температуру тела измеряют во время скрининга, в день 1 (визит 1) и день 85 (визит 5)/ET. Вес и рост измеряют во время скрининга, в день 1 (визит 1) и день 85 (визит 5).

[9] Во время скрининга измеряют только SAS (AIMS и BAS во время скрининга не измеряют).

[10] Пациентов спрашивают, принимали ли они лекарственные средства в соответствии с указаниями, во время телефонных звонков в дни 8, 29, 50 и 71 дни.

2 ОТБОР И ОТКАЗ ПАЦИЕНТОВ ОТ УЧАСТИЯ В ИССЛЕДОВАНИИ

[457] Пациенты, соответствующие критериям, представляли собой взрослых амбулаторных пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, у которых была диагностирована шизофрения, проявлялись негативные симптомы шизофрении, они были клинически стабильны и соответствовали всем критериям включения и ни одному из критериев исключения, указанных в следующих разделах.

[458] Первоначальную диагностическую оценку выполняли исследователем для оценки того, отвечают ли пациенты диагностическим критериям шизофрении в соответствии с Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-V), с использованием краткого международного нейропсихиатрического опросника (M.I.N.I.) версия 6.0.0 или 7.0.2 (Приложение 11A или 11B соответственно).

2.1 Критерии включения пациентов

1. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 60 лет включительно на момент получения информированного согласия.

2. Пациенты, которые соответствуют диагностическим критериям DSM-V для шизофрении, подтвержденным M.I.N.I версии 7.0.2, с дебютом по меньшей мере 1 год до скрининга и клинически стабильными в течение по меньшей мере 6 месяцев (без госпитализации в психиатрическую больницу или обострений). Пациенты, которые были госпитализированы в течение последних 6 месяцев перед скринингом по социальным причинам, допускаются после консультации с медицинским монитором, но госпитализированные пациенты на данный момент исключаются.

3. Перед скринингом пациенты должны находиться в стабильной жизненной ситуации в течение по меньшей мере 30 дней.

4. Пациентов следует лечить атипичным антипсихотическим лекарственным средством второго поколения (SGA), отличным от клозапина, в любой утвержденной лекарственной форме в течение по меньшей мере 3 месяцев до скрининга и они должны получать стабильную дозу в течение по меньшей мере 30 дней до скрининга; пациенты должны оставаться клинически стабильными (по мнению главного исследователя) до визита 1 и они не могут получать более одного SGA, за исключением низких доз кветиапина (до 50 мг на ночь) от бессонницы.

5. Негативные симптомы, которые присутствовали по мнению исследователя в течение по меньшей мере 6 месяцев.

6. Пациенты должны иметь балл:

$\leq$ 4 по пунктам PANSS P1: бред; P3: галлюцинации; P6: подозрительность/преследование; и P7: враждебность; и

$\geq$ 4 (средний) по любым 2 или $\geq$ 5 по любому 1 из следующих пунктов PANSS: N1: притупленный аффект; N2: эмоциональная отстраненность; N4: пассивная/апатичная социальная изоляция; или N6: отсутствие спонтанности/потока разговора.

7. Женщины детородного возраста, ведущие половую жизнь, должны использовать эффективный метод контроля рождаемости в ходе исследования и в течение по меньшей

мере 30 дней после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства. Для сведения к минимуму риска неэффективности одного метода контроля рождаемости, необходимо использовать две из следующих мер предосторожности: вазэктомию, перевязку маточных труб, вагинальную диафрагму, внутриматочную спираль, противозачаточные таблетки, депо-инъекцию противозачаточного средства, противозачаточный имплант или презерватив или губку со спермицидом. Периодическое воздержание (например, календарный, овуляционный, симптотермальный, постовуляционный методы), заявление о воздержании на время воздействия исследуемого лекарственного средства или отмена не являются приемлемыми методами контрацепции. Бесплодные женщины (например, перенесшие овариэктомию и/или гистерэктомию), женщины в постменопаузе (12 месяцев подряд без менструаций без альтернативной медицинской причины) или практикующие фактическое воздержание (когда этот метод соответствует предпочтительному и обычному образу жизни пациента) освобождаются от этого требования.

8. Одновременное применение антидепрессантов, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI; например, флуоксетин, сертралин, циталопрам) и ингибиторов обратного захвата серотонина-норадреналина (SNRI; например, венлафаксин, десвенлафаксин, дулоксетин, вортазодон, вилазодон) разрешены до тех пор, пока доза остается стабильной в течение 3 месяцев (90 дней) до скрининга, остается стабильной на протяжении всего исследования, а используемая доза находится в пределах рекомендаций, указанных на этикетке США для этого лекарственного средства. Пароксетин, субстрат цитохрома P450 (CYP) 2D6, разрешен при условии, что доза не превышает 10 мг/день.

9. Допускается одновременный применение снотворных средств перед сном (например, золпидема в дозе от 5 до 10 мг или эквивалента) для лечения бессонницы в ночное время при условии, что доза остается стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца (30 дней) до визита 1 и остается стабильной на протяжении всего исследования.

10. Пациенты, принимающие лоразепам в общей дозе до 2 мг в день для лечения бессонницы, беспокойства, беспокойства или возбуждения. Пациенты должны получать стабильную дозу в течение по меньшей мере 1 месяца (30 дней) до визита 1, и доза должна оставаться стабильной на протяжении всего исследования.

11. Готовность подписать и получить копию формы информированного согласия пациента (ICF) после полного объяснения характера и рисков участия в исследовании.

12. Достаточное понимание и сотрудничество для обеспечения комплаентности всем процедурам и оценкам.

13. Пациенты должны иметь надежного информатора (например, специалиста по ведению документов, социального работника, члена семьи). По мнению исследователя, информатор должен проводить с пациентом достаточное количество времени, чтобы иметь возможность обсудить его поведение, действия и симптомы. Исследователь (или уполномоченный представитель) должен учитывать эту взаимосвязь при первоначальной

оценке пациента (или во время скринингового периода).

2.2 Критерии исключения пациентов

[459] Пациенты не включаются в исследование, если они соответствуют любому из следующих критериев:

1. Пациенты с текущим большим депрессивным расстройством (MDD) и/или показателем CDSS $\geq$ 6 во время контрольного визита.

2. Пациенты с диагнозом шизоаффективное расстройство или биполярное расстройство.

3. Пациенты, в анамнезе которых имеет место применение клозапина в течение 3 месяцев (90 дней) до визита 1. Клозапин не разрешен во время исследования.

4. Пациенты с псевдопаркинсонизмом, вторичным по отношению к принимаемым ими антипсихотическим лекарственным средствам, на основании заключения исследователя.

5. Пациенты, набравшие > 3 балла по сумме первых восьми пунктов шкалы Симпсона-Ангуса (SAS) во время скрининга.

6. Пациенты, получавшие любое типичное антипсихотическое лекарственное средство (например, галоперидол, торазин и т.д.) в течение 3 месяцев (90 дней) до визита 1 или во время исследования.

7. Пациенты, принимавшие антихолинергические средства в течение 1 месяца (30 дней) до визита 1 для лечения AE, ассоциированных с антипсихотическими лекарственными средствами.

8. Пациенты, принимающие леводопу.

9. Пациенты с неопределяемыми уровнями SGA при скрининге. Пациенты с субтерапевтическими уровнями SGA во время скрининга рассматриваются медицинским монитором в отношении соответствия критериям.

10. Пациенты, принимающие любой бензодиазепин, кроме лоразепама, как описано в критериях включения № 10. Другие бензодиазепины, кроме лоразепама, в исследовании не допускаются.

11. Пациенты с любым из следующих случаев сердечно-сосудистого анамнеза или обнаруженными при скрининге или во время визита 1:

В анамнезе или доказательства полной блокады сердца, желудочковой тахикардии, наличия клинически значимых преждевременных сокращений желудочков (PVC), оцениваемых центральным ридером, удлинения QTc или torsades de pointes.

QTc с использованием формулы Фридерика (QTcF) при скрининге > 450 мс для мужчин и > 470 мс для женщин на основе централизованного обзора во время скринингового визита, за исключением случаев желудочковой стимуляции.

Наличие в семейном анамнезе врожденного синдрома удлинения интервала QT.

Наличие в анамнезе или наличие клинически значимых обмороков, ортостатической гипотензии или постуральной тахикардии.

12. Пациенты с текущими клинически значимыми неврологическими, печеночными,

почечными, метаболическими, гематологическими, иммунологическими, сердечно-сосудистыми, легочными или желудочно-кишечными расстройствами, такими как инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность в анамнезе, серопозитивный статус HIV/синдром приобретенного иммунодефицита или хронический гепатит B или C. Незначительные или хорошо контролируемые медицинские состояния могут считаться приемлемыми, если состояние не подвергает пациента избыточному риску значительного неблагоприятного события и не мешает оценке безопасности или эффективности в ходе исследования. К медицинскому монитору следует обращаться в любом случае, когда исследователь не уверен в стабильности медицинского(их) состояния(ий) пациента и возможном влиянии состояния(ий) на участие в исследовании.

13. Пациенты с известной гиперчувствительностью к DM, d6-DM, Q, опиатным лекарственным средствам (кодеину и др.) или любому другому ингредиенту исследуемого лекарственного средства.

14. Пациенты, которым вводили DM совместно с Q в течение 3 месяцев (90 дней) до визита 1.

15. Пациенты, которые когда-либо получали d6-DM совместно с Q, или были включены в исследование из Примера 1.

16. Пациенты с миастенией (противопоказание для Q).

17. Пациенты, получавшие ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) в течение 2 недель до визита 1. MAOI запрещены на протяжении всего исследования и до 2 недель после прекращения приема исследуемого лекарственного средства.

18. Пациенты, которые принимали запрещенные сопутствующие лекарственные средства в течение 2 недель или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше, до визита 1.

19. Пациенты, употребляющие марихуану в рекреационных целях или в лечебных целях, о чем свидетельствует положительный результат анализа мочи на каннабис при скрининге.

20. Пациенты, которые дают ответ «Да» на пункт 4 C-SSRS о суицидальных намерениях (активное суицидальное намерение с некоторым намерением действовать, без конкретного плана) и у которых последний эпизод, отвечающий критериям этого пункта 4 C-SSRS, произошел в течение последних 6 месяцев, **ИЛИ**

Пациенты, которые дают ответ «Да» на пункт 5 C-SSRS о суицидальных намерениях (активное суицидальное намерение с конкретным планом и намерением) и у которых последний эпизод, отвечающий критериям этого пункта 5 C-SSRS, произошел в течение последних 6 месяцев, **ИЛИ**

Пациенты, которые дают ответ «Да» на любой из 5 пунктов о суицидальном поведении C-SSRS (активная попытка, прерванная попытка, остановленная попытка, подготовительные действия или поведение) и у которых последний эпизод соответствовал критериям любого из этих 5 пунктов о суицидальном поведении C-SSRS, произошел в течение последних 2 лет, **ИЛИ**

Пациенты, которые, по мнению исследователя, представляют серьезный риск самоубийства или риск убийства человека.

21. Пациенты с клинически значимыми лабораторными отклонениями (общий анализ крови, биохимический анализ крови и анализ мочи) или со значениями безопасности, потенциально вызывающими клиническую озабоченность, или с уровнем аспартатаминотрансферазы (AST) или уровнем аланинаминотрансферазы (ALT) > 2-кратного верхнего предела нормы (ULN) во время скринингового визита.

22. Нежелание или неспособность, по мнению исследователя, соблюдать инструкции исследования.

23. Пациенты с анамнезом злоупотребления психоактивными веществами и/или алкоголем в течение 6 месяцев до скрининга. Разрешены любые табачные и никотиновые изделия.

24. Пациенты с положительным результатом теста на поверхностный антиген гепатита B, антитело к гепатиту C или антитело к HIV.

25. Пациенты, получавшие электрошоковую терапию (ECT), повторяющуюся транскраниальную магнитную стимуляцию (pTMC) или глубокую стимуляцию головного мозга (DBS) в прошлом году до скрининга.

26. Кормящие, беременные или планирующие беременность женщины.

27. Пациенты, которые имеют «практически полное совпадение» в базе данных субъектов клинического исследования (CTSdatabase), с пациентом, который участвовал в другом интервенционном исследовании лекарственного средства или устройства в течение 30 дней до визита 1.

2.3 Необязательные критерии включения и исключения пациентов

[460] В критерии включения 1 выше 6-месячный период без госпитализаций может быть сокращен до 4-месячного периода.

[461] Вышеупомянутый критерий включения 6(a) можно заменить следующим критерием включения: пациенты должны иметь балл ≤ 4 по пунктам PANSS P1: бред; P3: галлюцинации; и P7: враждебность.

[462] Может быть применен следующий дополнительный критерий включения: пациенты должны иметь балл негативных факторов Мардера PANSS ≥ 20 при скрининге и во время визита 1 И < 4 баллов абсолютной разницы между 2 визитами. Негативные факторы Мардера PANSS: N1: притупленный аффект; N2: эмоциональная отстраненность; N3: трудности в общении; N4: пассивная/апатичная социальная изоляция; N6: отсутствие спонтанности/потока разговора; G7: двигательная заторможенность; G16: активное социальное избегание.

[463] Критерии включения 9 и 10, указанные выше, могут быть заменены следующим критерием включения: одновременный прием снотворных средств перед сном (например, эзопиклона, солпидема, залеплона, тразодона [до 100 мг/день]) для лечения бессонницы в ночное время разрешен при условии, что доза была стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца (30 дней) до исходного уровня и остается стабильной на

протяжении всего исследования. Пациенты, получающие лоразепам по поводу тревожности, беспокойства или возбуждения до включения в исследование, должны сохранять ту же схеме лечения на протяжении всего исследования. Все другие бензодиазепины запрещены, за исключением применения лоразепама для кратковременного или частичного лечения бессонницы и поведенческих расстройств. Продолжительность введения дозы не должна превышать 3 дней в 7-дневный период.

[464] Критерий исключения 12, приведенный выше, можно заменить следующим критерием исключения: пациенты с сопутствующими клинически значимыми или нестабильными системными заболеваниями, которые могут затруднить интерпретацию результатов исследования безопасности (например, злокачественные новообразования [за исключением базальноклеточного рака кожи или нелеченного рака простаты], слабо контролируемый сахарный диабет, слабо контролируемая гипертензия, нестабильное заболевание легких, почек или печени, нестабильная ишемическая болезнь сердца, дилатационная кардиомиопатия или нестабильная клапанная болезнь сердца), когнитивные и другие нейродегенеративные расстройства. Некоторые случаи могут быть оценены индивидуально с исследователем и медицинским монитором.

[465] Может применяться следующий дополнительный критерий исключения: пациенты, которые на данный момент участвуют или принимали участие в другом интервенционном клиническом исследовании (лекарственного средства или устройства) в течение 30 дней до исходного уровня.

2.4 Информатор пациента

[466] Признано, что в связи с заболеванием пациенты с негативными симптомами часто испытывают трудности во взаимоотношениях с другими людьми. Однако для точности данных критически важно, чтобы информатор был достаточно знаком с пациентом, чтобы иметь возможность сообщать о его поведении, действиях и симптомах, а также о любых его изменениях. Информатор должен проводить с пациентом достаточно времени каждую неделю, чтобы иметь возможность точно сообщать информацию по этим пунктам. Хотя особые требования отсутствуют, исследователей просят задокументировать отношения между информатором и пациентом (т.е. членом семьи, социальным работником или специалистом по ведению документов) и указать продолжительность отношений. Эта документация просматривается медицинским монитором, и отношения информаторов принимаются во внимание в процессе отбора для участия в исследовании.

2.5 Критерии отказа пациента от участия в исследовании

[467] Пациентам и лицам, осуществляющим уход, сообщается устно и в письменной форме ICF, что они имеют право отказаться от участия в исследовании в любое время без ущерба или потери льгот, на которые они имеют право. Исследователь или спонсор могут исключить пациента из исследования в случае сопутствующего заболевания, неблагоприятного явления, других причин, касающихся здоровья или благополучия пациента, снижения понимания пациентом или когнитивной функции, которые влияют на их способность продолжать участие в исследовании, или в случае отказа от сотрудничества,

отсутствия комплаентности, нарушения протокола или других административных причин. Если пациент не возвращается на плановый визит, следует приложить все усилия, чтобы связаться с пациентом/лицом, осуществляющим уход. Независимо от обстоятельств, необходимо приложить все усилия для документирования результатов лечения пациента. Исследователь должен выяснить причину отказа, потребовать от пациента/лица, осуществляющего уход, вернуть все неиспользованные исследуемые лекарственные средства, а также проконсультироваться с пациентом/лицом, осуществляющим уход, в отношении любых неразрешенных нежелательных явлений.

[468] Кроме того, пациенты, у которых интервал QTc (QTcF) > 500 мс (кроме случаев, связанных с желудочковой стимуляцией) или изменение интервала QTcF по сравнению с исходной ECG до введения дозы > 60 мс в любое время после рандомизации, исключаются из исследования. Значения QTcF оцениваются в отношении клинической значимости и фиксируются.

3 Лечение пациентов

3.1 Описание исследуемого лекарственного средства

[469] d6-DM/Q поставляется в виде синей непрозрачной твердой желатиновой капсулы с немедленным высвобождением (размер 3), содержащей активный ингредиент d6-DM и Q. Неактивными ингредиентами являются кроскармеллоза натрия, микрокристаллическая целлюлоза, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния. Каждая капсула исследуемого лекарственного средства содержит одно из следующего:

d6-DM/Q-28/4,9: 28 мг d6-DM и 4,9 мг Q

d6-DM/Q-42,63/4,9: 42,63 мг d6-DM и 4,9 мг Q

Соответствующее плацебо: идентично по внешнему виду капсулам d6-DM/Q; содержащее только неактивные ингредиенты

[470] Лекарственные средства доставляются в исследовательские центры в слепых (двойных слепых) индивидуальных, предварительно маркированных блистерных картах.

[471] Исследуемое лекарственное средство готовится, упаковывается и маркируется в соответствии с руководящими принципами надлежащей производственной практики (GMP), Международным советом по гармонизации (ICH), руководящими принципами надлежащей клинической практики (GCP) и применимыми законами и нормативными актами.

3.2 Введение исследуемого лекарственного средства

[472] Введение исследуемого лекарственного средства осуществляется следующим образом.

Двойной слепой рандомизированный период лечения:

[473] Пациенты рандомизированы в соотношении 1:1, стратифицированы в зависимости от статуса респондера на плацебо и исследовательского центра, для приема либо d6-DM/Q, либо соответствующих капсул плацебо, вводимых перорально.

[474] Пациенты, рандомизированные в группу d6-DM/Q, имеют следующий график фиксированного подбора дозы: d6-DM/Q-28/4,9 каждое утро в течение первых 3 дней, d6-

DM/Q-28/4,9 2 р./день в течение следующих 4 дней, а затем d6-DM/Q-42,63/4,9 2 р./день, начиная с восьмого дня до оставшихся 11 недель.

[475] Введение исследуемого лекарственного средства в период двойного слепого лечения выглядит следующим образом:

Группа d6-DM/Q:

День 1-День 3: капсула d6-DM/Q-28/4,9 каждое утро; доза соответствующего плацебо каждый вечер

День 4-День 7: капсула d6-DM/Q-28/4,9, 2 р./день

День 8-День 85: капсула d6-DM/Q-42,63/4,9, 2 р./день

Группа плацебо:

День 22-День 106: Соответствующая капсула плацебо d6-DM/Q, 2 р./день

[476] Упаковка исследуемого лекарственного средства описана в разделе 4.2.

3.3 Сопутствующие лекарственные средства

[477] Пациенты не могут принимать какие-либо из запрещенных лекарственных средств, приведенных в разделе 3.3.2, во время исследования или за 2 недели или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что дольше) до начала введения дозы в день 1. Во время каждого визита пациентов опрашивали касательно того, принимали ли они какие-либо сопутствующие лекарственные средства, и в случае положительного ответа, исследователь записывает принятые лекарственные средства и причины их применения.

[478] d6-DM/Q содержит хинидина сульфат (Q), который представляет собой ингибитор Р-гликопротеина. Одновременное введение Q в более высоких дозах, применяемых по кардиологическим показаниям, с дигоксином, субстратом Р-гликопротеина, приводит к концентрации дигоксина в плазме крови или сыворотке крови, которая может увеличиваться вдвое; у пациентов, одновременно принимающих дигоксин, следует тщательно контролировать концентрацию дигоксина и при необходимости снижать дозу.

[479] В случаях пролекарств, действие которых опосредовано изоферментом 2D6 цитохрома Р450 (метаболиты, продуцируемые CYP2D6), например, кодеином и гидрокодоном, анальгетические и противокашлевые эффекты которых, по-видимому, опосредуются морфином и гидроморфоном соответственно, может оказаться невозможным достижение желаемых клинических преимуществ в присутствии d6-DM/Q вследствие Q-опосредованного ингибирования CYP2D6. Следует рассматривать альтернативное лечение.

3.3.1 Разрешенные сопутствующие лекарственные средства, применение бензодиазепинов и снотворных средств

[480] Разрешенные сопутствующие лекарственные средства должны быть оценены исследователем и при необходимости обсуждены с медицинским монитором для определения того, имеются ли какие-либо опасения для применения во время исследования.

[481] Допускается одновременный применение снотворных средств перед сном (например, золпидема в дозе от 5 до 10 мг или эквивалента) для лечения бессонницы в ночное время при условии, что доза остается стабильной в течение по меньшей мере 1

месяца до визита 1 и остается стабильной на протяжении всего исследования. Пациенты, получающие лоразепам в общей дозе до 2 мг в день для лечения бессонницы, тревожности, беспокойства или возбуждения, должны получать стабильную дозу в течение 1 месяца (30 дней) до визита 1 и сохранять ту же схему лечения во время исследования.

[482] Все другие бензодиазепины запрещены, за исключением применения лоразепама для краткосрочного или «по мере необходимости» лечения тревожности, бессонницы и/или поведенческих расстройств. Доза не должна превышать 2 мг в день в течение 3 дней в 7-дневный период, и во время исследования допускается не более в общей сложности 45 дней такой терапии.

[483] Бензодиазепины и небензодиазепиновые снотворные средства не следует назначать в течение 8 часов до проведения любых запланированных оценок эффективности или безопасности, включая шкалы экстрапирамидных симптомов (EPS). Исследователям рекомендуется отложить назначение шкалы до тех пор, пока не пройдут полные 8 часов с момента последней дозы бензодиазепина или снотворного средства, если это вообще возможно, в том числе во время скрининга и оценок исходного уровня. Однако, если отсрочка назначения шкал эффективности и безопасности неосуществима, шкалы все равно следует вводить, а применение бензодиазепина или снотворного средства задокументировать, включая обозначение названия лекарственного средства, дозы и времени введения в электронных индивидуальных регистрационных картах (eCRF).

[484] Одновременное применение антидепрессантов, таких как SSRI (например, флуоксетин, сертралин, циталопрам) и SNRI (например, венлафаксин, десвенлафаксин, дулоксетин, вортазодон, вилазодон) разрешены до тех пор, пока доза остается стабильной в течение 3 месяцев (90 дней) до скрининга, остается стабильной на протяжении всего исследования, а используемая доза находится в пределах рекомендаций, указанных на этикетке США для этого лекарственного средства. Пароксетин, субстрат CYP2D6, разрешен при условии, что доза не превышает 10 мг/день.

3.3.2 Запрещенные лекарственные средства

[485] Запрещенные сопутствующие лекарственные средства включают лекарственные средства, которые потенциально могут изменять уровни Q и/или d6-DM в плазме крови, или лекарственные средства, связанные с Q. Перечень примеров запрещенных лекарственных средств представлен в Табл. 3 выше.

[486] Пациенты не могут принимать какие-либо из запрещенных лекарственных средств, приведенных в Табл. 3, во время исследования или в течение 2 недель или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше, от введения дозы исследуемого лекарственного средства (день 1). Ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI) запрещены на протяжении всего исследования. Пациентам, принимающим MAOI, следует подождать по меньшей мере 14 дней до приема первой дозы исследуемого лекарственного средства и по меньшей мере 14 дней после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства до начала приема MAOI.

[487] Применение леводопы в исследовании не допускается. Рекреационное и/или

лекарственное употребление марихуаны во время исследования не допускается.

3.4 Комплаентность лечению

[488] Каждого пациента просят возвращать неиспользованное исследуемое лекарственное средство и пустые блистерные карты от лекарственного средства во время каждого визита исследования во время лечения. Персонал исследовательского центра проводит подсчет капсул и фиксирует комплаентность в журнале учета лекарственных средств, а также вводит информацию в eCRF.

[489] Комплаентность исследуемому лекарственному средству оценивается после подсчета капсул и опроса пациента; под комплаентностью понимается прием по меньшей мере 80% запланированной дозы исследуемого лекарственного средства (диапазон комплаентности: от 80 до 120%).

[490] Дополнительный исследовательский инструмент (AiCure) используется для обеспечения комплаентности пациентом режима лечения; однако основным способов измерения соответствия является подсчет капсул, проводимый персоналом объекта.

3.5 Рандомизация и маскировка

[491] При введении в исследование (после подписания ICF при скрининге) каждому пациенту присваивается 9-значный номер пациента. Первые 6 цифр составляют код страны - центральный номер; последние 3 цифры назначаются интерактивной системой веб-ответов (IWRS) последовательно, начиная с 001. Этот 9-значный номер является основным идентификатором каждого пациента.

[492] Пациентов рандомизируют для приема капсул d6-DM/Q или соответствующих капсул плацебо (метод -двойного слепого исследования) в соотношении 1:1. Схема рандомизации разрабатывается спонсором или уполномоченным лицом и контролируется в рамках IWRS. Каждый пациент имеет 50% вероятность получения d6-DM/Q.

4 Материалы и контроль исследуемого лекарственного средства

4.1 Исследуемое лекарственное средство

[493] d6-DM/Q поставляется в виде синей непрозрачной твердой желатиновой капсулы с немедленным высвобождением (размер 3), содержащей активные ингредиенты d6-DM (28 мг или 42,63 мг) и Q (4,9 мг). Состав d6-DM/Q и соответствующих капсул плацебо описан в разделе 3.1.

4.2 Упаковка и маркировка исследуемого лекарственного средства

Упаковка

[494] Каждый набор исследуемого лекарственного средства представляет собой индивидуально маркированную блистерную карту, предварительно упакованную на 3 недели лечения плюс дополнительную запасную неделю. Внутри блистерной карты имеется четыре панели, каждая из которых состоит из 2 рядов блистерных полосок, одного ряда для утренней дозы (указано AM) и одного ряда для вечерней дозы (указано PM) на 1 неделю поставки.

4.3 Хранение исследуемого лекарственного средства

[495] Медицинские материалы должны храниться в соответствии с требованиями,

указанными на этикетке, в надежном месте и при комнатной температуре; 25 °C (77 °F), при этом разрешаются отклонения до 15-30 °C (59-86 °F).

4.4 Введение исследуемого лекарственного средства

[496] Каждый пациент получает исследуемое лекарственное средство в соответствии с его идентификационным номером (номером рандомизации), присвоенным схемой рандомизации IWRS. Назначенный персонал в каждом исследовательском центре раздает блистеры исследуемого лекарственного средства. Исследуемое лекарственное средство вводят самостоятельно, за исключением соответствующих дней визитов исследования, когда пациенты принимают утреннюю дозу исследуемого лекарственного средства в клинике в присутствии персонала исследовательского центра, независимо от времени суток.

[497] Каждого пациента инструктируют принимать внутрь по 1 капсуле исследуемого лекарственного средства, запивая водой два раза в день, примерно каждые 12 (± 4) часов (утром и вечером) (2 капсулы в день). Для каждого пациента время приема каждой дозы исследуемого лекарственного средства должно оставаться постоянным на протяжении всего двойного -слепого лечения. Дозы исследуемых лекарственных средств регистрируют на платформе мониторинга соблюдения режима приема лекарственных средств AiCure.

[498] Все исследуемые лекарственные средства поставляют и вводят двойным слепым методом.

5 Оценка эффективности

[499] Оценка эффективности включает оценку негативных факторов Мардера PANSS в качестве первичной оценки и общую оценку негативных симптомов NSA, общее впечатление пациента - тяжесть (PGI-S) и общее впечатление пациента - изменение (PGI-C) в качестве вторичных конечных точек. Другие критерии оценки результатов включают позитивную подшкалу PANSS и шкалу депрессии Калгари для шизофрении (CDSS). Эти шкалы описаны в следующих разделах.

5.1 Балл негативных факторов Мардера шкала позитивных и негативных синдромов (PANSS)

[500] PANSS (Приложение 2) представляет собой валидированную клиническую шкалу, которая широко используется в качестве надежного и достоверного средства измерения негативных и позитивных симптомов шизофрении (Daniel, Schizophr Res. 2013;150(2-3):343-5). Шкала включает 30 диспарантных пунктов, которые в совокупности оценивают позитивные и негативные синдромы при шизофрении, включая их взаимосвязь друг с другом и с общей психопатологией. Каждый получает оценку от «1» (отсутствует) до «7» (очень тяжелый).

[501] Установленные психометрические свойства PANSS позволяют оценивать позитивную, негативную и общую психопатологию как часть категориальной или пространственной перспективы шизофрении (Kay et al. Schizophr Bull. 1987;13(2):261-276; Kumari et al. J Addict Res Ther. 2017;8(3)). Таким образом, различные комбинации пунктов

обычно анализируются в качестве факторных структур для оценки конкретных аспектов негативного синдрома шизофрении.

[502] Концепция пятифакторного решения для PANSS успешно использовалась в клинических исследованиях и определяет пять факторов или параметров шизофрении: 1) негативные симптомы; 2) позитивные симптомы; 3) беспорядочное мышление; 4) неконтролируемая враждебность/азарт; и 5) тревожность/депрессия (Lindenmayer et al. Psychopathology. 1995;28(1):22-31; Marder et al. J Clin Psychiatry. 1997;58(12):538-546). Мардер исследовал пятифакторное решение в двух контролируемых исследованиях и обнаружил, что рисперидон приводит к значимо большим улучшениям, чем галоперидол, по всем пяти параметрам, при этом имеет место особенно сильный эффект рисперидона по сравнению с галоперидолом на фактор 1 (негативные симптомы). Фактор 1, т.е. негативные факторы Мардера PANSS, имеет несколько аспектов улучшенной валидности содержания по сравнению с негативной подшкалой, что более согласуется с областями, определенными в заявлении о консенсусе NIMH-MATRICS 2006 г. (Kirkpatrick et al. Schizophr Bull. 2006;32(2):214-219).

Оценка негативных факторов Мардера PANNS

[503] Оценка негативных факторов Мардера PANSS является надежным и валидированным показателем негативных симптомов шизофрении и состоит из следующих 7 пунктов из 30 пунктов PANSS:

Негативные факторы Мардера:

1. N1: Притупление аффекта
2. N2: Эмоциональная отстраненность
3. N3: Трудности в общении
4. N4: Пассивная/апатичная социальная изоляция
5. N6: Отсутствие спонтанности и плавности разговора
6. G7: Двигательная заторможенность
7. G16: Активное социальное избегание

[504] Каждый из негативных факторов Мардера PANSS коррелирует с одним из пяти основных доменов негативных симптомов (Kirkpatrick et al. Schizophr Bull. 2006;32(2):214-219). Пункт N1 PANSS: притупленный аффект коррелирует с притупленным аффектом; N6: отсутствие спонтанности и разговора коррелирует с алогичностью; и N4: пассивная/апатическая социальная изоляция; G16: активное социальное избегание; и N3: трудности в общении представляют собой факторы, которые коррелируют с асоциальностью. Пункт N2 PANSS: эмоциональная замкнутость, коррелирует с ангедонией; и G7: двигательная заторможенность, коррелирует как с ангедонией, так и с безволием (Daniel, Schizophr Res. 2013;150(2-3):343-5).

[505] Два пункта в оценке негативных факторов Мардер PANSS (N4 и G16) основаны исключительно на информации, полученной от информатора. Пациентам необходимо идентифицировать надежного информатора (например, специалиста по ведению документов, социального работника, члена семьи), который проводит с ними

достаточно времени, чтобы иметь возможность предоставлять информацию рейтерам PANSS.

[506] Позитивную подшкалу PANSS (P1 - P7) также оценивают в отношении изменений психотических симптомов и она включает P1: бред; P2: концептуальную дезорганизаци; P3: галлюцинаторное поведение; P4: волнение; P5: идеи величия; P6: подозрительность/преследование; и P7: враждебность.

[507] Оценку PANSS проводят при скрининге (день -28 - день -1), во время визита 1 (день 1), во время визита 2 (день 22), во время визита 3 (день 43), во время визита 4 (день 64) и во время визита 5 (день 85).

5.2 Общий балл негативных симптомов оценки негативных симптомов-16 (NSA-16)

[508] NSA-16 (Приложение 3A или 3B) считается валидным и надежным показателем наличия, тяжести и диапазона негативных симптомов, ассоциированных с шизофренией; он обладает высокой надежностью при проведении -между рейтерами и при проведении -тестов -и повторных тестов на разных языках и в разных культурах (Daniel, Schizophr Res. 2013;150(2-3):343-345; Axelrod et al. J Psychiatr Res. 1993;27(3):253-258). В NSA-16 используется 5-факторная модель для описания негативных симптомов: 1) общение, 2) эмоции/аффект, 3) социальная вовлеченность, 4) мотивация и 5) заторможенность. Эти факторы, оцениваемые с помощью структурированного опросника, являются исчерпывающими и четко определены для того, чтобы способствовать стандартизации оценки. В качестве укороченной версии NSA из 25 пунктов, NSA-16 по-прежнему улавливает многомерность негативных симптомов, но может быть завершена примерно за 15-20 минут. «Нормальная» эталонная группа, с которой нужно сравнивать субъекта, включает здорового молодого человека в возрасте от двадцати лет.

[509] Общая оценка негативных симптомов NSA оценивает общую тяжесть негативных симптомов, определяемую как отсутствие или ослабление поведения, обычно присущего здоровому молодому человеку. Оценки не должны зависеть от какого-либо конкретного пункта или пунктов Агентства национальной безопасности США или любого другого аналогичного инструмента. Вместо этого он должен измерять гештальт рейтера интервью и оценивается после завершения интервью NSA-16 (Alphs et al. Int J Methods Psychiatr Res. 2011;20(2):e31-37).

[510] Оценки общего балла негативных симптомов NSA-16 и NSA выполняют во время визита 1 (день 1), во время визита 2 (день 22), во время визита 3 (день 43), во время визита 4 (день 64) и во время визита 5/визита ET (день 85).

5.3 Общее впечатление пациента - тяжесть (PGI-S)

[511] PGI-S (Приложение 4) представляет собой 7-балльную (1-7) шкалу оценки пациента, используемую для оценки степени тяжести шизофрении пациента следующим образом: 1) норма, совсем не болеет; 2) пограничное заболевание; 3) в легкой форме; 4) средней степени тяжести; 5) сильно болен; 6) тяжело больной; 7) крайне больной.

[512] Оценку PGI-S проводят во время визита 1 (день 1), во время визита 2 (день 22), во время визита 3 (день 43), во время визита 4 (день 64) и во время визита 5/ET (день 85) и

она направлена на негативные симптомы шизофрении.

5.4 Общее впечатление пациента - изменение (PGI-C)

[513] PGI-C (Приложение 5A или 5B) представляет собой 7-балльную (1-7) шкалу оценки пациента, используемую для оценки реакции на лечение в отношении шизофрении пациента следующим образом: очень значительное улучшение, значительное улучшение, минимальное улучшение, без изменения, минимальное ухудшение, значительное ухудшение или очень значительно ухудшение.

[514] Оценку PGI-C проводят во время визита во время визита 2 (день 22), во время визита 3 (день 43), во время визита 4 (день 64) и во время визита 5/визита ET (день 856) и она направлена на негативные симптомы шизофрении.

5.5 Шкала депрессии Калгари для шизофрении (CDSS)

[515] CDSS (Приложение 6) представляет собой шкалу из 9 пунктов, полученную на основе шкалы депрессии Гамильтона (Ham-D), которая предназначена для оценки депрессии у пациентов с шизофренией (Addington et al. Schizophr Res. 1996;19(2-3):205-212). В отличие от Ham-D, CDSS не содержит депрессивных симптомов, которые перекрываются с негативными симптомами шизофрении, такими как ангедония и социальная изоляция. CDSS продемонстрировала отличные психометрические свойства. Каждый пункт по шкале оценивается как 0 - отсутствует; 1 - слабый; 2 - умеренный; или 3 - тяжелый. Балл CDSS получается путем суммирования баллов по каждому пункту. Оценка выше 6 соответствует 82% специфичности и 85% чувствительности для прогнозирования наличия большого депрессивного эпизода.

[516] Оценку CDSS проводят при скрининге (день -28 - день -1), во время визита 1 (день 1), во время визита 3 (день 43) и во время визита 5/во время визита ET (день 85).

6 Оценка фармакокинетики

[517] Концентрации d6-DM в плазме крови, его метаболитов (d3-DX и d3-3-MM) и Q измеряют в образцах, собранных после введения дозы в день 1 (неделя 0), до и после введения дозы в день 43 (неделя 6) и до введения дозы в день 85 (неделя 12). Эти образцы собирают в соответствии с инструкциями, предоставленными спонсором.

[518] Дата и время каждого отбора образца, а также дата и время последней дозы исследуемого лекарственного средства перед отбором образца записывают в eCRF.

[519] Образцы крови отделяют центрифугированием, а затем замораживают при -20°C до анализа в аналитическом блоке. Процедуры сбора, хранения и отправки образцов для анализа предоставляются спонсором в исследовательские центры во время начала исследования.

[520] Концентрации d6-DM, d3-DX, d3-3-MM и Q в плазме крови обобщают описательно и могут использоваться в последующих популяционных PK анализах.

7 Оценка безопасности

7.1 Нежелательные явления

[521] AE представляет собой любое нежелательное медицинское происшествие или непреднамеренное изменение (включая физическое, психическое [например, депрессию]

или поведенческое) с момента подписания ICF, включая интеркуррентное заболевание, которое возникает в ходе клинического исследования после начала лечения, вне зависимости от того считается ли оно связанным с лечением или не считается. Следовательно, AE может представлять собой любой неблагоприятный и непреднамеренный признак (включая, например, отклонения лабораторных результатов), симптом или заболевание, временно связанные с применением лекарственного средства, независимо от того, считается ли оно связанным с лекарственным средством или не считается. Изменения, ассоциированные с нормальным ростом и развитием, которые не отличаются по частоте или величине от обычно ожидаемых клинически, не являются AE (например, начало менструации, происходящее в физиологически подходящее время).

[522] Клинические AE следует описывать с помощью диагноза, а не симптомов, при возможности (например, простуда, сезонная аллергия вместо «насморка»).

[523] Передозировка представляет собой умышленное или непреднамеренное введение лекарственного средства в дозе выше, чем указано в протоколе, и выше, чем известные терапевтические дозы. Об этом необходимо сообщать независимо от результата, даже если токсических эффектов не наблюдали.

[524] AE оценивают по 3-балльной шкале и о них подробно сообщают, как указано в eCRF:

Легкие: легко переносятся, вызывают минимальный дискомфорт и не нарушают обычную повседневную деятельность

Умеренные: вызывают достаточный дискомфорт для того, чтобы нарушать обычную повседневную деятельность

Тяжелые: делают нетрудоспособными и/или препятствуют обычной повседневной деятельности

[525] Связь каждого AE с исследуемым лекарственным средством должна быть определена исследователем с использованием следующих пояснений:

Не связано: явление явно связано с другими факторами, такими как клиническое состояние субъекта, терапевтические мероприятия или сопутствующие лекарственные средства, вводимые субъекту.

Маловероятно связано: явление более вероятно вызвано другими факторами, такими как клиническое состояние субъекта, терапевтические мероприятия или сопутствующие лекарственные средства, вводимые субъекту; и не соответствует известной схеме реакции на исследуемое лекарственное средство.

Возможно связано: явление соответствует логической временной последовательности с момента введения лекарственного средства; и/или соответствует известной схеме реакции на исследуемое лекарственное средство; но могло быть вызвано другими факторами, такими как клиническое состояние субъекта, терапевтические мероприятия или сопутствующие лекарственные средства, вводимые субъекту

Связано: явление соответствует логической временной последовательности с момента введения лекарственного средства; и соответствует схеме реакции на исследуемое

лекарственное средство; и не может быть логично объяснено другими факторами, такими как клиническое состояние субъекта, терапевтические мероприятия или сопутствующие лекарственные средства, вводимые субъекту

7.2 Серьезные нежелательные явления

[526] Серьезное нежелательное явление (SAE) представляет собой любое AE, возникающее при любой дозе, которое приводит к любому из следующих результатов:

Смерть

Опасный для жизни опыт (тот, который подвергает субъекта, с точки зрения первоначального заявителя, непосредственному риску смерти от AE в том виде, в котором он произошел, т.е. не включает AE, которое, если бы произошло бы в более тяжелой форме, могло бы вызвать смерть)

Стойкая или значительная инвалидность/нетрудоспособность (инвалидность представляет собой существенное нарушение способности человека выполнять обычные жизненные функции)

Стационарная госпитализация или продление госпитализации

Врожденная аномалия/врожденный порок развития

[527] Важные медицинские явления, которые могут не приводить к смерти, не быть опасными для жизни или не требовать госпитализации, могут рассматриваться в качестве SAE, если на основании соответствующего медицинского заключения они могут поставить под угрозу субъекта или потребовать медицинского или хирургического вмешательства для предупреждения одного из перечисленных исходов.

[528] Беременность не считается AE или SAE, если только не происходит осложнение, которое соответствует требованиям для AE или SAE, но об этом необходимо сообщить в форме отчета о беременности. Беременные женщины или женщины, которые могут забеременеть, исключаются из этого исследования. В случае, если во время исследования пациентка забеременеет, прием исследуемого лекарственного средства необходимо прекратить, заполнить форму отчета о беременности для фиксации потенциального воздействия лекарственного средства во время беременности, а о беременности необходимо сообщить в течение 24 часов с момента уведомления. Любая беременная пациентка должна находиться под наблюдением до тех пор, пока не станет известен исход ее беременности (т.е. нормальные роды, патологические роды, самопроизвольный/добровольный/терапевтический аборт). Беременность (т.е. мать и плод) должна контролироваться до родов с учетом исхода.

[529] Форма отчета о беременности также должна быть заполнена в том случае, если партнерша пациента мужского пола забеременеет в течение 30 дней после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства или после завершения исследования, в зависимости от того, что дольше.

[530] Термин «тяжелый» представляет собой показатель интенсивности; таким образом, тяжелое AE не обязательно является серьезным. Например, тошнота продолжительностью несколько часов может быть оценена как серьезная, но не может быть

клинически серьезной.

7.3 Сообщение о нежелательных явлениях

[531] Пациентов опрашивают касательно AE при всех визитах после скрининга. Исследователь оценивает и фиксирует сообщенные AE. Любые AE, впервые зафиксированные после того, как пациент получил последнюю дозу исследуемого лекарственного средства и до визита в конце исследования, отслеживают до устранения (состояние здоровья пациента вернулось к его/ее исходному состоянию или все переменные вернулись к норме) или до тех пор, пока не произошла стабилизация явления (исследователь не ожидает дальнейшего улучшения или ухудшения явления).

[532] О смерти, наступившей во время исследования или о которой стало известно исследователю в течение 30 дней после прекращения приема исследуемого лекарственного средства, независимо от того, связана ли она с лечением или не связана, необходимо сообщить спонсору.

[533] В отношении всех SAE, включая отклонения значений лабораторных тестов, оцененных как клинически значимые, исследователь должен консультироваться с медицинским монитором спонсора или уполномоченным представителем по мере необходимости и сообщать о любых SAE по факсу/электронной почте, как подробно описано ниже, не позднее, чем через 24 часа после того, как ему стало известно об этом явлении. Впоследствии SAE необходимо оценить по следующим деталям: серьезность события, дата начала, дата окончания, интенсивность, частота, связь с исследуемым лекарственным средством, предпринятые действия в отношении исследуемого лекарственного средства, необходимое лечение и исход на данный момент.

7.4 Физикальные и неврологические осмотры

[534] Физикальные и неврологические обследования проводят во время скрининга (день -28 - день -1) и во время последнего визита в клинику (визит 5 [неделя 12]). Физикальное обследование включает оценку состояния головы, глаз, ушей, носа, горла, лимфатических узлов, кожи, конечностей, дыхательной, желудочно-кишечной, опорно-двигательной, сердечно-сосудистой и нервной систем. Неврологическое обследование включает оценку психического статуса, черепных нервов, двигательной системы, рефлексов, координации, походки и равновесия, а также сенсорной системы. Физикальные и неврологические обследования по возможности должны каждый раз проводиться одним и тем же лицом.

[535] Нарушения при физикальном и неврологическом обследовании, определенные исследователем как клинически значимые при скрининге, должны фиксировать в медицинском анамнезе. Любые клинически значимые изменения результатов физикального и неврологического обследования по результатам скринингового обследования следует фиксировать в качестве AE.

7.5 Измерения жизненно важных функций

[536] Измерения артериального давления (BP) и частоты сердечных сокращений (HR) выполняют (в двух повторах) при всех визитах в клинику. Ортостатическое BP и HR

измеряют только во время скринингового визита, и как описано ниже; все остальные измерения BP и HR производят, когда пациент находится в положении сидя/полулежа.

[537] Ортостатическое BP и HR во время скринингового визита: BP и HR в положении лежа на спине измеряют после того, как пациент отдыхал в течение по меньшей мере 5 минут в положении лежа на спине; измерения BP и HR производят дважды в одном и том же положении и фиксируют. После измерения BP и HR в положении лежа на спине пациент остается неподвижным в течение 3 минут, и фиксируется одно измерение BP и HR стоя (в течение 3 минут после стояния).

[538] Частоту дыхания (вдохов в минуту) и температуру тела (°F) оценивают во время скрининга, в день 1 (до введения дозы) и во время последнего визита в клинику (визит 5 [неделя 12]).

[539] Вес и рост фиксируют во время скрининга, в день 1 (визит 1) и день 85 (визит 5).

7.6 Электрокардиограмма (ECG)

[540] ECG в состоянии покоя в 12 отведениях выполняют во время скрининга и при каждом визите в клинику (визиты 1, 2, 3, 4, 5 и 6); скрининговую ECG проводят в трех повторах (с интервалом в 1 минуту). ECG выполняют до введения дозы и через 1-2 часа (± 15 минут) после введения дозы во время визита 1 и визита 2; ECG во время всех других визитов выполняют только перед введением дозы (визиты 3, 4 и 5).

[541] Оборудование для ECG предоставляется исследовательскому центру центральным ридером. Оценку ECG записывают в исследовательском центре и она включает общие данные, включая частоту сердечных сокращений (ударов в минуту), комплекс QRS и интервалы PR и QTc. Результаты предоставляются исследователям центральным ридером в течение 72 часов. Любые отклонения ECG, присутствующие на скрининге, фиксируют в медицинский анамнез. Любые изменения статуса ECG при скрининге, которые исследователь сочтет клинически значимыми, должны регистрироваться в качестве AE.

[542] Любые клинически значимые отклонения ECG следует обсудить с медицинским монитором, и, при необходимости, ECG следует повторить в течение примерно 1 недели. Кроме того, любой пациент, который представляет интервал QTcF > 500 мс (кроме случаев, когда возникает желудочковая стимуляция) или увеличение интервала QTcF по сравнению с исходной ECG до введения дозы (день 22/неделя 3) > 60 мс в любое время после рандомизации, исключается из исследования.

7.7 Шкалы безопасности

[543] Шкалы AIMS, BAS, SAS и C-SSRS оценивают в целях безопасности и они кратко описаны в следующих разделах.

7.7.1 Шкала оценки патологических непроизвольных движений (AIMS)

[544] AIMS (Приложение 7A или 7B) состоит из 12 пунктов и его используют для оценки дискинезии. Пункты, связанные с тяжестью орофациальных движений, движений конечностей и туловища, общей оценкой инвалидности и осведомленностью пациента,

оценивают по 5-балльной шкале (от 0=отсутствие до 4=тяжелая). Два пункта, относящиеся к стоматологическому статусу, оценивают с использованием ответов «да» или «нет».

[545] Оценку AIMS проводят во время визита 1 (день 1), во время визита 3 (день 43) и во время визита 5/визита ET (день 85).

7.7.2 Шкала акатизии Барнса (BAS)

[546] BAS (Приложение 8) состоит из пунктов, которые оценивают объективное наличие и частоту акатизии, уровень субъективной осведомленности и дистресса, а также общую тяжесть.

[547] BAS оценивают следующим образом:

Объективная акатизия, субъективное осознание беспокойства и субъективный дистресс, связанный с беспокойством, оценивают по 4-балльной шкале от 0 до 3 и суммируются, что дает общий балл, варьирующий от 0 до 9. При общей клинической оценке акатизии используют 5-балльную шкалу от 0 до 4.

[548] Оценку BAS проводят во время визита 1 (день 1), во время визита 3 (день 43) и во время визита 5/визита ET (день 85).

7.7.3 Шкала Симпсона-Ангуса для экстрапирамидных симптомов (SAS)

[549] SAS (Приложение 9A или 9B) состоит из 10 пунктов и его используют для оценки псевдопарксинсонизма. Степень тяжести каждого пункта оценивают по 5-балльной шкале. Оценки SAS могут варьироваться от 0 до 40. Оцениваемые признаки включают походку, свободное падение рук, качание плеч, скованность локтей, ригидность запястий, свисание ног, вращение головой, постукивание по надпереносью, тремор и слюноотделение.

[550] Оценку SAS проводят при скрининге (день -28 - день -1), во время визита 1 (день 1), во время визита 3 (день 43) и во время визита 5/во время визита ET (день 85).

7.7.4 Шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS)

[551] C-SSRS (Приложение 10) представляет собой клиническое интервью, дающее краткое изложение намерений и поведения, которое может применяться во время любой оценки или оценки риска для определения уровня и типа присутствующей суицидальности. C-SSRS также можно использовать во время лечения для отслеживания клинического ухудшения.

[552] Суицидальность отслеживают во время исследования с использованием версий шкалы C-SSRS «исходный уровень/скрининг» и «с момента последнего визита». Версия «исходный уровень/скрининг», которая оценивает жизненный опыт пациента с суицидальными событиями и суицидальными намерениями, а также возникновение суицидальных событий или намерений в течение определенного периода времени до включения в исследование, заполняется для всех пациентов при скрининге для определения соответствия требованиям. Любой пациент с активными суицидальными намерениями в течение последних 6 месяцев, суицидальным поведением в течение последних 2 лет или который, по клиническому заключению исследователя, представляет серьезный риск

суицида, должен быть исключен из исследования (см. раздел 2.2, Критерии исключения). Форма C-SSRS «с момента последнего визита» также заполняется при визитах после скрининга.

[553] Оценку C-SSRS проводят при скрининге (день -28 - день -1), во время визита 1 (день 1), во время визита 2 (день 22), во время визита 3 (день 43), во время визита 4 (день 64) и во время визита 5 (день 85).

8 График оценок и процедур

[554] График оценок и процедур представлен в Табл. 16.

Описание процедур исследования

[555] Во время каждого визита в рамках исследования представитель исследовательского персонала должен вводить в базу данных IWRS информацию о данных пациента и предварительно определенных результатах оценки исследования. Дальнейшие инструкции приведены в руководстве по сайту IRT.

[556] Перечисленные ниже процедуры до и после введения дозы обычно приведены в том порядке, в котором они должны выполняться, с разумной степенью гибкости. Все оценки NSA-16, общая оценка NSA-16, оценки PANSS, PGI-S и PGI-C выполняют перед введением дозы и должны быть выполнены как можно раньше во время процедур исследования для соответствующих визитов. Любые ECG перед введением дозы и отбор крови перед введением дозы следует проводить только после заполнения вышеуказанных шкал при каждом визите. Проверка CTSdatabase в отношении двойного включения при скрининге должна выполняться в качестве одной из первых процедур после получения согласия для того, чтобы исследовательские центры были осведомлены о потенциальном двойном включении в исследование до выполнения более сложных задач.

Скрининговый визит (с дня -28 до дня -1)

[557] Следующие процедуры выполняют при скрининге в течение 28 дней до дня 1.

1. Исследователь или уполномоченный персонал исследовательского центра предоставляют пациентам документы об информированном согласии и объясняют обоснование исследования, предоставляя пациентам достаточно времени для того, чтобы задать вопросы. Перед выполнением любых процедур, связанных с исследованием, пациенты должны предоставить -письменное информированное согласие.

2. Заполняют форму авторизации и информацию о пациенте вводят в CTSdatabase.

3. PANSS проводит квалифицированный и сертифицированный рейтер.

4. Записывается психиатрический анамнез, и проводится исследование M.I.N.I.

5. Соответствующим образом обученный и сертифицированный рейтер проводит CDSS для оценки симптомов депрессии.

6. Соответствующим образом обученный исследователь (или уполномоченный представитель) заполняет форму C-SSRS «исходный уровень/скрининг» для исключения пациентов со значительным риском суицидального поведения.

7. Медицинский анамнез, включая демографические данные пациента и любое сопутствующее применение лекарственных средств (включая безрецептурные [OTC]

лекарственные средства, витамины и добавки) анализируют и фиксируют.

8. Анализируют критерии включения и исключения (форма соответствия критериям).

9. Подробную информацию об отношениях пациента с информатором собирают и документируют.

10. Жизненно важные функции измеряют в двух повторах и фиксируют (ортостатическое BP и HR только при скрининге [см. раздел 7.5], также фиксируют частоту дыхания и температуру тела); вес и рост.

11. Проводят физикальные и неврологические обследования.

12. Соответствующим образом обученный и опытный клиницист проводит SAS для оценки EPS.

13. ECG в состоянии покоя в 12 отведениях выполняют в трех повторах (с интервалом в 1 минуту).

14. Образцы крови и мочи собирают для клинических лабораторных оценок (биохимический анализ, включая уровень глюкозы натощак, липиды, TSH и HbA1c; общий анализ крови и анализ мочи).

15. Образцы крови собирают для оценки уровней антипсихотических лекарственных средств в плазме крови.

16. Всем женщинам детородного возраста проводят тест сыворотки крови на беременность.

17. Образцы крови собирают для скрининга гепатита B и C (HBsAg и HCAb) и антител к HIV.

18. Образцы мочи собирают для скрининга на наличие наркотических веществ.

19. Проанализируйте оценки для того, чтобы убедиться, что пациенты соответствуют критериям продолжения участия в исследовании.

[558] После прохождения скрининговых процедур для оценки критериев включения и исключения на рассмотрение медицинскому монитору направляют форму соответствия протоколу. Пациенты, которых исследователь и медицинский монитор сочли соответствующими требованиям, возвращаются во время визита 1 (день 1). Пациенты, у которых результаты ECG или результаты лабораторных анализов выходят за пределы диапазона эталонных нормальных значений, которые исследователь считает клинически значимыми и которые могут подвергнуть пациента более высокому риску при участии в исследовании, исключают из исследования (не рандомизируют).

Визит 1 (исходный уровень, рандомизация; день 1/неделя 0 ± 3-дневное окно)

[559] Пациентов рандомизируют (соотношение 1:1) для получения либо d6-DM/Q, либо соответствующих капсул плацебо в течение 12 недель в течение периода двойного слепого лечения. Первую дозу исследуемого лекарственного средства для двойного слепого периода лечения вводят в клинике в день 1.

[560] Рандомизацию проводят после завершения всех процедур перед введением дозы во время визита 2; этот визит должен происходить в течение 3-дневного окна.

Следующие процедуры выполняют во время визита 1 (день 1 ± 3-дневное окно):

Перед введением дозы:

1. Квалифицированный и сертифицированный рейтер проводит NSA-16, общую оценку NSA-16, PANSS, PGI-S и PGI-C.

2. Соответствующим образом обученный и сертифицированный рейтер проводит CDSS для оценки симптомов депрессии.

3. Соответствующим образом обученный исследователь (или уполномоченное представитель) заполняет форму C-SSRS «с момента последнего визита».

4. Измеряют и записывают показатели жизненно важных функций (BP и HR сидя/полулежа [в двух повторах]).

5. Выполняют ECG в 12 отведениях в покое (перед введением дозы, после определения вышеуказанных шкал).

6. Пациента опрашивают касательно AE и приеме сопутствующих лекарственных средств (включая безрецептурные лекарственные средства, витамины и добавки).

7. Образцы крови и/или мочи собирают для лабораторных оценок безопасности (биохимический анализ крови [включая уровень глюкозы и липидов натощак], общий анализ крови, анализ мочи) - все анализы крови следует делать после определения вышеуказанных шкал.

8. Образцы крови собирают для оценки уровней антипсихотических лекарственных средств в плазме крови.

9. Всем женщинам детородного возраста проводят тест мочи на беременность.

10. Соответствующим образом обученный и опытный клиницист проводит AIMS, SAS и BAS для оценки EPS.

11. Персонал исследовательского центра проводит анализ всех неиспользованных исследуемых лекарственных средств. Исследуемое лекарственное средство отпускают в количестве, достаточном для применения 2 р./день до следующего визита.

[561] Пациентов рандомизируют после того, как определяют, что они удовлетворяют всем критериям включения и ни одному из критериев исключения (на основе оценок скрининга и визита 1, описанных выше), и им присваивают номер набора исследуемого лекарственного средств посредством IWRS.

Введение дозы исследуемого лекарственного средства:

[562] Первую дозу исследуемого лекарственного средства вводят из полоски AM блистерной карты исследуемого лекарственного средства в клинике независимо от времени суток.

После введения дозы:

1. Образцы крови собирают для PK оценки метаболитов d6-DM, Q и d6-DM в плазме крови (между 1 и 3 часами после введения дозы).

2. ECG в 12 отведениях в покое проводят через 1-2 часа после введения дозы (± 15 минут).

Инструкции для пациента

[563] Пациентам рекомендуется принимать исследуемое лекарственное средство 2 р./день (1 капсула из блистерной упаковки с маркировкой AM утром и 1 капсула из блистерной упаковки с маркировкой PM вечером; примерно каждые 12 часов) до следующего визита. Пациентам также рекомендуется приносить неиспользованное исследуемое лекарственное средство при каждом визите.

[564] Пациентам напоминают об использовании AiCure для контроля соблюдения исследуемого лекарственного средства вне клиники.

[565] Исследователь и/или координатор исследования предоставляет пациентам подробные инструкции касательно процедур исследования. Им также рекомендуется проконсультироваться с исследовательским центром, прежде чем принимать какие-либо не относящиеся к исследованию- лекарственные средства. Эти требования рассматриваются лично, и пациенту также могут быть предоставлены письменные инструкции в дополнение к информированному согласию по усмотрению исследователя.

[566] В конце каждого визита исследователь опрашивает пациентов для того, чтобы убедиться, что они понимают, что от них требуется.

12-недельный период двойного слепого лечения

8.1.3.1 Контакт по телефону касательно безопасности (день 8/неделя 1 ± 3-дневное окно)

[567] Пациентам звонят по телефону для оценки AE и опрашивают касательно сопутствующих лекарственных средств на неделе 1 (день 8 ± 3 дня). Пациентов также опрашивают, принимали ли они исследуемое лекарственное средство в соответствии с указаниями.

Визит 2 (день 22/неделя 3 ± 6-дневное окно)

[568] Следующие процедуры выполняют утром в день 22 (± 6-дневное окно):

Перед введением дозы:

1. Квалифицированный и сертифицированный рейтер проводит NSA-16, общую оценку NSA-16, PANSS, PGI-S и PGI-C.

2. Выполняют ECG в 12 отведениях в покое (перед введением дозы, после определения вышеуказанных шкал).

Введение дозы исследуемого лекарственного средства:

[569] Исследуемое лекарственное средство вводят из полоски AM вновь выданной блистерной упаковки в клинике после завершения вышеуказанных процедур.

После введения дозы:

1. Пациента опрашивают касательно AE и приеме сопутствующих лекарственных средств (включая безрецептурные лекарственные средства, витамины и добавки).

2. Соответствующим образом обученный исследователь (или уполномоченное представитель) заполняет форму C-SSRS «с момента последнего визита».

3. Измеряют и записывают в двух повторах показатели жизненно важных функций (BP и HR сидя/полулежа).

4. Всем женщинам детородного возраста проводят тест мочи на беременность.

5. Персонал исследовательского центра проводит анализ всех неиспользованных исследуемых лекарственных средств. Исследуемое лекарственное средство отпускают в количестве, достаточном для применения 2 р./день до следующего визита.

6. ECG в 12 отведениях в покое проводят через 1-2 часа после введения дозы (± 15 минут).

Инструкции для пациента

[570] Пациентам рекомендуется принимать исследуемое лекарственное средство 2 р./день (1 капсула из блистерной упаковки с маркировкой AM утром и 1 капсула из блистерной упаковки с маркировкой PM вечером; примерно каждые 12 часов) до следующего визита. Пациентам также рекомендуется приносить неиспользованное исследуемое лекарственное средство при каждом визите.

[571] Пациентам напоминают об использовании AiCure для контроля соблюдения исследуемого лекарственного средства вне клиники.

[572] Исследователь и/или координатор исследования предоставляет пациентам подробные инструкции касательно процедур исследования. Им также рекомендуется проконсультироваться с исследовательским центром, прежде чем принимать какие-либо не относящиеся к исследованию лекарственные средства. Эти требования рассматриваются лично, и пациенту также могут быть предоставлены письменные инструкции в дополнение к информированному согласию по усмотрению исследователя.

[573] В конце каждого визита исследователь опрашивает пациентов для того, чтобы убедиться, что они понимают, что от них требуется.

Контакт по телефону касательно безопасности (день 29/неделя 4 ± 3-дневное окно)

[574] Пациентам звонят по телефону для оценки AE и опрашивают касательно сопутствующих лекарственных средств на неделе 4 (день 29 ± 3 дня). Пациентов также опрашивают, принимали ли они исследуемое лекарственное средство в соответствии с указаниями.

Визит 3 (день 43/неделя 6 ± 6-дневное окно)

[575] Следующие процедуры выполняют утром в день 64 (± 6-дневное окно):

Перед введением дозы:

1. Квалифицированный и сертифицированный рейтер проводит NSA-16, общую оценку NSA-16, PANSS, PGI-S и PGI-C.

2. Выполняют ECG в 12 отведениях в покое (перед введением дозы, после определения вышеуказанных шкал).

3. Образцы крови собирают для PK оценки d6-DM, Q и метаболитов в плазме крови (перед введением дозы, после определения вышеуказанных шкал).

Введение дозы исследуемого лекарственного средства:

[576] Исследуемое лекарственное средство вводят из полоски AM вновь выданной блистерной упаковки в клинике, независимо от времени суток.

После введения дозы:

1. Пациента опрашивают касательно AE и приеме сопутствующих лекарственных

средств (включая безрецептурные лекарственные средства, витамины и добавки).

2. Соответствующим образом обученный и опытный клиницист проводит AIMS, SAS и BAS для оценки EPS.

3. Соответствующим образом обученный и сертифицированный рейтер проводит CDSS для оценки симптомов депрессии.

4. Соответствующим образом обученный исследователь (или уполномоченное представитель) заполняет форму C-SSRS «с момента последнего визита».

5. Всем женщинам детородного возраста проводят тест мочи на беременность.

6. Образцы крови и/или мочи собирают для лабораторных оценок безопасности (биохимический анализ крови [включая уровень глюкозы натощак и липиды], общий анализ крови, анализ мочи).

7. Образцы крови собирают для оценки уровней антипсихотических лекарственных средств в плазме крови.

8. Образцы крови собирают для PK оценки d6-DM, Q и метаболитов в плазме крови (между 1 и 3 часами после введения дозы).

9. Персонал исследовательского центра проводит анализ всех неиспользованных исследуемых лекарственных средств. Исследуемое лекарственное средство отпускают в количестве, достаточном для применения 2 р./день до следующего визита.

Инструкции для пациента

[577] Пациентам рекомендуется принимать исследуемое лекарственное средство 2 р./день (1 капсула из блистерной упаковки с маркировкой AM утром и 1 капсула из блистерной упаковки с маркировкой PM вечером; примерно каждые 12 часов) до следующего визита. Пациентам также рекомендуется приносить неиспользованное исследуемое лекарственное средство при каждом визите.

[578] Пациентам напоминают об использовании AiCure для контроля соблюдения исследуемого лекарственного средства вне клиники.

[579] Исследователь и/или координатор исследования предоставляет пациентам подробные инструкции касательно процедур исследования. Им также рекомендуется проконсультироваться с исследовательским центром, прежде чем принимать какие-либо не относящиеся к исследованию- лекарственные средства. Эти требования рассматриваются лично, и пациенту также могут быть предоставлены письменные инструкции в дополнение к информированному согласию по усмотрению исследователя.

[580] В конце каждого визита исследователь опрашивает пациентов для того, чтобы убедиться, что они понимают, что от них требуется.

Контакт по телефону касательно безопасности (день 50/неделя 7 ± 3-дневное окно)

[581] Пациентам звонят по телефону для оценки AE и опрашивают касательно сопутствующих лекарственных средств на неделе 7 (день 50 ± 3 дня). Пациентов также опрашивают, принимают ли они исследуемое лекарственное средство в соответствии с указаниями.

Визит 4 (день 64/неделя 9 ± 6-дневное окно)

[582] Следующие процедуры выполняют утром в день 85 (± 6-дневное окно).

Перед введением дозы:

1. Квалифицированный и сертифицированный рейтер проводит NSA-16, общую оценку NSA-16, PANSS, PGI-S и PGI-C.

2. Выполняют ECG в 12 отведениях в покое (перед введением дозы, после определения вышеуказанных шкал).

Введение дозы исследуемого лекарственного средства:

[583] Исследуемое лекарственное средство вводят из полоски AM вновь выданной блистерной упаковки в клинике, независимо от времени суток.

После введения дозы:

1. Измеряют и записывают в двух повторах показатели жизненно важных функций (BP и HR сидя/полулежа).

2. Пациента опрашивают касательно AE и приеме сопутствующих лекарственных средств (включая безрецептурные лекарственные средства, витамины и добавки).

3. Соответствующим образом обученный исследователь (или уполномоченное представитель) заполняет форму C-SSRS «с момента последнего визита».

4. Всем женщинам детородного возраста проводят тест мочи на беременность.

5. Персонал исследовательского центра проводит анализ всех неиспользованных исследуемых лекарственных средств. Исследуемое лекарственное средство отпускают в количестве, достаточном для применения 2 р./день до следующего визита.

Инструкции для пациента

[584] Пациентам рекомендуется принимать исследуемое лекарственное средство 2 р./день (1 капсула из блистерной упаковки с маркировкой AM утром и 1 капсула из блистерной упаковки с маркировкой PM вечером; примерно каждые 12 часов) до конечного визита (визит 6; день 106). Пациентам также рекомендуется приносить неиспользованное исследуемое лекарственное средство при каждом визите.

[585] Пациентам напоминают об использовании AiCure для контроля соблюдения исследуемого лекарственного средства вне клиники.

[586] Исследователь и/или координатор исследования предоставляет пациентам подробные инструкции касательно процедур исследования. Им также рекомендуется проконсультироваться с исследовательским центром, прежде чем принимать какие-либо не относящиеся к исследованию- лекарственные средства. Эти требования рассматриваются лично, и пациенту также могут быть предоставлены письменные инструкции в дополнение к информированному согласию по усмотрению исследователя.

[587] В конце каждого визита исследователь опрашивает пациентов для того, чтобы убедиться, что они понимают, что от них требуется.

Контакт по телефону касательно безопасности (день 71/неделя 10 ± 3-дневное окно)

[588] Пациентам звонят по телефону для оценки AE и опрашивают касательно сопутствующих лекарственных средств на неделе 10 (день 71 ± 3 дня). Пациентов также опрашивают, принимали ли они исследуемое лекарственное средство в соответствии с

указаниями.

Визит 5 (день 85/неделя 12 ± 6-дневное окно)/визит досрочного прекращения

[589] Следующие процедуры выполняют в день 85 (± 6-дневное окно) или во время визита для ET для тех пациентов, которые выбыли до недели 12:

Перед введением дозы:

Квалифицированный и сертифицированный рейтер проводит NSA-16, общую оценку NSA-16, PANSS, PGI-S и PGI-C.

Выполняют ECG в 12 отведениях в покое (перед введением дозы, после определения вышеуказанных шкал).

Образцы крови собирают для PK оценки d6-DM, Q и метаболитов в плазме крови (перед введением дозы, после определения вышеуказанных шкал).

Введение дозы исследуемого лекарственного средства:

[590] Последнюю дозу исследуемого лекарственного средства вводят с полоски AM блистерной карты исследуемого лекарственного средства, принесенной пациентом, независимо от времени суток, тем пациентам, которые завершают двойное слепое лечение- (а не тем, кто преждевременно прекращает лечение).

После введения дозы:

Жизненно важные функции измеряют в двух повторах и фиксируют (BP и HR в положении сидя/полулежа, частота дыхания и температура тела); также фиксируют вес и рост.

Проводят физикальные и неврологические обследования.

Пациента опрашивают касательно AE и приеме сопутствующих лекарственных средств (включая безрецептурные лекарственные средства, витамины и добавки).

Соответствующим образом обученный и опытный клиницист проводит AIMS, SAS и BAS для оценки EPS.

Соответствующим образом обученный и сертифицированный рейтер проводит CDSS для оценки симптомов депрессии.

Соответствующим образом обученный исследователь (или уполномоченное представитель) заполняет форму C-SSRS «с момента последнего визита».

Образцы крови и/или мочи собирают для лабораторных оценок безопасности (биохимический анализ крови [включая уровень глюкозы натощак, липиды и HbA1c], общий анализ крови, анализ мочи).

Образцы крови собирают для оценки уровней антипсихотических лекарственных средств в плазме крови.

Всем женщинам детородного возраста проводят тест мочи на беременность.

Пациенты возвращают все неиспользованные исследуемые лекарственные средства; персонал исследовательского центра проводит анализ всех неиспользованных исследуемых лекарственных средств.

[591] При последнем контакте с пациентом персонал исследовательского центра получают доступ к CTSdatabase, вводят ID исследования пациента и характер последнего

контакта (т.е. завершивший исследование или ET).

Процедуры для досрочного прекращения:

[592] Все пациенты проходят полное обследование во время визита 5/ET. Кроме того, оценки визита 5/ET выполняют для любого пациента, исключенного в любое время после рандомизации в исследование; по возможности, оценка должна быть завершена в течение 48 часов после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства. Следует предпринять попытки завершения всех оценок, особенно оценок эффективности, для визита 5/ET до введения любых новых психотропных лекарственных средств. Однако, если пациент получает новое лекарственное средство для экстренной помощи от обострения симптомов шизофрении до процедур V5/ET, оценку эффективности проводить не следует.

[593] Пациентам, которые прекращают лечение, исследуемое лекарственное средство не вводят в клинике в этот день, и поэтому не существует конкретных временных рамок для ECG в 12 отведениях и сбора образцов крови/мочи (клинические лабораторные тесты или фармакокинетика).

Контакт по телефону касательно последующего исследования безопасности (неделя 16/день 115 ± 3-дневное окно)

[594] С пациентами связываются по телефону на неделе 16 (день 115 ± 3 дня) и опрашивают касательно того, испытывали ли они какие-либо AE или имели ли изменения в принимаемых ими лекарственных средствах с момента последнего визита. Пациентам, у которых наблюдают AE, возможно, потребуется вернуться в клинику для внепланового визита для оценок безопасности.

[595] Любые AE, о которых сообщалось ранее и которые еще не были устранены во время этого контакта по телефону, отслеживают до устранения (состояние здоровья пациента вернулось к его/ее исходному состоянию или все переменные вернулись к норме) или до тех пор, пока не произошла стабилизация явления (исследователь не ожидает дальнейшего улучшения или ухудшения явления).

[596] Любые вновь сообщенные AE после получения и до 30 дней после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства, отслеживают до устранения (состояние здоровья пациента вернулось к его/ее исходному состоянию или все переменные вернулись к норме) или до тех пор, пока не произошла стабилизация явления (исследователь не ожидает дальнейшего улучшения или ухудшения явления).

9 Статистические данные

[597] Обзор запланированных статистических методов для этого исследования представлен ниже. Полные статистические методы представлены в плане статистического анализа (SAP) до того, как исследование замаскируют.

9.1 Группы для анализа

[598] Группы для анализа для данного исследования определены следующим образом:

[599] **Группа для анализа безопасности:** все пациенты, которые рандомизированы

и принимают по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного средства. Все анализы безопасности основаны на группе для анализа безопасности.

[600] **Группа с модифицированным назначенным лечением (mITT):** все пациенты в группе для анализа безопасности, как с исходным уровнем, так и по меньшей мере с одним измерением PANSS после исходного уровня. Все анализы эффективности основаны на группе mITT.

9.2 Демографические и другие исходные характеристики

[601] Демографические и исходные характеристики обобщают по группам лечения с использованием описательной статистики.

9.3 Анализ эффективности

9.3.1 Конечные точки исследования

9.3.1.1 Первичная конечная точка эффективности

[602] Первичной конечной точкой эффективности является изменение оценки негативных факторов Мардера PANSS от исходного уровня к визиту 5 (неделя 12).

9.3.1.2 Вторичные конечные точки эффективности

[603] Вторичные конечные точки эффективности включают изменение от исходного уровня к визиту 5 (неделя 12) для следующих показателей результатов (изменение исходных показателей PGI-C):

Общая оценка негативных симптомов NSA-16

PGI-S

PGI-C

9.3.1.3 Другие показатели исхода

[604] Другие показатели исхода включают изменение от исходного уровня к визиту 5 (неделя 12) для следующих показателей:

Позитивная подшкала PANSS

Шкала депрессии Калгари для шизофрении (CDSS)

9.3.2 Первичный анализ эффективности

[605] Первичной конечной точкой эффективности является изменение оценки негативных факторов Мардера PANSS от исходного уровня до недели 12. Первичную конечную точку эффективности анализируют с использованием модели линейных смешанных эффектов, основанной на вероятности-, повторяющихся измерений (MMRM) в отношении наблюдаемых данных. Модель включает фиксированные эффекты для лечения, исследовательского центра, визита, взаимодействия лечения в зависимости от визита и взаимодействия исходного уровня в зависимости- от визита. Используют неструктурированную ковариационную модель. Небольшие исследовательские центры объединяют в соответствии с регионом и практикой для анализа перед демаскированием базы данных.

[606] Целью данного исследования является оценка ожидаемого эффекта лекарственного средства в будущей группе, который возникает в результате применения пациентами d6-DM/Q по сравнению с плацебо. Оценка первичного интереса определяется

следующим образом:

Группа: mITT

Переменная: изменение оценки негативных факторов Мардера PANSS от исходного уровня до недели 12.

Интеркуррентное(ые) событие(я): Применяется стратегия «лечебной политики», при которой значение переменной, представляющей интерес, используется независимо от приверженности к рандомизированному лечению и/или начала приема запрещенных лекарственных средств.

Обобщение на уровне группы: Разница между лечением в средних изменениях от исходного уровня до недели 12 по шкале негативных факторов Мардера PANSS.

[607] Все данные, собранные в ходе исследования, используют в статистическом анализе. Для первичного анализа эффективности эффект лечения оценивают с использованием метода MMRM, описанного выше. В соответствии с предположением о случайном отсутствии (MAR) MMRM обеспечивает объективную оценку эффекта лечения в течение периода лечения. Анализы с пропущенными значениями, подставленными с помощью множественной подстановки (MI) при пропуске, не являющемся случайным (MNAR), и другие методы выполняют в виде анализов чувствительности.

9.3.3 Анализ вторичной эффективности и других показателей исхода

[608] Вторичные конечные точки эффективности и другие показатели результатов анализируют аналогично первичному анализу эффективности, при необходимости. Более подробная информация и методы анализа описаны в SAP.

9.4 Фармакокинетический анализ

[609] Концентрации d6-DM, его метаболитов d3-DX и d3-3-MM и Q в плазме крови обобщают описательно.

9.5 Анализ безопасности

[610] Анализы безопасности основаны на группе безопасности, определяемой в виде всех пациентов, которые были рандомизированы и принимали по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного средства. Он состоит из обобщенных данных по биологическим параметрам и AE. Анализы безопасности представлены в табличном виде в зависимости от лечения.

9.5.1 Нежелательные явления

[611] AE кодируют с помощью Медицинского словаря нормативной деятельности (MedDRA). Процент пациентов, которые испытывали 1 или более AE, обобщают в зависимости от лечения, класса системы органов (SOC), смертям, нелетальным SAE, AE, AE, приводящим к прекращению исследования, и AE, возникшим после начала лечения (TEAE).

9.5.2 Показатели жизненно важных функций и электрокардиограммы

[612] Предоставляют обобщенные статистические данные об абсолютных значениях и процентном изменении от исходного уровня (визит 1; день 1/неделя 0) для BP (диастолического и систолического), частоты сердечных сокращений, частоты дыхания,

веса и параметров ECG. Все значения вне предварительно определенного нормального диапазона выделяют в перечнях индивидуальных данных пациента.

9.5.3 Клинические лабораторные показатели

[613] Лабораторные параметры обобщают с помощью описательной статистики и сдвигов в результатах по отношению нормальных диапазонов между визитом 1 (неделя 0) и окончанием лечения в виде увеличения, уменьшения или отсутствия изменений.

9.5.4 Шкалы безопасности

[614] C-SSRS, SAS, BAS и AIMS обобщают с помощью описательной статистики и с помощью таблиц сдвига количества и процента пациентов по каждому баллу от исходного уровня (визит 1; день 1/неделя 0) до визитов после исходного уровня- и окончания лечения.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Таблица 17

Применение антипсихотических средств второго поколения (SGA) на исходном уровне

Группа для изучения безопасности (N=144)

Анатомо-терапевтическая подгруппа (ATC, уровень 2), n (%) **Предпочтительный термин, n (%)**	**Плацебо, стадия 1 (N=96)**	**d6-DM/Q, стадия 1 (N=48)**
Количество пациентов, принимающих SGA на исходном уровне	96 (100,0)	48 (100,0)
ПСИХОЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА	96 (100,0)	48 (100,0)
Арипипразол	16 (16,7)	15 (31,3)
Литий	1 (1,0)	0 (0,0)
Луразидон	2 (2,1)	1 (2,1)
Луразидона гидрохлорид	2 (2,1)	3 (6,3)
Оланзапин	26 (27,1)	12 (25,0)
Палиперидон	3 (3,1)	3 (6,3)
Палиперидона пальмитат	11 (11,5)	2 (4,2)
Кветиапин	2 (2,1)	2 (4,2)
Кветиапина фумарат	14 (14,6)	7 (14,6)
Рисперидон	25 (26,0)	10 (20,8)

Зипразидон	2 (2,1)	1 (2,1)

Примечание: Сопутствующие лекарственные средства исходного уровня определяются как лекарственные средства, дата начала введения которых совпадает с датой введения первой дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства или является более ранней, а дата окончания введения которых совпадает

с датой введения первой дозы (или лекарственное средство продолжает применяться) рандомизированного исследуемого лекарственного средства или является более поздней. Лекарственные средства кодируются с помощью Глоссария ВОЗ по лекарственным средствам, версия от сентября 2015 г.

Распределение лечения основано на рандомизации стадии 1.

Таблица 18

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 1

Группа mITT, стадия 1 (N=127)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо, стадия 1 (N=80)**	**1d6-DM/Q, стадия 1 (N=47)**	**Все пациенты (N=127)**
Общий балл NSA-16			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	60,4 (7,71)	61,0 (7,53)	60,6 (7,62)
Медиана	60,0	60,0	60,0
Мин. значение, макс. значение	43, 85	45, 79	43, 85
Фактор домена NSA-16: общительность			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	12,6 (2,71)	12,5 (2,54)	12,6 (2,64)
Медиана	13,0	12,0	13,0
Мин. значение, макс. значение	6, 21	8, 21	6, 21
Фактор домена NSA-16: Эмоции/аффект			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	12,2 (1,81)	12,6 (2,11)	12,3 (1,93)

Медиана	12,0	13,0	12,0
Мин. значение, макс. значение	8, 17	8, 17	8, 17
Фактор домена NSA-16: социальная вовлеченность			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	12,2 (2,20)	12,2 (2,02)	12,2 (2,13)
Медиана	12,0	12,0	12,0
Мин. значение, макс. значение	8, 17	9, 16	8, 17

Таблица 18 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 1

Группа mITT, стадия 1 (N=127)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо, стадия 1 (N=80)**	**1d6-DM/Q, стадия 1 (N=47)**	**Все пациенты (N=127)**
Общий балл NSA-16			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	60,4 (7,71)	61,0 (7,53)	60,6 (7,62)
Медиана	60,0	60,0	60,0
Мин. значение, макс. значение	43, 85	45, 79	43, 85
Фактор домена NSA-16: общительность			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	12,6 (2,71)	12,5 (2,54)	12,6 (2,64)
Медиана	13,0	12,0	13,0
Мин. значение, макс. значение	6, 21	8, 21	6, 21
Фактор домена NSA-16: Эмоции/аффект			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	12,2 (1,81)	12,6 (2,11)	12,3 (1,93)

Медиана	12,0	13,0	12,0
Мин. значение, макс. значение	8, 17	8, 17	8, 17
Фактор домена NSA-16: социальная вовлеченность			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	12,2 (2,20)	12,2 (2,02)	12,2 (2,13)
Медиана	12,0	12,0	12,0
Мин. значение, макс. значение	8, 17	9, 16	8, 17

Таблица 18 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 1

Группа mITT, стадия 1 (N=127)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо, стадия 1 (N=80)**	**1d6-DM/Q, стадия 1 (N=47)**	**Все пациенты (N=127)**
Фактор домена NSA-16: мотивация			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	16,7 (2,33)	16,5 (2,37)	16,6 (2,33)
Медиана	17,0	17,0	17,0
Мин. значение, макс. значение	9, 22	11, 22	9, 22
Фактор домена NSA-16: заторможенность			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	6,7 (1,61)	7,2 (1,54)	6,9 (1,59)
Медиана	7,0	7,0	7,0
Мин. значение, макс. значение	2, 10	4, 10	2, 10
Общий балл NSA-4			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	17,3 (2,36)	17,4 (2,44)	17,3 (2,38)

Медиана	17,0	17,0	17,0
Мин. значение, макс. значение	12, 24	13, 22	12, 24

Таблица 18 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 1

Группа mITT, стадия 1 (N=127)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо, стадия 1 (N=80)**	**1d6-DM/Q, стадия 1 (N=47)**	**Все пациенты (N=127)**
Пункт 1 NSA-16: затянувшееся время для ответа			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	3,1 (1,13)	3,1 (1,22)	3,1 (1,15)
Медиана	3,0	3,0	3,0
Мин. значение, макс. значение	1, 6	1, 6	1, 6
Пункт 2 NSA-16: ограниченный речевой запас			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	3,8 (1,12)	3,5 (1,10)	3,7 (1,12)
Медиана	4,0	3,0	4,0
Мин. значение, макс. значение	1, 6	1, 5	1, 6
Пункт 3 NSA-16: бедность содержания речи			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	3,7 (0,91)	3,6 (0,80)	3,6 (0,87)

Медиана	4,0	4,0	4,0
Мин. значение, макс. значение	1, 5	1, 5	1, 5
Пункт 4 NSA-16: невнятная речь			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	2,0 (1,07)	2,3 (1,16)	2,1 (1,11)
Медиана	2,0	2,0	2,0
Мин. значение, макс. значение	1, 5	1, 5	1, 5

Таблица 18 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 1

Группа mITT, стадия 1 (N=127)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо, стадия 1 (N=80)**	**1d6-DM/Q, стадия 1 (N=47)**	**Все пациенты (N=127)**
Пункт 5 NSA-16: эмоции: сниженный диапазон			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	4,2 (0,81)	4,4 (0,92)	4,3 (0,85)
Медиана	4,0	4,0	4,0
Мин. значение, макс. значение	3, 6	3, 6	3, 6
Пункт 6 NSA-16: аффект: ослабленная интенсивность модуляции			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	4,2 (0,74)	4,2 (0,89)	4,2 (0,80)
Медиана	4,0	4,0	4,0
Мин. значение, макс. значение	3, 6	3, 6	3, 6
Пункт 7 NSA-16: аффект: ослабленная демонстрация по требованию			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	3,8 (0,93)	4,0 (0,92)	3,9 (0,94)

Медиана	4,0	4,0	4,0
Мин. значение, макс. значение	1, 5	2, 6	1, 6
Пункт 8 NSA-16: ослабленное социальное влечение			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	4,7 (0,75)	4,9 (0,55)	4,8 (0,68)
Медиана	5,0	5,0	5,0
Мин. значение, макс. значение	1, 6	3, 6	1, 6

Таблица 18 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 1

Группа mITT, стадия 1 (N=127)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо, стадия 1 (N=80)**	**1d6-DM/Q, стадия 1 (N=47)**	**Все пациенты (N=127)**
Пункт 9 NSA-16: трудности в общении с лицом, проводящим опрос			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	3,4 (1,02)	3,3 (0,93)	3,3 (0,99)
Медиана	3,0	3,0	3,0
Мин. значение, макс. значение	1, 5	1, 5	1, 5
Пункт 10 NSA-16: половое влечение			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	4,2 (1,52)	4,0 (1,54)	4,1 (1,52)
Медиана	4,0	4,0	4,0
Мин. значение, макс. значение	1, 6	1, 6	1, 6
Пункт 11 NSA-16: недостаточный уход за внешностью и гигиена			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	2,6 (1,20)	2,5 (1,08)	2,6 (1,15)

Медиана	2,0	2,0	2,0
Мин. значение, макс. значение	1, 5	1, 5	1, 5
Пункт 12 NSA-16: снижение целеустремленности			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	4,7 (0,92)	4,5 (1,02)	4,6 (0,96)
Медиана	5,0	5,0	5,0
Мин. значение, макс. значение	2, 6	2, 6	2, 6

Таблица 18 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 1

Группа mITT, стадия 1 (N=127)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо, стадия 1 (N=80)**	**1d6-DM/Q, стадия 1 (N=47)**	**Все пациенты (N=127)**
Пункт 13 NSA-16: снижение интересов			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	4,5 (0,84)	4,8 (0,84)	4,6 (0,84)
Медиана	5,0	5,0	5,0
Мин. значение, макс. значение	2, 6	2, 6	2, 6
Пункт 14 NSA-16: ослабление повседневной деятельности			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	4,8 (0,57)	4,7 (0,74)	4,8 (0,64)
Медиана	5,0	5,0	5,0
Мин. значение, макс. значение	3, 6	2, 6	2, 6
Пункт 15 NSA-16: ослабление экспрессивности жестов			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	3,9 (1,09)	4,1 (1,13)	4,0 (1,11)

Медиана	4,0	4,0	4,0
Мин. значение, макс. значение	1, 6	2, 6	1, 6
Пункт 16 NSA-16: замедленность движений			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	2,8 (0,96)	3,0 (0,78)	2,9 (0,91)
Медиана	3,0	3,0	3,0
Мин. значение, макс. значение	1, 5	2, 5	1, 5

Таблица 18 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 1

Группа mITT, стадия 1 (N=127)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо, стадия 1 (N=80)**	**1d6-DM/Q, стадия 1 (N=47)**	**Все пациенты (N=127)**
NSA-16: общая оценка негативных симптомов			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	4,6 (0,61)	4,6 (0,64)	4,6 (0,62)
Медиана	5,0	5,0	5,0
Мин. значение, макс. значение	3, 6	3, 6	3, 6
NSA-16: общий уровень функционирования			
N	80	46	126
Среднее значение (SD)	4,6 (0,63)	4,7 (0,73)	4,6 (0,66)
Медиана	5,0	5,0	5,0
Мин. значение, макс. значение	3, 6	3, 6	3, 6
Общий балл PANSS			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	68,7 (7,99)	67,4 (8,26)	68,2 (8,08)

Медиана	69,0	68,0	69,0
Мин. значение, макс. значение	51, 93	47, 83	47, 93
Снижение общего балла PANSS >=20%	80	47	127
Да	3 (3,8)	5 (10,6)	8 (6,3)
Нет	77 (96,3)	42 (89,4)	119 (93,7)

Таблица 18 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 1

Группа mITT, стадия 1 (N=127)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо, стадия 1 (N=80)**	**1d6-DM/Q, стадия 1 (N=47)**	**Все пациенты (N=127)**
Негативная подшкала PANSS			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	25,2 (3,64)	24,6 (3,51)	25,0 (3,59)
Медиана	26,0	24,0	25,0
Мин. значение, макс. значение	18, 36	19, 35	18, 36
Позитивная подшкала PANSS			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	13,4 (2,81)	13,6 (3,65)	13,5 (3,13)
Медиана	13,0	13,0	13,0
Мин. значение, макс. значение	7, 22	7, 23	7, 23
Общая подшкала психопатологии PANSS			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	30,1 (5,05)	29,1 (4,66)	29,7 (4,91)

Медиана	29,0	30,0	30,0
Мин. значение, макс. значение	18, 45	18, 38	18, 45
Просоциальные факторы PANSS			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	18,4 (2,92)	18,3 (3,24)	18,4 (3,03)
Медиана	19,0	18,0	19,0
Мин. значение, макс. значение	11, 28	10, 28	10, 28

Таблица 18 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 1

Группа mITT, стадия 1 (N=127)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо, стадия 1 (N=80)**	**1d6-DM/Q, стадия 1 (N=47)**	**Все пациенты (N=127)**
Негативные факторы Мардера PANSS			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	24,2 (3,81)	24,1 (4,24)	24,2 (3,96)
Медиана	24,0	23,0	24,0
Мин. значение, макс. значение	17, 35	17, 37	17, 37
Компонент возбуждения PANSS			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	6,3 (2,10)	6,2 (1,57)	6,3 (1,92)
Медиана	6,0	6,0	6,0
Мин. значение, макс. значение	5, 17	5, 12	5, 17
CGI-S			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	3,9 (0,74)	3,7 (0,74)	3,9 (0,74)

Медиана	4,0	4,0	4,0
Мин. значение, макс. значение	2, 6	1, 5	1, 6
Группа CGI-S	78	46	124
Процент изменения =< 65%	78 (100,0)	46 (100,0)	124 (100,0)
Процент изменения > 65%	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Общий балл CDSS			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	0,9 (1,31)	1,1 (1,34)	0,9 (1,32)
Медиана	0,0	1,0	0,0
Мин. значение, макс. значение	0, 5	0, 5	0, 5

Таблица 18 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 1

Группа mITT, стадия 1 (N=127)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо, стадия 1 (N=80)**	**1d6-DM/Q, стадия 1 (N=47)**	**Все пациенты (N=127)**
Составная оценка MCCB			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	28,8 (13,09)	32,5 (11,37)	30,2 (12,56)
Медиана	28,5	35,0	30,0
Мин. значение, макс. значение	4, 56	9, 53	4, 56
Скорость обработки MCCB			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	35,0 (11,37)	35,3 (10,88)	35,1 (11,15)
Медиана	35,5	37,0	36,0
Мин. значение, макс. значение	12, 58	12, 61	12, 61
Внимание/бдительность MCCB			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	37,4 (13,28)	40,6 (13,18)	38,6 (13,28)

Медиана	39,0	38,0	39,0
Мин. значение, макс. значение	11, 70	15, 69	11, 70
Рабочая память MCCB			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	35,7 (12,05)	40,6 (11,94)	37,5 (12,19)
Медиана	37,0	41,0	38,0
Мин. значение, макс. значение	4, 60	17, 69	4, 69

Таблица 18 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 1

Группа mITT, стадия 1 (N=127)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо, стадия 1 (N=80)**	**1d6-DM/Q, стадия 1 (N=47)**	**Все пациенты (N=127)**
Вербальное научение MCCB			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	36,1 (8,14)	38,9 (8,84)	37,1 (8,48)
Медиана	35,0	38,0	36,0
Мин. значение, макс. значение	21, 65	25, 73	21, 73
Визуальное научение MCCB			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	34,5 (11,18)	37,1 (12,90)	35,5 (11,87)
Медиана	32,0	35,0	34,0
Мин. значение, макс. значение	13, 62	17, 67	13, 67
Мышление и способность решать задачи MCCB			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	43,9 (9,61)	43,5 (9,25)	43,8 (9,44)

Медиана	43,0	42,0	42,0
Мин. значение, макс. значение	24, 63	28, 65	24, 65
Социальное познание MCCB			
N	80	47	127
Среднее значение (SD)	36,5 (13,29)	39,6 (11,04)	37,6 (12,55)
Медиана	36,0	40,0	38,0
Мин. значение, макс. значение	11, 68	17, 64	11, 68

Таблица 19

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 2 - Нереспондеры на плацебо, стадия 1

Группа mITT, стадия 2 (N=108)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо/плацебо (N=30)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=33)**	**Все нереспондеры на плацебо, стадия 1 (N=63)**
Общий балл NSA-16			
N	30	33	63
Среднее значение (SD)	57,6 (9,39)	57,6 (9,09)	57,6 (9,16)
Медиана	57,0	57,0	57,0
Мин. значение, макс. значение	43, 86	43, 76	43, 86
Фактор домена NSA-16: общительность			
N	30	33	63
Среднее значение (SD)	12,0 (2,98)	11,8 (3,12)	11,9 (3,03)
Медиана	12,0	12,0	12,0
Мин. значение, макс. значение	7, 21	4, 19	4, 21
Фактор домена NSA-16: Эмоции/аффект			
N	30	33	63

Среднее значение (SD)	11,7 (1,84)	11,7 (2,09)	11,7 (1,96)
Медиана	11,0	11,0	11,0
Мин. значение, макс. значение	8, 16	8, 16	8, 16
Фактор домена NSA-16: социальная вовлеченность			
N	30	33	63
Среднее значение (SD)	12,1 (2,12)	12,0 (2,56)	12,0 (2,34)
Медиана	12,0	13,0	12,0
Мин. значение, макс. значение	8, 17	5, 16	5, 17

Таблица 19 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 2 - Нереспондеры на плацебо, стадия 1

Группа mITT, стадия 2 (N=108)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо/плацебо (N=30)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=33)**	**Все нереспондеры на плацебо, стадия 1 (N=63)**
Фактор домена NSA-16: мотивация			
N	30	33	63
Среднее значение (SD)	15,8 (2,61)	15,8 (2,39)	15,8 (2,48)
Медиана	16,0	16,0	16,0
Мин. значение, макс. значение	11, 23	9, 19	9, 23
Фактор домена NSA-16: заторможенность			
N	30	33	63
Среднее значение (SD)	6,0 (2,00)	6,3 (2,05)	6,2 (2,02)
Медиана	6,0	6,0	6,0
Мин. значение, макс. значение	2, 9	3, 11	2, 11
Общий балл NSA-4			
N	30	33	63

Среднее значение (SD)	16,5 (2,64)	16,4 (2,84)	16,4 (2,72)
Медиана	16,0	17,0	16,0
Мин. значение, макс. значение	12, 24	8, 21	8, 24

Таблица 19 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 2 - Нереспондеры на плацебо, стадия 1

Группа mITT, стадия 2 (N=108)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо/плацебо (N=30)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=33)**	**Все нереспондеры на плацебо, стадия 1 (N=63)**
Пункт 1 NSA-16: затянувшееся время для ответа			
N	30	33	63
Среднее значение (SD)	3,1 (1,21)	2,5 (1,12)	2,8 (1,20)
Медиана	3,0	2,0	3,0
Мин. значение, макс. значение	1, 6	1, 6	1, 6
Пункт 2 NSA-16: ограниченный речевой запас			
N	30	33	63
Среднее значение (SD)	3,4 (1,28)	3,8 (1,25)	3,6 (1,27)
Медиана	3,0	4,0	3,0
Мин. значение, макс. значение	1, 6	1, 6	1, 6
Пункт 3 NSA-16: бедность содержания речи			
N	30	33	63

Среднее значение (SD)	3,7 (0,80)	3,4 (0,90)	3,5 (0,86)
Медиана	4,0	3,0	4,0
Мин. значение, макс. значение	2, 5	1, 5	1, 5
Пункт 4 NSA-16: невнятная речь			
N	30	33	63
Среднее значение (SD)	1,9 (1,01)	2,2 (1,18)	2,0 (1,10)
Медиана	2,0	2,0	2,0
Мин. значение, макс. значение	1, 4	1, 4	1, 4

Таблица 19 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 2 - Нереспондеры на плацебо, стадия 1

Группа mITT, стадия 2 (N=108)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо/плацебо (N=30)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=33)**	**Все нереспондеры на плацебо, стадия 1 (N=63)**
Пункт 5 NSA-16: эмоции: сниженный диапазон			
N	30	33	63
Среднее значение (SD)	4,1 (0,74)	4,1 (0,89)	4,1 (0,82)
Медиана	4,0	4,0	4,0
Мин. значение, макс. значение	3, 6	2, 6	2, 6
Пункт 6 NSA-16: аффект: ослабленная интенсивность модуляции			
N	30	33	63
Среднее значение (SD)	4,1 (0,69)	4,0 (0,90)	4,0 (0,80)
Медиана	4,0	4,0	4,0
Мин. значение, макс. значение	3, 5	2, 6	2, 6
Пункт 7 NSA-16: аффект: ослабленная демонстрация по требованию			
N	30	33	63

Среднее значение (SD)	3,5 (0,94)	3,5 (1,15)	3,5 (1,04)
Медиана	4,0	4,0	4,0
Мин. значение, макс. значение	2, 5	1, 6	1, 6
Пункт 8 NSA-16: ослабленное социальное влечение			
N	30	33	63
Среднее значение (SD)	4,6 (0,67)	4,2 (1,20)	4,4 (0,99)
Медиана	5,0	5,0	5,0
Мин. значение, макс. значение	3, 6	1, 5	1, 6

Таблица 19 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 2 - Нереспондеры на плацебо, стадия 1

Группа mITT, стадия 2 (N=108)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо/плацебо (N=30)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=33)**	**Все нереспондеры на плацебо, стадия 1 (N=63)**
Пункт 9 NSA-16: трудности в общении с лицом, проводящим опрос			
N	30	33	63
Среднее значение (SD)	3,3 (1,09)	3,5 (1,25)	3,4 (1,17)
Медиана	3,5	4,0	4,0
Мин. значение, макс. значение	1, 5	1, 5	1, 5
Пункт 10 NSA-16: половое влечение			
N	30	33	63
Среднее значение (SD)	4,1 (1,28)	4,3 (1,67)	4,2 (1,49)
Медиана	4,0	4,0	4,0
Мин. значение, макс. значение	2, 6	1, 6	1, 6
Пункт 11 NSA-16: недостаточный уход за внешностью и гигиена			
N	30	33	63

Среднее значение (SD)	2,2 (1,34)	2,3 (1,08)	2,3 (1,20)
Медиана	2,0	2,0	2,0
Мин. значение, макс. значение	1, 5	1, 4	1, 5
Пункт 12 NSA-16: снижение целеустремленности			
N	30	33	63
Среднее значение (SD)	4,4 (1,10)	4,5 (0,97)	4,5 (1,03)
Медиана	5,0	5,0	5,0
Мин. значение, макс. значение	2, 6	3, 6	2, 6

Таблица 19 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 2 - Нереспондеры на плацебо, стадия 1

Группа mITT, стадия 2 (N=108)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо/плацебо (N=30)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=33)**	**Все нереспондеры на плацебо, стадия 1 (N=63)**
Пункт 13 NSA-16: снижение интересов			
N	30	33	63
Среднее значение (SD)	4,4 (0,81)	4,3 (1,01)	4,3 (0,92)
Медиана	4,0	5,0	5,0
Мин. значение, макс. значение	3, 6	1, 5	1, 6
Пункт 14 NSA-16: ослабление повседневной деятельности			
N	30	33	63
Среднее значение (SD)	4,8 (0,46)	4,6 (0,78)	4,7 (0,65)
Медиана	5,0	5,0	5,0
Мин. значение, макс. значение	4, 6	2, 6	2, 6
Пункт 15 NSA-16: ослабление экспрессивности жестов			
N	30	33	63

Среднее значение (SD)	3,5 (1,25)	3,8 (1,48)	3,7 (1,38)
Медиана	4,0	4,0	4,0
Мин. значение, макс. значение	1, 5	1, 6	1, 6
Пункт 16 NSA-16: замедленность движений			
N	30	33	63
Среднее значение (SD)	2,5 (1,07)	2,5 (1,18)	2,5 (1,12)
Медиана	3,0	2,0	3,0
Мин. значение, макс. значение	1, 4	1, 5	1, 5

Таблица 19 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 2 - Нереспондеры на плацебо, стадия 1

Группа mITT, стадия 2 (N=108)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо/плацебо (N=30)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=33)**	**Все нереспондеры на плацебо, стадия 1 (N=63)**
NSA-16: общая оценка негативных симптомов			
N	30	33	63
Среднее значение (SD)	4,3 (0,71)	4,4 (0,75)	4,4 (0,73)
Медиана	4,0	4,0	4,0
Мин. значение, макс. значение	3, 6	3, 6	3, 6
NSA-16: общий уровень функционирования			
N	29	33	62
Среднее значение (SD)	4,5 (0,74)	4,4 (0,70)	4,4 (0,72)
Медиана	4,0	4,0	4,0
Мин. значение, макс. значение	3, 6	3, 6	3, 6
Общий балл PANSS			
N	30	33	63

Среднее значение (SD)	67,1 (9,00)	65,6 (8,07)	66,3 (8,49)
Медиана	66,5	64,0	66,0
Мин. значение, макс. значение	51, 87	53, 80	51, 87
Снижение общего балла PANSS >=20%	30	33	63
Да	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Нет	30 (100,0)	33 (100,0)	63 (100,0)

Таблица 19 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 2 - Нереспондеры на плацебо, стадия 1

Группа mITT, стадия 2 (N=108)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо/плацебо (N=30)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=33)**	**Все нереспондеры на плацебо, стадия 1 (N=63)**
Негативная подшкала PANSS			
N	30	33	63
Среднее значение (SD)	24,4 (4,55)	23,6 (4,53)	24,0 (4,52)
Медиана	25,0	23,0	24,0
Мин. значение, макс. значение	16, 35	13, 32	13, 35
Позитивная подшкала PANSS			
N	30	33	63
Среднее значение (SD)	13,1 (3,64)	13,3 (3,39)	13,2 (3,48)
Медиана	13,0	13,0	13,0
Мин. значение, макс. значение	8, 23	7, 22	7, 23
Общая подшкала психопатологии PANSS			
N	30	33	63

Среднее значение (SD)	29,7 (5,40)	28,7 (4,84)	29,2 (5,10)
Медиана	29,0	28,0	29,0
Мин. значение, макс. значение	20, 43	20, 39	20, 43
Просоциальные факторы PANSS			
N	30	33	63
Среднее значение (SD)	17,7 (3,27)	17,0 (3,30)	17,3 (3,28)
Медиана	18,0	17,0	18,0
Мин. значение, макс. значение	12, 26	11, 24	11, 26

Таблица 19 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 2 - Нереспондеры на плацебо, стадия 1

Группа mITT, стадия 2 (N=108)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо/плацебо (N=30)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=33)**	**Все нереспондеры на плацебо, стадия 1 (N=63)**
Негативные факторы Мардера PANSS			
N	30	33	63
Среднее значение (SD)	23,0 (4,62)	22,3 (5,45)	22,6 (5,05)
Медиана	24,0	21,0	22,0
Мин. значение, макс. значение	13, 34	8, 38	8, 38
Компонент возбуждения PANSS			
N	30	33	63
Среднее значение (SD)	5,8 (1,27)	6,7 (2,59)	6,3 (2,10)
Медиана	5,5	6,0	6,0
Мин. значение, макс. значение	5, 11	5, 14	5, 14
CGI-S			
N	30	31	61

Среднее значение (SD)	3,8 (0,79)	3,7 (0,69)	3,8 (0,74)
Медиана	4,0	4,0	4,0
Мин. значение, макс. значение	3, 6	2, 5	2, 6
Группа CGI-S	30	31	61
Процент изменения =< 65%	30 (100,0)	31 (100,0)	61 (100,0)
Процент изменения > 65%	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Общий балл CDSS			
N	30	33	63
Среднее значение (SD)	1,0 (1,56)	0,8 (1,54)	0,9 (1,54)
Медиана	0,0	0,0	0,0
Мин. значение, макс. значение	0, 6	0, 7	0, 7

Таблица 19 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 2 - Нереспондеры на плацебо, стадия 1

Группа mITT, стадия 2 (N=108)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо/плацебо (N=30)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=33)**	**Все нереспондеры на плацебо, стадия 1 (N=63)**
Составная оценка MCCB			
N	27	30	57
Среднее значение (SD)	31,7 (14,99)	28,9 (10,69)	30,2 (12,87)
Медиана	32,0	31,0	32,0
Мин. значение, макс. значение	7, 56	8, 50	7, 56
Скорость обработки MCCB			
N	30	32	62
Среднее значение (SD)	36,7 (12,76)	35,2 (11,68)	35,9 (12,14)
Медиана	34,5	35,5	35,5
Мин. значение, макс. значение	7, 58	13, 58	7, 58
Внимание/бдительность MCCB			
N	29	31	60

Среднее значение (SD)	40,4 (13,00)	36,2 (12,98)	38,3 (13,05)
Медиана	40,0	36,0	36,5
Мин. значение, макс. значение	17, 68	14, 67	14, 68
Рабочая память MCCB			
N	30	32	62
Среднее значение (SD)	38,8 (12,21)	36,0 (9,96)	37,4 (11,11)
Медиана	40,0	39,0	39,5
Мин. значение, макс. значение	15, 60	15, 53	15, 60

Таблица 19 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 2 - Нереспондеры на плацебо, стадия 1

Группа mITT, стадия 2 (N=108)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо/плацебо (N=30)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=33)**	**Все нереспондеры на плацебо, стадия 1 (N=63)**
Вербальное научение MCCB			
N	30	32	62
Среднее значение (SD)	36,3 (7,35)	34,8 (6,77)	35,6 (7,04)
Медиана	36,0	33,0	34,0
Мин. значение, макс. значение	22, 55	25, 56	22, 56
Визуальное научение MCCB			
N	29	31	60
Среднее значение (SD)	37,3 (13,46)	39,9 (9,69)	38,7 (11,64)
Медиана	36,0	40,0	36,5
Мин. значение, макс. значение	16, 61	21, 57	16, 61
Мышление и способность решать задачи MCCB			
N	30	32	62

Среднее значение (SD)	43,4 (9,76)	42,8 (8,45)	43,1 (9,04)
Медиана	41,0	42,0	41,0
Мин. значение, макс. значение	26, 68	29, 57	26, 68
Социальное познание MCCB			
N	29	32	61
Среднее значение (SD)	38,0 (14,80)	34,5 (12,91)	36,2 (13,84)
Медиана	36,0	33,5	36,0
Мин. значение, макс. значение	14, 73	10, 62	10, 73

Таблица 20

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 2 - Респондеры на плацебо, стадия 1

Группа mITT, стадия 2 (N=108)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо/плацебо (N=2)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=1)**	**Все респондеры на плацебо, стадия 1 (N=3)**
Общий балл NSA-16			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	48,0 (4,24)	46,0 (н.о.)	47,3 (3,21)
Медиана	48,0	46,0	46,0
Мин. значение, макс. значение	45, 51	46, 46	45, 51
Фактор домена NSA-16: общительность			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	10,0 (0,00)	9,0 (н.о.)	9,7 (0,58)
Медиана	10,0	9,0	10,0
Мин. значение, макс. значение	10, 10	9, 9	9, 10
Фактор домена NSA-16: Эмоции/аффект			
N	2	1	3

Среднее значение (SD)	9,5 (0,71)	9,0 (н.о.)	9,3 (0,58)
Медиана	9,5	9,0	9,0
Мин. значение, макс. значение	9, 10	9, 9	9, 10
Фактор домена NSA-16: социальная вовлеченность			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	7,5 (2,12)	13,0 (н.о.)	9,3 (3,51)
Медиана	7,5	13,0	9,0
Мин. значение, макс. значение	6, 9	13, 13	6, 13

Таблица 20 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 2 - Респондеры на плацебо, стадия 1

Группа mITT, стадия 2 (N=108)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо/плацебо (N=2)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=1)**	**Все респондеры на плацебо, стадия 1 (N=3)**
Фактор домена NSA-16: мотивация			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	15,5 (0,71)	12,0 (н.о.)	14,3 (2,08)
Медиана	15,5	12,0	15,0
Мин. значение, макс. значение	15, 16	12, 12	12, 16
Фактор домена NSA-16: заторможенность			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	5,5 (0,71)	3,0 (н.о.)	4,7 (1,53)
Медиана	5,5	3,0	5,0
Мин. значение, макс. значение	5, 6	3, 3	3, 6
Общий балл NSA-4			
N	2	1	3

Среднее значение (SD)	15,0 (1,41)	13,0 (н.о.)	14,3 (1,53)
Медиана	15,0	13,0	14,0
Мин. значение, макс. значение	14, 16	13, 13	13, 16

Таблица 20 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 2 - Респондеры на плацебо, стадия 1

Группа mITT, стадия 2 (N=108)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо/плацебо (N=2)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=1)**	**Все респондеры на плацебо, стадия 1 (N=3)**
Пункт 1 NSA-16: затянувшееся время для ответа			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	2,0 (0,00)	2,0 (н.о.)	2,0 (0,00)
Медиана	2,0	2,0	2,0
Мин. значение, макс. значение	2, 2	2, 2	2, 2
Пункт 2 NSA-16: ограниченный речевой запас			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	3,0 (0,00)	3,0 (н.о.)	3,0 (0,00)
Медиана	3,0	3,0	3,0
Мин. значение, макс. значение	3, 3	3, 3	3, 3
Пункт 3 NSA-16: бедность содержания речи			
N	2	1	3

Среднее значение (SD)	3,0 (0,00)	3,0 (н.о.)	3,0 (0,00)
Медиана	3,0	3,0	3,0
Мин. значение, макс. значение	3, 3	3, 3	3, 3
Пункт 4 NSA-16: невнятная речь			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	2,0 (0,00)	1,0 (н.о.)	1,7 (0,58)
Медиана	2,0	1,0	2,0
Мин. значение, макс. значение	2, 2	1, 1	1, 2

Таблица 20 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 2 - Респондеры на плацебо, стадия 1

Группа mITT, стадия 2 (N=108)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо/плацебо (N=2)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=1)**	**Все респондеры на плацебо, стадия 1 (N=3)**
Пункт 5 NSA-16: эмоции: сниженный диапазон			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	3,5 (0,71)	3,0 (н.о.)	3,3 (0,58)
Медиана	3,5	3,0	3,0
Мин. значение, макс. значение	3, 4	3, 3	3, 4
Пункт 6 NSA-16: аффект: ослабленная интенсивность модуляции			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	3,5 (0,71)	3,0 (н.о.)	3,3 (0,58)
Медиана	3,5	3,0	3,0
Мин. значение, макс. значение	3, 4	3, 3	3, 4
Пункт 7 NSA-16: аффект: ослабленная демонстрация по требованию			
N	2	1	3

Среднее значение (SD)	2,5 (0,71)	3,0 (н.о.)	2,7 (0,58)
Медиана	2,5	3,0	3,0
Мин. значение, макс. значение	2, 3	3, 3	2, 3
Пункт 8 NSA-16: ослабленное социальное влечение			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	4,0 (0,00)	4,0 (н.о.)	4,0 (0,00)
Медиана	4,0	4,0	4,0
Мин. значение, макс. значение	4, 4	4, 4	4, 4

Таблица 20 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 2 - Респондеры на плацебо, стадия 1

Группа mITT, стадия 2 (N=108)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо/плацебо (N=2)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=1)**	**Все респондеры на плацебо, стадия 1 (N=3)**
Пункт 9 NSA-16: трудности в общении с лицом, проводящим опрос			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	2,0 (1,41)	3,0 (н.о.)	2,3 (1,15)
Медиана	2,0	3,0	3,0
Мин. значение, макс. значение	1, 3	3, 3	1, 3
Пункт 10 NSA-16: половое влечение			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	1,5 (0,71)	6,0 (н.о.)	3,0 (2,65)
Медиана	1,5	6,0	2,0
Мин. значение, макс. значение	1, 2	6, 6	1, 6
Пункт 11 NSA-16: недостаточный уход за внешностью и гигиена			
N	2	1	3

Среднее значение (SD)	1,5 (0,71)	1,0 (н.о.)	1,3 (0,58)
Медиана	1,5	1,0	1,0
Мин. значение, макс. значение	1, 2	1, 1	1, 2

Пункт 12 NSA-16: снижение целеустремленности

N	2	1	3
Среднее значение (SD)	5,0 (0,00)	4,0 (н.о.)	4,7 (0,58)
Медиана	5,0	4,0	5,0
Мин. значение, макс. значение	5, 5	4, 4	4, 5

Таблица 20 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 2 - Респондеры на плацебо, стадия 1

Группа mITT, стадия 2 (N=108)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо/плацебо (N=2)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=1)**	**Все респондеры на плацебо, стадия 1 (N=3)**
Пункт 13 NSA-16: снижение интересов			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	4,5 (0,71)	3,0 (н.о.)	4,0 (1,00)
Медиана	4,5	3,0	4,0
Мин. значение, макс. значение	4, 5	3, 3	3, 5
Пункт 14 NSA-16: ослабление повседневной деятельности			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	4,5 (0,71)	4,0 (н.о.)	4,3 (0,58)
Медиана	4,5	4,0	4,0
Мин. значение, макс. значение	4, 5	4, 4	4, 5
Пункт 15 NSA-16: ослабление экспрессивности жестов			
N	2	1	3

Среднее значение (SD)	3,5 (0,71)	2,0 (н.о.)	3,0 (1,00)
Медиана	3,5	2,0	3,0
Мин. значение, макс. значение	3, 4	2, 2	2, 4
Пункт 16 NSA-16: замедленность движений			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	2,0 (0,00)	1,0 (н.о.)	1,7 (0,58)
Медиана	2,0	1,0	2,0
Мин. значение, макс. значение	2, 2	1, 1	1, 2

Таблица 20 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 2 - Респондеры на плацебо, стадия 1

Группа mITT, стадия 2 (N=108)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо/плацебо (N=2)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=1)**	**Все респондеры на плацебо, стадия 1 (N=3)**
NSA-16: общая оценка негативных симптомов			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	3,5 (0,71)	3,0 (н.о.)	3,3 (0,58)
Медиана	3,5	3,0	3,0
Мин. значение, макс. значение	3, 4	3, 3	3, 4
NSA-16: общий уровень функционирования			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	3,5 (0,71)	3,0 (н.о.)	3,3 (0,58)
Медиана	3,5	3,0	3,0
Мин. значение, макс. значение	3, 4	3, 3	3, 4
Общий балл PANSS			
N	2	1	3

Среднее значение (SD)	51,5 (0,71)	51,0 (н.о.)	51,3 (0,58)
Медиана	51,5	51,0	51,0
Мин. значение, макс. значение	51, 52	51, 51	51, 52
Снижение общего балла PANSS >=20%	2	1	3
Да	2 (100,0)	1 (100,0)	3 (100,0)
Нет	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Таблица 20 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 2 - Респондеры на плацебо, стадия 1

Группа mITT, стадия 2 (N=108)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо/плацебо (N=2)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=1)**	**Все респондеры на плацебо, стадия 1 (N=3)**
Негативная подшкала PANSS			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	18,5 (2,12)	20,0 (н.о.)	19,0 (1,73)
Медиана	18,5	20,0	20,0
Мин. значение, макс. значение	17, 20	20, 20	17, 20
Позитивная подшкала PANSS			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	10,0 (0,00)	7,0 (н.о.)	9,0 (1,73)
Медиана	10,0	7,0	10,0
Мин. значение, макс. значение	10, 10	7, 7	7, 10
Общая подшкала психопатологии PANSS			
N	2	1	3

Среднее значение (SD)	23,0 (1,41)	24,0 (н.о.)	23,3 (1,15)
Медиана	23,0	24,0	24,0
Мин. значение, макс. значение	22, 24	24, 24	22, 24
Просоциальные факторы PANSS			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	13,5 (0,71)	12,0 (н.о.)	13,0 (1,00)
Медиана	13,5	12,0	13,0
Мин. значение, макс. значение	13, 14	12, 12	12, 14

Таблица 20 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 2 - Респондеры на плацебо, стадия 1

Группа mITT, стадия 2 (N=108)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо/плацебо (N=2)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=1)**	**Все респондеры на плацебо, стадия 1 (N=3)**
Негативные факторы Мардера PANSS			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	19,0 (2,83)	19,0 (н.о.)	19,0 (2,00)
Медиана	19,0	19,0	19,0
Мин. значение, макс. значение	17, 21	19, 19	17, 21
Компонент возбуждения PANSS			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	6,0 (1,41)	5,0 (н.о.)	5,7 (1,15)
Медиана	6,0	5,0	5,0
Мин. значение, макс. значение	5, 7	5, 5	5, 7
CGI-S			
N	2	1	3

Среднее значение (SD)	3,0 (0,00)	3,0 (н.о.)	3,0 (0,00)
Медиана	3,0	3,0	3,0
Мин. значение, макс. значение	3, 3	3, 3	3, 3
Группа CGI-S	2	1	3
Процент изменения =< 65%	2 (100,0)	1 (100,0)	3 (100,0)
Процент изменения > 65%	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Общий балл CDSS			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	0,5 (0,71)	0,0 (н.о.)	0,3 (0,58)
Медиана	0,5	0,0	0,0
Мин. значение, макс. значение	0, 1	0, 0	0, 1

Таблица 20 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 2 - Респондеры на плацебо, стадия 1

Группа mITT, стадия 2 (N=108)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо/плацебо (N=2)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=1)**	**Все респондеры на плацебо, стадия 1 (N=3)**
Составная оценка MCCB			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	35,0 (11,31)	41,0 (н.о.)	37,0 (8,72)
Медиана	35,0	41,0	41,0
Мин. значение, макс. значение	27, 43	41, 41	27, 43
Скорость обработки MCCB			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	32,0 (4,24)	47,0 (н.о.)	37,0 (9,17)
Медиана	32,0	47,0	35,0
Мин. значение, макс. значение	29, 35	47, 47	29, 47
Внимание/бдительность MCCB			
N	2	1	3

Среднее значение (SD)	45,5 (13,44)	39,0 (н.о.)	43,3 (10,21)
Медиана	45,5	39,0	39,0
Мин. значение, макс. значение	36, 55	39, 39	36, 55
Рабочая память МССВ			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	45,5 (6,36)	50,0 (н.о.)	47,0 (5,20)
Медиана	45,5	50,0	50,0
Мин. значение, макс. значение	41, 50	50, 50	41, 50

Таблица 20 (продолжение)

Оценки эффективности исходного уровня, стадия 2 - Респондеры на плацебо, стадия 1

Группа mITT, стадия 2 (N=108)

Оценка Статистические показатели	**Плацебо/плацебо (N=2)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=1)**	**Все респондеры на плацебо, стадия 1 (N=3)**
Вербальное научение MCCB			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	35,5 (3,54)	46,0 (н.о.)	39,0 (6,56)
Медиана	35,5	46,0	38,0
Мин. значение, макс. значение	33, 38	46, 46	33, 46
Визуальное научение MCCB			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	38,5 (0,71)	50,0 (н.о.)	42,3 (6,66)
Медиана	38,5	50,0	39,0
Мин. значение, макс. значение	38, 39	50, 50	38, 50
Мышление и способность решать задачи MCCB			
N	2	1	3

Среднее значение (SD)	46,0 (5,66)	46,0 (н.о.)	46,0 (4,00)
Медиана	46,0	46,0	46,0
Мин. значение, макс. значение	42, 50	46, 46	42, 50
Социальное познание MCCB			
N	2	1	3
Среднее значение (SD)	44,5 (17,68)	35,0 (н.о.)	41,3 (13,65)
Медиана	44,5	35,0	35,0
Мин. значение, макс. значение	32, 57	35, 35	32, 57

Таблица 21

Оценка PGIC: изменение по отношению к исходному параллельно-групповому анализу MMRM, наблюдаемые данные

Параллельная группа mITT, 12 недель (N=87)

Визит/статистические показатели	**Плацебо/плацебо**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q**
Неделя 6, Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	37, 3,2 (0,89)	47, 3,1 (0,94)
Неделя 12, Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	32, 3,2 (0,88)	42, 2,9 (0,95)
Неделя 12, различия между лечением и плацебо: p-значение, разница средних LS (95% CI)		0,106, -0,35 (-0,77, 0,08)

Примечание: Оценка PGIC варьируется от 1 до 7, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Пациенты в каждой группе лечения получали одинаковое лечение в течение всего своего участия в исследовании.

Модель с повторными измерениями включает фиксированный эффект по отношению к лечению, визиту, взаимодействию с эффектом фактора лечения в зависимости от визита, исходному значению и взаимодействию с эффектом фактора исходного значения в зависимости от визита. Использовали неструктурированную

ковариационную матрицу.

Таблица 22

Оценка PGIC: Регрессия пропорциональных шансов в зависимости от стадии, наблюдаемые данные

Параллельная группа mITT, 12 недель (N=87)

Визит	**Результат/статистические показатели**	**Плацебо/плацебо**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q**
Стадия 1, неделя 6 (по отношению к исходному уровню)	N	37	47
Стадия 1, неделя 6 (по отношению к исходному уровню)	1=очень значительное улучшение, n (%)	2 (5,4)	2 (4,3)
Стадия 1, неделя 6 (по отношению к исходному уровню)	2=значительное улучшение, n (%)	5 (13,5)	11 (23,4)
Стадия 1, неделя 6 (по отношению к исходному уровню)	3=минимальное улучшение, n (%)	13 (35,1)	15 (31,9)
Стадия 1, неделя 6 (по отношению к исходному уровню)	4=без изменений, n (%)	17 (45,9)	18 (38,3)
Стадия 1, неделя 6 (по отношению к исходному уровню)	5=минимальное ухудшение, n (%)	0 (0,0)	1 (2,1)
Стадия 1, неделя 6 (по отношению к исходному уровню)	6=значительное ухудшение, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 1, неделя 6 (по отношению к исходному уровню)	7=очень значительное ухудшение, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)

Стадия 1, неделя 6 (по отношению к исходному уровню)	Отношение шансов (d6-DM/Q по отношению к плацебо) (95% CI), p-значение		1,29 (0,58, 2,86), 0,530
Стадия 2, неделя 12 (по отношению к исходному уровню стадии 1)	N	32	42
Стадия 2, неделя 12 (по отношению к исходному уровню стадии 1)	1=очень значительное улучшение, n (%)	2 (6,3)	4 (9,5)
Стадия 2, неделя 12 (по отношению к исходному уровню стадии 1)	2=значительное улучшение, n (%)	4 (12,5)	10 (23,8)
Стадия 2, неделя 12 (по отношению к исходному уровню стадии 1)	3=минимальное улучшение, n (%)	13 (40,6)	16 (38,1)
Стадия 2, неделя 12 (по отношению к исходному уровню стадии 1)	4=без изменений, n (%)	13 (40,6)	12 (28,6)
Стадия 2, неделя 12 (по отношению к исходному уровню стадии 1)	5=минимальное ухудшение, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2, неделя 12 (по отношению к исходному уровню стадии 1)	6=значительное ухудшение, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2, неделя 12 (по отношению к исходному уровню стадии 1)	7=очень значительное ухудшение, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2, неделя 12 (по отношению к исходному уровню стадии 1)	Отношение шансов (d6-DM/Q по отношению к плацебо) (95% CI), p-значение		1,85 (0,79, 4,36), 0,158

p-значения рассчитываются с использованием регрессионного анализа пропорциональных шансов.

Таблица 23

Общий балл NSA-16: Изменение по отношение к исходному уровня, данные SPCD SUR, LOCF

Группа mITT (N=127)

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	N	80	47
Стадия 1	Исходный уровень: Среднее значение (SD)	60,4 (7,71)	61,0 (7,53)
Стадия 1	Неделя 6: Среднее значение (SD)	57,4 (9,21)	55,9 (8,75)
Стадия 1	Изменение от исходного среднего значения (SD)	-3,0 (5,78)	-5,0 (5,64)
Стадия 1	Стандартная величина эффекта		-0,365
Стадия 1	SUR, оцениваемая разница по отношению к плацебо (SE)		-2,05 (1,05)
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	N	30	33
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень: Среднее значение (SD)	57,6 (9,39)	57,6 (9,09)
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Неделя 6: Среднее значение (SD)	55,4 (11,28)	54,0 (8,63)
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Изменение от исходного среднего значения (SD)	-2,2 (5,89)	-3,6 (6,34)

Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Стандартная величина эффекта	-0,230
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	SUR, оцениваемая разница по отношению к плацебо (SE)	-1,26 (1,52)
	SUR, z-статистический показатель, общее p-значение	-1,98, 0,0481

Примечание: Общая оценка NSA-16 варьируется от 16 до 96, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Стандартная величина эффекта определяется как (среднее изменение d6-DM/Q - среднее изменение плацебо)/изменение по отношению к исходному объединенному SD.

Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

SPCD SUR, z-статистический показатель был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4.

Таблица 24

Общий балл NSA-16: Изменение по отношение к исходному уровня, данные SPCD ANCOVA, LOCF

Группа mITT (N=127)

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	80, 60,4 (7,71)	47, 61,0 (7,53)
	Неделя 6: N, среднее значение (SD)	80, 57,4 (9,21)	47, 55,9 (8,75)
	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	80, -3,0 (5,78)	47, -5,0 (5,64)
	Стандартная величина эффекта		-0,365
	% изменения по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	80, -4,8 (9,47)	47, -8,2 (9,36)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-2,05 (-4,13, 0,04)
	p-значение [1]		0,054
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	30, 57,6 (9,39)	33, 57,6 (9,09)
	Неделя 12: N, среднее значение (SD)	30, 55,4 (11,28)	33, 54,0 (8,63)

Изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	30, -2,2 (5,89)	33, -3,6 (6,34)
Стандартная величина эффекта		-0,230
% изменения по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	30, -4,0 (9,81)	33, -5,6 (10,70)
Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-1,40 (-4,46, 1,65)
p-значение [1]		0,362
SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS, общее p-значение [3]		-2,04, 0,042

Примечание: Общая оценка NSA-16 варьируется от 16 до 96, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Стандартная величина эффекта определяется как (среднее изменение d6-DM/Q - среднее изменение плацебо)/изменение по отношению к исходному объединенному SD.

[1] Изменение по отношению к исходному уровню анализировали на каждой стадии с помощью ANCOVA с лечением в качестве фиксированного эффекта и исходным значением в качестве ковариаты. Недостающие значения были начислены LOCF в пределах каждой стадии.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4.

Таблица 25

Общий балл NSA-16: Изменение по отношение к исходному уровня, наблюдаемые данные SPCD MMRM

Группа согласно протокола (N=110)

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	73, 60,9 (7,57)	37, 60,4 (7,83)
	Неделя 3, Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	72, -3,0 (6,53)	37, -1,8 (5,60)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		1,19 (-1,29, 3,67)
	p-значение [1]		0,342
	Неделя 6, Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	63, -3,5 (5,76)	37, -4,8 (5,77)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-1,57 (-3,94, 0,80)
	p-значение [1]		0,191
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	27, 57,4 (9,85)	29, 59,0 (8,67)

Неделя 9, изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	27, -0,4 (5,42)	29, -4,2 (5,98)
Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-3,65 (-6,73, -0,56)
p-значение [1]		0,021
Неделя 12, изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	26, -3,0 (5,81)	29, -4,5 (5,96)
Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-1,43 (-4,63, 1,76)
p-значение [1]		0,372
SPCD, неделя 6 и 12, взвешенный z-статистический показатель MMRM, общее p-значение [3]		-1,58, 0,114

Примечание: Общая оценка NSA-16 варьируется от 16 до 96, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

[1] MMRM с фиксированным эффектом по отношению к лечению, визиту, взаимодействию с эффектом фактора лечения в зависимости от визита, исходному значению NSA-16 и взаимодействию с эффектом фактора исходного значения NSA-16 в зависимости от визита. Использовали неструктурированную ковариационную

матрицу.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4. Различия в лечении на каждой стадии оценивали с помощью MMRM.

Таблица 26

Общий балл NSA-16: Изменение по отношение к исходному уровня, данные SPCD ANCOVA, LOCF

Группа mITT (N=127)

Подгруппа: полосной фильтр №1

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	14, 60,9 (7,59)	19, 63,9 (7,61)
	Неделя 6: N, среднее значение (SD)	14, 61,8 (10,64)	19, 59,5 (7,36)
	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	14, 0,9 (6,87)	19, -4,5 (5,12)
	Стандартная величина эффекта		-0,900
	% изменения по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	14, 1,3 (11,61)	19, -6,7 (8,28)

	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-4,97 (-9,33, -0,60)
	p-значение [1]		0,027
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	1, 72,0 ( )	11, 59,8 (10,94)
	Неделя 12: N, среднее значение (SD)	1, 74,0 ( )	11, 55,0 (9,55)
	Изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	1, 2,0 ( )	11, -4,8 (7,83)
	Стандартная величина эффекта % изменения по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	1, 2,8 ( )	11, -7,2 (11,64)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-11,39 (-28,92, 6,14)
	p-значение [1]		0,176
	SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS, общее p-значение [3]		-2,25, 0,025

Примечание: Полосной фильтр: Любой участок, на котором исключали изменения среднего общего балла плацебо NSA-16 по отношению к исходному уровню на стадии 1 (от исходного уровня до недели 6), большие 0 или меньшие -7.

Стандартная величина эффекта определяется как (среднее изменение d6-DM/Q - среднее изменение плацебо)/изменение по отношению к исходному объединенному SD.

[1] Изменение по отношению к исходному уровню анализировали на каждой стадии с помощью ANCOVA с лечением в качестве фиксированного эффекта и исходным значением в качестве ковариаты. Недостающие значения были начислены LOCF в пределах каждой стадии.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4.

Примечание: Полосной фильтр: Любой участок, на котором исключали изменения среднего общего балла плацебо NSA-16 по отношению к исходному уровню на стадии 1 (от исходного уровня до недели 6), большие 0 или меньшие -7.

Таблица 27

Общий балл NSA-16: изменение по отношению к исходному параллельно-групповому анализу MMRM, наблюдаемые данные

Параллельная группа mITT, 12 недель (N=87)

Подгруппа: полосной фильтр №1

Визит/статистические показатели	**Плацебо/плацебо**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q**
Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	2, 70,5 (2,12)	19, 63,9 (7,61)
Неделя 3, Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее	2, -4,5 (3,54)	18, -2,1 (5,98)

значение (SD)		
Неделя 6, Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	1, 0,0 (н.о.)	19, -4,5 (5,12)
Неделя 9, Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	1, 7,0 (н.о.)	18, -7,2 (8,43)
Неделя 12, Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	1, 2,0 (н.о.)	18, -3,3 (7,85)
Неделя 12, различия между лечением и плацебо: p-значение, разница средних LS (95% CI)		0,329, -8,38 (-26,02, 9,27)

Примечание: Общая оценка NSA-16 варьируется от 16 до 96, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Примечание: Полосной фильтр: Любой участок, на котором исключали изменения среднего общего балла плацебо NSA-16 по отношению к исходному уровню на стадии 1 (от исходного уровня до недели 6), большие 0 или меньшие -7.

Пациенты в каждой группе лечения получали одинаковое лечение в течение всего своего участия в исследовании.

Модель с повторными измерениями включает фиксированный эффект по отношению к лечению, визиту, взаимодействию с эффектом фактора лечения в зависимости от визита, исходному значению и взаимодействию с эффектом фактора исходного значения в зависимости от визита. Использовали неструктурированную ковариационную матрицу.

Таблица 28

Общий балл PANSS: Изменение по отношение к исходному уровня, наблюдаемые данные SPCD MMRM

Группа mITT (N=127)

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	80, 68,7 (7,99)	47, 67,4 (8,26)
	Неделя 3, Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	79, -2,4 (6,97)	45, -3,2 (6,84)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-1,08 (-3,55, 1,39)
	p-значение [1]		0,389
	Неделя 6, Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	70, -2,5 (6,50)	47, -4,7 (6,98)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-2,36 (-4,77, 0,06)
	p-значение [1]		0,055
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	30, 67,1 (9,00)	33, 65,6 (8,07)

Неделя 9, изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	30, 0,2 (5,60)	33, -2,5 (8,26)
Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-3,04 (-6,54, 0,45)
p-значение [1]		0,087
Неделя 12, изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	29, -1,4 (7,64)	32, -4,0 (7,71)
Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-2,53 (-6,51, 1,45)
p-значение [1]		0,209
SPCD, неделя 6 и 12, взвешенный z-статистический показатель MMRM, общее p-значение [3]		-2,25, 0,025

Примечание: Общая оценка PANSS варьируется от 30 до 210, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

[1] MMRM с фиксированным эффектом по отношению к лечению, визиту, взаимодействию с эффектом фактора лечения в зависимости от визита, общей оценке PANSS и взаимодействию с эффектом фактора исходной оценки PANSS в зависимости от визита. Использовали неструктурированную ковариационную матрицу.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит

для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4. Различия в лечении на каждой стадии оценивали с помощью MMRM.

Таблица 29

Позитивная подшкала PANSS: Изменение по отношение к исходному уровня, наблюдаемые данные SPCD MMRM

Группа mITT (N=127)

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	80, 13,4 (2,81)	47, 13,6 (3,65)
	Неделя 3, Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	79, -0,3 (2,53)	45, -0,6 (1,83)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,25 (-1,08, 0,58)
	p-значение [1]		0,553
	Неделя 6, Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	70, -0,3 (2,57)	47, -0,8 (2,63)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95%		-0,42 (-1,36, 0,52)

	CI [1]		
	p-значение [1]		0,376
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	30, 13,1 (3,64)	33, 13,3 (3,39)
	Неделя 9, изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	30, 0,3 (1,80)	33, 0,2 (2,97)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,10 (-1,30, 1,10)
	p-значение [1]		0,864
	Неделя 12, изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	29, -0,4 (1,99)	32, -0,3 (2,47)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		0,28 (-0,90, 1,45)
	p-значение [1]		0,640
	SPCD, неделя 6 и 12, взвешенный z-статистический показатель MMRM, общее p-значение [3]		-0,39, 0,700

Примечание: Позитивная подшкала PANSS варьируется от 7 до 49, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную

клиническую тяжесть симптомов.

[1] MMRM с фиксированным эффектом по отношению к лечению, визиту, взаимодействию с эффектом фактора лечения в зависимости от визита, исходной позитивной подкшале PANSS и взаимодействию с эффектом фактора исходной позитивной подшкалы PANSS в зависимости от визита.

Использовали неструктурированную ковариационную матрицу.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4. Различия в лечении на каждой стадии оценивали с помощью MMRM.

Таблица 30

Негативная подшкала PANSS: Изменение по отношение к исходному уровня, наблюдаемые данные SPCD MMRM

Группа mITT (N=127)

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	80, 25,2 (3,64)	47, 24,6 (3,51)
	Неделя 3, Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	79, -1,5 (3,52)	45, -1,6 (2,78)

	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,13 (-1,31, 1,06)
	p-значение [1]		0,830
	Неделя 6, Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	70, -1,5 (3,81)	47, -2,2 (3,33)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,86 (-2,17, 0,45)
	p-значение [1]		0,198
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	30, 24,4 (4,55)	33, 23,6 (4,53)
	Неделя 9, изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	30, -0,4 (2,30)	33, -1,7 (3,61)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-1,42 (-2,94, 0,09)
	p-значение [1]		0,066
	Неделя 12, изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	29, -1,0 (2,69)	32, -2,3 (3,12)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-1,43 (-2,88, 0,03)

p-значение [1]	0,054
SPCD, неделя 6 и 12, взвешенный z-статистический показатель MMRM, общее p-значение [3]	-2,20, 0,027

Примечание: Негативная подшкала PANSS варьируется от 7 до 49, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

[1] MMRM с фиксированным эффектом по отношению к лечению, визиту, взаимодействию с эффектом фактора лечения в зависимости от визита, исходной негативной подкшале PANSS и взаимодействию с эффектом фактора исходной негативной подшкалы PANSS в зависимости от визита.

Использовали неструктурированную ковариационную матрицу.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4. Различия в лечении на каждой стадии оценивали с помощью MMRM.

Таблица 31

Общая подшкала психопатологии PANSS: Изменение по отношение к исходному уровня, наблюдаемые данные SPCD MMRM

Группа mITT (N=127)

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	80, 30,1 (5,05)	47, 29,1 (4,66)
	Неделя 3, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	79, -0,6 (3,85)	45, -1,0 (4,35)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,81 (-2,19, 0,57)
	p-значение [1]		0,250
	Неделя 6, Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	70, -0,7 (3,21)	47, -1,7 (4,04)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-1,14 (-2,40, 0,13)
	p-значение [1]		0,077
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	30, 29,7 (5,40)	33, 28,7 (4,84)

Неделя 9, изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	30, 0,3 (3,57)	33, -0,9 (4,44)
Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-1,49 (-3,45, 0,46)
p-значение [1]		0,132
Неделя 12, изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	29, 0,0 (5,14)	32, -1,3 (5,10)
Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-1,40 (-3,99, 1,19)
p-значение [1]		0,284
SPCD, неделя 6 и 12, взвешенный z-статистический показатель MMRM, общее p-значение [3]		-1,93, 0,054

Примечание: Общая подшкала психопатологии PANSS варьируется от 16 до 112, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

[1] MMRM с фиксированным эффектом по отношению к лечению, визиту, взаимодействию с эффектом фактора лечения в зависимости от визита, исходной общей подшкале психопатологии PANSS и взаимодействию с эффектом фактора исходной общей подшкалы психопатологии PANSS

в зависимости от визита. Использовали неструктурированную ковариационную матрицу.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4. Различия в лечении на каждой стадии оценивали с помощью MMRM.

Таблица 32

Негативные факторы Мардера PANSS: Изменение по отношение к исходному уровня, наблюдаемые данные SPCD MMRM

Группа mITT (N=127)

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	80, 24,2 (3,81)	47, 24,1 (4,24)
	Неделя 3, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	79, -1,5 (3,28)	45, -1,1 (3,29)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		0,30 (-0,87, 1,46)
	p-значение [1]		0,616
	Неделя 6, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	70, -1,6 (3,48)	47, -2,1 (3,34)

	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,63 (-1,89, 0,62)
	p-значение [1]		0,320
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	30, 23,0 (4,62)	33, 22,3 (5,45)
	Неделя 9, изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	30, -0,2 (2,55)	33, -1,8 (4,33)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-1,81 (-3,51, -0,11)
	p-значение [1]		0,038
	Неделя 12, изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	29, -0,8 (2,80)	32, -2,5 (4,27)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-1,93 (-3,62, -0,24)
	p-значение [1]		0,026
	SPCD, неделя 6 и 12, взвешенный z-статистический показатель MMRM, общее p-значение [3]		-2,26, 0,024

Примечание: Негативные факторы Мардера PANSS варьируются от 7 до 49, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

[1] MMRM с фиксированным эффектом по отношению к лечению, визиту, взаимодействию с эффектом фактора лечения в зависимости от визита, исходным негативным факторам Мардера PANSS и взаимодействию с эффектом фактора исходных негативных факторов Мардера PANSS в зависимости

от визита. Использовали неструктурированную ковариационную матрицу.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4. Различия в лечении на каждой стадии оценивали с помощью MMRM.

Таблица 33

Компонент возбуждения PANSS: Изменение по отношение к исходному уровня, наблюдаемые данные SPCD MMRM

Группа mITT (N=127)

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	80, 6,3 (2,10)	47, 6,2 (1,57)
	Неделя 3, изменение по отношению к исходному уровню: N	79, -0,1 (1,51)	45, -0,4 (1,63)

	среднее значение (SD)		
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,39 (-0,88, 0,10)
	p-значение [1]		0,114
	Неделя 6, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	70, -0,2 (1,57)	47, -0,4 (1,64)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,34 (-0,83, 0,16)
	p-значение [1]		0,177
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	30, 5,8 (1,27)	33, 6,7 (2,59)
	Неделя 9, изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	30, 0,1 (1,52)	33, -0,4 (1,60)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,11 (-0,78, 0,56)
	p-значение [1]		0,739
	Неделя 12, изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	29, 0,0 (2,04)	32, -0,1 (1,77)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95%		0,30 (-0,61, 1,21)

CI [1]	
p-значение [1]	0,512
SPCD, неделя 6 и 12, взвешенный z-статистический показатель MMRM, общее p-значение [3]	-0,35, 0,723

Примечание: Компонент возбуждения PANSS варьируется от 5 до 35, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

[1] MMRM с фиксированным эффектом по отношению к лечению, визиту, взаимодействию с эффектом фактора лечения в зависимости от визита, исходному компоненту возбуждения PANSS и взаимодействию с эффектом фактора исходного компонента возбуждения PANSS в зависимости от

от визита. Использовали неструктурированную ковариационную матрицу.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4. Различия в лечении на каждой стадии оценивали с помощью MMRM.

Таблица 34

Просоциальные факторы PANSS: Изменение по отношение к исходному уровня, наблюдаемые данные SPCD MMRM

Группа mITT (N=127)

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	80, 18,4 (2,92)	47, 18,3 (3,24)
	Неделя 3, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	79, -1,0 (2,31)	45, -1,4 (2,26)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,44 (-1,27, 0,38)
	p-значение [1]		0,288
	Неделя 6, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	70, -1,1 (2,53)	47, -2,0 (2,18)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,89 (-1,75, -0,03)
	p-значение [1]		0,042
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	30, 17,7 (3,27)	33, 17,0 (3,30)
	Неделя 9, изменение по отношению к исходному уровню [2]: N,	30, 0,2 (1,90)	33, -0,5 (3,05)

среднее значение (SD)		
Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,80 (-2,07, 0,46)
p-значение [1]		0,209
Неделя 12, изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	29, -0,7 (2,02)	32, -1,4 (2,35)
Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,89 (-2,00, 0,22)
p-значение [1]		0,115
SPCD, неделя 6 и 12, взвешенный z-статистический показатель MMRM, общее p-значение [3]		-2,60, 0,009

Примечание: Просоциальные факторы PANSS варьируется от 6 до 42, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

[1] MMRM с фиксированным эффектом по отношению к лечению, визиту, взаимодействию с эффектом фактора лечения в зависимости от визита, исходным просоциальным факторам PANSS и взаимодействию с эффектом фактора исходных просоциальных факторов PANSS в зависимости от визита.

Использовали неструктурированную ковариационную матрицу.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4. Различия в лечении на каждой стадии оценивали с помощью MMRM.

Таблица 35

Общая подшкала психопатологии PANSS: изменение по отношению к исходному параллельно-групповому анализу MMRM, наблюдаемые данные

Параллельная группа mITT, 12 недель (N=87)

Визит/статистические показатели	**Плацебо/плацебо**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q**
Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	40, 30,5 (5,03)	47, 29,1 (4,66)
Неделя 3, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	40, -0,9 (3,90)	45, -1,0 (4,35)
Неделя 6, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	35, -0,8 (3,46)	47, -1,7 (4,04)
Неделя 9, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	32, -0,6 (4,48)	42, -2,5 (4,56)
Неделя 12, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	31, -0,6 (5,97)	42, -2,8 (4,51)
Неделя 12, различия между лечением и плацебо: p-значение, разница средних LS (95% CI)		0,028, -2,53 (-4,77, -0,28)

Примечание: Общая балл подшкалы психопатологии PANSS варьируется от 16 до 112, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Пациенты в каждой группе лечения получали одинаковое лечение в течение всего своего участия в исследовании.

Модель с повторными измерениями включает фиксированный эффект по отношению к лечению, визиту, взаимодействию с эффектом фактора лечения в зависимости от визита, исходному значению и взаимодействию с эффектом фактора исходного значения в зависимости от визита. Использовали неструктурированную

ковариационную матрицу.

Таблица 36

Общий балл PANSS: Изменение по отношение к исходному уровня, данные SPCD ANCOVA, LOCF

Группа mITT (N=127)

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	80, 68,7 (7,99)	47, 67,4 (8,26)
	Неделя 6: N, среднее значение (SD)	80, 66,1 (9,11)	47, 62,7 (9,30)
	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	80, -2,6 (6,36)	47, -4,7 (6,98)
	Стандартная величина эффекта		-0,331
	% изменения по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	80, -3,6 (9,24)	47, -6,8 (10,68)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-2,42 (-4,77, -0,07)
	p-значение [1]		0,043
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	30, 67,1 (9,00)	33, 65,6 (8,07)
	Неделя 12: N, среднее значение (SD)	30, 65,9 (10,84)	33, 62,3 (9,75)

Изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	30, -1,2 (7,60)	33, -3,3 (8,67)
Стандартная величина эффекта		-0,253
% изменения по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	30, -1,6 (10,96)	33, -4,6 (12,86)
Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-2,43 (-6,49, 1,62)
p-значение [1]		0,235
SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS, общее p-значение [3]		-2,25, 0,024

Примечание: Общая оценка PANSS варьируется от 30 до 210, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Стандартная величина эффекта определяется как (среднее изменение d6-DM/Q - среднее изменение плацебо)/изменение по отношению к исходному объединенному SD.

[1] Изменение по отношению к исходному уровню анализировали на каждой стадии с помощью ANCOVA с лечением в качестве фиксированного эффекта и исходным значением в качестве ковариаты. Недостающие значения были начислены LOCF в пределах каждой стадии.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4.

Таблица 37

Общая подшкала психопатологии PANSS: Изменение по отношение к исходному уровня, данные SPCD ANCOVA, LOCF

Группа mITT (N=127)

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	80, 30,1 (5,05)	47, 29,1 (4,66)
	Неделя 6: N, среднее значение (SD)	80, 29,2 (5,18)	47, 27,4 (4,89)
	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	80, -0,9 (3,22)	47, -1,7 (4,04)
	Стандартная величина эффекта		-0,252
	% изменения по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	80, -2,4 (10,88)	47, -5,2 (13,95)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-1,11 (-2,34, 0,13)
	p-значение [1]		0,078
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	30, 29,7 (5,40)	33, 28,7 (4,84)
	Неделя 12: N, среднее значение (SD)	30, 29,8 (5,96)	33, 27,8 (6,32)

Изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	30, 0,1 (5,07)	33, -0,9 (5,53)
Стандартная величина эффекта		-0,196
% изменения по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	30, 1,4 (18,50)	33, -2,6 (18,42)
Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-1,35 (-3,93, 1,24)
p-значение [1]		0,302
SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS, общее p-значение [3]		-1,88, 0,060

Примечание: Общая подшкала психопатологии PANSS варьируется от 16 до 112, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Стандартная величина эффекта определяется как (среднее изменение d6-DM/Q - среднее изменение плацебо)/изменение по отношению к исходному объединенному SD.

[1] Изменение по отношению к исходному уровню анализировали на каждой стадии с помощью ANCOVA с лечением в качестве фиксированного эффекта и исходным значением в качестве ковариаты. Недостающие значения были начислены LOCF в пределах каждой стадии.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4.

Таблица 38

Общий балл PANSS: Изменение по отношение к исходному уровня, наблюдаемые данные SPCD MMRM

Группа согласно протокола (N=110)

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	73, 68,8 (7,88)	37, 68,1 (8,72)
	Неделя 3, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	72, -2,7 (6,98)	37, -2,7 (6,33)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,17 (-2,82, 2,48)
	p-значение [1]		0,898
	Неделя 6, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	63, -2,9 (5,99)	37, -4,9 (6,68)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-2,06 (-4,57, 0,45)
	p-значение [1]		0,106
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	27, 66,4 (8,85)	29, 65,8 (8,03)

Неделя 9, изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	27, -0,6 (5,23)	29, -4,0 (6,38)
Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-3,61 (-6,55, -0,67)
p-значение [1]		0,017
Неделя 12, изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	26, -2,3 (7,35)	29, -4,9 (7,05)
Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-2,92 (-6,57, 0,73)
p-значение [1]		0,115
SPCD, неделя 6 и 12, взвешенный z-статистический показатель MMRM, общее p-значение [3]		-2,29, 0,022

Примечание: Общая оценка PANSS варьируется от 30 до 210, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

[1] MMRM с фиксированным эффектом по отношению к лечению, визиту, взаимодействию с эффектом фактора лечения в зависимости от визита, общей оценке PANSS и взаимодействию с эффектом фактора исходной оценки PANSS в зависимости от визита. Использовали неструктурированную ковариационную матрицу.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит

для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4. Различия в лечении на каждой стадии оценивали с помощью MMRM.

Таблица 39

Общий балл PANSS: изменение по отношению к исходному параллельно-групповому анализу MMRM, наблюдаемые данные

Параллельная группа по протоколу, 12 недель (N=74)

Визит/статистические показатели	**Плацебо/плацебо**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q**
Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	37, 69,4 (8,50)	37, 68,1 (8,72)
Неделя 3, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	37, -2,8 (7,50)	37, -2,7 (6,33)
Неделя 6, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	32, -3,8 (5,37)	37, -4,9 (6,68)
Неделя 9, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	29, -4,6 (6,73)	35, -6,7 (6,94)
Неделя 12, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	28, -5,9 (7,88)	35, -6,9 (8,17)
Неделя 12, различия между лечением и плацебо: p-значение, разница		0,614, -0,98 (-4,86, 2,89)

средних LS (95% CI)

Примечание: Общая оценка PANSS варьируется от 30 до 210, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Пациенты в каждой группе лечения получали одинаковое лечение в течение всего своего участия в исследовании.

Модель с повторными измерениями включает фиксированный эффект по отношению к лечению, визиту, взаимодействию с эффектом фактора лечения в зависимости от визита, исходному значению и взаимодействию с эффектом фактора исходного значения в зависимости от визита. Использовали неструктурированную

ковариационную матрицу.

Таблица 40

Негативная подшкала PANSS: Изменение по отношение к исходному уровня, наблюдаемые данные SPCD MMRM

Группа согласно протокола (N=110)

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	73, 25,5 (3,68)	37, 24,9 (3,63)
	Неделя 3, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	72, -1,6 (3,60)	37, -1,3 (2,64)

	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		0,28 (-1,03, 1,59)
	p-значение [1]		0,675
	Неделя 6, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	63, -1,7 (3,60)	37, -2,2 (3,11)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,75 (-2,12, 0,62)
	p-значение [1]		0,280
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	27, 24,2 (4,74)	29, 24,1 (4,09)
	Неделя 9, изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	27, -0,5 (2,31)	29, -2,2 (2,80)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-1,77 (-3,15, -0,38)
	p-значение [1]		0,014
	Неделя 12, изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	26, -1,1 (2,78)	29, -2,7 (2,83)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-1,65 (-3,14, -0,15)

p-значение [1]	0,031
SPCD, неделя 6 и 12, взвешенный z-статистический показатель MMRM, общее p-значение [3]	-2,17, 0,030

Примечание: Негативная подшкала PANSS варьируется от 7 до 49, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

[1] MMRM с фиксированным эффектом по отношению к лечению, визиту, взаимодействию с эффектом фактора лечения в зависимости от визита, исходной негативной подкшале PANSS и взаимодействию с эффектом фактора исходной негативной подшкалы PANSS в зависимости от визита.

Использовали неструктурированную ковариационную матрицу.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4. Различия в лечении на каждой стадии оценивали с помощью MMRM.

Таблица 41

Негативная подшкала PANSS: Изменение по отношение к исходному уровня, данные SPCD ANCOVA, LOCF

Группа mITT (N=127)

Стадия	Визит Статистические показатели	Плацебо	d6-DM/Q
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	80, 25,2 (3,64)	47, 24,6 (3,51)
	Неделя 6: N, среднее значение (SD)	80, 23,8 (4,30)	47, 22,4 (4,64)
	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	80, -1,4 (3,65)	47, -2,2 (3,33)
	Стандартная величина эффекта		-0,217
	% изменения по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	80, -5,1 (14,33)	47, -8,9 (13,81)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,90 (-2,16, 0,36)
	p-значение [1]		0,159
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	30, 24,4 (4,55)	33, 23,6 (4,53)
	Неделя 12: N, среднее значение (SD)	30, 23,4 (4,94)	33, 21,3 (4,49)
	Изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	30, -1,0 (2,65)	33, -2,3 (3,08)
	Стандартная величина эффекта		-0,452
	% изменения по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее	30, -3,9 (10,14)	33, -8,9 (14,10)

значение (SD)	
Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]	-1,43 (-2,86, -0,01)
p-значение [1]	0,049
SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS, общее p-значение [3]	-2,34, 0,019

Примечание: Негативная подшкала PANSS варьируется от 7 до 49, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Стандартная величина эффекта определяется как (среднее изменение d6-DM/Q - среднее изменение плацебо)/изменение по отношению к исходному объединенному SD.

[1] Изменение по отношению к исходному уровню анализировали на каждой стадии с помощью ANCOVA с лечением в качестве фиксированного эффекта и исходным значением в качестве ковариаты. Недостающие значения были начислены LOCF в пределах каждой стадии.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4.

Таблица 42

Негативная подшкала PANSS: изменение по отношению к исходному параллельно-групповому анализу MMRM, наблюдаемые данные

Параллельная группа mITT, 12 недель (N=87)

Визит/статистические показатели	**Плацебо/плацебо**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q**
Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	40, 25,9 (3,93)	47, 24,6 (3,51)
Неделя 3, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	40, -1,7 (3,61)	45, -1,6 (2,78)
Неделя 6, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	35, -2,0 (3,20)	47, -2,2 (3,33)
Неделя 9, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	32, -2,6 (4,16)	42, -3,6 (3,63)
Неделя 12, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	31, -3,1 (4,35)	42, -3,5 (3,74)
Неделя 12, различия между лечением и плацебо: p-значение, разница средних LS (95% CI)		0,566, -0,52 (-2,31, 1,27)

Примечание: Балл негативной подшкалы PANSS варьируется от 7 до 49, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Пациенты в каждой группе лечения получали одинаковое лечение в течение всего своего участия в исследовании.

Модель с повторными измерениями включает фиксированный эффект по отношению к лечению, визиту, взаимодействию с эффектом

фактора лечения в зависимости от визита, исходному значению и взаимодействию с эффектом фактора исходного значения в зависимости от визита. Использовали неструктурированную

ковариационную матрицу.

Таблица 43

Негативная подшкала PANSS: изменение по отношению к исходному параллельно-групповому анализу MMRM, наблюдаемые данные

Параллельная группа по протоколу, 12 недель (N=74)

Визит/статистические показатели	**Плацебо/плацебо**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q**
Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	37, 26,1 (4,03)	37, 24,9 (3,63)
Неделя 3, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	37, -1,8 (3,67)	37, -1,3 (2,64)
Неделя 6, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	32, -2,3 (3,13)	37, -2,2 (3,11)
Неделя 9, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	29, -3,0 (4,04)	35, -3,2 (3,62)
Неделя 12, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	28, -3,6 (4,25)	35, -3,2 (3,65)
Неделя 12, различия между лечением и плацебо: p-значение, разница средних LS (95% CI)		0,872, 0,16 (-1,76, 2,07)

Примечание: Балл негативной подшкалы PANSS варьируется от 7 до 49, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Пациенты в каждой группе лечения получали одинаковое лечение в течение всего своего участия в исследовании.

Модель с повторными измерениями включает фиксированный эффект по отношению к лечению, визиту, взаимодействию с эффектом фактора лечения в зависимости от визита, исходному значению и взаимодействию с эффектом фактора исходного значения в зависимости от визита. Использовали неструктурированную

ковариационную матрицу.

Таблица 44

Негативные факторы Мардера PANSS: Изменение по отношение к исходному уровня, наблюдаемые данные SPCD MMRM

Группа согласно протокола (N=110)

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	73, 24,5 (3,85)	37, 24,2 (4,27)
	Неделя 3, изменение по отношению к исходному уровню: среднее значение (SD)	N,72, -1,6 (3,29)	37, -0,9 (3,47)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		0,59 (-0,71, 1,89)
	p-значение [1]		0,371
	Неделя 6, изменение по отношению к исходному уровню: среднее значение (SD)	N,63, -1,6 (3,09)	37, -2,1 (3,31)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,51 (-1,79, 0,77)
	p-значение [1]		0,433
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	27, 22,8 (4,82)	29, 22,9 (5,02)

Неделя 9, изменение по отношению к исходному уровню [2]: среднее значение (SD)	N,27, -0,2 (2,54)	29, -2,4 (3,47)
Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-2,21 (-3,83, -0,60)
p-значение [1]		0,008
Неделя 12, изменение по отношению к исходному уровню [2]: среднее значение (SD)	N,26, -0,7 (2,92)	29, -3,0 (3,90)
Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-2,31 (-4,08, -0,53)
p-значение [1]		0,012
SPCD, неделя 6 и 12, взвешенный z-статистический показатель MMRM, общее p-значение [3]		-2,34, 0,019

Примечание: Негативные факторы Мардера PANSS варьируются от 7 до 49, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

[1] MMRM с фиксированным эффектом по отношению к лечению, визиту, взаимодействию с эффектом фактора лечения в зависимости от визита, исходным негативным факторам Мардера PANSS и взаимодействию с эффектом фактора исходных негативных факторов Мардера PANSS в зависимости

от визита. Использовали неструктурированную ковариационную матрицу.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4. Различия в лечении на каждой стадии оценивали с помощью MMRM.

Таблица 45

Негативные факторы Мардера PANSS: Изменение по отношение к исходному уровня, данные SPCD ANCOVA, LOCF

Группа mITT (N=127)

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	80, 24,2 (3,81)	47, 24,1 (4,24)
	Неделя 6: N, среднее значение (SD)	80, 22,7 (4,77)	47, 21,9 (5,07)
	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	80, -1,5 (3,33)	47, -2,1 (3,34)
	Стандартная величина эффекта		-0,187
	% изменения по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	80, -6,1 (14,26)	47, -8,8 (15,30)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,64 (-1,85, 0,57)
	p-значение [1]		0,296

Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	30, 23,0 (4,62)	33, 22,3 (5,45)
	Неделя 12: N, среднее значение (SD)	30, 22,2 (4,67)	33, 19,8 (4,96)
	Изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	30, -0,8 (2,75)	33, -2,5 (4,20)
	Стандартная величина эффекта		-0,479
	% изменения по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	30, -2,6 (11,93)	33, -8,4 (24,53)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-1,93 (-3,59, -0,28)
	p-значение [1]		0,023
	SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS, общее p-значение [3]		-2,34, 0,019

Примечание: Негативные факторы Мардера PANSS варьируются от 7 до 49, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Стандартная величина эффекта определяется как (среднее изменение d6-DM/Q - среднее изменение плацебо)/изменение по отношению к исходному объединенному SD.

[1] Изменение по отношению к исходному уровню анализировали на каждой стадии с помощью ANCOVA с лечением в качестве фиксированного эффекта и исходным значением в качестве ковариаты. Недостающие значения были начислены LOCF в пределах

каждой стадии.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4.

Таблица 46

Негативные факторы Мардера PANSS: изменение по отношению к исходному параллельно-групповому анализу MMRM, наблюдаемые данные

Параллельная группа mITT, 12 недель (N=87)

Визит/статистические показатели	**Плацебо/плацебо**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q**
Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	40, 24,9 (3,93)	47, 24,1 (4,24)
Неделя 3, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	40, -1,7 (3,34)	45, -1,1 (3,29)
Неделя 6, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	35, -2,0 (2,53)	47, -2,1 (3,34)
Неделя 9, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	32, -2,4 (3,65)	42, -3,4 (3,66)
Неделя 12, изменение по отношению к исходному уровню: N,	31, -3,0 (3,72)	42, -3,4 (4,29)

среднее значение (SD)	
Неделя 12, различия между лечением и плацебо: p-значение, разница средних LS (95% CI)	0,520, -0,59 (-2,39, 1,22)

Примечание: Балл негативных факторов Мардера PANSS варьируется от 7 до 49, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Пациенты в каждой группе лечения получали одинаковое лечение в течение всего своего участия в исследовании.

Модель с повторными измерениями включает фиксированный эффект по отношению к лечению, визиту, взаимодействию с эффектом фактора лечения в зависимости от визита, исходному значению и взаимодействию с эффектом фактора исходного значения в зависимости от визита. Использовали неструктурированную ковариационную матрицу.

Таблица 47

Негативные факторы Мардера PANSS: изменение по отношению к исходному параллельно-групповому анализу MMRM, наблюдаемые данные

Параллельная группа по протоколу, 12 недель (N=74)

Визит/статистические показатели	**Плацебо/плацебо**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q**
Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	37, 25,0 (4,08)	37, 24,2 (4,27)
Неделя 3, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	37, -1,8 (3,44)	37, -0,9 (3,47)
Неделя 6, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	32, -2,2 (2,50)	37, -2,1 (3,31)
Неделя 9, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	29, -2,7 (3,63)	35, -3,1 (3,75)
Неделя 12, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	28, -3,2 (3,85)	35, -3,1 (4,45)
Неделя 12, различия между лечением и плацебо: p-значение, разница средних LS (95% CI)		0,846, -0,20 (-2,19, 1,80)

Примечание: Балл негативных факторов Мардера PANSS варьируется от 7 до 49, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Пациенты в каждой группе лечения получали одинаковое лечение в течение всего своего участия в исследовании.

Модель с повторными измерениями включает фиксированный эффект по отношению к лечению, визиту, взаимодействию с эффектом фактора лечения в зависимости от визита, исходному значению и взаимодействию с эффектом фактора исходного значения в зависимости от визита. Использовали неструктурированную

ковариационную матрицу.

Таблица 48

Просоциальные факторы PANSS: Изменение по отношение к исходному уровня, данные SPCD ANCOVA, LOCF

Группа mITT (N=127)

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	80, 18,4 (2,92)	47, 18,3 (3,24)
	Неделя 6: N, среднее значение (SD)	80, 17,4 (3,30)	47, 16,3 (3,55)
	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	80, -1,0 (2,44)	47, -2,0 (2,18)
	Стандартная величина эффекта		-0,392
	% изменения по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	80, -5,1 (14,18)	47, -10,7 (12,27)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,94 (-1,78, -0,11)
	p-значение [1]		0,027
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	30, 17,7 (3,27)	33, 17,0 (3,30)
	Неделя 12: N, среднее значение (SD)	30, 17,2 (3,81)	33, 15,8 (3,00)

Изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	30, -0,5 (2,16)	33, -1,2 (2,57)
Стандартная величина эффекта		-0,311
% изменения по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	30, -2,8 (11,81)	33, -5,9 (16,78)
Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,91 (-2,07, 0,25)
p-значение [1]		0,124
SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS, общее p-значение [3]		-2,70, 0,007

Примечание: Просоциальные факторы PANSS варьируется от 6 до 42, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Стандартная величина эффекта определяется как (среднее изменение d6-DM/Q - среднее изменение плацебо)/изменение по отношению к исходному объединенному SD.

[1] Изменение по отношению к исходному уровню анализировали на каждой стадии с помощью ANCOVA с лечением в качестве фиксированного эффекта и исходным значением в качестве ковариаты. Недостающие значения были начислены LOCF в пределах каждой стадии.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4.

Таблица 49

Просоциальные факторы PANSS: изменение по отношению к исходному параллельно-групповому анализу MMRM, наблюдаемые данные

Параллельная группа mITT, 12 недель (N=87)

Визит/статистические показатели	**Плацебо/плацебо**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q**
Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	40, 18,7 (2,66)	47, 18,3 (3,24)
Неделя 3, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	40, -0,9 (2,03)	45, -1,4 (2,26)
Неделя 6, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	35, -1,3 (2,09)	47, -2,0 (2,18)
Неделя 9, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	32, -1,2 (2,88)	42, -2,4 (2,58)
Неделя 12, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	31, -2,0 (3,16)	42, -2,5 (2,66)
Неделя 12, различия между лечением и плацебо: p-значение, разница средних LS (95% CI)		0,405, -0,54 (-1,84, 0,75)

Примечание: Балл просоциальных факторов PANSS варьируется от 6 до 42, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Пациенты в каждой группе лечения получали одинаковое лечение в течение всего своего участия в исследовании.

Модель с повторными измерениями включает фиксированный эффект по отношению к лечению, визиту, взаимодействию с эффектом фактора лечения в зависимости от визита, исходному значению и взаимодействию с эффектом фактора исходного значения в зависимости от визита. Использовали неструктурированную

ковариационную матрицу.

Таблица 50

Позитивная подшкала PANSS: Изменение по отношение к исходному уровня, данные SPCD ANCOVA, LOCF

Группа mITT (N=127)

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	80, 13,4 (2,81)	47, 13,6 (3,65)
	Неделя 6: N, среднее значение (SD)	80, 13,1 (3,67)	47, 12,8 (3,43)
	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	80, -0,3 (2,57)	47, -0,8 (2,63)
	Стандартная величина эффекта		-0,201

	% изменения по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	80, -1,7 (19,66)	47, -3,9 (18,73)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,47 (-1,40, 0,45)
	p-значение [1]		0,313
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	30, 13,1 (3,64)	33, 13,3 (3,39)
	Неделя 12: N, среднее значение (SD)	30, 12,8 (3,88)	33, 13,2 (3,63)
	Изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	30, -0,3 (2,06)	33, -0,1 (2,93)
	Стандартная величина эффекта		0,107
	% изменения по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	30, -2,1 (14,27)	33, 1,3 (23,34)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		0,31 (-0,94, 1,56)
	p-значение [1]		0,620
	SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS, общее p-значение [3]		-0,42, 0,672

Примечание: Позитивная подшкала PANSS варьируется от 7 до 49, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Стандартная величина эффекта определяется как (среднее изменение d6-DM/Q - среднее изменение плацебо)/изменение по отношению к исходному объединенному SD.

[1] Изменение по отношению к исходному уровню анализировали на каждой стадии с помощью ANCOVA с лечением в качестве фиксированного эффекта и исходным значением в качестве ковариаты. Недостающие значения были начислены LOCF в пределах каждой стадии.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4.

Таблица 51

Позитивная подшкала PANSS: изменение по отношению к исходному параллельно-групповому анализу MMRM, наблюдаемые данные

Параллельная группа mITT, 12 недель (N=87)

Визит/статистические показатели	**Плацебо/плацебо**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q**
Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	40, 12,9 (2,42)	47, 13,6 (3,65)
Неделя 3, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	40, -0,2 (2,75)	45, -0,6 (1,83)

Неделя 6, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	35, -0,2 (3,06)	47, -0,8 (2,63)
Неделя 9, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	32, 0,2 (2,87)	42, -1,2 (2,66)
Неделя 12, изменение по отношению к исходному уровню: среднее значение (SD)	N,31, -0,6 (3,04)	42, -1,1 (2,69)
Неделя 12, различия между лечением и плацебо: p-значение, разница средних LS (95% CI)		0,791, -0,17 (-1,42, 1,09)

Примечание: Балл позитивной подшкалы PANSS варьируется от 7 до 49, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Пациенты в каждой группе лечения получали одинаковое лечение в течение всего своего участия в исследовании.

Модель с повторными измерениями включает фиксированный эффект по отношению к лечению, визиту, взаимодействию с эффектом фактора лечения в зависимости от визита, исходному значению и взаимодействию с эффектом фактора исходного значения в зависимости от визита. Использовали неструктурированную ковариационную матрицу.

Таблица 52

NSA-16, общая оценка негативных симптомов: Изменение по отношение к исходному уровня, наблюдаемые данные SPCD MMRM

Группа mITT (N=127)

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	80, 4,6 (0,61)	47, 4,6 (0,64)
	Неделя 3, изменение по отношению к исходному уровню: среднее значение (SD)	N,79, -0,2 (0,65)	45, -0,2 (0,52)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		0,02 (-0,19, 0,24)
	p-значение [1]		0,840
	Неделя 6, изменение по отношению к исходному уровню: среднее значение (SD)	N,70, -0,2 (0,65)	47, -0,4 (0,68)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,17 (-0,40, 0,07)
	p-значение [1]		0,167
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	30, 4,3 (0,71)	33, 4,4 (0,75)
	Неделя 9, изменение по отношению к исходному уровню [2]: N,30, -0,0 (0,49)		33, -0,2 (0,55)

среднее значение (SD)	
Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]	-0,17 (-0,43, 0,09)
p-значение [1]	0,206
Неделя 12, изменение по отношению к исходному уровню [2]: N,29, -0,1 (0,52) среднее значение (SD)	32, -0,5 (0,76)
Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]	-0,29 (-0,61, 0,03)
p-значение [1]	0,079
SPCD, неделя 6 и 12, взвешенный z-статистический показатель MMRM, общее p-значение [3]	-2,23, 0,026

Примечание: Оценка общих негативных симптомов NSA-16 варьируется от 1 до 7, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

[1] MMRM с фиксированным эффектом по отношению к лечению, визиту, взаимодействию с эффектом фактора лечения в зависимости от визита, исходной оценке общих негативных симптомов NSA-16 и взаимодействию с эффектом фактора исходной оценки общих негативных симптомов NSA-16. Использовали неструктурированную ковариационную матрицу.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4. Различия в

лечении на каждой стадии оценивали с помощью MMRM.

Таблица 53

NSA-16, общая оценка негативных симптомов: Изменение по отношение к исходному уровня, данные SPCD ANCOVA, LOCF

Группа mITT (N=127)

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	80, 4,6 (0,61)	47, 4,6 (0,64)
	Неделя 6: N, среднее значение (SD)	80, 4,4 (0,73)	47, 4,2 (0,81)
	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	80, -0,2 (0,64)	47, -0,4 (0,68)
	Стандартная величина эффекта		-0,310
	% изменения по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	80, -3,7 (14,75)	47, -8,4 (14,46)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,18 (-0,41, 0,05)
	p-значение [1]		0,122
Стадия 2 (нереспондеры	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	30, 4,3 (0,71)	33, 4,4 (0,75)

на плацебо, стадия 1)

Неделя 12: N, среднее значение (SD)	30, 4,2 (0,89)	33, 4,0 (0,73)
Изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	30, -0,1 (0,51)	33, -0,5 (0,75)
Стандартная величина эффекта		-0,495
% изменения по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	30, -3,1 (12,81)	33, -9,2 (14,28)
Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,30 (-0,61, 0,02)
p-значение [1]		0,064
SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS, общее p-значение [3]		-2,42, 0,016

Примечание: Оценка общих негативных симптомов NSA-16 варьируется от 1 до 7, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Стандартная величина эффекта определяется как (среднее изменение d6-DM/Q - среднее изменение плацебо)/изменение по отношению к исходному объединенному SD.

[1] Изменение по отношению к исходному уровню анализировали на каждой стадии с помощью ANCOVA с лечением в качестве фиксированного эффекта и исходным значением в качестве ковариаты. Недостающие значения были начислены LOCF в пределах каждой стадии.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4.

Таблица 54

NSA-16, общая оценка негативных симптомов: изменение по отношению к исходному параллельно-групповому анализу MMRM, наблюдаемые данные

Параллельная группа mITT, 12 недель (N=87)

Визит/статистические показатели	**Плацебо/плацебо**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q**
Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	40, 4,6 (0,59)	47, 4,6 (0,64)
Неделя 3, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	40, -0,2 (0,64)	45, -0,2 (0,52)
Неделя 6, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	35, -0,3 (0,52)	47, -0,4 (0,68)
Неделя 9, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	32, -0,3 (0,60)	42, -0,5 (0,59)
Неделя 12, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	31, -0,5 (0,68)	42, -0,6 (0,62)

Неделя 12, различия между лечением и плацебо: p-значение, разница средних LS (95% CI)	0,250, -0,17 (-0,47, 0,12)

Примечание: Балл оценки общих негативных симптомов NSA-16 варьируется от 1 до 7, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Пациенты в каждой группе лечения получали одинаковое лечение в течение всего своего участия в исследовании.

Модель с повторными измерениями включает фиксированный эффект по отношению к лечению, визиту, взаимодействию с эффектом фактора лечения в зависимости от визита, исходному значению и взаимодействию с эффектом фактора исходного значения в зависимости от визита. Использовали неструктурированную ковариационную матрицу.

Таблица 55

NSA-16, общая оценка негативных симптомов: изменение по отношению к исходному параллельно-групповому ANCOVA в зависимости от визита, данные LOCF

Параллельная группа mITT, 12 недель (N=87)

Визит	**Результат/статистические показатели**	**Плацебо/плацебо**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q**
Исходный уровень	N, среднее значение (SD)	40, 4,6 (0,59)	47, 4,6 (0,64)
Неделя 3	N, среднее значение (SD)	40, 4,4 (0,81)	45, 4,5 (0,66)
Неделя 3	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	40, -0,2 (0,64)	45, -0,2 (0,52)
Неделя 3	Стандартная величина эффекта		0,034
Неделя 3	Различия между лечением и плацебо: p-значение, разница средних LS (95% CI)		0,810, 0,03 (-0,22, 0,27)
Неделя 6	N, среднее значение (SD)	40, 4,3 (0,69)	47, 4,2 (0,81)
Неделя 6	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	40, -0,3 (0,49)	47, -0,4 (0,68)
Неделя 6	Стандартная величина эффекта		-0,256
Неделя 6	Различия между лечением и плацебо: p-значение, разница средних LS (95% CI)		0,272, -0,14 (-0,39, 0,11)

Неделя 9	N, среднее значение (SD)	40, 4,3 (0,79)	47, 4,1 (0,76)
Неделя 9	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	40, -0,3 (0,55)	47, -0,5 (0,58)
Неделя 9	Стандартная величина эффекта		-0,450
Неделя 9	Различия между лечением и плацебо: p-значение, разница средних LS (95% CI)		0,046, -0,25 (-0,49, -0,00)
Неделя 12	N, среднее значение (SD)	40, 4,2 (0,85)	47, 4,0 (0,91)
Неделя 12	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	40, -0,4 (0,63)	47, -0,6 (0,61)
Неделя 12	Стандартная величина эффекта		-0,356
Неделя 12	Различия между лечением и плацебо: p-значение, разница средних LS (95% CI)		0,103, -0,22 (-0,49, 0,05)

Примечание: Балл оценки общих негативных симптомов NSA-16 варьируется от 1 до 7, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Стандартная величина эффекта определяется как (среднее изменение d6-DM/Q - среднее изменение плацебо)/изменение по отношению к исходному объединенному SD.

Недостающие значения подставляли с помощью LOCF, а окна визитов использовали для классификации незапланированных визитов или визитов ET.

Разницу средних LS и p-значения брали из ANCOVA с обработкой в качестве фиксированного эффекта и исходным значением стадии 1 в качестве ковариаты.

Пациенты в каждой группе лечения получали одинаковое лечение в течение всего своего участия в исследовании.

Таблица 56

Оценка CDSS: Изменение по отношение к исходному уровня, наблюдаемые данные SPCD MMRM

Группа mITT (N=127)

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	80, 0,9 (1,31)	47, 1,1 (1,34)
	Неделя 3, изменение по отношению к исходному уровню: среднее значение (SD)	N,79, 0,2 (1,11)	45, 0,0 (1,24)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,15 (-0,56, 0,26)
	p-значение [1]		0,474
	Неделя 6, изменение по отношению к исходному уровню: среднее значение (SD)	N,70, -0,1 (1,02)	47, -0,2 (1,34)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,07 (-0,48, 0,35)
	p-значение [1]		0,747

Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	30, 1,0 (1,56)	33, 0,8 (1,54)
	Неделя 9, изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	30, 0,1 (1,32)	33, 0,1 (0,91)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,04 (-0,57, 0,48)
	p-значение [1]		0,870
	Неделя 12, изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	29, -0,4 (1,24)	32, -0,0 (1,66)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		0,34 (-0,29, 0,96)
	p-значение [1]		0,285
	SPCD, неделя 6 и 12, взвешенный z-статистический показатель MMRM, общее p-значение [3]		0,53, 0,595

Примечание: Оценка CDSS варьируется от 0 до 27, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

[1] MMRM с фиксированным эффектом лечения, визита, взаимодействия между визитами, исходного балла CDSS и взаимодействия исходного балла CDSS в зависимости от визита. Использовали неструктурированную ковариационную матрицу.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4. Различия в лечении на каждой стадии оценивали с помощью MMRM.

Таблица 57

Оценка CDSS: Изменение по отношение к исходному уровня, данные SPCD ANCOVA, LOCF

Группа mITT (N=127)

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	80, 0,9 (1,31)	47, 1,1 (1,34)
	Неделя 6: N, среднее значение (SD)	80, 0,8 (1,52)	47, 0,9 (1,49)
	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	80, -0,0 (1,03)	47, -0,2 (1,34)
	Стандартный размер эффекта		-0,126

	% изменения по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	34, -28,6 (68,86)	25, -19,3 (127,81)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,10 (-0,50, 0,31)
	p-значение [1]		0,640
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	30, 1,0 (1,56)	33, 0,8 (1,54)
	Неделя 12: N, среднее значение (SD)	30, 0,6 (1,13)	33, 0,9 (1,69)
	Изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	30, -0,3 (1,24)	33, 0,0 (1,67)
	Стандартный размер эффекта		0,246
	% изменения по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	13, -41,0 (65,48)	12, -68,1 (50,48)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		0,30 (-0,33, 0,94)
	p-значение [1]		0,343
	SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS, общее p-значение [3]		0,36, 0,722

Примечание: Оценка CDSS варьируется от 0 до 27, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Стандартная величина эффекта определяется как (среднее изменение d6-DM/Q - среднее изменение плацебо)/изменение по отношению к исходному объединенному SD.

[1] Изменение по отношению к исходному уровню анализировали на каждой стадии с помощью ANCOVA с лечением в качестве фиксированного эффекта и исходным значением в качестве ковариаты. Недостающие значения были начислены LOCF в пределах

каждой стадии.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4.

Таблица 58

Оценка CDSS: изменение по отношению к исходному параллельно-групповому анализу MMRM, наблюдаемые данные

Параллельная группа mITT, 12 недель (N=87)

Визит/статистические показатели	**Плацебо/Плацебо**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q**
Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	40, 0,9 (1,44)	47, 1,1 (1,34)

Неделя 3, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	40, 0,2 (1,29)	45, 0,0 (1,24)
Неделя 6, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	35, -0,1 (1,26)	47, -0,2 (1,34)
Неделя 9, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	32, 0,0 (0,88)	42, 0,0 (1,68)
Неделя 12, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	31, -0,4 (0,99)	42, -0,2 (1,27)
Неделя 12, различия между лечением и плацебо: p-значение, разница средних LS (95% CI)		0,368, 0,19 (-0,23, 0,61)

Примечание: Оценка CDSS варьируется от 0 до 27, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Пациенты в каждой группе лечения получали одинаковое лечение в течение всего своего участия в исследовании.

Модель с повторными измерениями включает фиксированный эффект по отношению к лечению, визиту, взаимодействию с эффектом фактора лечения в зависимости от визита, исходному значению и взаимодействию с эффектом фактора исходного значения в зависимости от визита. Использовали неструктурированную ковариационную матрицу.

Таблица 59

Общий балл NSA-16: Изменение по отношение к исходному уровня, данные SPCD ANCOVA, LOCF

Группа mITT (N=127)

Подгруппа: Исходный составной балл MCCB < 30

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	42, 61,8 (8,48)	19, 60,8 (7,38)
	Неделя 6: N, среднее значение (SD)	42, 58,3 (9,62)	19, 56,1 (8,50)
	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	42, -3,5 (5,28)	19, -4,7 (5,46)
	Стандартный размер эффекта		-0,226
	% изменения по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	42, -5,6 (8,65)	19, -7,7 (9,53)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-1,28 (-4,24, 1,69)
	p-значение [1]		0,393
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	15, 60,4 (11,37)	20, 56,3 (7,75)

Неделя 12: N, среднее значение (SD)	15, 58,4 (13,25)	20, 54,6 (8,71)
Изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	15, -2,0 (4,84)	20, -1,8 (3,68)
Стандартный размер эффекта		0,059
% изменения по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	15, -3,8 (8,37)	20, -3,2 (6,64)
Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		0,50 (-2,52, 3,52)
p-значение [1]		0,737
SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS, общее p-значение [3]		-0,53, 0,598

Примечание: Общая оценка NSA-16 варьируется от 16 до 96, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Стандартная величина эффекта определяется как (среднее изменение d6-DM/Q - среднее изменение плацебо)/изменение по отношению к исходному объединенному SD.

[1] Изменение по отношению к исходному уровню анализировали на каждой стадии с помощью ANCOVA с лечением в качестве фиксированного эффекта и исходным значением в качестве ковариаты. Недостающие значения были начислены LOCF в пределах каждой стадии.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4.

Таблица 60

Общий балл NSA-16: Изменение по отношение к исходному уровня, данные SPCD ANCOVA, LOCF

Группа mITT (N=127)

Подгруппа: Исходный составной балл MCCB ≥ 30

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	38, 58,8 (6,49)	28, 61,1 (7,76)
	Неделя 6: N, среднее значение (SD)	38, 56,4 (8,75)	28, 55,8 (9,07)
	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	38, -2,4 (6,30)	28, -5,3 (5,85)
	Стандартный размер эффекта		-0,477
	% изменения по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	38, -4,0 (10,35)	28, -8,6 (9,40)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-2,73 (-5,82, 0,37)
	p-значение [1]		0,083

Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	15, 54,7 (6,02)	13, 59,6 (10,85)
	Неделя 12: N, среднее значение (SD)	15, 52,4 (8,28)	13, 53,2 (8,80)
	Изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	15, -2,3 (6,96)	13, -6,4 (8,47)
	Стандартный размер эффекта		-0,527
	% изменения по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	15, -4,1 (11,36)	13, -9,5 (14,46)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-2,06 (-7,74, 3,62)
	p-значение [1]		0,463
	SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS, общее p-значение [3]		-1,71, 0,088

Примечание: Общая оценка NSA-16 варьируется от 16 до 96, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Стандартная величина эффекта определяется как (среднее изменение d6-DM/Q - среднее изменение плацебо)/изменение по отношению к исходному объединенному SD.

[1] Изменение по отношению к исходному уровню анализировали на каждой стадии с помощью ANCOVA с лечением в качестве фиксированного эффекта и исходным значением в качестве ковариаты. Недостающие значения были начислены LOCF в пределах

каждой стадии.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4.

Таблица 61

Результаты шкалы Симпсона-Ангуса (SAS) в зависимости от пола и визита

Группа для изучения безопасности (N=144)

Пункт: Общий балл

Лечение	**Мужчины и женщины**			**Только мужчины**			**Только женщины**		
Визит	**N**	**Среднее (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**
Плацебо/плацебо (N=56)									
Исходный уровень [1]	56	0,04 (0,130)	0,00 (0,0, 0,8)	36	0,05 (0,159)	0,00 (0,0, 0,8)	20	0,01 (0,031)	0,00 (0,0, 0,1)
Неделя 6	51	0,03 (0,132)	0,00 (0,0, 0,9)	33	0,05 (0,162)	0,00 (0,0, 0,9)	18	0,00 (0,000)	0,00 (0,0, 0,0)
Неделя 12	39	0,03 (0,132)	0,00 (0,0, 0,8)	26	0,04 (0,160)	0,00 (0,0, 0,8)	13	0,00 (0,000)	0,00 (0,0, 0,0)

d6-DM/Q/d6-DM/Q (N=48)									
Исходный уровень [1]	48	0,05 (0,092)	0,00 (0,0, 0,4)	30	0,05 (0,107)	0,00 (0,0, 0,4)	18	0,04 (0,062)	0,00 (0,0, 0,2)
Неделя 6	47	0,05 (0,093)	0,00 (0,0, 0,5)	30	0,04 (0,073)	0,00 (0,0, 0,2)	17	0,05 (0,123)	0,00 (0,0, 0,5)
Неделя 12	42	0,04 (0,062)	0,00 (0,0, 0,2)	28	0,03 (0,061)	0,00 (0,0, 0,2)	14	0,04 (0,065)	0,00 (0,0, 0,2)
Плацебо/d6-DM/Q (N=40)									
Плацебо									
Исходный уровень [1]	40	0,08 (0,137)	0,00 (0,0, 0,5)	33	0,09 (0,147)	0,00 (0,0, 0,5)	7	0,01 (0,038)	0,00 (0,0, 0,1)
Неделя 6	40	0,07 (0,120)	0,00 (0,0, 0,4)	33	0,07 (0,115)	0,00 (0,0, 0,4)	7	0,07 (0,150)	0,00 (0,0, 0,4)
d6-DM/Q									
Неделя 6 (BL) [2]	39	0,07 (0,120)	0,00 (0,0, 0,4)	32	0,07 (0,115)	0,00 (0,0, 0,4)	7	0,07 (0,150)	0,00 (0,0, 0,4)
Неделя 12	39	0,08 (0,188)	0,00 (0,0, 1,0)	32	0,09 (0,205)	0,00 (0,0, 1,0)	7	0,01 (0,038)	0,00 (0,0, 0,1)

Примечание: Общий балл SAS варьируется от 0 до 40, причем более высокие баллы указывают на большую тяжесть экстрапирамидных симптомов. Баллы по отдельным пунктам варьируются от 0 до 4.

Окна визитов использовали для классификации незапланированных визитов или визитов для досрочного прекращения лечения.

[1] Исходный уровень для плацебо/плацебо и d6-DM/Q/d6-DM/Q определяют в виде последней не пропущенной оценки перед рандомизацией.

[2] Исходным показателем для стадии 2 является оценка недели 6 для группы плацебо/d6-DM/Q.

Таблица 61 (продолжение)

Результаты шкалы Симпсона-Ангуса (SAS) в зависимости от пола и визита

Группа для изучения безопасности (N=144)

Пункт: Походка

Лечение	**Мужчины и женщины**			**Только мужчины**			**Только женщины**		
Визит	**N**	**Среднее (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**
Плацебо/плацебо (N=56)									
Исходный уровень [1]	56	0,1 (0,43)	0,0 (0, 2)	36	0,2 (0,51)	0,0 (0, 2)	20	0,1 (0,22)	0,0 (0, 1)
Неделя 6	51	0,1 (0,36)	0,0 (0, 2)	33	0,2 (0,44)	0,0 (0, 2)	18	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 12	39	0,1 (0,35)	0,0 (0, 2)	26	0,1 (0,43)	0,0 (0, 2)	13	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
d6-DM/Q/d6-DM/Q (N=48)									
Исходный уровень [1]	48	0,2 (0,39)	0,0 (0, 1)	30	0,2 (0,38)	0,0 (0, 1)	18	0,2 (0,43)	0,0 (0, 1)
Неделя 6	47	0,2 (0,43)	0,0 (0, 1)	30	0,2 (0,41)	0,0 (0, 1)	17	0,3 (0,47)	0,0 (0, 1)
Неделя 12	42	0,2 (0,40)	0,0 (0, 1)	28	0,1 (0,36)	0,0 (0, 1)	14	0,3 (0,47)	0,0 (0, 1)

Плацебо/d6-DM/Q (N=40)									
Плацебо									
Исходный уровень [1]	40	0,3 (0,51)	0,0 (0, 2)	33	0,3 (0,53)	0,0 (0, 2)	7	0,1 (0,38)	0,0 (0, 1)
Неделя 6	40	0,3 (0,49)	0,0 (0, 2)	33	0,3 (0,52)	0,0 (0, 2)	7	0,1 (0,38)	0,0 (0, 1)
d6-DM/Q									
Неделя 6 (BL) [2]	39	0,3 (0,50)	0,0 (0, 2)	32	0,3 (0,52)	0,0 (0, 2)	7	0,1 (0,38)	0,0 (0, 1)
Неделя 12	39	0,2 (0,43)	0,0 (0, 1)	32	0,3 (0,44)	0,0 (0, 1)	7	0,1 (0,38)	0,0 (0, 1)

Примечание: Общий балл SAS варьируется от 0 до 40, причем более высокие баллы указывают на большую тяжесть экстрапирамидных симптомов. Баллы по отдельным пунктам варьируются от 0 до 4.

Окна визитов использовали для классификации незапланированных визитов или визитов для досрочного прекращения лечения.

[1] Исходный уровень для плацебо/плацебо и d6-DM/Q/d6-DM/Q определяют в виде последней не пропущенной оценки перед рандомизацией.

[2] Исходным показателем для стадии 2 является оценка недели 6 для группы плацебо/d6-DM/Q.

Таблица 61 (продолжение)

Результаты шкалы Симпсона-Ангуса (SAS) в зависимости от пола и визита

Группа для изучения безопасности (N=144)

Пункт: Свободное падение рук

Лечение	**Мужчины и женщины**			**Только мужчины**			**Только женщины**		
Визит	**N**	**Среднее (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**
Плацебо/плацебо (N=56)									
Исходный уровень [1]	56	0,0 (0,13)	0,0 (0, 1)	36	0,0 (0,17)	0,0 (0, 1)	20	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 6	51	0,0 (0,14)	0,0 (0, 1)	33	0,0 (0,17)	0,0 (0, 1)	18	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 12	39	0,0 (0,16)	0,0 (0, 1)	26	0,0 (0,20)	0,0 (0, 1)	13	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
d6-DM/Q/d6-DM/Q (N=48)									
Исходный уровень [1]	48	0,0 (0,14)	0,0 (0, 1)	30	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	18	0,1 (0,24)	0,0 (0, 1)
Неделя 6	47	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	30	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	17	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 12	42	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	28	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	14	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)

Плацебо/d6-DM/Q (N=40)									
Плацебо									
Исходный уровень [1]	40	0,1 (0,22)	0,0 (0, 1)	33	0,1 (0,24)	0,0 (0, 1)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 6	40	0,0 (0,16)	0,0 (0, 1)	33	0,0 (0,17)	0,0 (0, 1)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
d6-DM/Q									
Неделя 6 (BL) [2]	39	0,0 (0,16)	0,0 (0, 1)	32	0,0 (0,18)	0,0 (0, 1)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 12	39	0,1 (0,22)	0,0 (0, 1)	32	0,1 (0,25)	0,0 (0, 1)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)

Примечание: Общий балл SAS варьируется от 0 до 40, причем более высокие баллы указывают на большую тяжесть экстрапирамидных симптомов. Баллы по отдельным пунктам варьируются от 0 до 4.

Окна визитов использовали для классификации незапланированных визитов или визитов для досрочного прекращения лечения.

[1] Исходный уровень для плацебо/плацебо и d6-DM/Q/d6-DM/Q определяют в виде последней не пропущенной оценки перед рандомизацией.

[2] Исходным показателем для стадии 2 является оценка недели 6 для группы плацебо/d6-DM/Q.

Таблица 61 (продолжение)

Результаты шкалы Симпсона-Ангуса (SAS) в зависимости от пола и визита

Группа для изучения безопасности (N=144)

Пункт: Качание плеч

Лечение	**Мужчины и женщины**			**Только мужчины**			**Только женщины**		
Визит	**N**	**Среднее (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**
Плацебо/плацебо (N=56)									
Исходный уровень [1]	56	0,0 (0,27)	0,0 (0, 2)	36	0,1 (0,33)	0,0 (0, 2)	20	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 6	51	0,0 (0,20)	0,0 (0, 1)	33	0,1 (0,24)	0,0 (0, 1)	18	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 12	39	0,1 (0,32)	0,0 (0, 2)	26	0,1 (0,39)	0,0 (0, 2)	13	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
d6-DM/Q/d6-DM/Q (N=48)									
Исходный уровень [1]	48	0,0 (0,20)	0,0 (0, 1)	30	0,1 (0,25)	0,0 (0, 1)	18	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 6	47	0,0 (0,20)	0,0 (0, 1)	30	0,0 (0,18)	0,0 (0, 1)	17	0,1 (0,24)	0,0 (0, 1)
Неделя 12	42	0,0 (0,15)	0,0 (0, 1)	28	0,0 (0,19)	0,0 (0, 1)	14	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)

Плацебо/d6-DM/Q (N=40)									
Плацебо									
Исходный уровень [1]	40	0,1 (0,22)	0,0 (0, 1)	33	0,1 (0,24)	0,0 (0, 1)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 6	40	0,1 (0,27)	0,0 (0, 1)	33	0,1 (0,29)	0,0 (0, 1)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
d6-DM/Q									
Неделя 6 (BL) [2]	39	0,1 (0,27)	0,0 (0, 1)	32	0,1 (0,30)	0,0 (0, 1)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 12	39	0,1 (0,22)	0,0 (0, 1)	32	0,1 (0,25)	0,0 (0, 1)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)

Примечание: Общий балл SAS варьируется от 0 до 40, причем более высокие баллы указывают на большую тяжесть экстрапирамидных симптомов. Баллы по отдельным пунктам варьируются от 0 до 4.

Окна визитов использовали для классификации незапланированных визитов или визитов для досрочного прекращения лечения.

[1] Исходный уровень для плацебо/плацебо и d6-DM/Q/d6-DM/Q определяют в виде последней не пропущенной оценки перед рандомизацией.

[2] Исходным показателем для стадии 2 является оценка недели 6 для группы плацебо/d6-DM/Q.

Таблица 61 (продолжение)

Результаты шкалы Симпсона-Ангуса (SAS) в зависимости от пола и визита

Группа для изучения безопасности (N=144)

Пункт: Скованность локтей

Лечение	**Мужчины и женщины**			**Только мужчины**			**Только женщины**		
Визит	**N**	**Среднее (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**
Плацебо/плацебо (N=56)									
Исходный уровень [1]	56	0,0 (0,13)	0,0 (0, 1)	36	0,0 (0,17)	0,0 (0, 1)	20	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 6	51	0,0 (0,28)	0,0 (0, 2)	33	0,1 (0,35)	0,0 (0, 2)	18	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 12	39	0,0 (0,16)	0,0 (0, 1)	26	0,0 (0,20)	0,0 (0, 1)	13	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
d6-DM/Q/d6-DM/Q (N=48)									
Исходный уровень [1]	48	0,0 (0,14)	0,0 (0, 1)	30	0,0 (0,18)	0,0 (0, 1)	18	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 6	47	0,0 (0,15)	0,0 (0, 1)	30	0,0 (0,18)	0,0 (0, 1)	17	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 12	42	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	28	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	14	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)

Плацебо/d6-DM/Q (N=40)									
Плацебо									
Исходный уровень [1]	40	0,0 (0,16)	0,0 (0, 1)	33	0,0 (0,17)	0,0 (0, 1)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 6	40	0,0 (0,16)	0,0 (0, 1)	33	0,0 (0,17)	0,0 (0, 1)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
d6-DM/Q									
Неделя 6 (BL) [2]	39	0,0 (0,16)	0,0 (0, 1)	32	0,0 (0,18)	0,0 (0, 1)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 12	39	0,1 (0,27)	0,0 (0, 1)	32	0,1 (0,30)	0,0 (0, 1)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)

Примечание: Общий балл SAS варьируется от 0 до 40, причем более высокие баллы указывают на большую тяжесть экстрапирамидных симптомов. Баллы по отдельным пунктам варьируются от 0 до 4.

Окна визитов использовали для классификации незапланированных визитов или визитов для досрочного прекращения лечения.

[1] Исходный уровень для плацебо/плацебо и d6-DM/Q/d6-DM/Q определяют в виде последней не пропущенной оценки перед рандомизацией.

[2] Исходным показателем для стадии 2 является оценка недели 6 для группы плацебо/d6-DM/Q.

Таблица 61 (продолжение)

Результаты шкалы Симпсона-Ангуса (SAS) в зависимости от пола и визита

Группа для изучения безопасности (N=144)

Пункт: Ригидность/фиксация положения запястий

Лечение	**Мужчины и женщины**			**Только мужчины**			**Только женщины**		
Визит	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**
Плацебо/плацебо (N=56)									
Исходный уровень [1]	56	0,0 (0,27)	0,0 (0, 2)	36	0,1 (0,33)	0,0 (0, 2)	20	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 6	51	0,0 (0,28)	0,0 (0, 2)	33	0,1 (0,35)	0,0 (0, 2)	18	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 12	39	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	26	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	13	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
d6-DM/Q/d6-DM/Q (N=48)									
Исходный уровень [1]	48	0,0 (0,14)	0,0 (0, 1)	30	0,0 (0,18)	0,0 (0, 1)	18	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 6	47	0,0 (0,20)	0,0 (0, 1)	30	0,0 (0,18)	0,0 (0, 1)	17	0,1 (0,24)	0,0 (0, 1)
Неделя 12	42	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	28	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	14	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)

Плацебо/d6-DM/Q (N=40)									
Плацебо									
Исходный уровень [1]	40	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	33	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 6	40	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	33	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
d6-DM/Q									
Неделя 6 (BL) [2]	39	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	32	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 12	39	0,1 (0,27)	0,0 (0, 1)	32	0,1 (0,30)	0,0 (0, 1)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)

Примечание: Общий балл SAS варьируется от 0 до 40, причем более высокие баллы указывают на большую тяжесть экстрапирамидных симптомов. Баллы по отдельным пунктам варьируются от 0 до 4.

Окна визитов использовали для классификации незапланированных визитов или визитов для досрочного прекращения лечения.

[1] Исходный уровень для плацебо/плацебо и d6-DM/Q/d6-DM/Q определяют в виде последней не пропущенной оценки перед рандомизацией.

[2] Исходным показателем для стадии 2 является оценка недели 6 для группы плацебо/d6-DM/Q.

Таблица 61 (продолжение)

Результаты шкалы Симпсона-Ангуса (SAS) в зависимости от пола и визита

Группа для изучения безопасности (N=144)

Пункт: Свисание ног

Лечение	**Мужчины и женщины**			**Только мужчины**			**Только женщины**		
Визит	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**
Плацебо/плацебо (N=56)									
Исходный уровень [1]	56	0,0 (0,27)	0,0 (0, 2)	36	0,1 (0,33)	0,0 (0, 2)	20	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 6	51	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	33	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	18	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 12	39	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	26	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	13	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
d6-DM/Q/d6-DM/Q (N=48)									
Исходный уровень [1]	48	0,0 (0,14)	0,0 (0, 1)	30	0,0 (0,18)	0,0 (0, 1)	18	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 6	47	0,0 (0,15)	0,0 (0, 1)	30	0,0 (0,18)	0,0 (0, 1)	17	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 12	42	0,1 (0,34)	0,0 (0, 2)	28	0,0 (0,19)	0,0 (0, 1)	14	0,1 (0,53)	0,0 (0, 2)

Плацебо/d6-DM/Q (N=40)									
Плацебо									
Исходный уровень [1]	40	0,1 (0,35)	0,0 (0, 2)	33	0,1 (0,38)	0,0 (0, 2)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 6	40	0,1 (0,22)	0,0 (0, 1)	33	0,1 (0,24)	0,0 (0, 1)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
d6-DM/Q									
Неделя 6 (BL) [2]	39	0,1 (0,22)	0,0 (0, 1)	32	0,1 (0,25)	0,0 (0, 1)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 12	39	0,1 (0,35)	0,0 (0, 2)	32	0,1 (0,39)	0,0 (0, 2)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)

Примечание: Общий балл SAS варьируется от 0 до 40, причем более высокие баллы указывают на большую тяжесть экстрапирамидных симптомов. Баллы по отдельным пунктам варьируются от 0 до 4.

Окна визитов использовали для классификации незапланированных визитов или визитов для досрочного прекращения лечения.

[1] Исходный уровень для плацебо/плацебо и d6-DM/Q/d6-DM/Q определяют в виде последней не пропущенной оценки перед рандомизацией.

[2] Исходным показателем для стадии 2 является оценка недели 6 для группы плацебо/d6-DM/Q.

Таблица 61 (продолжение)

Результаты шкалы Симпсона-Ангуса (SAS) в зависимости от пола и визита

Группа для изучения безопасности (N=144)

Пункт: Вращение головой

Лечение	**Мужчины и женщины**			**Только мужчины**			**Только женщины**		
Визит	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**
Плацебо/плацебо (N=56)									
Исходный уровень [1]	56	0,0 (0,27)	0,0 (0, 2)	36	0,1 (0,33)	0,0 (0, 2)	20	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 6	51	0,0 (0,14)	0,0 (0, 1)	33	0,0 (0,17)	0,0 (0, 1)	18	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 12	39	0,1 (0,48)	0,0 (0, 3)	26	0,1 (0,59)	0,0 (0, 3)	13	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
d6-DM/Q/d6-DM/Q (N=48)									
Исходный уровень [1]	48	0,0 (0,14)	0,0 (0, 1)	30	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	18	0,1 (0,24)	0,0 (0, 1)
Неделя 6	47	0,0 (0,15)	0,0 (0, 1)	30	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	17	0,1 (0,24)	0,0 (0, 1)
Неделя 12	42	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	28	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	14	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)

Плацебо/d6-DM/Q (N=40)									
Плацебо									
Исходный уровень [1]	40	0,1 (0,33)	0,0 (0, 1)	33	0,2 (0,36)	0,0 (0, 1)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 6	40	0,1 (0,22)	0,0 (0, 1)	33	0,1 (0,24)	0,0 (0, 1)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
d6-DM/Q									
Неделя 6 (BL) [2]	39	0,0 (0,16)	0,0 (0, 1)	32	0,0 (0,18)	0,0 (0, 1)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 12	39	0,1 (0,27)	0,0 (0, 1)	32	0,1 (0,30)	0,0 (0, 1)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)

Примечание: Общий балл SAS варьируется от 0 до 40, причем более высокие баллы указывают на большую тяжесть экстрапирамидных симптомов. Баллы по отдельным пунктам варьируются от 0 до 4.

Окна визитов использовали для классификации незапланированных визитов или визитов для досрочного прекращения лечения.

[1] Исходный уровень для плацебо/плацебо и d6-DM/Q/d6-DM/Q определяют в виде последней не пропущенной оценки перед рандомизацией.

[2] Исходным показателем для стадии 2 является оценка недели 6 для группы плацебо/d6-DM/Q.

Таблица 61 (продолжение)

Результаты шкалы Симпсона-Ангуса (SAS) в зависимости от пола и визита

Группа для изучения безопасности (N=144)

Пункт: Постукивание по надпереносью

Лечение	**Мужчины и женщины**			**Только мужчины**			**Только женщины**		
Визит	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**
Плацебо/плацебо (N=56)									
Исходный уровень [1]	56	0,0 (0,13)	0,0 (0, 1)	36	0,0 (0,17)	0,0 (0, 1)	20	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 6	51	0,0 (0,14)	0,0 (0, 1)	33	0,0 (0,17)	0,0 (0, 1)	18	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 12	39	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	26	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	13	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
d6-DM/Q/d6-DM/Q (N=48)									
Исходный уровень [1]	48	0,0 (0,20)	0,0 (0, 1)	30	0,0 (0,18)	0,0 (0, 1)	18	0,1 (0,24)	0,0 (0, 1)
Неделя 6	47	0,0 (0,15)	0,0 (0, 1)	30	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	17	0,1 (0,24)	0,0 (0, 1)
Неделя 12	42	0,0 (0,22)	0,0 (0, 1)	28	0,1 (0,26)	0,0 (0, 1)	14	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)

Плацебо/d6-DM/Q (N=40)									
Плацебо									
Исходный уровень [1]	40	0,1 (0,22)	0,0 (0, 1)	33	0,1 (0,24)	0,0 (0, 1)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 6	40	0,1 (0,65)	0,0 (0, 4)	33	0,0 (0,17)	0,0 (0, 1)	7	0,6 (1,51)	0,0 (0, 4)
d6-DM/Q									
Неделя 6 (BL) [2]	39	0,1 (0,64)	0,0 (0, 4)	32	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	7	0,6 (1,51)	0,0 (0, 4)
Неделя 12	39	0,0 (0,16)	0,0 (0, 1)	32	0,0 (0,18)	0,0 (0, 1)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)

Примечание: Общий балл SAS варьируется от 0 до 40, причем более высокие баллы указывают на большую тяжесть экстрапирамидных симптомов. Баллы по отдельным пунктам варьируются от 0 до 4.

Окна визитов использовали для классификации незапланированных визитов или визитов для досрочного прекращения лечения.

[1] Исходный уровень для плацебо/плацебо и d6-DM/Q/d6-DM/Q определяют в виде последней не пропущенной оценки перед рандомизацией.

[2] Исходным показателем для стадии 2 является оценка недели 6 для группы плацебо/d6-DM/Q.

Таблица 61 (продолжение)

Результаты шкалы Симпсона-Ангуса (SAS) в зависимости от пола и визита

Группа для изучения безопасности (N=144)

Пункт: Тремор

Лечение	**Мужчины и женщины**			**Только мужчины**			**Только женщины**		
Визит	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**
Плацебо/плацебо (N=56)									
Исходный уровень [1]	56	0,0 (0,13)	0,0 (0, 1)	36	0,0 (0,17)	0,0 (0, 1)	20	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 6	51	0,0 (0,14)	0,0 (0, 1)	33	0,0 (0,17)	0,0 (0, 1)	18	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 12	39	0,0 (0,16)	0,0 (0, 1)	26	0,0 (0,20)	0,0 (0, 1)	13	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
d6-DM/Q/d6-DM/Q (N=48)									
Исходный уровень [1]	48	0,1 (0,33)	0,0 (0, 1)	30	0,2 (0,38)	0,0 (0, 1)	18	0,1 (0,24)	0,0 (0, 1)
Неделя 6	47	0,1 (0,25)	0,0 (0, 1)	30	0,1 (0,31)	0,0 (0, 1)	17	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 12	42	0,0 (0,15)	0,0 (0, 1)	28	0,0 (0,19)	0,0 (0, 1)	14	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)

Плацебо/d6-DM/Q (N=40)									
Плацебо									
Исходный уровень [1]	40	0,0 (0,16)	0,0 (0, 1)	33	0,0 (0,17)	0,0 (0, 1)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 6	40	0,1 (0,30)	0,0 (0, 1)	33	0,1 (0,33)	0,0 (0, 1)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
d6-DM/Q									
Неделя 6 (BL) [2]	39	0,1 (0,31)	0,0 (0, 1)	32	0,1 (0,34)	0,0 (0, 1)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 12	39	0,1 (0,22)	0,0 (0, 1)	32	0,1 (0,25)	0,0 (0, 1)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)

Примечание: Общий балл SAS варьируется от 0 до 40, причем более высокие баллы указывают на большую тяжесть экстрапирамидных симптомов. Баллы по отдельным пунктам варьируются от 0 до 4.

Окна визитов использовали для классификации незапланированных визитов или визитов для досрочного прекращения лечения.

[1] Исходный уровень для плацебо/плацебо и d6-DM/Q/d6-DM/Q определяют в виде последней не пропущенной оценки перед рандомизацией.

[2] Исходным показателем для стадии 2 является оценка недели 6 для группы плацебо/d6-DM/Q.

Таблица 61 (продолжение)

Результаты шкалы Симпсона-Ангуса (SAS) в зависимости от пола и визита

Группа для изучения безопасности (N=144)

Пункт: Слюноотделение

Лечение	**Мужчины и женщины**			**Только мужчины**			**Только женщины**		
Визит	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**
Плацебо/плацебо (N=56)									
Исходный уровень [1]	56	0,0 (0,13)	0,0 (0, 1)	36	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	20	0,1 (0,22)	0,0 (0, 1)
Неделя 6	51	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	33	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	18	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 12	39	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	26	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	13	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
d6-DM/Q/d6-DM/Q (N=48)									
Исходный уровень [1]	48	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	30	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	18	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 6	47	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	30	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	17	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 12	42	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	28	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)	14	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)

Плацебо/d6-DM/Q (N=40)									
Плацебо									
Исходный уровень [1]	40	0,1 (0,44)	0,0 (0, 2)	33	0,1 (0,48)	0,0 (0, 2)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 6	40	0,0 (0,16)	0,0 (0, 1)	33	0,0 (0,17)	0,0 (0, 1)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
d6-DM/Q									
Неделя 6 (BL) [2]	39	0,0 (0,16)	0,0 (0, 1)	32	0,0 (0,18)	0,0 (0, 1)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)
Неделя 12	39	0,1 (0,27)	0,0 (0, 1)	32	0,1 (0,30)	0,0 (0, 1)	7	0,0 (0,00)	0,0 (0, 0)

Примечание: Общий балл SAS варьируется от 0 до 40, причем более высокие баллы указывают на большую тяжесть экстрапирамидных симптомов. Баллы по отдельным пунктам варьируются от 0 до 4.

Окна визитов использовали для классификации незапланированных визитов или визитов для досрочного прекращения лечения.

[1] Исходный уровень для плацебо/плацебо и d6-DM/Q/d6-DM/Q определяют в виде последней не пропущенной оценки перед рандомизацией.

[2] Исходным показателем для стадии 2 является оценка недели 6 для группы плацебо/d6-DM/Q.

Таблица 62

Сменные таблицы SAS от исходного уровня до конца стадии

Группа для изучения безопасности (N=144)

Пункт: Походка

Стадия	Лечение	Конец стадии	Исходный уровень					
			0	1	2	3	4	Всего
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	0	75 (82,4)	2 (2,2)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	78 (85,7)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	1	2 (2,2)	8 (8,8)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (12,1)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	2	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,2)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	0	35 (74,5)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	36 (76,6)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	1	3 (6,4)	8 (17,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (23,4)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно0 рандомизированные на плацебо (N=40)	37 (94,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	37 (94,9)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно1 рандомизированные на плацебо (N=40)	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно2 рандомизированные на плацебо (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно3 рандомизированные на плацебо (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно4 рандомизированные на плацебо (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1, плацебо, повторно0 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	28 (71,8)	1 (2,6)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	30 (76,9)
	Стадия 1, плацебо, повторно1 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	2 (5,1)	7 (17,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (23,1)
	Стадия 1, плацебо, повторно2 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1, плацебо, повторно3 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1, плацебо, повторно4 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Примечание: Проценты основаны на количестве пациентов при каждом лечении с исходным значением и значением после исходного уровня в пределах стадии.

На стадии 1 исходный уровень 1 сравнивается с последним визитом после исходного уровня на стадии 1, включая неделю 6.

На стадии 1, повторно рандомизированные, сравнивается исходный уровень стадии 2 с последней оценкой, когда бы она ни проводилась.

Таблица 62 (продолжение)

Сменные таблицы SAS от исходного уровня до конца стадии

Группа для изучения безопасности (N=144)

Пункт: Свободное падение рук

Стадия	Лечение	Конец стадии	Исходный уровень					
			0	1	2	3	4	Всего
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	0	87 (95,6)	2 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	89 (97,8)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	1	1 (1,1)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,2)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	0	46 (97,9)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	47 (100,0)

	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	0	38 (97,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	38 (97,4)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	1	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0	36 (92,3)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	37 (94,9)
	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	1	2 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,1)
	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Стадия 1, плацебо, повторно3 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 1, плацебо, повторно4 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Примечание: Проценты основаны на количестве пациентов при каждом лечении с исходным значением и значением после исходного уровня в пределах стадии.

На стадии 1 исходный уровень 1 сравнивается с последним визитом после исходного уровня на стадии 1, включая неделю 6.

На стадии 1, повторно рандомизированные, сравнивается исходный уровень стадии 2 с последней оценкой, когда бы она ни проводилась.

Таблица 62 (продолжение)

Сменные таблицы SAS от исходного уровня до конца стадии

Группа для изучения безопасности (N=144)

Пункт: Качание плеч

Стадия	**Лечение**	**Конец стадии**	**Исходный уровень**					
			0	**1**	**2**	**3**	**4**	**Всего**
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	0	85 (93,4)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	86 (94,5)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	1	3 (3,3)	1 (1,1)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (5,5)

Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	0	44 (93,6)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	45 (95,7)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	1	1 (2,1)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,3)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	0	38 (97,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	38 (97,4)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	2	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0	35 (89,7)	2 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	37 (94,9)

Стадия 1, плацебо, повторно1 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	1 (2,6)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,1)
Стадия 1, плацебо, повторно2 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 1, плацебо, повторно3 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 1, плацебо, повторно4 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Примечание: Проценты основаны на количестве пациентов при каждом лечении с исходным значением и значением после исходного уровня в пределах стадии.

На стадии 1 исходный уровень 1 сравнивается с последним визитом после исходного уровня на стадии 1, включая неделю 6.

На стадии 1, повторно рандомизированные, сравнивается исходный уровень стадии 2 с последней оценкой, когда бы она ни проводилась.

Таблица 62 (продолжение)

Сменные таблицы SAS от исходного уровня до конца стадии

Группа для изучения безопасности (N=144)

Пункт: Скованность локтей

	Конец	**Исходный уровень**

Стадия	Лечение	стадии	0	1	2	3	4	Всего
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	0	88 (96,7)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	89 (97,8)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	1	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	2	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	0	46 (97,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	46 (97,9)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	1	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,1)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	0	38 (97,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	38 (97,4)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно4 рандомизированные на плацебо (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1, плацебо, повторно0 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	35 (89,7)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	36 (92,3)
	Стадия 1, плацебо, повторно1 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	3 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (7,7)
	Стадия 1, плацебо, повторно2 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1, плацебо, повторно3 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1, плацебо, повторно4 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Примечание: Проценты основаны на количестве пациентов при каждом лечении с исходным значением и значением после исходного уровня в пределах стадии.

На стадии 1 исходный уровень 1 сравнивается с последним визитом после исходного уровня на стадии 1, включая неделю 6.

На стадии 1, повторно рандомизированные, сравнивается исходный уровень стадии 2 с последней оценкой, когда бы она ни проводилась.

Таблица 62 (продолжение)

Сменные таблицы SAS от исходного уровня до конца стадии

Группа для изучения безопасности (N=144)

Пункт: Ригидность/фиксация положения запястий

Стадия	Лечение	Конец стадии	Исходный уровень					
			0	1	2	3	4	Всего
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	0	90 (98,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	90 (98,9)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	0	45 (95,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	45 (95,7)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	1	1 (2,1)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,3)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	0	38 (97,4)	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	39 (100,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно2 рандомизированные на плацебо (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно3 рандомизированные на плацебо (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно4 рандомизированные на плацебо (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1, плацебо, повторно0 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	36 (92,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	36 (92,3)
	Стадия 1, плацебо, повторно1 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	3 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (7,7)
	Стадия 1, плацебо, повторно2 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1, плацебо, повторно3 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1, плацебо, повторно4 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Примечание: Проценты основаны на количестве пациентов при каждом лечении с исходным значением и значением после исходного уровня в пределах стадии.

На стадии 1 исходный уровень 1 сравнивается с последним визитом после исходного уровня на стадии 1, включая неделю 6.

На стадии 1, повторно рандомизированные, сравнивается исходный уровень стадии 2 с последней оценкой, когда бы она ни проводилась.

Таблица 62 (продолжение)

Сменные таблицы SAS от исходного уровня до конца стадии

Группа для изучения безопасности (N=144)

Пункт: Свисание ног

Стадия	Лечение	Конец стадии	Исходный уровень					
			0	**1**	**2**	**3**	**4**	**Всего**
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	0	88 (96,7)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	89 (97,8)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	1	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,2)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	0	46 (97,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	46 (97,9)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	1	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,1)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно0 рандомизированные на плацебо (N=40)	39 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	39 (100,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно1 рандомизированные на плацебо (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно2 рандомизированные на плацебо (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно3 рандомизированные на плацебо (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно4 рандомизированные на плацебо (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1, плацебо, повторно0 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	36 (92,3)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	37 (94,9)
	Стадия 1, плацебо, повторно1 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)
	Стадия 1, плацебо, повторно2 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)
	Стадия 1, плацебо, повторно3 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1, плацебо, повторно4 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Примечание: Проценты основаны на количестве пациентов при каждом лечении с исходным значением и значением после исходного уровня в пределах стадии.

На стадии 1 исходный уровень 1 сравнивается с последним визитом после исходного уровня на стадии 1, включая неделю 6.

На стадии 1, повторно рандомизированные, сравнивается исходный уровень стадии 2 с последней оценкой, когда бы она ни проводилась.

Таблица 62 (продолжение)

Сменные таблицы SAS от исходного уровня до конца стадии

Группа для изучения безопасности (N=144)

Пункт: Вращение головой

Стадия	Лечение	Конец стадии	Исходный уровень					
			0	1	2	3	4	Всего
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	0	84 (92,3)	4 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	88 (96,7)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	1	2 (2,2)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,3)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	0	45 (95,7)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	46 (97,9)

	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	1	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,1)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	0	38 (97,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	38 (97,4)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	3	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0	36 (92,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	36 (92,3)
	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	1	2 (5,1)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (7,7)
	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Стадия 1, плацебо, повторно3 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 1, плацебо, повторно4 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Примечание: Проценты основаны на количестве пациентов при каждом лечении с исходным значением и значением после исходного уровня в пределах стадии.

На стадии 1 исходный уровень 1 сравнивается с последним визитом после исходного уровня на стадии 1, включая неделю 6.

На стадии 1, повторно рандомизированные, сравнивается исходный уровень стадии 2 с последней оценкой, когда бы она ни проводилась.

Таблица 62 (продолжение)

Сменные таблицы SAS от исходного уровня до конца стадии

Группа для изучения безопасности (N=144)

Пункт: Постукивание по надпереносью

Стадия	**Лечение**	**Конец стадии**	**Исходный уровень**					
			0	**1**	**2**	**3**	**4**	**Всего**
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	0	87 (95,6)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	88 (96,7)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	1	1 (1,1)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,2)

Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	4	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	0	44 (93,6)	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	46 (97,9)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	1	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,1)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	0	38 (97,4)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	39 (100,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0	37 (94,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)	38 (97,4)

Стадия 1, плацебо, повторно1 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)
Стадия 1, плацебо, повторно2 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 1, плацебо, повторно3 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 1, плацебо, повторно4 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Примечание: Проценты основаны на количестве пациентов при каждом лечении с исходным значением и значением после исходного уровня в пределах стадии.

На стадии 1 исходный уровень 1 сравнивается с последним визитом после исходного уровня на стадии 1, включая неделю 6.

На стадии 1, повторно рандомизированные, сравнивается исходный уровень стадии 2 с последней оценкой, когда бы она ни проводилась.

Таблица 62 (продолжение)

Сменные таблицы SAS от исходного уровня до конца стадии

Группа для изучения безопасности (N=144)

Пункт: Тремор

Стадия	Лечение	Конец стадии	Исходный уровень					
			0	1	2	3	4	Всего
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	0	85 (93,4)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	86 (94,5)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	1	4 (4,4)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (5,5)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	0	40 (85,1)	4 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	44 (93,6)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	1	1 (2,1)	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (6,4)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно0 рандомизированные на плацебо (N=40)	37 (94,9)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	38 (97,4)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно1 рандомизированные на плацебо (N=40)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно2 рандомизированные на плацебо (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно3 рандомизированные на плацебо (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно4 рандомизированные на плацебо (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1, плацебо, повторно0 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	34 (87,2)	3 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	37 (94,9)
	Стадия 1, плацебо, повторно1 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	1 (2,6)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,1)
	Стадия 1, плацебо, повторно2 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1, плацебо, повторно3 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1, плацебо, повторно4 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Примечание: Проценты основаны на количестве пациентов при каждом лечении с исходным значением и значением после исходного уровня в пределах стадии.

На стадии 1 исходный уровень 1 сравнивается с последним визитом после исходного уровня на стадии 1, включая неделю 6.

На стадии 1, повторно рандомизированные, сравнивается исходный уровень стадии 2 с последней оценкой, когда бы она ни проводилась.

Таблица 62 (продолжение)

Сменные таблицы SAS от исходного уровня до конца стадии

Группа для изучения безопасности (N=144)

Пункт: Слюноотделение

Стадия	Лечение	Конец стадии	Исходный уровень					
			0	1	2	3	4	Всего
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	0	88 (96,7)	1 (1,1)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	90 (98,9)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 1	Стадия 1, плацебо (N=96)	4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	0	47 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	47 (100,0)

	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1 d6-DM/Q (N=48)	4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	0	39 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	39 (100,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 2	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на плацебо (N=40)	4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0	35 (89,7)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	36 (92,3)
	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	1	3 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (7,7)
	Стадия 1, плацебо, повторно рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Стадия 1, плацебо, повторно3 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стадия 1, плацебо, повторно4 рандомизированные на d6-DM/Q (N=40)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Примечание: Проценты основаны на количестве пациентов при каждом лечении с исходным значением и значением после исходного уровня в пределах стадии.

На стадии 1 исходный уровень 1 сравнивается с последним визитом после исходного уровня на стадии 1, включая неделю 6.

На стадии 1, повторно рандомизированные, сравнивается исходный уровень стадии 2 с последней оценкой, когда бы она ни проводилась.

Таблица 63

Составная оценка MCCB: Изменение по отношение к исходному уровня, данные SPCD ANCOVA, LOCF

Группа mITT (N=127)

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	80, 28,8 (13,09)	47, 32,5 (11,37)
	Неделя 6: N, среднее значение (SD)	75, 30,1 (12,44)	46, 33,6 (12,73)

	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	75, 1,6 (4,55)	46, 1,2 (5,11)
	Стандартный размер эффекта		-0,083
	% изменения по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	75, 15,7 (50,64)	46, 4,7 (17,95)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,12 (-1,88, 1,64)
	p-значение [1]		0,893
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	27, 31,7 (14,99)	30, 28,9 (10,69)
	Неделя 12: N, среднее значение (SD)	27, 30,0 (15,60)	30, 30,5 (10,99)
	Изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	27, -1,6 (4,06)	30, 1,6 (3,71)
	Стандартный размер эффекта		0,833
	% изменения по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	27, -7,9 (23,15)	30, 6,6 (15,50)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		3,21 (1,11, 5,30)
	p-значение [1]		0,003

SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS, общее p-значение [3]	1,78, 0,074

Примечание: Составная оценка MCCB с более высокими баллами, указывающими на меньшую клиническую тяжесть симптомов.

Стандартная величина эффекта определяется как (среднее изменение d6-DM/Q - среднее изменение плацебо)/изменение по отношению к исходному объединенному SD.

[1] Изменение по отношению к исходному уровню анализировали на каждой стадии с помощью ANCOVA с лечением в качестве фиксированного эффекта и исходным значением в качестве ковариаты. Недостающие значения были начислены LOCF в пределах каждой стадии.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4.

Таблица 64

Составная оценка MCCB: Изменение по отношение к исходному уровня, данные SPCD ANCOVA, LOCF

Группа согласно протокола (N=110)

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	73, 28,4 (13,06)	37, 32,6 (10,94)

	Неделя 6: N, среднее значение (SD)	69, 29,6 (12,14)	36, 33,6 (11,66)
	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	69, 1,7 (4,51)	36, 1,1 (4,76)
	Стандартный размер эффекта		-0,112
	% изменения по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	69, 16,8 (52,49)	36, 5,2 (17,35)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,04 (-1,87, 1,80)
	p-значение [1]		0,967
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	24, 31,6 (14,75)	28, 28,4 (10,88)
	Неделя 12: N, среднее значение (SD)	24, 29,8 (15,29)	28, 30,3 (11,34)
	Изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	24, -1,8 (4,23)	28, 1,9 (3,70)
	Стандартный размер эффекта		0,923
	% изменения по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	24, -8,6 (24,33)	28, 7,5 (15,69)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		3,62 (1,37, 5,87)
	p-значение [1]		0,002

SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS, общее p-значение [3]	2,00, 0,046

Примечание: Составная оценка MCCB варьируется от 1 до 70, при этом более высокие баллы указывают на менее выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Стандартная величина эффекта определяется как (среднее изменение d6-DM/Q - среднее изменение плацебо)/изменение по отношению к исходному объединенному SD.

[1] Изменение по отношению к исходному уровню анализировали на каждой стадии с помощью ANCOVA с лечением в качестве фиксированного эффекта и исходным значением в качестве ковариаты. Недостающие значения были начислены LOCF в пределах каждой стадии.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4.

Таблица 65

Составная оценка MCCB: изменение по отношению к исходному параллельно-групповому анализу MMRM, наблюдаемые данные

Параллельная группа mITT, 12 недель (N=87)

Визит/статистические показатели	**Плацебо/Плацебо**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q**
Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	40, 30,8 (14,26)	47, 32,5 (11,37)
Неделя 6, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	36, 0,6 (4,03)	46, 1,2 (5,11)
Неделя 12, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	31, -1,2 (4,59)	42, -0,0 (6,22)
Неделя 12, различия между лечением и плацебо: p-значение, разница средних LS (95% CI)		0,498, 0,91 (-1,76, 3,59)

Примечание: Составная оценка MCCB варьируется от 1 до 70, при этом более высокие баллы указывают на менее выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Пациенты в каждой группе лечения получали одинаковое лечение в течение всего своего участия в исследовании.

Модель с повторными измерениями включает фиксированный эффект по отношению к лечению, визиту, взаимодействию с эффектом фактора лечения в зависимости от визита, исходному значению и взаимодействию с эффектом фактора исходного значения в зависимости от визита. Использовали неструктурированную

ковариационную матрицу.

Таблица 66

Составная оценка MCCB: изменение по отношению к исходному параллельно-групповому анализу MMRM, наблюдаемые данные

Параллельная группа по протоколу, 12 недель (N=74)

Визит/статистические показатели	**Плацебо/Плацебо**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q**
Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	37, 30,5 (14,20)	37, 32,6 (10,94)
Неделя 6, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	33, 0,8 (4,04)	36, 1,1 (4,76)
Неделя 12, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	28, -1,1 (4,51)	35, 0,1 (6,48)
Неделя 12, различия между лечением и плацебо: p-значение, разница средних LS (95% CI)		0,524, 0,93 (-1,97, 3,84)

Примечание: Составная оценка MCCB варьируется от 1 до 70, при этом более высокие баллы указывают на менее выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Пациенты в каждой группе лечения получали одинаковое лечение в течение всего своего участия в исследовании.

Модель с повторными измерениями включает фиксированный эффект по отношению к лечению, визиту, взаимодействию с эффектом фактора лечения в зависимости от визита, исходному значению и взаимодействию с эффектом фактора исходного значения в зависимости от визита. Использовали неструктурированную

ковариационную матрицу.

Таблица 67

Предшествующие лекарственные средства

Группа для изучения безопасности (N=144)

Анатомо-терапевтическая подгруппа (ATC, уровень 2), n (%) **Предпочтительный термин, n (%)**	**Плацебо, стадия 1 (N=96)**	**d6-DM/Q, стадия 1 (N=48)**
Всего	12 (12,5)	7 (14,6)
АНАЛЬГЕТИКИ	1 (1,0)	2 (4,2)
Ленолтек с кодеином № 1	0 (0,0)	1 (2,1)
Оксикосет	1 (1,0)	0 (0,0)
Парацетамол	0 (0,0)	1 (2,1)
ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА	0 (0,0)	1 (2,1)
Бензатропина мезилат	0 (0,0)	1 (2,1)
АНТИАНЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ	1 (1,0)	0 (0,0)

Мекобаламин	1 (1,0)	0 (0,0)
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ	1 (1,0)	0 (0,0)
Цефадроксил	1 (1,0)	0 (0,0)
ПРОТИВОРВОТНЫЕ СРЕДСТВА И СРЕДСТВА ПРОТИВ ТОШНОТЫ	0 (0,0)	1 (2,1)
Ондансетрон	0 (0,0)	1 (2,1)
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ	1 (1,0)	0 (0,0)
Ибупрофен	1 (1,0)	0 (0,0)
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ	1 (1,0)	0 (0,0)
Серетид	1 (1,0)	0 (0,0)
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ	1 (1,0)	0 (0,0)

Примечание: Предшествующие лекарственные средства определяются как лекарственные средства, срок прекращения приема которых предшествует дате первой дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства. Лекарственные средства кодируются с применением Глоссария ВОЗ по лекарственным средствам,

версия от сентября 2015 г.

Распределение лечения основано на рандомизации стадии 1.

Таблица 67 (продолжение)

Предшествующие лекарственные средства

Группа для изучения безопасности (N=144)

Анатомо-терапевтическая подгруппа (АТС, уровень 2), n (%) **Предпочтительный термин, n (%)**	**Плацебо, стадия 1 (N=96)**	**d6-DM/Q, стадия 1 (N=48)**
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (продолжение)		
Метформин	1 (1,0)	0 (0,0)
ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА И МЕТАБОЛИЗМА	1 (1,0)	0 (0,0)
Метионин	1 (1,0)	0 (0,0)
ПСИХОАНАЛЕПТИКИ	1 (1,0)	1 (2,1)

Флуоксетин	0 (0,0)	1 (2,1)
Тразодон	1 (1,0)	0 (0,0)
ПСИХОЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА	7 (7,3)	5 (10,4)
Арипипразол	0 (0,0)	2 (4,2)
Дифенгидрамин	0 (0,0)	1 (2,1)
Дифенгидрамина гидрохлорид	0 (0,0)	1 (2,1)
Гидроксизин	0 (0,0)	1 (2,1)
Карбонат лития	1 (1,0)	0 (0,0)
Оланзапин	0 (0,0)	1 (2,1)
Палиперидона пальмитат	1 (1,0)	0 (0,0)
Кветиапина фумарат	1 (1,0)	0 (0,0)
Рисперидон	4 (4,2)	0 (0,0)
ВИТАМИНЫ	1 (1,0)	0 (0,0)
Инозитол	1 (1,0)	0 (0,0)

Примечание: Предшествующие лекарственные средства определяются как лекарственные средства, срок прекращения приема которых предшествует дате первой дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства. Лекарственные средства кодируются с применением Глоссария ВОЗ по лекарственным средствам,

версия от сентября 2015 г.

Распределение лечения основано на рандомизации стадии 1.

Таблица 68

Сопутствующие лекарственные средства

Группа для изучения безопасности (N=144)

Анатомо-терапевтическая подгруппа (АТС, уровень 2), n (%) **Предпочтительный термин, n (%)**	**Плацебо/плацебо (N=56)**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q (N=48)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=40)**
Всего	56 (100,0)	48 (100,0)	40 (100,0)
СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВУЮ СИСТЕМУ	13 (23,2)	7 (14,6)	7 (17,5)
Беназеприл	1 (1,8)	1 (2,1)	0 (0,0)
Эналаприл	2 (3,6)	1 (2,1)	0 (0,0)
Лизиноприл	6 (10,7)	3 (6,3)	3 (7,5)
Лозартан	1 (1,8)	1 (2,1)	0 (0,0)
Хинаприл	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
Хинаприла гидрохлорид	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Рамиприл	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Валсартан	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Зесторетик	2 (3,6)	0 (0,0)	2 (5,0)

АНАБОЛИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Прастерон	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
АНАЛЬГЕТИКИ	8 (14,3)	6 (12,5)	5 (12,5)
Габапентин	4 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Мединит	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Панадеин Ко	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)

Примечание: Сопутствующие лекарственные средства определяются как лекарственные средства, дата начала приема которых совпадает с датой введения последней дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства или является более ранней, а дата прекращения приема происходит не позднее даты первой

дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства. Сопутствующие лекарственные средства кодируются с применением Глоссария ВОЗ по лекарственным средствам, версии от сентября 2015 г.

Таблица 68 (продолжение)

Сопутствующие лекарственные средства

Группа для изучения безопасности (N=144)

Анатомо-терапевтическая подгруппа (АТС, уровень 2), n (%) **Предпочтительный термин, n (%)**	**Плацебо/плацебо (N=56)**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q (N=48)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=40)**
АНАЛЬГЕТИКИ (продолжение)			
Парацетамол	5 (8,9)	1 (2,1)	3 (7,5)
Сафаприн	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
Синглет	0 (0,0)	1 (2,1)	1 (2,5)
Топирамат	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
Трамадол	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
Викс Формула 44 м	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Викодин	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
АНЕСТЕТИКИ	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Анестетики, для местного применения	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА	1 (1,8)	1 (2,1)	0 (0,0)
Бензатропина мезилат	1 (1,8)	1 (2,1)	0 (0,0)

АНТИАНЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ	3 (5,4)	2 (4,2)	2 (5,0)
Цианокобаламин	0 (0,0)	1 (2,1)	1 (2,5)
Сульфат железа	2 (3,6)	1 (2,1)	0 (0,0)
Фолиевая кислота	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Железо	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ	4 (7,1)	1 (2,1)	2 (5,0)

Примечание: Сопутствующие лекарственные средства определяются как лекарственные средства, дата начала приема которых совпадает с датой введения последней дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства или является более ранней, а дата прекращения приема происходит не позднее даты первой

дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства. Сопутствующие лекарственные средства кодируются с применением Глоссария ВОЗ по лекарственным средствам, версии от сентября 2015 г.

Таблица 68 (продолжение)

Сопутствующие лекарственные средства

Группа для изучения безопасности (N=144)

Анатомо-терапевтическая подгруппа (АТС, уровень 2), n (%) **Предпочтительный термин, n (%)**	**Плацебо/плацебо (N=56)**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q (N=48)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=40)**
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ (продолжение)			
Амоксициллин	2 (3,6)	1 (2,1)	0 (0,0)
Азитромицин	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Бактрим	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Цефалексин	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Метронидазол	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
ПРОТИВОДИАРЕЙНЫЕ СРЕДСТВА, КИШЕЧНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ/ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ СРЕДСТВА	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Лоперамида гидрохлорид	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
ПРОТИВОРВОТНЫЕ СРЕДСТВА И СРЕДСТВА ПРОТИВ ТОШНОТЫ	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
Ондансетрон	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА	3 (5,4)	2 (4,2)	2 (5,0)
Вальпроат семинатрий	3 (5,4)	2 (4,2)	2 (5,0)
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
Нистатин	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Аллопуринол	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ	1 (1,8)	3 (6,3)	4 (10,0)
Цетиризина гидрохлорид	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)

Примечание: Сопутствующие лекарственные средства определяются как лекарственные средства, дата начала приема которых совпадает с датой введения последней дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства или является более ранней, а дата прекращения приема происходит не позднее даты первой

дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства. Сопутствующие лекарственные средства кодируются с применением Глоссария ВОЗ по лекарственным средствам, версии от сентября 2015 г.

Таблица 68 (продолжение)

Сопутствующие лекарственные средства

Группа для изучения безопасности (N=144)

Анатомо-терапевтическая подгруппа (АТС, уровень 2), n (%) **Предпочтительный термин, n (%)**	**Плацебо/плацебо (N=56)**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q (N=48)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=40)**
АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ (продолжение)			
Дифенгидрамин	0 (0,0)	1 (2,1)	1 (2,5)
Лоратадин	1 (1,8)	1 (2,1)	2 (5,0)
Меклозин	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
Клонидин	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ	5 (8,9)	8 (16,7)	8 (20,0)
Адвил Пм	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
Ибупрофен	3 (5,4)	5 (10,4)	5 (12,5)
Напроксен	2 (3,6)	3 (6,3)	3 (7,5)
Напроксен натрия	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Антибиотики	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА	6 (10,7)	3 (6,3)	1 (2,5)
Ацетилсалициловая кислота	6 (10,7)	3 (6,3)	1 (2,5)
БЕТА-БЛОКИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА	4 (7,1)	1 (2,1)	3 (7,5)
Атенолол	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
Метопролол	3 (5,4)	0 (0,0)	1 (2,5)

Примечание: Сопутствующие лекарственные средства определяются как лекарственные средства, дата начала приема которых совпадает с датой введения последней дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства или является более ранней, а дата прекращения приема происходит не позднее даты первой

дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства. Сопутствующие лекарственные средства кодируются с применением Глоссария ВОЗ по лекарственным средствам, версии от сентября 2015 г.

Таблица 68 (продолжение)

Сопутствующие лекарственные средства

Группа для изучения безопасности (N=144)

Анатомо-терапевтическая подгруппа (АТС, уровень 2), n (%) **Предпочтительный термин, n (%)**	**Плацебо/плацебо (N=56)**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q (N=48)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=40)**
БЕТА-БЛОКИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА (продолжение)			
Метопролола тартрат	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Пропранолол	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,0)
БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ	9 (16,1)	4 (8,3)	7 (17,5)
Амлодипин	4 (7,1)	3 (6,3)	5 (12,5)
Амлодипина бесилат	5 (8,9)	1 (2,1)	1 (2,5)
Нифедипин	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
КОРТИКОСТЕРОИДЫ, ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ	1 (1,8)	0 (0,0)	1 (2,5)
Гидрокортизон	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Триамцинолона ацетонид	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
ПРЕПАРАТЫ ОТ КАШЛЯ И НАСМОРКА	1 (1,8)	0 (0,0)	1 (2,5)
Декстрометорфана гидробромид	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)

Туссин Дм	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
ДИУРЕТИКИ	4 (7,1)	7 (14,6)	3 (7,5)
Хлорталидон	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Фуросемид	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Гидрохлоротиазид	3 (5,4)	7 (14,6)	2 (5,0)
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	5 (8,9)	7 (14,6)	3 (7,5)

Примечание: Сопутствующие лекарственные средства определяются как лекарственные средства, дата начала приема которых совпадает с датой введения последней дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства или является более ранней, а дата прекращения приема происходит не позднее даты первой

дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства. Сопутствующие лекарственные средства кодируются с применением Глоссария ВОЗ по лекарственным средствам, версии от сентября 2015 г.

Таблица 68 (продолжение)

Сопутствующие лекарственные средства

Группа для изучения безопасности (N=144)

Анатомо-терапевтическая подгруппа (АТС, уровень 2), n (%) **Предпочтительный термин, n (%)**	**Плацебо/плацебо (N=56)**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q (N=48)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=40)**
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (продолжение)			
Карбонат кальция	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Новалукол Новум	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Омепразол	4 (7,1)	5 (10,4)	1 (2,5)
Ранитидин	1 (1,8)	2 (4,2)	0 (0,0)
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ОТ ЗАПОРА	5 (8,9)	1 (2,1)	4 (10,0)
Бисакодил	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Докузат	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Докузат натрия	4 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Макрогол	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Гидроксид магния	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
Гидрофильный муциллоид псилума	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Сенокот-С	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ	5 (8,9)	3 (6,3)	2 (5,0)
Будесонид с формотеролом фумаратом	1 (1,8)	0 (0,0)	2 (5,0)
Комбивент	0 (0,0)	2 (4,2)	0 (0,0)
Монтелукаст	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Монтелукаст натрия	1 (1,8)	1 (2,1)	0 (0,0)

Примечание: Сопутствующие лекарственные средства определяются как лекарственные средства, дата начала приема которых совпадает с датой введения последней дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства или является более ранней, а дата прекращения приема происходит не позднее даты первой

дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства. Сопутствующие лекарственные средства кодируются с применением Глоссария ВОЗ по лекарственным средствам, версии от сентября 2015 г.

Таблица 68 (продолжение)

Сопутствующие лекарственные средства

Группа для изучения безопасности (N=144)

Анатомо-терапевтическая подгруппа (АТС, уровень 2), n (%) **Предпочтительный термин, n (%)**	**Плацебо/плацебо (N=56)**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q (N=48)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=40)**
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (продолжение)			
Сальбутамол	3 (5,4)	1 (2,1)	1 (2,5)
Сальбутамола сульфат	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Серетид	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Тиотропия бромид	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОСТЕЙ	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Алендронат натрия	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ	10 (17,9)	12 (25,0)	9 (22,5)
Глибенкламид	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Глимепирид	1 (1,8)	1 (2,1)	0 (0,0)

Глипизид	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (10,0)
Инсулин гларгин	1 (1,8)	1 (2,1)	1 (2,5)
Линаглиптин	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Метформин	10 (17,9)	10 (20,8)	8 (20,0)
Метформина гидрохлорид	0 (0,0)	2 (4,2)	0 (0,0)
Ситаглиптин	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
ДЕРМАТОПРОТЕКТОРЫ	1 (1,8)	0 (0,0)	1 (2,5)
Дерматопротекторы	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)

Примечание: Сопутствующие лекарственные средства определяются как лекарственные средства, дата начала приема которых совпадает с датой введения последней дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства или является более ранней, а дата прекращения приема происходит не позднее даты первой

дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства. Сопутствующие лекарственные средства кодируются с применением Глоссария ВОЗ по лекарственным средствам, версии от сентября 2015 г.

Таблица 68 (продолжение)

Сопутствующие лекарственные средства

Группа для изучения безопасности (N=144)

Анатомо-терапевтическая подгруппа (АТС, уровень 2), n (%) **Предпочтительный термин, n (%)**	**Плацебо/плацебо (N=56)**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q (N=48)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=40)**
ДЕРМАТОПРОТЕКТОРЫ (продолжение)			
Стеарат магния	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
ЛИПИД-МОДИФИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ	16 (28,6)	12 (25,0)	12 (30,0)
Аторвастатин	4 (7,1)	0 (0,0)	4 (10,0)
Аторвастатин кальций	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Колекальциферол с рыбьим жиром	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Фенофибрат	2 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Рыбий жир	0 (0,0)	2 (4,2)	2 (5,0)
Гемфиброзил	0 (0,0)	1 (2,1)	1 (2,5)
Инеги	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
Ловастатин	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Правастатин	1 (1,8)	1 (2,1)	2 (5,0)
Розувастатин	1 (1,8)	1 (2,1)	0 (0,0)
Симвастатин	9 (16,1)	6 (12,5)	4 (10,0)

МИНЕРАЛЬНЫЕ ДОБАВКИ	3 (5,4)	0 (0,0)	2 (5,0)
Кальций	1 (1,8)	0 (0,0)	1 (2,5)
Карбонат кальция	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Магний	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)

Примечание: Сопутствующие лекарственные средства определяются как лекарственные средства, дата начала приема которых совпадает с датой введения последней дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства или является более ранней, а дата прекращения приема происходит не позднее даты первой

дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства. Сопутствующие лекарственные средства кодируются с применением Глоссария ВОЗ по лекарственным средствам, версии от сентября 2015 г.

Таблица 68 (продолжение)

Сопутствующие лекарственные средства

Группа для изучения безопасности (N=144)

Анатомо-терапевтическая подгруппа (АТС, уровень 2), n (%) **Предпочтительный термин, n (%)**	**Плацебо/плацебо (N=56)**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q (N=48)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=40)**
МИНЕРАЛЬНЫЕ ДОБАВКИ (продолжение)			
Калий	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Хлорид калия	2 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
МЫШЕЧНЫЕ РЕЛАКСАНТЫ	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
Баклофен	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
НАЗАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	1 (1,8)	0 (0,0)	3 (7,5)
Флутиказон	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,0)
Мометазона фуроат	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Оксиметазолина гидрохлорид	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Фенилэфрина гидрохлорид	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Хлорид натрия	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,0)

Биматопрост	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Дорзоламид с тимололом	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА И МЕТАБОЛИЗМА	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Пробиотики неуточненные	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	1 (1,8)	1 (2,1)	1 (2,5)
Бупропиона гидрохлорид	1 (1,8)	1 (2,1)	0 (0,0)

Примечание: Сопутствующие лекарственные средства определяются как лекарственные средства, дата начала приема которых совпадает с датой введения последней дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства или является более ранней, а дата прекращения приема происходит не позднее даты первой

дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства. Сопутствующие лекарственные средства кодируются с применением Глоссария ВОЗ по лекарственным средствам, версии от сентября 2015 г.

Таблица 68 (продолжение)

Сопутствующие лекарственные средства

Группа для изучения безопасности (N=144)

Анатомо-терапевтическая подгруппа (АТС, уровень 2), n (%) **Предпочтительный термин, n (%)**	**Плацебо/плацебо (N=56)**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q (N=48)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=40)**
ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (продолжение)			
Налтрексон	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
ГОРМОНЫ И АНАЛОГИ ГИПОФИЗА И ГИПОТАЛАМУСА	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Десмопрессин	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
ПСИХОАНАЛЕПТИКИ	21 (37,5)	12 (25,0)	9 (22,5)
Бупропион	1 (1,8)	1 (2,1)	0 (0,0)
Бупропиона гидрохлорид	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Циталопрам гидробромид	1 (1,8)	0 (0,0)	1 (2,5)
Эсциталопрам	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Эсциталопрам оксалат	2 (3,6)	1 (2,1)	1 (2,5)
Флуоксетин	1 (1,8)	2 (4,2)	0 (0,0)
Флуоксетина гидрохлорид	1 (1,8)	1 (2,1)	2 (5,0)
Флувоксамин	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)

Мемантин	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Миртазапин	1 (1,8)	2 (4,2)	0 (0,0)
Пароксетин	2 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Пароксетина гидрохлорид	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Сертралин	2 (3,6)	1 (2,1)	2 (5,0)

Примечание: Сопутствующие лекарственные средства определяются как лекарственные средства, дата начала приема которых совпадает с датой введения последней дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства или является более ранней, а дата прекращения приема происходит не позднее даты первой

дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства. Сопутствующие лекарственные средства кодируются с применением Глоссария ВОЗ по лекарственным средствам, версии от сентября 2015 г.

Таблица 68 (продолжение)

Сопутствующие лекарственные средства

Группа для изучения безопасности (N=144)

Анатомо-терапевтическая подгруппа (АТС, уровень 2), n (%) **Предпочтительный термин, n (%)**	**Плацебо/плацебо (N=56)**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q (N=48)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=40)**
ПСИХОАНАЛЕПТИКИ (продолжение)			
Сертралина гидрохлорид	3 (5,4)	2 (4,2)	2 (5,0)
Тразодон	7 (12,5)	2 (4,2)	0 (0,0)
Тразодона гидрохлорид	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Венлафаксин	2 (3,6)	1 (2,1)	0 (0,0)
ПСИХОЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА	56 (100,0)	48 (100,0)	40 (100,0)
Арипипразол	11 (19,6)	16 (33,3)	5 (12,5)
Буспирон	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Буспирона гидрохлорид	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,0)
Клоназепам	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
Дифенгидрамин	0 (0,0)	2 (4,2)	0 (0,0)
Гидроксизин	2 (3,6)	0 (0,0)	1 (2,5)
Литий	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Лоразепам	3 (5,4)	0 (0,0)	3 (7,5)

Луразидон	2 (3,6)	1 (2,1)	0 (0,0)
Луразидона гидрохлорид	1 (1,8)	3 (6,3)	2 (5,0)
Оланзапин	13 (23,2)	12 (25,0)	13 (32,5)
Палиперидон	3 (5,4)	3 (6,3)	0 (0,0)

Примечание: Сопутствующие лекарственные средства определяются как лекарственные средства, дата начала приема которых совпадает с датой введения последней дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства или является более ранней, а дата прекращения приема происходит не позднее даты первой

дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства. Сопутствующие лекарственные средства кодируются с применением Глоссария ВОЗ по лекарственным средствам, версии от сентября 2015 г.

Таблица 68 (продолжение)

Сопутствующие лекарственные средства

Группа для изучения безопасности (N=144)

Анатомо-терапевтическая подгруппа (АТС, уровень 2), n (%) **Предпочтительный термин, n (%)**	**Плацебо/плацебо (N=56)**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q (N=48)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=40)**
ПСИХОЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (продолжение)			
Палиперидона пальмитат	7 (12,5)	2 (4,2)	4 (10,0)
Кветиапин	1 (1,8)	2 (4,2)	1 (2,5)
Кветиапина фумарат	9 (16,1)	7 (14,6)	5 (12,5)
Рисперидон	13 (23,2)	10 (20,8)	12 (30,0)
Зипразидон	1 (1,8)	1 (2,1)	1 (2,5)
Золпидем	3 (5,4)	1 (2,1)	1 (2,5)
Золпидема тартрат	1 (1,8)	1 (2,1)	1 (2,5)
ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ И МОДУЛЯТОРЫ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ановлар	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	6 (10,7)	4 (8,3)	3 (7,5)
Левотироксин	4 (7,1)	2 (4,2)	3 (7,5)
Левотироксин натрия	2 (3,6)	2 (4,2)	0 (0,0)

НЕОПРЕДЕЛЕННАЯ ТЕРАПИЯ НА ОСНОВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ И ТРАДИЦИОННАЯ МЕДИЦИНА	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Барбарис обыкновенный	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Льняное масло	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ	3 (5,4)	0 (0,0)	1 (2,5)
Мирабегрон	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)

Примечание: Сопутствующие лекарственные средства определяются как лекарственные средства, дата начала приема которых совпадает с датой введения последней дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства или является более ранней, а дата прекращения приема происходит не позднее даты первой

дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства. Сопутствующие лекарственные средства кодируются с применением Глоссария ВОЗ по лекарственным средствам, версии от сентября 2015 г.

Таблица 68 (продолжение)

Сопутствующие лекарственные средства

Группа для изучения безопасности (N=144)

Анатомо-терапевтическая подгруппа (АТС, уровень 2), n (%) **Предпочтительный термин, n (%)**	**Плацебо/плацебо (N=56)**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q (N=48)**	**Плацебо/d6-DM/Q (N=40)**
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ (продолжение)			
Оксибутинина гидрохлорид	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Тамсулозин	3 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
ВИТАМИНЫ	7 (12,5)	8 (16,7)	8 (20,0)
Аскорбиновая кислота	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Масло печение трески	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
Колекальциферол	3 (5,4)	2 (4,2)	2 (5,0)
Эргокальциферол	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
Средства на основе лекарственных растений, неопределенные, с витаминами, неопределенными	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Минералы, неопределенные, с витаминами, неопределенными	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)
Мультивитамины, простые	4 (7,1)	5 (10,4)	4 (10,0)
Тиамина гидрохлорид	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)

Комплекс витамина B	0 (0,0)	1 (2,1)	1 (2,5)
Витамин D, неопределенный	1 (1,8)	0 (0,0)	2 (5,0)

Примечание: Сопутствующие лекарственные средства определяются как лекарственные средства, дата начала приема которых совпадает с датой введения последней дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства или является более ранней, а дата прекращения приема происходит не позднее даты первой

дозы рандомизированного исследуемого лекарственного средства. Сопутствующие лекарственные средства кодируются с применением Глоссария ВОЗ по лекарственным средствам, версии от сентября 2015 г.

Таблица 69

Общий балл NSA-16: Изменение по отношение к исходному уровня, данные SPCD ANCOVA, LOCF

Группа mITT (N=127)

Подгруппа: Baseline Conmeds Benzodiazepine Use

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	10, 62,8 (5,96)	3, 64,7 (6,03)
	Неделя 6: N, среднее значение (SD)	10, 59,3 (6,53)	3, 56,7 (8,62)
	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	10, -3,5 (6,10)	3, -8,0 (6,08)

	Стандартный размер эффекта		-0,738
	% изменения по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	10, -5,3 (9,22)	3, -12,4 (9,54)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-3,86 (-12,79, 5,06)
	p-значение [1]		0,358
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	4, 59,5 (5,51)	3, 54,3 (3,06)
	Неделя 12: N, среднее значение (SD)	4, 57,5 (5,97)	3, 46,3 (1,53)
	Изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	4, -2,0 (5,66)	3, -8,0 (2,65)
	Стандартный размер эффекта		-1,279
	% изменения по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	4, -3,1 (8,84)	3, -14,6 (4,10)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-8,54 (-20,07, 2,98)
	p-значение [1]		0,109
	SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS, общее p-значение [3]		-1,96, 0,050

Примечание: Общая оценка NSA-16 варьируется от 16 до 96, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Стандартная величина эффекта определяется как (среднее изменение d6-DM/Q - среднее изменение плацебо)/изменение по отношению к исходному объединенному SD.

[1] Изменение по отношению к исходному уровню анализировали на каждой стадии с помощью ANCOVA с лечением в качестве фиксированного эффекта и исходным значением в качестве ковариаты. Недостающие значения были начислены LOCF в пределах каждой стадии.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4.

Таблица 70

Общий балл NSA-16: Изменение по отношение к исходному уровня, данные SPCD ANCOVA, LOCF

Группа mITT (N=127)

Подгруппа: Применение сопутствующих лекарственных средств исходного уровня, относящихся к SNRI

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	2, 67,0 (1,41)	1, 54,0 ( )
	Неделя 6: N, среднее значение (SD)	2, 63,0 (2,83)	1, 51,0 ( )
	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	2, -4,0 (4,24)	1, -3,0 ( )
	Стандартный размер эффекта		
	% изменения по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	2, -5,9 (6,21)	1, -5,6 ( )
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-38,00 ()
	p-значение [1]		
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	2, 63,0 (2,83)	

Неделя 12: N, среднее значение (SD)	2, 55,0 (0,00)
Изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	2, -8,0 (2,83)
Стандартный размер эффекта	
% изменения по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	2, -12,6 (3,92)
Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]	
p-значение [1]	

Примечание: Общая оценка NSA-16 варьируется от 16 до 96, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Стандартная величина эффекта определяется как (среднее изменение d6-DM/Q - среднее изменение плацебо)/изменение по отношению к исходному объединенному SD.

[1] Изменение по отношению к исходному уровню анализировали на каждой стадии с помощью ANCOVA с лечением в качестве фиксированного эффекта и исходным значением в качестве ковариаты. Недостающие значения были начислены LOCF в пределах каждой стадии.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4.

Таблица 71

Общий балл NSA-16: Изменение по отношение к исходному уровня, данные SPCD ANCOVA, LOCF

Группа mITT (N=127)

Подгруппа: Применение исходных сопутствующих лекарственных средств, относящихся к SSRI

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	22, 61,7 (8,51)	7, 63,4 (8,98)
	Неделя 6: N, среднее значение (SD)	22, 58,7 (11,24)	7, 60,3 (9,14)
	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	22, -3,0 (5,99)	7, -3,1 (4,06)
	Стандартный размер эффекта		-0,025
	% изменения по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	22, -5,1 (9,97)	7, -4,9 (6,08)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-0,27 (-5,36, 4,82)
	p-значение [1]		0,914
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	10, 58,1 (11,61)	8, 60,6 (12,58)
	Неделя 12: N, среднее значение (SD)	10, 57,3 (11,86)	8, 55,9 (11,80)

Изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее10, -0,8 (4,37) значение (SD)	8, -4,8 (6,98)
Стандартный размер эффекта	-0,698
% изменения по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее10, -1,4 (7,32) значение (SD)	8, -7,3 (10,16)
Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]	-3,63 (-9,35, 2,10)
p-значение [1]	0,197
SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS, общее p-значение [3]	-0,88, 0,379

Примечание: Общая оценка NSA-16 варьируется от 16 до 96, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Стандартная величина эффекта определяется как (среднее изменение d6-DM/Q - среднее изменение плацебо)/изменение по отношению к исходному объединенному SD.

[1] Изменение по отношению к исходному уровню анализировали на каждой стадии с помощью ANCOVA с лечением в качестве фиксированного эффекта и исходным значением в качестве ковариаты. Недостающие значения были начислены LOCF в пределах каждой стадии.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4.

Таблица 72

Общий балл NSA-16: Изменение по отношение к исходному уровня, данные SPCD ANCOVA, LOCF

Группа mITT (N=127)

Подгруппа: Пациенты, которые принимали исходные сопутствующие психотропные лекарственные средства с основным субстратом CYP2D6=Да

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	36, 61,8 (8,11)	25, 59,8 (7,27)
	Неделя 6: N, среднее значение (SD)	36, 58,6 (9,78)	25, 55,0 (8,45)
	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	36, -3,2 (4,63)	25, -4,8 (4,40)
	Стандартный размер эффекта		-0,356
	% изменения по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	36, -5,4 (7,50)	25, -8,2 (7,41)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-1,54 (-3,94, 0,86)
	p-значение [1]		0,203

Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	16, 59,8 (10,23)	12, 59,7 (10,00)
	Неделя 12: N, среднее значение (SD)	16, 55,7 (11,86)	12, 56,7 (9,94)
	Изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	16, -4,1 (6,74)	12, -3,0 (5,97)
	Стандартный размер эффекта		0,175
	% изменения по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	16, -6,9 (10,87)	12, -4,8 (8,67)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		1,11 (-3,98, 6,20)
	p-значение [1]		0,657
	SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS, общее p-значение [3]		-0,39, 0,693

Примечание: Общая оценка NSA-16 варьируется от 16 до 96, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Стандартная величина эффекта определяется как (среднее изменение d6-DM/Q - среднее изменение плацебо)/изменение по отношению к исходному объединенному SD.

[1] Изменение по отношению к исходному уровню анализировали на каждой стадии с помощью ANCOVA с лечением в качестве фиксированного эффекта и исходным значением в качестве ковариаты. Недостающие значения были начислены LOCF в пределах

каждой стадии.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4.

Таблица 73

Общий балл NSA-16: Изменение по отношение к исходному уровня, данные SPCD ANCOVA, LOCF

Группа mITT (N=127)

Подгруппа: Пациенты, которые принимали исходные сопутствующие психотропные лекарственные средства с основным субстратом CYP2D6=Нет

Стадия	**Визит Статистические показатели**	**Плацебо**	**d6-DM/Q**
Стадия 1	Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	44, 59,2 (7,25)	22, 62,2 (7,78)
	Неделя 6: N, среднее значение (SD)	44, 56,5 (8,72)	22, 57,0 (9,16)
	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	44, -2,7 (6,62)	22, -5,3 (6,89)
	Стандартный размер эффекта		-0,379
	% изменения по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	44, -4,4 (10,88)	22, -8,3 (11,38)

	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-1,96 (-5,47, 1,55)
	p-значение [1]		0,269
Стадия 2 (нереспондеры на плацебо, стадия 1)	Исходный уровень [2]: N, среднее значение (SD)	14, 55,0 (7,91)	21, 56,4 (8,55)
	Неделя 12: N, среднее значение (SD)	14, 55,1 (11,01)	21, 52,5 (7,64)
	Изменение по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	14, 0,1 (3,85)	21, -3,9 (6,67)
	Стандартный размер эффекта		-0,694
	% изменения по отношению к исходному уровню [2]: N, среднее значение (SD)	14, -0,6 (7,45)	21, -6,1 (11,87)
	Различия между лечением и плацебо: Разница средних LS, 95% CI [1]		-3,78 (-7,81, 0,24)
	p-значение [1]		0,064
	SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS, общее p-значение [3]		-2,04, 0,041

Примечание: Общая оценка NSA-16 варьируется от 16 до 96, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Стандартная величина эффекта определяется как (среднее изменение d6-DM/Q - среднее изменение плацебо)/изменение по отношению к исходному объединенному SD.

[1] Изменение по отношению к исходному уровню анализировали на каждой стадии с помощью ANCOVA с лечением в качестве фиксированного эффекта и исходным значением в качестве ковариаты. Недостающие значения были начислены LOCF в пределах каждой стадии.

[2] Исходный уровень стадии 2 представляет собой последнюю не пропущенную оценку перед повторной рандомизацией на стадии 2 (визит для повторной рандомизации).

[3] SPCD, взвешенный z-статистический показатель OLS был рассчитан с использованием веса стадии 1=0,6 и веса стадии 2=0,4.

Таблица 74

Общий балл NSA-16: изменение по отношению к исходному параллельно-групповому ANCOVA в зависимости от визита, данные LOCF

Параллельная группа mITT, 12 недель (N=87)

Подгруппа: Пациенты, которые принимали исходные сопутствующие психотропные лекарственные средства с основным субстратом CYP2D6=Да

Визит	**Результат/статистические показатели**	**Плацебо/Плацебо**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q**
Исходный уровень	N, среднее значение (SD)	23, 62,2 (8,38)	25, 59,8 (7,27)
Неделя 3	N, среднее значение (SD)	23, 58,3 (8,36)	24, 57,7 (8,38)
Неделя 3	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	23, -3,9 (4,78)	24, -2,6 (5,07)
Неделя 3	Стандартный размер эффекта		0,270
Неделя 3	Различия между лечением и плацебо: p-значение, разница средних LS (95% CI)		0,446, 1,11 (-1,80, 4,01)
Неделя 6	N, среднее значение (SD)	23, 58,5 (9,71)	25, 55,0 (8,45)
Неделя 6	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	23, -3,7 (4,03)	25, -4,8 (4,40)
Неделя 6	Стандартный размер эффекта		-0,281

Неделя 6	Различия между лечением и плацебо: p-значение, разница средних LS (95% CI)		0,372, -1,12 (-3,64, 1,39)
Неделя 9	N, среднее значение (SD)	23, 57,6 (11,04)	25, 55,0 (9,82)
Неделя 9	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	23, -4,6 (6,77)	25, -4,9 (5,08)
Неделя 9	Стандартный размер эффекта		-0,053
Неделя 9	Различия между лечением и плацебо: p-значение, разница средних LS (95% CI)		0,960, -0,09 (-3,60, 3,42)
Неделя 12	N, среднее значение (SD)	23, 55,1 (11,21)	25, 53,1 (9,76)
Неделя 12	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	23, -7,0 (7,46)	25, -6,7 (7,10)
Неделя 12	Стандартный размер эффекта		0,044
Неделя 12	Различия между лечением и плацебо: p-значение, разница средних LS (95% CI)		0,911, 0,24 (-4,08, 4,57)

Примечание: Общая оценка NSA-16 варьируется от 16 до 96, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Стандартная величина эффекта определяется как (среднее изменение d6-DM/Q - среднее изменение плацебо)/изменение по отношению к исходному объединенному SD.

Недостающие значения подставляли с помощью LOCF, а окна визитов использовали для классификации незапланированных визитов или визитов ET.

Разницу средних LS и p-значения брали из ANCOVA с обработкой в качестве фиксированного эффекта и исходным значением стадии 1 в качестве ковариаты.

Пациенты в каждой группе лечения получали одинаковое лечение в течение всего своего участия в исследовании.

Таблица 75

Общий балл NSA-16: изменение по отношению к исходному параллельно-групповому ANCOVA в зависимости от визита, данные LOCF

Параллельная группа mITT, 12 недель (N=87)

Подгруппа: Пациенты, которые принимали исходные сопутствующие психотропные лекарственные средства с основным субстратом CYP2D6=Нет

Визит	**Результат/статистические показатели**	**Плацебо/Плацебо**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q**
Исходный уровень	N, среднее значение (SD)	17, 59,5 (7,12)	22, 62,2 (7,78)
Неделя 3	N, среднее значение (SD)	17, 56,8 (10,02)	21, 59,3 (8,20)
Неделя 3	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	17, -2,8 (9,56)	21, -2,5 (6,58)
Неделя 3	Стандартный размер эффекта		0,030
Неделя 3	Различия между лечением и плацебо: p-значение, разница средних LS (95% CI)		0,684, 1,05 (-4,13, 6,23)

Неделя 6	N, среднее значение (SD)	17, 55,6 (8,41)	22, 57,0 (9,16)
Неделя 6	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	17, -3,9 (5,58)	22, -5,3 (6,89)
Неделя 6	Стандартный размер эффекта		-0,209
Неделя 6	Различия между лечением и плацебо: p-значение, разница средних LS (95% CI)		0,672, -0,89 (-5,10, 3,32)
Неделя 9	N, среднее значение (SD)	17, 56,1 (11,52)	22, 53,2 (11,24)
Неделя 9	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	17, -3,4 (7,86)	22, -9,0 (8,57)
Неделя 9	Стандартный размер эффекта		-0,681
Неделя 9	Различия между лечением и плацебо: p-значение, разница средних LS (95% CI)		0,044, -5,74 (-11,32, -0,16)
Неделя 12	N, среднее значение (SD)	17, 55,6 (10,88)	22, 56,9 (11,93)
Неделя 12	Изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	17, -3,9 (7,37)	22, -5,4 (8,57)
Неделя 12	Стандартный размер эффекта		-0,183
Неделя 12	Различия между лечением и плацебо: p-значение, разница средних LS (95% CI)		0,522, -1,73 (-7,16, 3,70)

Примечание: Общая оценка NSA-16 варьируется от 16 до 96, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Стандартная величина эффекта определяется как (среднее изменение d6-DM/Q - среднее изменение плацебо)/изменение по отношению к исходному объединенному SD.

Недостающие значения подставляли с помощью LOCF, а окна визитов использовали для классификации незапланированных визитов или визитов ET.

Разницу средних LS и p-значения брали из ANCOVA с обработкой в качестве фиксированного эффекта и исходным значением стадии 1 в качестве ковариаты.

Пациенты в каждой группе лечения получали одинаковое лечение в течение всего своего участия в исследовании.

Таблица 76

Общий балл PANSS: изменение по отношению к исходному параллельно-групповому анализу MMRM, наблюдаемые данные

Параллельная группа mITT, 12 недель (N=87)

Визит/статистические показатели	**Плацебо/Плацебо**	**d6-DM/Q/d6-DM/Q**
Исходный уровень: N, среднее значение (SD)	40, 69,4 (8,18)	47, 67,4 (8,26)
Неделя 3, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	40, -2,8 (7,56)	45, -3,2 (6,84)
Неделя 6, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	35, -3,0 (6,27)	47, -4,7 (6,98)
Неделя 9, изменение по отношению к исходному уровню: N, среднее значение (SD)	32, -3,0 (8,43)	42, -7,3 (6,91)

Неделя 12, изменение по отношению к исходному уровню: среднее значение (SD)	N,31, -4,3 (9,82) 42, -7,4 (7,66)
Неделя 12, различия между лечением и плацебо: p-значение, разница средних LS (95% CI)	0,141, -2,90 (-6,78, 0,98)

Примечание: Общая оценка PANSS варьируется от 30 до 210, при этом более высокие баллы указывают на более выраженную клиническую тяжесть симптомов.

Пациенты в каждой группе лечения получали одинаковое лечение в течение всего своего участия в исследовании.

Модель с повторными измерениями включает фиксированный эффект по отношению к лечению, визиту, взаимодействию с эффектом фактора лечения в зависимости от визита, исходному значению и взаимодействию с эффектом фактора исходного значения в зависимости от визита. Использовали неструктурированную ковариационную матрицу.

Таблица 77

Ассоциация между изменением общего балла NSA-16 от исходного уровня (LOCF) и Cmax дейтерированного (d6)-декстрометорфана (d6-DM) на стадии 1

Группа mITT (N=127)

Лечение	**Фактическое**			**Изменение по отношению к исходному уровню**		
	N	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**
Общий балл NSA-16 на неделе 6						
d6-DM/Q (N=47)	47	55,9 (8,75)	55,0 (37, 72)	47	-5,0 (5,64)	-5,0 (-17, 10)
Плацебо (N=80)	80	57,4 (9,21)	57,0 (43, 86)	80	-3,0 (5,78)	-2,5 (-15, 10)
Cmax d6-DM на неделе 6						
d6-DM/Q (N=47)	43	51,6 (38,53)	40,0 (8, 192)			
Коэффициент корреляции Пирсона, p-значение [1]						-0,132, 0,4001

Примечание: Пропущенные значения для NSA-16 подставляли с помощью LOCF на каждой стадии.

[1] Проверка того, значимо ли отличается корреляция между изменением общего балла NSA-16 и PK параметром от 0.

Таблица 78

Ассоциация между изменением общего балла NSA-16 от исходного уровня (LOCF) и Cmax дейтерированного (d6)-декстрометорфана (d6-DM) на стадии 2

Стадия 1, плацебо, нереспондеры (N=77)

Лечение	**Фактическое**			**Изменение по отношению к исходному уровню**		
	N	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**
Общий балл NSA-16 на неделе 12						
d6-DM/Q (N=33)	33	54,0 (8,63)	55,0 (42, 75)	33	-3,6 (6,34)	-2,0 (-19, 11)
Плацебо (N=31)	30	55,4 (11,28)	55,0 (37, 81)	30	-2,2 (5,89)	-1,0 (-23, 7)
Cmax d6-DM на неделе 12						
d6-DM/Q (N=33)	31	48,9 (28,34)	44,3 (7, 121)			
Коэффициент корреляции Пирсона, p-значение [1]						-0,249, 0,1774

Примечание: Пропущенные значения для NSA-16 подставляли с помощью LOCF на каждой стадии.

[1] Проверка того, значимо ли отличается корреляция между изменением общего балла NSA-16 и PK параметром от 0.

Таблица 79

Ассоциация между изменением общего балла NSA-16 от исходного уровня (LOCF) и Cmax дейтерированного (d6)-декстрометорфана (d6-DM) на неделе 12

Параллельная группа mITT, 12 недель (N=87)

Лечение	**Фактическое**			**Изменение по отношению к исходному уровню**		
	N	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**
Общий балл NSA-16 на неделе 12						
d6-DM/Q (N=47)	47	54,9 (10,87)	53,0 (31, 76)	47	-6,1 (7,77)	-5,0 (-23, 10)
Плацебо (N=40)	40	55,4 (10,93)	55,0 (37, 81)	40	-5,7 (7,50)	-4,5 (-24, 9)
Cmax d6-DM на неделе 12						
d6-DM/Q (N=47)	40	53,4 (40,09)	42,3 (8, 194)			

Коэффициент корреляции Пирсона, p-значение [1]	0,140, 0,3887

Примечание: Пропущенные значения для NSA-16 подставляли с помощью LOCF на каждой стадии.

[1] Проверка того, значимо ли отличается корреляция между изменением общего балла NSA-16 и PK параметром от 0.

Таблица 80

Ассоциация между изменением общего балла NSA-16 от исходного уровня (LOCF) и Cmax d3-декстрорфана (d3-DX) на стадии 1

Группа mITT (N=127)

Лечение	**Фактическое**			**Изменение по отношению к исходному уровню**		
	N	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**
Общий балл NSA-16 на неделе 6						
d6-DM/Q (N=47)	47	55,9 (8,75)	55,0 (37, 72)	47	-5,0 (5,64)	-5,0 (-17, 10)
Плацебо (N=80)	80	57,4 (9,21)	57,0 (43, 86)	80	-3,0 (5,78)	-2,5 (-15, 10)
Cmax d3-DX на неделе 6						
d6-DM/Q (N=47)	43	127,4 (50,25)	121,6 (56, 332)			

Коэффициент корреляции Пирсона, p-значение [1]	-0,158, 0,3124

Примечание: Пропущенные значения для NSA-16 подставляли с помощью LOCF на каждой стадии.

[1] Проверка того, значимо ли отличается корреляция между изменением общего балла NSA-16 и PK параметром от 0.

Таблица 81

Ассоциация между изменением общего балла NSA-16 от исходного уровня (LOCF) и Cmax d3-декстрорфана (d3-DX) на стадии 2

Стадия 1, плацебо, нереспондеры (N=77)

Лечение	**Фактическое**			**Изменение по отношению к исходному уровню**		
	N	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**
Общий балл NSA-16 на неделе 12						
d6-DM/Q (N=33)	33	54,0 (8,63)	55,0 (42, 75)	33	-3,6 (6,34)	-2,0 (-19, 11)
Плацебо (N=31)	30	55,4 (11,28)	55,0 (37, 81)	30	-2,2 (5,89)	-1,0 (-23, 7)
Cmax d3-DX на неделе 12						

d6-DM/Q (N=33)	31	127,1 (50,06)	116,4 (65, 318)
Коэффициент корреляции Пирсона, p-значение [1]			-0,026, 0,8876

Примечание: Пропущенные значения для NSA-16 подставляли с помощью LOCF на каждой стадии.

[1] Проверка того, значимо ли отличается корреляция между изменением общего балла NSA-16 и PK параметром от 0.

Таблица 82

Ассоциация между изменением общего балла NSA-16 от исходного уровня (LOCF) и Cmax d3-декстрорфана (d3-DX) на неделе 12

Параллельная группа mITT, 12 недель (N=87)

Лечение	**Фактическое**			**Изменение по отношению к исходному уровню**		
	N	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**
Общий балл NSA-16 на неделе 12						
d6-DM/Q (N=47)	47	54,9 (10,87)	53,0 (31, 76)	47	-6,1 (7,77)	-5,0 (-23, 10)
Плацебо (N=40)	40	55,4 (10,93)	55,0 (37, 81)	40	-5,7 (7,50)	-4,5 (-24, 9)

Cmax d3-DX на неделе 12			
d6-DM/Q (N=47)	40	126,8 (50,32)	123,0 (57, 337)
Коэффициент корреляции Пирсона, p-значение [1]			-0,036, 0,8243

Примечание: Пропущенные значения для NSA-16 подставляли с помощью LOCF на каждой стадии.

[1] Проверка того, значимо ли отличается корреляция между изменением общего балла NSA-16 и PK параметром от 0.

Таблица 83

Ассоциация между изменением общего балла NSA-16 от исходного уровня (LOCF) и Cmax хинидина (Q) на стадии 1

Группа mITT (N=127)

Лечение	**Фактическое**			**Изменение по отношению к исходному уровню**			
	N	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	
Общий балл NSA-16 на неделе 6							
d6-DM/Q (N=47)	47	55,9 (8,75)	55,0 (37, 72)	47	-5,0 (5,64)	-5,0 (-17, 10)	
Плацебо (N=80)	80	57,4 (9,21)	57,0 (43, 86)	80	-3,0 (5,78)	-2,5 (-15, 10)	
Cmax хинидина на неделе 6							
d6-DM/Q (N=47)	43	20,0 (8,21)	17,7 (9, 43)				
Коэффициент корреляции Пирсона, p-значение [1]							-0,231, 0,1367

Примечание: Пропущенные значения для NSA-16 подставляли с помощью LOCF на каждой стадии.

[1] Проверка того, значимо ли отличается корреляция между изменением общего балла NSA-16 и PK параметром от 0.

Таблица 84

Ассоциация между изменением общего балла NSA-16 от исходного уровня (LOCF) и Cmax хинидина (Q) на стадии 2

Стадия 1, плацебо, нереспондеры (N=77)

Лечение	**Фактическое**			**Изменение по отношению к исходному уровню**		
	N	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**
Общий балл NSA-16 на неделе 12						
d6-DM/Q (N=33)	33	54,0 (8,63)	55,0 (42, 75)	33	-3,6 (6,34)	-2,0 (-19, 11)
Плацебо (N=31)	30	55,4 (11,28)	55,0 (37, 81)	30	-2,2 (5,89)	-1,0 (-23, 7)
Cmax хинидина на неделе 12						
d6-DM/Q (N=33)	31	21,4 (9,05)	19,5 (10, 45)			
Коэффициент корреляции Пирсона, p-значение [1]						0,013, 0,9436

Примечание: Пропущенные значения для NSA-16 подставляли с помощью LOCF на каждой стадии.

[1] Проверка того, значимо ли отличается корреляция между изменением общего балла NSA-16 и PK параметром от 0.

Таблица 85

Ассоциация между изменением общего балла NSA-16 от исходного уровня (LOCF) и Cmax хинидина (Q) на неделе 12

Параллельная группа mITT, 12 недель (N=87)

Лечение	**Фактическое**			**Изменение по отношению к исходному уровню**			
	N	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	
Общий балл NSA-16 на неделе 12							
d6-DM/Q (N=47)	47	54,9 (10,87)	53,0 (31, 76)	47	-6,1 (7,77)	-5,0 (-23, 10)	
Плацебо (N=40)	40	55,4 (10,93)	55,0 (37, 81)	40	-5,7 (7,50)	-4,5 (-24, 9)	
Cmax хинидина на неделе 12							
d6-DM/Q (N=47)	40	20,6 (8,73)	18,8 (10, 45)				
Коэффициент корреляции Пирсона, p-значение [1]							0,147, 0,3667

Примечание: Пропущенные значения для NSA-16 подставляли с помощью LOCF на каждой стадии.

[1] Проверка того, значимо ли отличается корреляция между изменением общего балла NSA-16 и PK параметром от 0.

Таблица 86

Ассоциация между изменением общего балла NSA-16 от исходного уровня (LOCF) и AUC дейтерированного (d6)-декстрометорфана (d6-DM) на стадии 1

Группа mITT (N=127)

Лечение	**Фактическое**			**Изменение по отношению к исходному уровню**		
	N	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**
Общий балл NSA-16 на неделе 6						
d6-DM/Q (N=47)	47	55,9 (8,75)	55,0 (37, 72)	47	-5,0 (5,64)	-5,0 (-17, 10)
Плацебо (N=80)	80	57,4 (9,21)	57,0 (43, 86)	80	-3,0 (5,78)	-2,5 (-15, 10)
AUC d6-DM на неделе 6						
d6-DM/Q (N=47)	43	456,2 (362,05)	355,4 (73, 1793)			

Коэффициент корреляции Пирсона, p-значение [1]	-0,131, 0,4008

Примечание: Пропущенные значения для NSA-16 подставляли с помощью LOCF на каждой стадии.

[1] Проверка того, значимо ли отличается корреляция между изменением общего балла NSA-16 и PK параметром от 0.

Таблица 87

Ассоциация между изменением общего балла NSA-16 от исходного уровня (LOCF) и AUC дейтерированного (d6)-декстрометорфана (d6-DM) на стадии 2

Стадия 1, плацебо, нереспондеры (N=77)

Лечение	**Фактическое**			**Изменение по отношению к исходному уровню**		
	N	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**
Общий балл NSA-16 на неделе 12						
d6-DM/Q (N=33)	33	54,0 (8,63)	55,0 (42, 75)	33	-3,6 (6,34)	-2,0 (-19, 11)
Плацебо (N=31)	30	55,4 (11,28)	55,0 (37, 81)	30	-2,2 (5,89)	-1,0 (-23, 7)
AUC d6-DM на неделе 12						

d6-DM/Q (N=33)	31	422,8 (255,94)	374,8 (53, 1081)
Коэффициент корреляции Пирсона, p-значение [1]			-0,239, 0,1955

Примечание: Пропущенные значения для NSA-16 подставляли с помощью LOCF на каждой стадии.

[1] Проверка того, значимо ли отличается корреляция между изменением общего балла NSA-16 и PK параметром от 0.

Таблица 88

Ассоциация между изменением общего балла NSA-16 от исходного уровня (LOCF) и AUC дейтерированного (d6)-декстрометорфана (d6-DM) на неделе 12

Параллельная группа mITT, 12 недель (N=87)

Лечение	**Фактическое**			**Изменение по отношению к исходному уровню**		
	N	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**
Общий балл NSA-16 на неделе 12						
d6-DM/Q (N=47)	47	54,9 (10,87)	53,0 (31, 76)	47	-6,1 (7,77)	-5,0 (-23, 10)
Плацебо (N=40)	40	55,4 (10,93)	55,0 (37, 81)	40	-5,7 (7,50)	-4,5 (-24, 9)

AUC d6-DM на неделе 12			
d6-DM/Q (N=47)	40	473,4 (375,01)	369,4 (70, 1810)
Коэффициент корреляции Пирсона, p-значение [1]			0,129, 0,4269

Примечание: Пропущенные значения для NSA-16 подставляли с помощью LOCF на каждой стадии.

[1] Проверка того, значимо ли отличается корреляция между изменением общего балла NSA-16 и PK параметром от 0.

Таблица 89

Ассоциация между изменением общего балла NSA-16 от исходного уровня (LOCF) и AUC d3-декстрорфана (d3-DX) на стадии 1

Группа mITT (N=127)

Лечение	**Фактическое**			**Изменение по отношению к исходному уровню**		
	N	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**
Общий балл NSA-16 на неделе 6						
d6-DM/Q (N=47)	47	55,9 (8,75)	55,0 (37, 72)	47	-5,0 (5,64)	-5,0 (-17, 10)
Плацебо (N=80)	80	57,4 (9,21)	57,0 (43, 86)	80	-3,0 (5,78)	-2,5 (-15, 10)
AUC d3-DX на неделе 6						
d6-DM/Q (N=47)	43	1142,3 (378,08)	1083,8 (506, 2091)			
Коэффициент корреляции Пирсона, p-значение [1]						-0,207, 0,1834

Примечание: Пропущенные значения для NSA-16 подставляли с помощью LOCF на каждой стадии.

[1] Проверка того, значимо ли отличается корреляция между изменением общего балла NSA-16 и PK параметром от 0.

Таблица 90

Ассоциация между изменением общего балла NSA-16 от исходного уровня (LOCF) и AUC d3-декстрорфана (d3-DX) на стадии 2

Стадия 1, плацебо, нереспондеры (N=77)

Лечение	**Фактическое**			**Изменение по отношению к исходному уровню**		
	N	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**
Общий балл NSA-16 на неделе 12						
d6-DM/Q (N=33)	33	54,0 (8,63)	55,0 (42, 75)	33	-3,6 (6,34)	-2,0 (-19, 11)
Плацебо (N=31)	30	55,4 (11,28)	55,0 (37, 81)	30	-2,2 (5,89)	-1,0 (-23, 7)
AUC d3-DX на неделе 12						
d6-DM/Q (N=33)	31	1173,1 (537,52)	1072,1 (620, 3622)			
Коэффициент корреляции Пирсона, p-значение [1]						-0,126, 0,4993

Примечание: Пропущенные значения для NSA-16 подставляли с помощью LOCF на каждой стадии.

[1] Проверка того, значимо ли отличается корреляция между изменением общего балла NSA-16 и PK параметром от 0.

Таблица 91

Ассоциация между изменением общего балла NSA-16 от исходного уровня (LOCF) и AUC d3-декстрорфана (d3-DX) на неделе 12

Параллельная группа mITT, 12 недель (N=87)

Лечение	**Фактическое**			**Изменение по отношению к исходному уровню**		
	N	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**
Общий балл NSA-16 на неделе 12						
d6-DM/Q (N=47)	47	54,9 (10,87)	53,0 (31, 76)	47	-6,1 (7,77)	-5,0 (-23, 10)
Плацебо (N=40)	40	55,4 (10,93)	55,0 (37, 81)	40	-5,7 (7,50)	-4,5 (-24, 9)
AUC d3-DX на неделе 12						
d6-DM/Q (N=47)	40	1142,8 (378,46)	1087,1 (511, 2115)			
Коэффициент корреляции Пирсона,						-0,141, 0,3847

p-значение [1]

Примечание: Пропущенные значения для NSA-16 подставляли с помощью LOCF на каждой стадии.

[1] Проверка того, значимо ли отличается корреляция между изменением общего балла NSA-16 и PK параметром от 0.

Таблица 92

Ассоциация между изменением общего балла NSA-16 от исходного уровня (LOCF) и AUC хинидина (Q) на стадии 1

Группа mITT (N=127)

Лечение	**Фактическое**			**Изменение по отношению к исходному уровню**		
	N	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**
Общий балл NSA-16 на неделе 6						
d6-DM/Q (N=47)	47	55,9 (8,75)	55,0 (37, 72)	47	-5,0 (5,64)	-5,0 (-17, 10)
Плацебо (N=80)	80	57,4 (9,21)	57,0 (43, 86)	80	-3,0 (5,78)	-2,5 (-15, 10)
AUC хинидина на неделе 6						
d6-DM/Q (N=47)	43	159,1 (63,81)	142,1 (75, 325)			
Коэффициент корреляции Пирсона, p-значение [1]						-0,224, 0,1490

Примечание: Пропущенные значения для NSA-16 подставляли с помощью LOCF на каждой стадии.

[1] Проверка того, значимо ли отличается корреляция между изменением общего балла NSA-16 и PK параметром от 0.

Таблица 93

Ассоциация между изменением общего балла NSA-16 от исходного уровня (LOCF) и AUC хинидина (Q) на стадии 2

Стадия 1, плацебо, нереспондеры (N=77)

Лечение	**Фактическое**			**Изменение по отношению к исходному уровню**		
	N	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**
Общий балл NSA-16 на неделе 12						
d6-DM/Q (N=33)	33	54,0 (8,63)	55,0 (42, 75)	33	-3,6 (6,34)	-2,0 (-19, 11)
Плацебо (N=31)	30	55,4 (11,28)	55,0 (37, 81)	30	-2,2 (5,89)	-1,0 (-23, 7)
AUC хинидина на неделе 12						
d6-DM/Q (N=33)	31	167,1 (69,68)	155,5 (84, 342)			
Коэффициент корреляции Пирсона, p-значение [1]						0,017, 0,9291

Примечание: Пропущенные значения для NSA-16 подставляли с помощью LOCF на каждой стадии.

[1] Проверка того, значимо ли отличается корреляция между изменением общего балла NSA-16 и PK параметром от 0.

Таблица 94

Ассоциация между изменением общего балла NSA-16 от исходного уровня (LOCF) и AUC хинидина (Q) на неделе 12

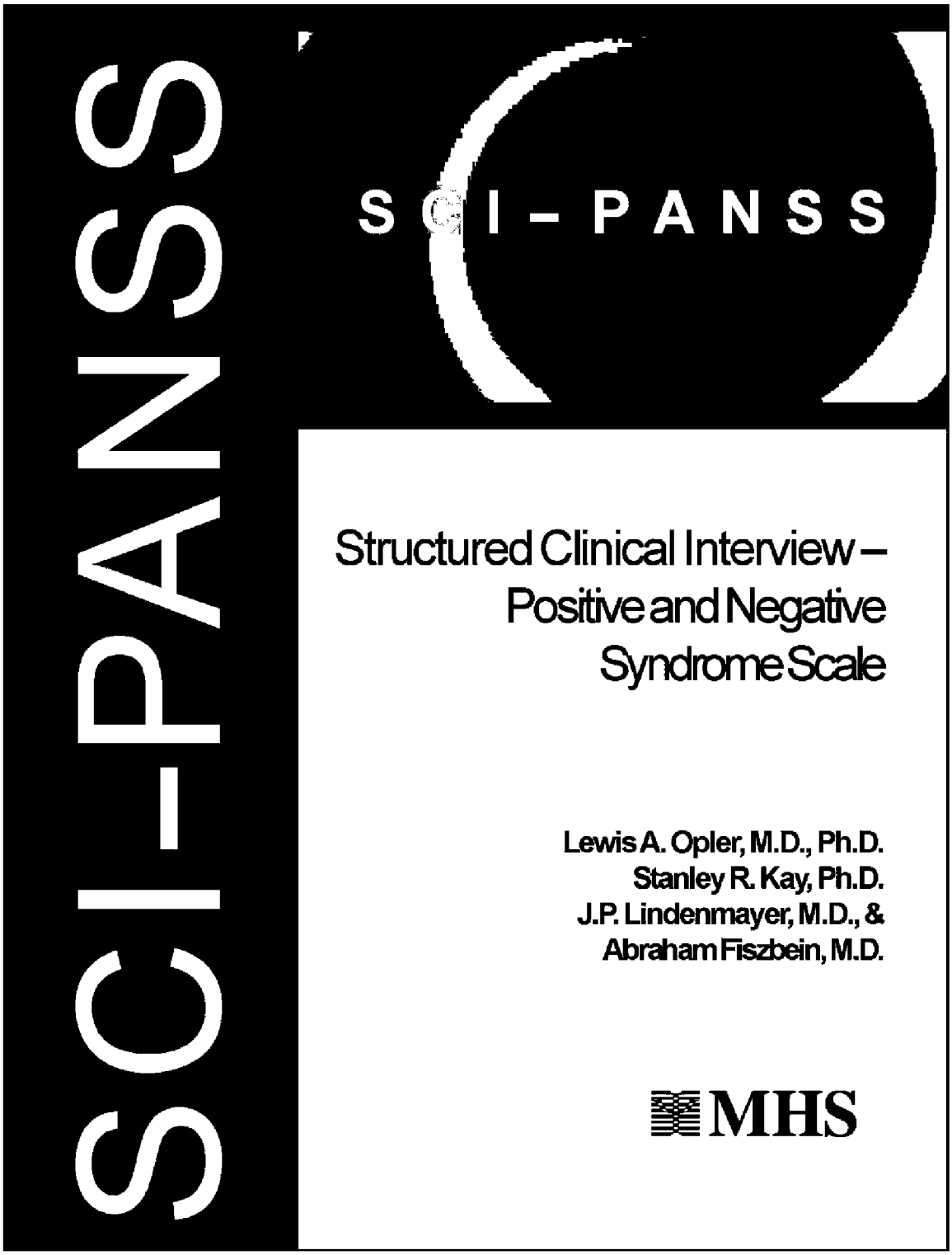
Параллельная группа mITT, 12 недель (N=87)

Лечение	**Фактическое**			**Изменение по отношению к исходному уровню**		
	N	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**	**N**	**Среднее значение (SD)**	**Медиана (минимум, максимум)**
Общий балл NSA-16 на неделе 12						
d6-DM/Q (N=47)	47	54,9 (10,87)	53,0 (31, 76)	47	-6,1 (7,77)	-5,0 (-23, 10)
Плацебо (N=40)	40	55,4 (10,93)	55,0 (37, 81)	40	-5,7 (7,50)	-4,5 (-24, 9)
AUC хинидина на неделе 12						
d6-DM/Q (N=47)	40	163,7 (68,42)	146,5 (81, 347)			
Коэффициент корреляции Пирсона, p-значение [1]						0,151, 0,3511

Примечание: Пропущенные значения для NSA-16 подставляли с помощью LOCF на каждой стадии.

[1] Проверка того, значимо ли отличается корреляция между изменением общего балла NSA-16 и PK параметром от 0.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Шкала позитивных и негативных синдромов (PANSS)



Структурированное клиническое интервью по шкале позитивных и негативных синдромов

SCI-PANSS

L. A. Opler, M.D., Ph.D. S. R. Kay, Ph.D. J. P. Lindenmayer, M.D. A. Fiszbein, M.D.

Данные об «отсутствии спонтанности и потока разговора» (№6), «трудностях в общении» (№3) и «концептуальной дезорганизации» (P2)

Здравствуйте, меня зовут... Мы собираемся потратить следующие 30-40 минут на то, чтобы поговорить о вас и о причинах вашего пребывания здесь. Возможно, вы можете начать с того, чтобы рассказать мне что-нибудь о себе и своем прошлом?

(Инструкция интервьюеру: выделите по меньшей мере 5 минут для непринужденной фазы, служащей для установления взаимопонимания в контексте обзора, прежде чем переходить к конкретным вопросам, приведенным ниже.)

Данные о «тревожности» (G2)

1. Вы беспокоились или нервничали в течение последней недели? _____

ЕСЛИ ДА, то переходите к вопросу 3. ЕСЛИ НЕТ, то продолжайте.

2. Сказали бы вы, что обычно спокойны и расслаблены? _____

ЕСЛИ ДА, то перейдите к вопросу 8. ЕСЛИ НЕТ, то продолжайте.

3. Что заставляет вас нервничать (беспокоиться, не успокаиваться, не расслабляться)? _____

4. Насколько вы нервничали (были взволнованы и т.д.)? _____

5. Вас временами трясло, или ваше сердце бешено колотилось? _____

6. Вы впадаете в панику? _____

7. Повлияло ли это на ваш сон, питание или участие в какой-либо деятельности? _____

Данные о «бреде (общем)» (P1) и «необычном содержании мыслей» (G9)

8. У вас все хорошо? _____

9. Вас что-нибудь беспокоит в последнее время? _____

10. Не могли бы вы рассказать мне что-нибудь о своих мыслях о жизни и ее предназначении? _____

11. Следуете ли вы определенной философии (каким-либо особым правилам, учениям или религиозным доктринам)? _____

12. Некоторые люди говорят мне, что верят в дьявола; что думаете вы? _____

ЕСЛИ НЕТ (т.е. он/она не верит в дьявола), то переходите к вопросу 14.

ЕСЛИ ДА (т.е. он/она верит), то продолжайте.

13. Вы можете рассказать мне об этом поподробнее?

_____

14. Можете ли вы читать мысли других людей?

_____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 16. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

15. Как это работает?

_____

16. Могут ли другие читать ваши мысли?

_____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 19. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

17. Как они могут это сделать?

_____

18. Есть ли причина, по которой кто-то захочет читать ваши мысли?

_____

19. Кто контролирует ваши мысли?

_____

Данные о «подозрительности/преследовании» (P6) и «слабом контроле над побуждениями» (G14)

20. Как вы проводите время в эти дни?

_____

21. Вы предпочитаете быть один?

_____

22. Вы участвуете в мероприятиях с другими?

_____

ЕСЛИ ДА, то перейдите к вопросу 25. ЕСЛИ НЕТ, то продолжайте.

23. Почему нет? ... Вы боитесь людей или не любите их?

_____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 26. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

24. Вы можете объяснить?

_____

Переходите к вопросу 26.

25. Расскажи мне об этом.

_____

26. У вас много друзей?

_____

ЕСЛИ ДА, то перейдите к вопросу 30. ЕСЛИ НЕТ, то продолжайте.

27. Немного?

_____

ЕСЛИ ДА, то перейдите к вопросу 29. ЕСЛИ НЕТ, то продолжайте

28. Нет вообще? … Почему?_____

Переходите к вопросу 32.

29. Почему всего несколько друзей?

_____

30. Близкие друзья?

_____

ЕСЛИ ДА, то перейдите к вопросу 32. ЕСЛИ НЕТ, то продолжайте.

31. Почему нет?

_____

32. Считаете ли вы, что большинству людей можно доверять?

_____

ЕСЛИ ДА, то перейдите к вопросу 34. ЕСЛИ НЕТ, то продолжайте.

33. Почему нет?

_____

34. Есть ли люди, которым вы не доверяете?

_____

ЕСЛИ НЕТ на вопрос 34 и ДА на вопрос 32, то переходите к вопросу 41.

ЕСЛИ НЕТ на вопрос 34 и НЕТ на вопрос 32, то переходите к вопросу 36.

ЕСЛИ ДА на вопрос 34, то продолжайте.

35. Вы можете сказать мне, кто они?

_____

36. Почему вы не доверяете людям (или назовите конкретного человека)?

_____

ЕСЛИ «НЕ ЗНАЮ» ИЛИ «НЕ ХОЧУ ГОВОРИТЬ», то продолжайте. В противном случае переходите к вопросу 41.

37. У вас есть веская причина не доверять ...?

_____

_

38. Есть что-то, что .... с вами сделали?

_____

39. Возможно, что-то, что ... могут сделать с вами сейчас?

_____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 41. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

40. Вы можете объяснить мне?

_____

41. Вы хорошо ладите с другими?

_____

ЕСЛИ ДА, то перейдите к вопросу 43. ЕСЛИ НЕТ, то продолжайте.

42. В чем проблема?

_____

43. У вас вспыльчивый характер?

_____

44. Вы попадаете в драки?

_____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 48. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

45. Как начинаются эти драки?

_____

46. Расскажите мне об этих драках.

_____

47. Как часто это происходит?

_____

48. Вы иногда теряете контроль над собой?

_____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 50. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

49. Что происходит, когда вы теряете контроль над собой?

_____

50. Вам нравится большинство людей?

_____

ЕСЛИ ДА, то переходите к вопросу 52. ЕСЛИ НЕТ, то продолжайте.

51. Почему нет?

_____

52. Может быть, есть люди, которым вы не нравитесь?

_____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 54. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

53. По какой причине?

_____

54. Другие говорят о вас за вашей спиной?_____

_____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 57. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

55. Что они говорят о вас?_____

_____

56. Почему?_____

_____

57. Кто-нибудь когда-нибудь шпионил за вами или составлял заговор против вас?

_____

58. Вы иногда чувствуете себя в опасности?

_____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 64. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

59. Вы бы сказали, что ваша жизнь в опасности? _____

60. Кто-то думает о том, чтобы причинить вам вред или, возможно, даже о том, чтобы убить вас? _____

61. Вы обращались в полицию за помощью?_____

_____

62. Вы иногда берете дело в свои руки или принимаете меры против тех, кто может причинить вам вред? _____

_____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 64. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

63. Что вы сделали? _____

Данные о «галлюцинаторном поведении» (Р3) и ассоциированных с ним заблуждениях

64. Бывает ли у вас время от времени странные или необычные переживания? _____

65. Иногда люди говорят мне, что могут слышать в своей голове шумы или голоса, которых не слышат другие. А вы? _____

ЕСЛИ ДА, то переходите к вопросу 68. ЕСЛИ НЕТ, то продолжайте.

66. Вы иногда получаете личные сообщения по радио или телевидению? _____

ЕСЛИ ДА, то переходите к вопросу 68. ЕСЛИ НЕТ, то продолжайте.

67. От бога или дьявола?: _____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 83. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

68. Что вы слышите? _____

69. Они такие же отчетливые и громкие, как мой голос? _____

70. Как часто вы слышите эти голоса, шумы, сообщения и т.д.? _____

71. Это происходит в определенное время дня или постоянно? _____

ЕСЛИ СЛЫШИТЕ ТОЛЬКО ШУМЫ, то переходите к вопросу 80. ЕСЛИ СЛЫШИТЕ ГОЛОСА, то продолжайте.

72. Вы можете узнать, чьи это голоса?

_____

73. Что говорят голоса?

_____

74. Голоса хорошие или плохие?

_____

75. Приятные или неприятные?_____

_____

76. Мешают ли голоса вам думать или осуществлять вашу деятельность?

_____

77. Отдают ли они вам иногда приказы или инструкции?

_____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 80. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

78. Например?

_____

79. Вы обычно подчиняетесь этим приказам (инструкциям)?

_____

80. Что вы думаете об этих голосах (или шумах); откуда они на самом деле?

_____

81. Почему у вас такой опыт?_____

82. Это нормальный опыт?_____

83. Обычные вещи иногда кажутся вам странными или искаженными?_____

84. Вы иногда видите «видения» или что-то, чего не видят другие?

_____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 88. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

85. Например?

_____

86. Эти видения кажутся очень реальными или похожими на жизнь?

_____

87. Как часто у вас случается подобный опыт?

_____

88. Вы иногда чувствуете запах необычных вещей или вещей, которых не чувствуют другие? _____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 90. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

89. Пожалуйста, объясните.

_____

90. Получаете ли вы от своего тела какие-то странные или необычные ощущения?

_____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 92. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

91. Расскажите мне об этом. _____

Данные о «соматическом беспокойстве» (G1)

92. Как вы себя чувствуете?_____

ЕСЛИ ИНОЕ, ЧЕМ «ХОРОШО», то переходите к вопросу 94. ЕСЛИ «ХОРОШО», то продолжайте.

93. Считаете ли вы, что у вас отличное здоровье? _____

ЕСЛИ ДА, то переходите к вопросу 95. ЕСЛИ НЕТ, то продолжайте.

94. Что вас беспокоит? _____

95. У вас есть какое-либо недомогание или заболевание? _____

96. Беспокоит ли вас какая-либо часть вашего тела? _____

ЕСЛИ ДА, то переходите к вопросу 98. ЕСЛИ НЕТ, то продолжайте.

97. Как ваша голова? Ваше сердце? Желудок? Остальное тело? _____

98. Могли бы вы объяснить?_____

99. Ваша голова или тело изменились по форме или размеру? _____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 102. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

100. Пожалуйста, объясните. _____

101. Что вызывает эти изменения? _____

Данные о «Депрессии» (G6)

102. Какое у вас было настроение на прошлой неделе: в основном хорошее, в основном плохое? _____

ЕСЛИ «В ОСНОВНОМ ПЛОХОЕ», то переходите к вопросу 104. ЕСЛИ «В ОСНОВНОМ ХОРОШЕЕ», то продолжайте.

103. Были ли времена на прошлой неделе, когда вы чувствовали себя грустным или несчастным? _____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 114. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

104. Есть ли что-то особенное, что вас огорчает? _____

105. Как часто вам грустно? _____

106. Насколько вам грустно?
_____

107. Вы плакали в последнее время?
_____

108. Ваше настроение каким-либо образом повлияло на ваш сон?
_____

109. Это повлияло на ваш аппетит?
_____

110. Вы меньше участвуете в мероприятиях из-за своего настроения?
_____

111. Были ли у вас мысли причинить себе вред?
_____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 114. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

112. У вас есть мысли о том, чтобы покончить с собой?_____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 114. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

113. Вы пытались покончить жизнь самоубийством?
_____

Данные о «чувстве вины» (G3) и «идеях величия» (P5)

114. Если бы вы сравнили себя со средним человеком, каким бы вы были: немного лучше, возможно, немного хуже или примерно таким же?
_____

ЕСЛИ «ЛУЧШЕ», то переходите к вопросу 117.

ЕСЛИ «ПРИМЕРНО ТАКИМ ЖЕ», то переходите к вопросу 118.

ЕСЛИ «ХУЖЕ», то продолжайте.

115. Чем хуже?
_____

116. Как вы относитесь к себе?
_____

Переходите к вопросу 120.

117. Чем лучше?
_____

Переходите к вопросу 120.

118. Вы в чем-то особенные?
_____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 120. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

119. В каком смысле?
_____

120. Вы бы считали себя одаренным?
_____

121. Есть ли у вас таланты или способности, которых нет у большинства людей? _____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 123. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

122. Пожалуйста, объясните. _____

123. У вас есть особые способности? _____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 126. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

124. Какие они? _____

125. Откуда берутся эти способности? _____

126. Есть ли у вас экстрасенсорное восприятие (ESP) или вы умеете читать мысли других людей?_____

127. Вы очень богаты? _____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 129. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

128. Объясните, пожалуйста. _____

129. Можно ли считать вас очень умным? _____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 131. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

130. Почему вы так сказали? _____

131. Вы назвали себя знаменитым?_____

132. Узнают ли вас некоторые люди по телевидению, радио или в газетах? _____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 134. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

133. Вы можете мне об этом рассказать? _____

134. Вы религиозный человек? _____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 140. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

135. Вы близки к богу? _____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 140. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

136. Назначил ли вам бог какую-то особую роль или цель? _____

137. Можете ли вы быть одним из посланников бога или ангелов?

_____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 139. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

138. Какими особыми способностями вы обладаете как посланник бога (ангел)? _____

139. Вы, может быть, считаете себя богом? _____

140. У вас есть какая-то особая миссия в жизни? _____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 143. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

141. Какая у вас миссия? _____

142. Кто поручил вам эту миссию? _____

143. Вы когда-нибудь делали что-то не так - что-то, из-за чего вы чувствуете себя плохо или виноватым? _____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 149. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

144. Насколько это вас сейчас беспокоит? _____

145. Считаете ли вы, что заслуживаете за это наказания? _____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 149. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

146. Какого наказания вы бы заслужили? _____

147. Задумывались ли вы о том, чтобы наказать себя?_____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 149. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

148. Вы когда-нибудь руководствовались мыслями о наказании себя? _____

Данные о «дезориентации» (G10)

149. Можете ли вы сказать мне сегодняшнюю дату (т.е. день, месяц и год)? _____

ЕСЛИ ДА, то переходите к вопросу 151. ЕСЛИ НЕТ, то продолжайте.

150. Вы можете сказать мне, какой сейчас день недели? _____

151. Как называется место, в котором вы сейчас находитесь?_____

ПРИ ОТСУТСТВИИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ переходите к вопросу 154. ПРИ НАЛИЧИИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ продолжайте.

152. В каком отделении вы находитесь?_____

153. По какому адресу вы сейчас остановились? _____

ЕСЛИ СПОСОБНЫ СКАЗАТЬ, то переходите к вопросу 155. ЕСЛИ НЕ СПОСОБНЫ СКАЗАТЬ, то продолжайте.

154. Вы можете сказать мне свой домашний адрес? _____

ПРИ ОТСУТСТВИИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ переходите к вопросу 156. ПРИ НАЛИЧИИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ продолжайте.

155. Если бы кому-то пришлось связаться с вами по телефону, по какому номеру позвонил бы этот человек? _____

156. Если бы кто-то позвонил вам домой, по какому номеру позвонил бы этот человек? _____

157. Как зовут врача, который вас лечит? _____

ПРИ ОТСУТСТВИИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ переходите к вопросу 159. ПРИ НАЛИЧИИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ продолжайте.

158. Можете ли вы сказать мне, кто еще работает в штате и чем они занимаются? _____

159. Вы знаете, кто сейчас президент (премьер-министр и т.д.)? _____

160. Кто наш губернатор (премьер и т.д.)? _____

161. Кто является мэром (градоначальником и т.д.) этого города (поселка и т.д.)? _____

Данные о «Затруднении абстрактного мышления» (N5)

Теперь я скажу пару слов и хочу, чтобы вы мне сказали, в чем они похожи. Начнем, например, со слов «яблоко» и «банан». Чем они похожи - что у них общего? **ЕСЛИ ОТВЕТ: «ОНИ ПЛОДЫ», ТО СКАЗАТЬ:** Хорошо. А что насчет ...? *(Выберите три других элемента из списка «Сходства» разного уровня сложности из Приложения А.)*

ЕСЛИ ДАН ОТВЕТ, КОТОРЫЙ ЯВЛЯЕТСЯ КОНКРЕТНЫМ, НЕ ИМЕЕТ ПРЯМОГО ОТНОШЕНИЯ ИЛИ ЯВЛЯЕТСЯ СПЕЦИФИЧЕСКИМ (НАПРИМЕР, «У НИХ ОБЕИХ ЕСТЬ КОЖУРА», «ВЫ МОЖЕТЕ ИХ ЕСТЬ», «ОНИ МАЛЕНЬКИЕ» или «ОБЕЗЬЯНЫ ЛЮБЯТ ИХ»), ТО СКАЖИТЕ: Хорошо, но они оба фрукты. А теперь как насчет ... и ... : как они похожи? *(Выберите три других элемента из списка «Сходства» разного уровня сложности из Приложения А.)*

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Пункты на сходства в оценке «Затруднения абстрактного мышления»

Обведите используемые сходства

Чем похожи мяч и апельсин?

1. Яблоко и банан?
2. Карандаш и ручка?
3. Монета по пять центов и по
4. десять центов?

_____

5. Стол и стул?
6. Тигр и слон?
7. Шляпа и рубашка?
8. Автобус и поезд?

_____

9. Рука и нога?
10. Роза и тюльпан?
11. Дядя и двоюродный брат?
12. Солнце и луна?

_____

13. Живопись и стихотворение?
14. Вершине холма и долина?
15. Воздух и вода?
16. Мир и благополучие?

Примечание к Приложению А: Сходство обычно оценивается путем выборки четырех элементов разного уровня сложности (т.е. по одному элементу из каждой четверти полного набора). При лонгитюдном использовании PANSS вопросы следует систематически изменять с последовательными интервью, чтобы обеспечить различные варианты выбора из разных уровней сложности и, таким образом, минимизировать повторение.

Примечания к ответам сходства:

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

Вы, наверное, слышали выражение «Искать повода к ссоре». Что это на самом деле означает? Есть очень старая поговорка: «Не суди о книге по обложке». В чем более глубокий смысл этой пословицы? *(Выберите две другие пословицы из списка в Приложении В с разной степенью сложности.)*

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Обведите используемые сходства

Что означает пословица:

1. «Простой, как нос на твоем лице»
2. «Искать повода к ссоре»
3. «Одна голова хорошо, а две лучше»
4. «У семи нянек дитя без глазу»

_____

5. «Не суди о книге по обложке»
6. «Что русскому хорошо, то немцу

Примечание к Приложению В: Интерпретация пословиц обычно оценивается путем выборки четырех элементов разного уровня сложности (т.е. по одному элементу из каждой четверти полного набора). При лонгитюдном использовании PANSS вопросы следует систематически изменять с последовательными интервью, чтобы обеспечить различные варианты выбора из разных уровней сложности и, таким образом, минимизировать повторение.

7. смерть»
8. «Не все, что блестит, золото»
   «Не переходите мост, пока не подойдете к нему»
   _____
9. «Как аукнется, так и откликнется»
10. «Хорошо там, где нас нет»
11. «Не храните все яйца в одной корзине»
12. «Одна ласточка не делает лета»
    _____
13. «Стежок, сделанный вовремя, стоит девяти»
14. «Под лежачий камень вода не течет»
15. «Яблоко от яблони недалеко катится»
16. «В чужом глазу видеть соринку, а в своем бревна не замечать»

Примечания к ответам на пословицы:

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

Пункты для оценки ИНТЕРПРЕТАЦИИ ПОСЛОВИЦ в оценке «Затруднения абстрактного мышления»

Данные ою «отсутствии суждений и проницательности» (G12)

162. Как долго вы находитесь в больнице (клинике и т.д.)? _____

163. Почему вы обратились в больницу (клинику и т.д.)? _____

164. Вам нужно было лечь в больницу (клинику и т.д.)? _____

ЕСЛИ ДА, то переходите к вопросу 167. ЕСЛИ НЕТ, то продолжайте.

165. Была ли у вас проблема, требующая лечения? _____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 169. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

166. Вы бы сказали, что у вас психиатрическая или умственная проблема? _____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 169. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

167. Почему? .... вы бы сказали, что у вас психиатрическая или умственная проблема? _____

ЕСЛИ НЕТ, то переходите к вопросу 169. ЕСЛИ ДА, то продолжайте.

168. Вы можете рассказать мне о ней и о том, в чем она заключалась? _____

169. По вашему мнению, нужно ли вам принимать лекарства? _____

ЕСЛИ ДА, то переходите к вопросу 171.

ЕСЛИ НЕТ и не принимаете лекарства, то переходите к вопросу 172.

ЕСЛИ НЕТ и принимаете лекарства, то продолжайте.

170. Почему тогда вы принимаете лекарства? _____

Переходите к вопросу 172.

171. Почему?... Лекарство вам чем-то помогает?



_____

172. Есть ли у вас в настоящее время какие-либо психиатрические или психические проблемы? _____

ЕСЛИ ДА, то переходите к вопросу 174. ЕСЛИ НЕТ, то продолжайте.

173. По какой причине вы находитесь в больнице (клинике и т.д.)? _____

Переходите к вопросу 175.

174. Пожалуйста, объясните_____

175. Насколько серьезны эти проблемы? _____

ПРИ ОТСУТСТВИИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ, переходите к вопросу 178.

ПРИ НАЛИЧИИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ продолжайте.

176. Вы уже готовы к выписке из больницы? _____

177. Как вы думаете, будете ли вы принимать лекарства от своих проблем после выписки? _____

178. Какие у вас планы на будущее? _____

179. Что насчет ваших долгосрочных целей? _____

Что ж, это все, о чем мне нужно вас спросить. Есть ли какие-нибудь вопросы, которые вы хотели бы мне задать? Спасибо за сотрудничество.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3А. Шкала оценки негативных симптомов-16 (NSA-16)

Руководство по применению оценки негативных симптомов-16 (NSA-16)

Ларри Альфс, доктор медицины, доктор философии

© 2006

1.

RULES FOR RATING THE NSA 449
Purpose 449
Sources Of Information 449
Reference Population 449
Use Of Anchors (Item Descriptors) 450
Use Of The Semi-Structured Interview 450
Time Frame 450
Rating The Global Score 451
Raters 451
Negative Symptom Assessment-16 (NSA-16) Rating Scale-Short Form 452
Negative Symptom Assessment-16 (NSA-16)-Long Form 457
Negative Symptom Assessment Global Rating 464
Definition Of Negative Symptoms 464
Global Negative Symptoms Rating--Severity 464
Global Level Of Functioning 465
Psychometric Development of Negative Symptom Assessment-16 (NSA-16) 469
Goal 469
Rationale 469
Principles 469
TABLE 1. Psychometric Development 469
TABLE 2. Additional Psychometric Development 470
References 470

ПРАВИЛА ОЦЕНИВАНИЯ NSA

Рабочее определение негативных симптомов

Негативные симптомы представляют собой ослабление или отсутствие видов поведения, обычно присутствующих у здорового человека. К ним относятся, помимо прочего, виды поведения, связанные с личным, социальным и эмоциональным поведением. В частности, считается, что негативные симптомы шизофрении включают снижение эмоциональной экспрессии и восприятия, снижение беглости и продуктивности мышления и речи, снижение стремления к социальной вовлеченности и снижение социального взаимодействия с другими, а также потерю или отсутствие целенаправленного поведения. Эти симптомы способствуют существенному ухудшению функционирования больных шизофренией по сравнению с другими членами их сообщества.

Цель

Цель оценки негативных симптомов (NSA) состоит в том, чтобы дать надежную оценку видов поведения, обычно связанных с концепцией негативных симптомов при шизофрении. Следует подчеркнуть, что эта шкала оценивает поведение, а не психопатологию. Таким образом, оценки по этой шкале необязательно подразумевают психопатологию или этиологию. Например, субъекты могли получать высокие оценки по некоторым пунктам из-за депрессии, режима приема лекарственных средств, институционализации, нежелания сотрудничать, синдрома дефицита или даже личного стиля. Рейтеры, использующие эту шкалу, не должны корректировать оценки, поскольку, по их мнению, этиология отличается от той, которую искали в конкретном исследовании, в котором она используется в настоящее время.

Источники информации

Источником информации для NSA является полуструктурированное клиническое интервью. Эта информация должна применяться с учетом клинической оценки при составлении окончательной оценки.

Рейтер может быть осведомлен и должен знать информацию из источников вне интервью. Если отчет субъекта расходится с внешними отчетами (медсестер, членов семьи и т.д.), эти расхождения следует прояснить. Аналогично, если пациент предоставляет противоречивую информацию или другая информация из интервью расходится с заявленными показателями субъекта в определенной области, рейтер должен использовать свое лучшее клиническое суждение при присвоении баллов серьезности этого поведения.

Эталонная группа

«Нормальная» эталонная группа, с которой нужно сравнивать субъекта, включает молодого человека в возрасте от двадцати лет. Это не (1) тот же человек в другой момент времени; (2) здоровое лицо того же возраста, живущее в аналогичных условиях; не (3) другой госпитализированный человек.

Использование якорей (идентификаторов пунктов)

Якори, которые предусмотрены для этой шкалы, следует использовать в качестве направляющих и использовать в той мере, в какой они применимы к оцениваемым лицам.

Никакой набор якорей не может описать всех людей или быть применимым к ним. Если оцениваемый субъект находится в особых обстоятельствах, которые затрудняют использование предоставленных якорей, рейтер должен приложить все усилия, чтобы экстраполировать предоставленные якоря на ситуацию субъекта.

В целом баллы тяжести по NSA можно интерпретировать следующим образом:

1. Оцениваемое поведение не ослабляется или не отсутствует по сравнению со здоровым молодым человеком

2. Оцениваемое поведение минимально ослаблено, значимость сомнительна

3. Оцениваемое поведение слегка ослаблено, оно может быть отмечено только обученным рейтером, но он/она отмечает определенное снижение

4. Оцениваемое поведение умеренно ослаблено, оно должно быть очевидным для неподготовленного рейтера

5. Оцениваемое поведение заметно ослаблено, такое поведение легко наблюдается и определенно мешает функционированию субъекта

6. Оцениваемое поведение значительно ограничено или полностью отсутствует, оно бросается в глаза и заметно мешает функционированию

Если поведение не может быть оценено, несмотря на значительные усилия рейтера получить адекватную информацию, сделайте наилучшее предположение. Лучшее предположение рейтера, вероятно, будет лучше, чем предположение человека, не связанного с этим человеком.

Использование полуструктурированного интервью

Полуструктурированное интервью следует использовать в качестве стимула, чтобы напомнить рейтеру, какие вопросы следует задать. Некоторые субъекты могут потребовать, чтобы вопрос был задан иначе, чем указано. Большинству субъектов потребуется задать более подробные вопросы для сбора адекватной информации о частоте и тяжести снижения качества оцениваемого поведения.

Интервью, вероятно, может быть проведено за 20-30 минут для большинства пациентов и наиболее эффективно проводится вместе с интервью BPRS.

Временные рамки

Временные рамки, в течение которых необходимо оценивать пункты, должны определяться конкретным исследованием, однако для определенных элементов (например, №1, №2 и №3) оценке подлежат только виды поведения, отмеченные во время интервью. Для тех пунктов, где требуется более длительный промежуток времени, временные рамки часто определяются как предыдущие 7 дней. Информация из более ранних временных точек может быть полезна для рейтера и может быть полезной для получения более подробной информации, но оценивается только ослабление поведения, отмеченное во время интервью или в течение указанных временных рамок.

Оценка общего балла

Этот пункт оценивает общую тяжесть негативных симптомов, определяемую как отсутствие или ослабление видов поведения, обычно присутствующих у здорового

молодого человека. Оценки не должны зависеть от какого-либо конкретного пункта или пунктов Агентства национальной безопасности США или любого другого аналогичного инструмента. Вместо этого он должен измерять гештальт рейтера интервью, и часто его можно оценить в течение нескольких минут после начала интервью.

Рейтеры

Рейтеры должны быть обучены использованию NSA до того, как они начнут клиническое исследование. Для достижения высокой межэкспертной надежности для нескольких рейтеров, вероятно, лучше всего использовать один и тот же стимул (например, видеокассету или обычное интервью). Хотя рейтеры должны быть подготовленными специалистами в области психического здоровья, предыдущий опыт показал, что им не нужно иметь ученую степень, чтобы надежно оценивать эту шкалу.

Шкала оценки негативных симптомов-16 (NSA-16) - краткая форма

1**. Затянувшееся время для ответа**

1) отсутствие необычных пауз перед разговором

2) минимальные признаки несоответствующих пауз, может быть крайним вариантом нормы

3) периодические долгие паузы перед ответом на вопросы

4) паузы происходят часто (20-40% ответов)

5) паузы возникают большую часть времени (40-80% ответов)

6) паузы возникают почти при каждом ответе (80-100% ответов)

9) не подлежит оценке

2. **Ограниченный речевой запас**

1) обычный речевой запас

2) минимальное уменьшение запаса, может быть крайним вариантом нормы

3) речевой запас уменьшен, но более высокий достигается с минимальной стимуляцией

4) поток речи поддерживается только регулярной стимуляцией

5) ответы обычно ограничиваются несколькими словами, и/или детали достигаются только путем стимуляции или поощрения

6) ответы, как правило, невербальные или ограниченные одним или двумя словами, несмотря на попытки получить больше

9) не подлежит оценке

3. **Бедность содержания речи**

1) обычное содержание речи

2) минимальное уменьшение содержания, может быть крайним вариантом нормы

3) идеи иногда расплывчаты

4) многие идеи расплывчаты; некоторые идеи остаются расплывчатыми даже после попыток прояснения

5) большинство идей остаются расплывчатыми даже после попыток уточнения

6) никакие идеи нельзя прояснить, помимо смутных впечатлений

9) не подлежит оценке

4. **Невнятная речь**

1) речь четкая, без бормотания

2) минимальная искаженная речь, может быть крайним вариантом нормы

3) некоторые слова невнятны, но могут быть поняты в контексте

4) субъекта нужно время от времени просить повторить пробормотанные слова

5) многие слова трудно понять; субъекта нужно часто просить повторить, но при повторении обычно можно понять

6) мало можно понять даже после повторения

9) не подлежит оценке

5. **Эмоции: сниженный диапазон (для этой оценки определите временные**

рамки)

1) обычный диапазон эмоций

2) минимальное уменьшение диапазона, может быть крайним вариантом нормы

3) диапазон кажется ограниченным по сравнению с нормальным человеком, но в течение указанного периода времени субъект убедительно сообщает как минимум 4 эмоции

4) субъект убедительно идентифицирует 2 или 3 эмоциональных переживания

5) субъект может убедительно идентифицировать только одно эмоциональное переживание

6) субъект сообщает малый эмоциональный диапазон или его отсутствие

9) не подлежит оценке

6. **Аффект: сниженная интенсивность модуляции**

1) обычная модуляция аффекта

2) минимальное снижение модуляции, может быть крайним вариантом нормы

3) аффективная интенсивность приглушена по сравнению с нормальной, но наблюдается некоторое спонтанное изменение аффективной интенсивности, соответствующее содержанию разговора

4) аффективные реакции явно притуплены, но, задавая более направленные вопросы, можно выявить соответствующие изменения аффективной интенсивности

5) интенсивность аффекта модулируется незначительно, даже после стимуляции

6) аффективные реакции никогда не модулируются, даже после стимуляции

9) не подлежит оценке

7. **Аффект: ослабленная демонстрация по требованию**

1) субъект убедительно отображает все запрошенные виды экспрессии аффекта

2) субъект убедительно отображает 5 из 6 запрошенных видов экспрессии аффекта

3) субъект отображает любые 4 из 6 запрошенных видов аффекта

4) субъект отображает любые 2 или 3 из 6 запрошенных видов аффекта

5) субъект отображает любые 1 из 6 запрошенных видов аффекта

6) субъект не может отображать запрошенные виды аффекта

9) не подлежит оценке

8. **Ослабленное социальное влечение**

1) обычное социальное влечение

2) минимальное снижение социального влечения, может быть крайним вариантом нормы

3) желание социальных взаимодействий кажется несколько сниженным

4) очевидное снижение желания инициировать социальные контакты, но определенное количество социальных контактов инициируется каждую неделю

5) заметное снижение желания инициировать социальные контакты, но некоторые контакты поддерживаются при инициативе субъекта (как в случае семьи)

6) отсутствие желания инициировать какие-либо социальные взаимодействия

9) не подлежит оценке

9. **Трудности в общении с лицом, проводящим опрос**

1) обычное общение

2) минимальное снижение общения, может быть крайним вариантом нормы

3) интервьюеру иногда приходится вести беседу, поскольку интерес субъекта кажется сниженным

4) диалоги в целом скучные и не вдохновляющие; интервьюер должен часто вести беседу, поскольку субъект отстранен

5) интервьюер должен стимулировать субъекта в интервью

6) стимуляция не приводит к взаимодействию с интервьюером

9) не подлежит оценке

10. **Половое влечение**

1) желание заниматься какой-либо формой сексуальной активности один раз в день или чаще

2) желание заниматься какой-либо формой сексуальной активности 3-6 раз в неделю

3) желание заниматься какой-либо формой сексуальной активности один или два раза в неделю

4) желание заниматься какой-либо формой сексуальной активности 1-3 раза в месяц

5) желание заниматься какой-либо формой сексуальной активности несколько раз в год

6) о половом влечении не сообщается

9) не подлежит оценке

11. **Недостаточный уход за внешностью и гигиена**

1) обычный уход и гигиена

2) минимально ограниченный уход и гигиена, может быть крайним вариантом нормы

3) чистый, но неопрятный, или несоответствующая одежда

4) одежда неопрятная или расстегнута (выглядит так, как будто субъект только что встал с постели)

5) одежда грязная или в пятнах, или субъект имеет запах

6) одежда сильно загрязнена и/или субъект имеет неприятный запах

9) не подлежит оценке

12. **Снижение целеустремленности**

1) обычная целеустремленность

2) минимальное снижение целеустремленности, может быть крайним вариантом нормы

3) жизненные цели несколько расплывчаты, но текущая деятельность предполагает цель

4) субъекту сложно определиться с жизненными целями, но деятельность направленана достижение ограниченной цели или задач

5) цели очень ограничены или должны быть предложены, а деятельность не

направленана достижение какой-либо из них

6) определяемые жизненные цели отсутствуют

9) не подлежит оценке

13. **Снижение интересов**

1) обычные интересы

2) минимальное снижение интересов, может быть крайним вариантом нормы

3) круг интересов и/или приверженность им кажутся суженными

4) круг интересов явно сужен и субъект не особо привязан к интересам, которые он имеет

5) только об 1 или 2 интересах сообщается, и следование им является поверхностным

6) мало что или ничего не стимулирует интерес

9) не подлежит оценке

14. **Ослабление повседневной деятельности**

1) обычная повседневная деятельность

2) минимальное снижение деятельности, может быть крайним вариантом нормы

3) работает, посещает школу или работает волонтером, но не все успевает; мало хобби

4) не участвует в деятельности, ожидаемой от нормального молодого человека (может быть безработным или минимально занятым для обучения, но он может участвовать в программе психического здоровья один или несколько дней в неделю)

5) большую часть дня он занимается делами, требующими минимальных умственных или физических нагрузок (смотрит телевизор, курит, пьет кофе, ходит в магазин, но может участвовать в программе психического здоровья один или несколько дней в неделю)

6) большую часть дня проводит сидя на стуле или лежа в постели; мало или совсем не заботится о том, что происходит в ближайшем окружении

9) не подлежит оценке

15. **Ослабление экспрессивности жестов**

1) обычная экспрессия жестов

2) минимальное ослабление жестов, может быть крайним вариантом нормы

3) ослаблены жесты рук и головы, обычно наблюдаемые во время разговора

4) жесты рук или головы нечастые; жесты могут быть ограничены периодами, когда субъект обсуждает темы, представляющие для него особый интерес

5) нечастые жесты даже при обсуждении очень эмоциональных тем

6) жесты никогда не наблюдаются

9) не подлежит оценке

16. **Замедленность движений**

1) обычная скорость движений

2) минимальное снижение скорости движений, может быть крайним вариантом нормы

3) произвольные движения немного заторможены или замедлены

4) движения обычно вялые

5) большинство движений замедлены и выполняются с усилием

6) все движения совершаются с предельным усилием; субъекту нужно помогать встать со стула

9) не подлежит оценке

ОБЩАЯ ОЦЕНКА НЕГАТИВНЫХ СИМПТОМОВ

1 Отсутствие свидетельств данного симптома

2 Минимальные свидетельства данного симптома

3 Слабые свидетельства данного симптома

4 Умеренные свидетельства данного симптома, очевидные для случайного наблюдателя

5 Заметные свидетельства данного симптома, крайне очевидные для случайного наблюдателя

6 Тяжелое, не только очевидное, но и заметное влияние на функционирование

7 Чрезвычайно тяжелый симптом, ограничивающий способности субъекта

Оценка негативных симптомов-16 (NSA-16) - полная форма

1. **Затянувшееся время для ответа.** После того как субъекту задают вопрос, он/она делает неоправданно длительные паузы, прежде чем ответить. Оцените тяжесть частоты этих пауз.

1. Отсутствие необычных пауз перед разговором

2. Минимальные признаки несоответствующих пауз, может быть крайним вариантом нормы

3. Иногда делает достаточно долгую паузу, прежде чем ответить на вопрос, чтобы заставить вас задуматься, слышал(а) ли он/она это

4. Паузы происходят часто (20-40% ответов)

5. Паузы возникают большую часть времени (40-80% ответов)

6. Паузы возникают почти при каждом ответе (80-100% ответов)

9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

2. **Ограниченный речевой запас.** Этот пункт оценивает объем речи, которую субъект произносит в ходе интервью. Оценки по этому пункту предполагают, что субъект дает краткие ответы на вопросы и/или предоставляет уточняющие детали только после того, как интервьюер его стимулирует.

1. Обычный речевой запас

2. Минимальное уменьшение запаса, может быть крайним вариантом нормы

3. Речевой запас уменьшен, но более высокий достигается с минимальной стимуляцией

4. Речь поддерживается только регулярной стимуляцией субъекта

5. Ответы обычно ограничиваются несколькими словами и/или детали достигаются только путем стимуляции или поощрения

6. Ответы обычно невербальные или ограничиваются ответами из 1 или 2 слов (несмотря на все усилия, предпринимаемые для того, чтобы заставить субъекта сделать уточнения)

9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

3. **Бедность содержания речи.** Субъект может говорить много или мало, но передаваемая информация очень ограничена. Если этот симптом ярко выражен, вы почувствуете, что в конце разговора у вас будет немного больше информации, чем в начале. Для субъектов, которые дают минимальные ответы, оцените пункт на основе того, что знает интервьюер после того, как задает направляющие вопросы.

1. Обычное содержание речи

2. Минимальное уменьшение содержания, может быть крайним вариантом нормы

3. Идеи иногда расплывчаты

4. Идеи расплывчаты и/или некоторые идеи остаются расплывчатыми даже после того, как интервьюер просит разъяснения

5. Идеи остаются расплывчатыми даже после того, как интервьюер просит разъяснения

6. Никакие идеи нельзя прояснить, помимо смутных впечатлений

9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

4. **Невнятная речь.** Речь субъекта не может быть понятна из-за плохого произношения. Не оценивайте психотические субвокализации, если остальная часть речи субъекта нормальна и эти высказывания не адресованы интервьюеру. Для субъектов с сильным диалектом ставьте оценку на основе способности субъекта к артикуляции, а не на основе его уровня владения языком.

1. Четкая речь, а не бормотание

2. Минимальная искаженная речь, может быть крайним вариантом нормы

3. Некоторые слова невнятны, но могут быть поняты в контексте

4. Субъекта нужно время от времени просить повторить пробормотанные слова

5. Многие слова трудно понять; субъекта нужно часто просить повторить, но при повторении обычно можно понять

6. Мало можно понять даже после повторения

9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

5. **Эмоции: сниженный диапазон.** Эмоции представляют собой чувственное содержание внутренней жизни человека. Этот пункт оценивает диапазон эмоций, которые субъект испытал в течение последней недели (или другого указанного периода времени). Основывайте оценки на ответах субъекта на вопросы о том, чувствовал(а) ли он/она себя счастливым, грустным и т.д. в течение последней недели, а также на любых сообщениях об этих эмоциях позже во время интервью. Полный спектр эмоций включает в себя, помимо прочего, счастье, печаль, гордость, страх, удивление и гнев. Этот пункт следует отличать от способности отображать аффект, которую оценивают в другом месте. (Если вы чувствуете, что эмоциональная жизнь человека аутична и не подтверждается контекстом, оцените его эмоциональный диапазон в соответствии с вашей интерпретацией его/ее опыта.)

1. Обычный диапазон эмоций

2. Минимальное уменьшение диапазона, может быть крайним вариантом нормы

3. Диапазон кажется ограниченным по сравнению с нормальным человеком, но в течение указанных временных рамок субъект убедительно сообщает как минимум 4 эмоции

4. Субъект убедительно идентифицирует 2 или 3 эмоциональных переживания

5. Субъект может убедительно идентифицировать только одно эмоциональное переживание

6. Субъект сообщает малый эмоциональный диапазон или его отсутствие

9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

6. **Аффект: сниженная интенсивность модуляции.** Этот пункт оценивает модуляции интенсивности аффекта, показанные во время интервью, при обсуждении вопросов, которые, как ожидается, вызовут существенно разную интенсивность аффекта у обычного человека

1. Обычные модуляции аффекта

2. Минимальное снижение модуляции, может быть крайним вариантом нормы

3. Аффективная интенсивность приглушена по сравнению с нормальной, но наблюдается некоторое спонтанное изменение аффективной интенсивности, соответствующее содержанию разговора

4. Аффективные реакции явно притуплены, но, задавая более направленные вопросы, можно выявить соответствующие изменения аффективной интенсивности

5. Интенсивность аффекта модулируется незначительно, даже после стимуляции

6. Аффективные реакции никогда не модулируются, даже после стимуляции

9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

7. **Аффект: ослабленная демонстрация по требованию.** Аффект представляет собой внешнюю экспрессию чувств человека. Эти пункты оценивают способность субъекта проявлять ряд аффектов, выраженных в изменении его/ее экспрессии лица и жестов, когда интервьюер просит показать, как выглядит его/ее лицо, когда он/она чувствует себя счастливым, грустным, гордым, напуганным, удивленным и злым. (Несмотря на способность, некоторые субъекты воздерживаются от демонстрации экспрессии лица по запросу). Интервьюер может поощрять субъекта до тех пор, пока не убедится, что он/она не может или не желает делать определенную экспрессию. Не принимайте соответствующие экспрессии аффекта, которые небрежны и неубедительны, и не принимайте описания экспрессии аффекта.)

1. Субъект убедительно отображает все запрошенные виды экспрессии аффекта
2. Субъект убедительно отображает 5 из 6 запрошенных видов экспрессии аффекта
3. Субъект отображает любые 4 из 6 запрошенных видов экспрессии аффекта
4. Субъект отображает любые 2 или 3 из 6 запрошенных видов аффекта
5. Субъект отображает любые 1 из 6 запрошенных видов экспрессии аффекта
6. Субъект не способен отобразить ни один из видов экспрессии аффекта
9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

8. **Ослабленное социальное влечение.** Этот пункт оценивает, насколько сильно субъект хочет инициировать социальные взаимодействия. Отчасти желание можно измерить количеством фактических или предпринятых социальных контактов с другими людьми. Для оценки тяжести исследуют тип социальных взаимодействий **и** их частоту. Помните, что эталонный диапазон представляет собой здорового 20-летнего человека. Многие субъекты могут быть оценены от 2 до 3.

1. Обычное социальное влечение
2. Минимальное снижение социального влечения, может быть крайним вариантом нормы
3. Желание социальных взаимодействий кажется несколько сниженным
4. Очевидное снижение желания инициировать социальные контакты, но определенное количество контактов инициируется каждую неделю
5. Заметное снижение желания субъекта инициировать социальные контакты, но некоторые контакты поддерживаются при инициативе субъекта (как в случае семьи)
6. Отсутствие желания инициировать какие-либо социальные взаимодействия
9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

9. **Трудности в общении с лицом, проводящим опрос.** Этот пункт оценивает субъективное ощущение интервьюера о том, что он/она и испытуемый активно общаются друг с другом. Оцените как вербальные, так и невербальные аспекты общения. Не расценивайте враждебность как отсутствие общительности.

1. Обычное общение

2. Минимальное снижение общения, может быть крайним вариантом нормы

3. Интервьюеру иногда приходится вести беседу, поскольку интерес субъекта кажется сниженным

4. Диалоги в целом скучные и не вдохновляющие; интервьюер должен часто вести беседу, поскольку субъект отстранен

5. Интервьюер должен стимулировать субъекта в интервью

6. Стимуляция не приводит к взаимодействию с интервьюером

9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

10. **Половое влечение.** Этот пункт оценивает, насколько субъект сохраняет интерес к сексуальной активности. Не оценивайте исключительно фактическую способность, хотя во многих случаях способность может указывать на желание, а неспособность - на ее отсутствие. При оценке этого пункта учитывайте ситуации со стороны семьи и окружения субъекта. (Из-за своей болезни он/она может быть не в состоянии найти подходящего сексуального партнера; в случае госпитализации его/ее могут отговорить от занятий сексом.) Половое влечение может быть выражено любой сексуальной активностью или влечением, включая, помимо прочего: половой акт, прелюдию, мастурбацию, фантазии, флирт и т.д. Если субъект утверждает, что заинтересован(а) в сексе, но его/ее поведение не соответствует его/ее претензии, рейтер должен попросить его/ее учесть это несоответствие.

1. Желание заниматься какой-либо формой сексуальной активности один раз в день или чаще

2. Желание заниматься какой-либо формой сексуальной активности 3-6 раз в неделю

3. Желание заниматься какой-либо формой сексуальной активности один или два раза в неделю

4. Желание заниматься какой-либо формой сексуальной активности 1-3 раза в месяц

5. Желание заниматься какой-либо формой сексуальной активности несколько раз в год

6. О половом влечении не сообщается

9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

11. **Недостаточный уход за внешностью и гигиена.** У субъекта имеют место плохо ухоженные волосы, растрепанная одежда и т.д. Не оценивайте уход как неудовлетворительный, если он просто выполняется таким образом, что наблюдатель среднего класса может счесть дурным вкусом (например, причудливая прическа или чрезмерный макияж лица).

1. Обычный уход и гигиена

2. Минимально ограниченный уход и гигиена, может быть крайним вариантом нормы

3. Чистый, но неопрятный, или несоответствующая одежда

4. Одежда неопрятная и расстегнута (выглядит так, как будто субъект только что встал с постели)

5. Одежда грязная или в пятнах, или имеет запах

6. Одежда сильно загрязнена и/или субъект имеет неприятный запах

9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

12. **Снижение целеустремленности.** Этот пункт оценивает, ставит ли субъект комплексные цели в своей жизни. Если субъект уже ведет, как кажется, удовлетворительную и высокоинтегрированную жизнь, нет необходимости, чтобы он/она планировал(а) изменения для того, чтобы его считали целеустремленным.

1. Обычная целеустремленность

2. Минимальное снижение целеустремленности, может быть крайним вариантом нормы

3. Жизненные цели несколько расплывчаты, но текущая деятельность предполагает цель

4. Субъекту сложно определиться с жизненными целями, но деятельность направленана достижение ограниченной цели или задач

5. Цели очень ограничены или должны быть предложены, а деятельность не направленана достижение какой-либо из них

6. Определяемые жизненные цели отсутствуют

9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

13. **Ослабление хобби и интересов.** Этот пункт оценивает диапазон и интенсивность интересов субъекта.

1. Обычные интересы

2. Минимальное снижение интересов, может быть крайним вариантом нормы

3. Круг интересов и/или приверженность им кажутся суженными

4. Круг интересов явно сужен и субъект не особо привязан к интересам, которые он имеет

5. Только об 1 или 2 интересах сообщается, и следование им является поверхностным

6. Определяемые цели отсутствуют

9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

14. **Ослабление повседневной деятельности.** Этот пункт оценивает уровень повседневной активности субъекта и его/ее неспособность воспользоваться возможностями, которые предлагает его/ее окружение. Получите полный отчет о том, что делает субъект с того момента, когда он встает, до того, как ложится спать. Сравните его/ее деятельность с деятельностью молодого человека, который не болен психическим заболеванием. Если субъект участвует в программе психического здоровья в качестве амбулаторного пациента, определите уровень его/ее участия, т.е. принимает ли он/она активное участие или просто проводит там время. Если субъект госпитализирован, оцените его/ее повседневную активность, как будто бы для молодого человека, который не был госпитализирован, и без учета ограничений, которые может наложить на него/ее распорядок дня в больнице.

1. Обычная повседневная деятельность

2. Минимальное снижение деятельности, может быть крайним вариантом нормы

3. Работает, посещает школу или работает волонтером, но не все успевает; мало хобби

4. Не участвует в деятельности, ожидаемой от нормального молодого человека (может быть безработным или минимально занятым для обучения, но может участвовать в программе психического здоровья один или несколько дней в неделю)

5. Большую часть дня он занимается делами, требующими минимальных умственных или физических нагрузок (смотрит телевизор, курит, пьет кофе, ходит в магазин, но может участвовать в программе психического здоровья один или несколько дней в неделю)

6. Большую часть дня проводит сидя на стуле или лежа в постели; мало или совсем не заботится о том, что происходит в ближайшем окружении

9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

15. **Ослабление экспрессивности жестов.** Жесты и движения тела, которые обычно способствуют общению во время речи, не соответствуют норме или вообще не наблюдаются. Не оценивайте непроизвольные двигательные расстройства.

1. Обычная экспрессия жестов

2. Минимальное ослабление жестов, может быть крайним вариантом нормы

3. Ослаблены жесты рук и головы, обычно наблюдаемые во время разговора

4. Жесты рук или головы нечастые; жесты могут быть ограничены периодами, когда субъект обсуждает темы, представляющие особый интерес

5. Нечастые жесты даже при обсуждении очень эмоциональных тем

6. Жесты никогда не наблюдаются

9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

16. **Замедленность движений.** Этот пункт оценивает, насколько замедлены произвольные движения субъекта. Как минимум следует оценивать движения по походке и подъему со стула. Оцените эти движения по сравнению со здоровым молодым человеком.

1. Обычная скорость движений

2. Минимальное снижение скорости движений, может быть крайним вариантом нормы

3. Произвольные движения немного заторможены или замедлены

4. Движения обычно вялые

5. Большинство движений замедлены и выполняются с усилием

6. Все движения совершаются с предельным усилием; субъекту нужно помогать встать со стула

9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

ОБЩАЯ ОЦЕНКА НЕГАТИВНЫХ СИМПТОМОВ. Оцените этот пункт на основе общего впечатления о негативных симптомах у субъекта, а не на основе отдельного пункта или общей суммы баллов.

1. Отсутствие свидетельств негативных симптомов

2. Минимальные свидетельства негативных симптомов

3. Слабые свидетельства негативных симптомов

4. Умеренные свидетельства негативных симптомов, очевидные для случайного наблюдателя

5. Заметные свидетельства негативных симптомов крайне очевидны для случайного наблюдателя

6. Значительные доказательства выраженных негативных симптомов и очевидное влияние на функционирование

7. Крайне тяжелые негативные симптомы (ограничивающие способности субъекта)

Оценка общей оценки негативных симптомов

Определение отрицательных симптомов

Негативные симптомы представляют собой ослабление или отсутствие видов поведения, обычно присутствующих у здорового человека. К ним относятся, помимо прочего, виды поведения, связанные с личным, социальным и эмоциональным поведением. В частности, считается, что негативные симптомы шизофрении включают снижение эмоциональной экспрессии и восприятия, снижение беглости и продуктивности мышления и речи, снижение стремления к социальной вовлеченности и снижение социального взаимодействия с другими, а также потерю или отсутствие целенаправленного поведения. Эти симптомы способствуют существенному ухудшению функционирования больных шизофренией по сравнению с другими членами их сообщества.

Общая оценка негативных симптомов - тяжесть

Этот балл представляет вашу общую оценку негативных симптомов субъекта. Оценка должна представлять собой не средний показатель какого-либо конкретного поведения, а гештальт всего замеченного в интервью. При оценке ухудшения следует оценивать только ухудшение, которое, по вашему мнению, связано с негативными симптомами. Эталоном является здоровый молодой взрослый человек.

1) Отсутствие нарушений (в мыслях рейтера не возникало вопросов о негативных симптомах).

2) Минимальные негативные симптомы (обученный наблюдатель не уверен, присутствуют ли клинически значимые негативные симптомы. Если они присутствуют, они практически не влияют на жизнь субъекта.)

3) Легкие негативные симптомы (пристальное наблюдение предполагает, что негативные симптомы присутствуют, но они могут быть пропущены при случайном разговоре или неподготовленным наблюдателем. Субъект способен преодолеть большинство проблем, связанных с этими видами дефицита.)

4) Умеренные негативные симптомы (негативные симптомы явно присутствуют, и они оказывают неблагоприятное влияние на некоторые области жизни субъекта).

5) Заметные негативные симптомы (негативные симптомы явно присутствуют, что отмечается всеми, кто встречает этого человека. Эти симптомы отрицательно сказываются на многих аспектах жизни субъекта.)

6) Тяжелые негативные симптомы (негативные симптомы очень заметны, и вследствие их жизнь субъекта значительно нарушена).

7) Крайне тяжелые негативные симптомы (негативные симптомы крайне заметны, и вследствие их жизнь субъекта полностью нарушена. Эти симптомы являются одними из самых заметных, которые наблюдал рейтер, или, если рейтер имеет ограниченный опыт, одними из самых тяжелых, которые он может себе представить.)

Общий уровень функционирования

Этот балл представляет вашу общую оценку уровня функционирования субъекта. Оценка должна представлять собой не среднее по какой-либо конкретной области, а гештальтом всего, что известно об уровне функционирования субъекта во всех сферах его/ее жизни. Эталоном является здоровый молодой взрослый человек.

1) Отсутствие нарушений (в мыслях рейтера не возникало вопросов о ухудшении функционирования).

2) Минимальное нарушение (обученный наблюдатель не уверен, имеется ли нарушение в функционировании, и, если оно присутствует, это нарушение оказывает незначительное неблагоприятное воздействие на жизнь субъекта или не оказывает его совсем).

3) Легкое нарушение (тщательное наблюдение предполагает, что субъект испытывает некоторое нарушение функционирования, но это нарушение может быть пропущено при случайных взаимодействиях или неподготовленным наблюдателем. Субъект способен достигать большинства своих жизненных целей.)

4) Умеренное нарушение (нарушение функционирования очевидно для любого обученного наблюдателя. Некоторые жизненные цели не достигаются.)

5) Заметное нарушение (нарушение функционирования явно присутствует, что отмечается всеми, кто встречает этого человека. Это отрицательно сказывается на многих аспектах жизни субъекта.)

6) Тяжелое нарушение (нарушение функционирования является крайне заметным, и вследствие этого жизнь субъекта значительно нарушается).

7) Крайне тяжелое нарушение (нарушение функционирования крайне заметно, и вследствие него жизнь субъекта полностью нарушается. Функционирование находится на одном из самых низких уровней, которые наблюдал рейтер, или, если он неопытен, на самом низком уровне, который может вообразить рейтер.)

ПОЛУСТРУКТУРИРОВАННОЕ ИНТЕРВЬЮ ДЛЯ ОЦЕНКИ NSA-16

Эмоции

1. Как ваши дела в течение последних 7 дней?

2. Чувствовали ли вы тревожность, нервозность или беспокойство в течение последней недели? На что это было похоже для вас? Насколько это было плохо? Что заставляет вас так себя чувствовать? Вам не терпится принять участие в этом интервью?

3. Испытывали ли вы грусть или депрессию в течение последней недели? На что это было похоже для вас? Насколько это было плохо? Что заставляет вас так себя чувствовать?

4. Были ли времена в течение прошлой недели, когда вы чувствовали себя счастливым? Что заставило вас так себя чувствовать? Каково это, когда вы чувствуете себя счастливым? (Повторите эти вопросы для состояния гордости, испуга, удивления и злости. Если после заполнения этого раздела выявлено мало эмоций, предложите ситуацию, которая могла бы вызвать эмоцию [потеря, недавняя автокатастрофа, награда, ссора, вечеринка], но **не** предлагайте выбор эмоции, которая могла быть пережита.)

5. Были ли за последнюю неделю случаи, когда вы чувствовали онемение или пустоту внутри?

Аффект

6. Не могли бы вы показать мне, как выглядит ваше лицо, когда вы чувствуете себя счастливым? (Повторите вопрос для состояния грусти, гордости, испуга, удивления и злости.)

Повседневная деятельность

7. Вы сейчас работаете? Что вы делаете? Вы работаете полный рабочий день? Доволен ли ваш работодатель вашей работой?

8. Не могли бы вы рассказать мне, начиная с того времени, когда вы встаете, как вы проводили обычный день в течение прошлой неделе?

Общие интересы

9. Что вам нравится делать? Что еще вам нравится? Вы делали это в течение последней недели?

10. Вам интересно, что происходит в мире? Вы читаете газеты? Вы смотрите новости по телевизору? Не могли бы вы рассказать мне о некоторых важных новостях прошедшей недели?

11. Вы любите спорт? Какой ваш любимый вид спорта? Какая ваша любимая команда? Кто лучшие игроки в этом виде спорта? Занимались ли вы каким-либо видом спорта в течение прошлой недели?

Социальный интерес

12. Вы живете один или с кем-то еще?

13. Вам нравится быть среди других людей? Вы проводите много времени с другими? Вы чувствуете сложности рядом с ними?

14. Кто ваши друзья? Как часто вы их видите? Вы видели их в течение прошлой недели? Вы звонили им по телефону? Когда вы собирались на прошлой неделе, кто решил, что делать и куда идти?

15. Кого-нибудь беспокоит ваше счастье и благополучие?

Половое влечение

16. Имеются ли у вас иногда сексуальные мысли или желания? Как часто они у вас появляются? Сколько раз за последнюю неделю вы думали, что хотели бы заняться сексом?

17. Когда у вас действительно имеются сексуальные желания, как вы снимаете напряжение, которое с ними связано? Сколько раз за последнюю неделю вы испытывали какую-либо форму сексуальной активности?

18. Вы больше или меньше заинтересованы в сексе, чем раньше?

Целеустремленность

19. Что делает жизнь стоящей для вас? Что вы сделали в прошлом важного для вас?

20. Какие у вас цели или планы на будущее? Чем вы будете заниматься через год? Через пять лет? Как вы планируете достичь этих целей?

Двигательная заторможенность

21. Имеются ли у вас проблемы с движениями? Не могли бы вы пройтись назад и вперед по комнате, чтобы я мог видеть, как вы ходите?

Психометрическая разработка оценки негативных симптомов-16 (NSA-16)

Цель

Разработка новой шкалы, которая широко и чутко оценивает негативные симптомы шизофрении.

Обоснование

Шкалы, существовавшие на момент разработки шкалы, имели одну или несколько из следующих проблем

Неполное понимание общей концепции шизофрении

Якоря определены нечетко

Неадекватная психометрическая разработка

Не чувствительны к изменениям

Сложные для обучения рейтеров

Принципы

Оцените поведение без указания этиологии (включая другие патологические состояния, побочные эффекты лекарственного средства или возраст), что сводит к минимуму возможность культурной предвзятости

ТАБЛИЦА 1. Психометрическая разработка

Публикация	**Версия NSA**	**Анализ**	**Выявленные факторы**	**Полученные изменения**
Alphs, et al 1989	NSA-26	Факторный анализ основных компонентов с ортогональным вращением факторов методом варимакс	Аффект/эмоции (10) Внешняя вовлеченность (5) Заторможенность (3) Персональная презентация (3) Мышление (2) Межличностный интерес (2) Блокировка (1)	Переопределенные и уточненные якоря Добавлены дополнительные пункты для более точного охвата выявленных факторов
Raskin, et al, 1993	NSA-30	Факторный анализ основных компонентов с ортогональным вращением факторов	Трудности в общении (10) Отсутствие эмоций/притупленный аффект (7) Социальная неактивность (4)	Переопределенные и уточненные якоря Удалены повторяющиеся или высокодисперсные пункты

		методом варимакс	Потеря интереса/мотивации (4) Когнитивные трудности (4) Психомоторная активность (1)	
Axelrod, et al, 1994	NSA-26	Подтверждающий факторный анализ	Общение (6) Эмоции/аффект (4) Социальная вовлеченность (4) Мотивация (4) Общее познание (3) Заторможенность (4)	Переопределенные и уточненные якоря Удалены повторяющиеся или высокодисперсные пункты внутри факторов Удалены пункты, связанные с познанием
Axelrod et al, 1994	NSA-16	Подтверждающий факторный анализ	Общение (4) Эмоции/аффект (3) Социальная вовлеченность (3) Мотивация (4) Заторможенность (2)	5-факторная модель представляет оптимальную структуру инструмента и в описательном отношении является гораздо лучшей, чем нулевая модель.

ТАБЛИЦА 2. Дополнительная психометрическая разработка

Публикация	**Психометрический анализ**	**Результаты**
Alphs, et al, 1989	Валидность и надежность	Валидность конструкции установлена Надежность между рейтерами и внутри их установлена

Axelrod, et al, 1994	Обучаемость рейтеров	Рейтеров можно обучить высокой надежности после 30-60-минутного сеанса тренировки
Eckert, et al, 1996	Чувствительность к изменению	Размер эффекта аналогичен SANS

Список литературных источников

1. Alphs LD, Summerfelt A, Lann H, Muller RJ. The negative symptom assessment: a new instrument to assess negative symptoms of schizophrenia. Psychopharmacol Bull 1989;25(2):159-163.

2. Axelrod BN, Goldman RS, Alphs LD. Validation of the 16-item Negative Symptom Assessment. J Psychiatr Res 1993; 27(3): 253-258.

3. Axelrod BN and Alphs LA. Training Novice Raters on the Negative Symptom Assessment. Schizophrenia Research 9:25-28, 1993.

4. Axelrod BN, Goldman RS, Woodard JL and Alphs LD. Factor Structure of the Negative Symptom Assessment. Psychiatry Res 52: 173-179, 1994.

5. Bow-Thomas CC, Velligan DI, Miller AL, Olsen J. Predicting quality of life from symptomatology in schizophrenia at exacerbation and stabilization. Psychiatry Res 1999;86(2):131-142.

6. Eckert SL, Diamond PM, Miller AL, Velligan DI, Funderburg LG, True JE. A comparison of instrument sensitivity to negative symptom change. Psychiatry Res 1996; 63(1): 67-75.

7. Raskin A, Pelchat R, Sood R, Alphs LD and Levine J. Negative Symptom Assessment in Chronic Schizophrenics. Schizophrenia Bull 19:627-635, 1993.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3В. Шкала оценки негативных симптомов-16 (NSA-16)

Руководство по применению оценки негативных симптомов-16 (NSA-16)

Ларри Альфс, доктор медицины, доктор философии

Версия 3.0

© 2006

RULES FOR RATING THE NSA 449
Purpose 449
Sources Of Information 449
Reference Population 449
Use of Anchors (Item Descriptors) 450
Use of The Semi-Structured Interview 450
Time Frame 450
Rating The Global Score 451
Raters 451
Negative Symptom Assessment-16 (NSA-16) Rating Scale-Short Form 452
Negative Symptom Assessment-16 (NSA-16)-Long Form 457
Negative Symptom Assessment Global Rating 464
Definition Of Negative Symptoms 464
Global Negative Symptoms Rating--Severity 464
Global Level Of Functioning 465
Psychometric Development of Negative Symptom Assessment-16 (NSA-16) 469
Goal 469
Rationale 469
Principles 469
TABLE 1. Psychometric Development 469
TABLE 2. Additional Psychometric Development 470
References 470

ПРАВИЛА ОЦЕНИВАНИЯ NSA

Рабочее определение негативных симптомов

Негативные симптомы представляют собой ослабление или отсутствие эмоциональной экспрессии и волевых видов поведения, обычно присутствующих у здорового человека. К ним относятся, помимо прочего, виды поведения, связанные с личным, социальным и эмоциональным поведением. В частности, считается, что негативные симптомы шизофрении включают снижение эмоциональной экспрессии и восприятия, снижение беглости и продуктивности мышления и речи, снижение стремления к социальной вовлеченности и снижение социального взаимодействия с другими, потерю или отсутствие целенаправленного поведения и сниженную целеустремленность. Эти симптомы способствуют существенному ухудшению функционирования индивидуумов с шизофренией по сравнению с другими членами их сообщества.

Цель

Оценка негативных симптомов (NSA) направлена на то, чтобы дать надежную оценку видов поведения, обычно связанных с концепцией негативных симптомов при шизофрении. Следует подчеркнуть, что эта шкала оценивает поведение, а не психопатологические состояния. Таким образом, оценки по этой шкале необязательно имеют психопатологические или этиологические последствия. Например, субъекты могли получать высокие оценки по некоторым пунктам из-за депрессии, режима приема лекарственных средств, институционализации, нежелания сотрудничать, синдрома дефицита, двигательных симптомов или даже личного стиля. Рейтеры, использующие эту шкалу, не должны корректировать оценки, поскольку, по их мнению, этиология отличается от той, которую искали в конкретном исследовании, в котором она используется в настоящее время.

Источники информации

Источником информации для NSA является полуструктурированное клиническое интервью. Эта информация должна применяться с учетом клинической оценки при составлении окончательной оценки.

Рейтер может быть осведомлен и должен знать информацию из источников вне интервью. Если отчет субъекта расходится с внешними отчетами (медсестер, членов семьи и т.д.), эти расхождения следует прояснить. Аналогично, если пациент предоставляет противоречивую информацию или другая информация из интервью расходится с заявленными показателями субъекта в определенной области, рейтер должен использовать свое лучшее клиническое суждение при присвоении баллов серьезности этого поведения. Обратите внимание, что на протяжении всего исследования следует использовать одни и те же источники информации для того, чтобы уменьшить изменчивость оценок в динамике вследствие изменений в источниках данных.

Эталонная группа

«Нормальная» эталонная группа, с которой нужно сравнивать субъекта, включает молодого человека в возрасте от двадцати лет без шизофрении. Это не (1) тот же человек в

другой момент времени; (2) здоровое лицо того же возраста, живущее в аналогичных условиях; не (3) другой госпитализированный человек.

Использование якорей (идентификаторов пунктов)

Якори, которые предусмотрены для этой шкалы, следует использовать в качестве направляющих и использовать в той мере, в какой они применимы к оцениваемым лицам. Никакой набор якорей не может описать всех людей или быть применимым к ним. Если оцениваемый субъект находится в особых обстоятельствах, которые затрудняют использование предоставленных якорей, рейтер должен приложить все усилия, чтобы экстраполировать предоставленные якоря на ситуацию субъекта.

В целом баллы тяжести по NSA можно интерпретировать следующим образом:

1. Оцениваемое поведение не ослаблено или не отсутствует по сравнению со здоровым молодым человеком

2. Оцениваемое поведение минимально ослаблено, значимость сомнительна

3. Оцениваемое поведение слегка ослаблено, оно может быть отмечено только обученным рейтером, но он/она отмечает определенное снижение

4. Оцениваемое поведение умеренно ослаблено, оно должно быть очевидным для неподготовленного рейтера

5. Оцениваемое поведение заметно ослаблено, такое поведение легко наблюдается и определенно мешает функционированию субъекта

6. Оцениваемое поведение значительно ограничено или полностью отсутствует, оно бросается в глаза и заметно мешает функционированию

Если поведение не может быть оценено, несмотря на значительные усилия рейтера получить адекватную информацию, сделайте наилучшее предположение. Лучшее предположение рейтера, вероятно, будет лучше, чем предположение человека, не связанного с этим человеком.

Использование полуструктурированного интервью

Полуструктурированное интервью следует использовать в качестве стимула, чтобы напомнить рейтеру, какие вопросы следует задать. Некоторые субъекты могут потребовать, чтобы вопрос был задан иначе, чем указано. Большинству субъектов потребуется задать более подробные вопросы для сбора адекватной информации о частоте, тяжести и влиянии на функцию снижения качества оцениваемого поведения.

Для большинства пациентов интервью, вероятно, может быть проведено за 20-30 минут и может быть эффективно проведено в сочетании с другими симптомами интервью, такими как интервью по шкале позитивных и негативных симптомов (PANSS) или краткой психиатрической оценочной шкале (BPRS).

Временные рамки

Временные рамки, в течение которых необходимо оценивать пункты, должны определяться конкретным исследованием, однако для определенных элементов (например, 1-4, 6-7, 9, 15-16) оценке подлежат только виды поведения, отмеченные во время интервью. Для тех пунктов, где требуется более длительный промежуток времени, временные рамки

часто определяются как последняя неделя. Информация из более ранних временных точек может быть полезна для рейтера и может быть полезной для получения более подробной информации, но оценивается только ослабление поведения, отмеченное во время интервью или в течение указанных временных рамок.

Оценка общего балла

Этот пункт оценивает общую тяжесть негативных симптомов, определяемую как отсутствие или ослабление видов поведения, обычно присутствующих у здорового молодого человека. Оценки не должны зависеть от какого-либо конкретного пункта или пунктов Агентства национальной безопасности США или любого другого аналогичного инструмента. Вместо этого он должен измерять гештальт рейтера касательно частоты, тяжести и функционального воздействия негативных симптомов во время интервью и оценочного периода. Общая оценка часто выставляется в течение нескольких минут после начала интервью.

Рейтеры

Рейтеры должны быть обучены использованию NSA-16 до того, как они начнут клиническое исследование. Для достижения высокой межэкспертной надежности для нескольких рейтеров, вероятно, лучше всего использовать один и тот же стимул (например, видеокассету или обычное интервью). Хотя рейтеры должны быть подготовленными специалистами в области психического здоровья, предыдущий опыт показал, что им не нужно иметь ученую степень, чтобы надежно оценивать эту шкалу.

Шкала оценки негативных симптомов-16 (NSA-16) - краткая форма

1**. Затянувшееся время для ответа**

1) отсутствие необычных пауз перед разговором

2) минимальные признаки неуместно долгих пауз; может быть крайним вариантом нормы

3) периодические долгие паузы перед ответом на вопросы

4) долгие паузы происходят часто (20-40% ответов)

5) долгие паузы возникают большую часть времени (40-80% ответов)

6) долгие паузы возникают почти при каждом ответе (80-100% ответов)

9) не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценки были безуспешными)

2. **Ограниченный речевой запас**

1) обычный речевой запас

2) минимальное уменьшение запаса, может быть крайним вариантом нормы

3) речевой запас уменьшен, но более высокий достигается с минимальной стимуляцией

4) поток речи поддерживается только регулярной стимуляцией

5) ответы обычно ограничиваются несколькими словами, и/или детали достигаются только путем стимуляции или поощрения

6) ответы, как правило, невербальные или ограниченные одним или двумя словами, несмотря на попытки получить больше

9) не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценки были безуспешными)

3. **Бедность содержания речи**

1) обычное содержание речи

2) минимальное уменьшение содержания, может быть крайним вариантом нормы

3) идеи иногда расплывчаты

4) многие идеи расплывчаты; некоторые идеи остаются расплывчатыми даже после попыток прояснения

5) большинство идей остаются расплывчатыми даже после попыток уточнения

6) никакие идеи нельзя прояснить, помимо смутных впечатлений

9) не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценки были безуспешными)

4. **Невнятная речь**

1) речь четкая, без бормотания

2) минимальная искаженная речь, может быть крайним вариантом нормы

3) некоторые слова невнятны, но могут быть поняты в контексте

4) субъекта нужно время от времени просить повторить пробормотанные слова

5) многие слова трудно понять; субъекта нужно часто просить повторить, но при повторении обычно можно понять

6) мало можно понять даже после повторения

9) не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценки были безуспешными)

5. **Эмоции: сниженный диапазон (для этой оценки определите временные рамки)**

1) обычный диапазон эмоций

2) минимальное уменьшение диапазона, может быть крайним вариантом нормы

3) диапазон кажется ограниченным по сравнению с нормальным человеком, но в течение указанного периода времени субъект убедительно сообщает как минимум 4 эмоции

4) субъект убедительно идентифицирует 2 или 3 эмоциональных переживания

5) субъект может убедительно идентифицировать только одно эмоциональное переживание

6) субъект сообщает малый эмоциональный диапазон или его отсутствие

9) не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценки были безуспешными)

6. **Аффект: сниженная интенсивность модуляции**

1) обычная модуляция аффекта

2) минимальное снижение модуляции, может быть крайним вариантом нормы

3) аффективная интенсивность приглушена по сравнению с нормальной, но наблюдается некоторое спонтанное изменение аффективной интенсивности, соответствующее содержанию разговора

4) аффективные реакции явно притуплены, но, задавая более направленные вопросы, можно выявить соответствующие изменения аффективной интенсивности

5) интенсивность аффекта модулируется незначительно, даже после стимуляции

6) аффективные реакции никогда не модулируются, даже после стимуляции

9) не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценки были безуспешными)

7. **Аффект: ослабленная демонстрация по требованию**

1) субъект убедительно отображает все запрошенные виды экспрессии аффекта

2) субъект убедительно отображает 5 из 6 запрошенных видов экспрессии аффекта

3) субъект отображает любые 4 из 6 запрошенных видов аффекта

4) субъект отображает любые 2 или 3 из 6 запрошенных видов аффекта

5) субъект отображает любые 1 из 6 запрошенных видов аффекта

6) субъект не может отображать запрошенные виды аффекта

9) не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценки были безуспешными)

8. **Ослабленное социальное влечение**

1) обычное социальное влечение

2) минимальное снижение социального влечения, может быть крайним вариантом нормы

3) желание социальных взаимодействий кажется несколько сниженным

4) очевидное снижение желания инициировать социальные контакты, но определенное количество социальных контактов инициируется каждую неделю

5) заметное снижение желания инициировать социальные контакты, но некоторые контакты поддерживаются при инициативе субъекта (как в случае семьи)

6) отсутствие желания инициировать какие-либо социальные взаимодействия

9) не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценки были безуспешными)

9. **Трудности в общении с лицом, проводящим опрос**

1) обычное общение

2) минимальное снижение общения, может быть крайним вариантом нормы

3) интервьюеру иногда приходится вести беседу, поскольку интерес субъекта кажется сниженным

4) диалоги в целом скучные и не вдохновляющие; интервьюер должен часто вести беседу, поскольку субъект отстранен

5) интервьюер должен стимулировать субъекта в интервью

6) стимуляция не приводит к взаимодействию с интервьюером

9) не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценки были безуспешными)

10. **Интерес к эмоциональной и физической близости**

1) желание участвовать в какой-либо форме эмоциональной и/или физической интимной активности один раз в день или чаще

2) желание заниматься какой-либо формой эмоциональной и/или физической интимной активности 3-6 раз в неделю

3) желание заниматься какой-либо эмоциональной и/или физической интимной активностью один или два раза в неделю

4) желание заниматься какой-либо формой эмоциональной и/или физической интимной активности 1-3 раза в месяц

5) желание участвовать в какой-либо форме эмоциональной и/или физической интимной активности несколько раз в год

6) не сообщается об эмоциональном и/или физическом интимном интересе

9) не оценивается (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

11. **Недостаточный уход за внешностью и гигиена**

1) обычный уход и гигиена

2) минимально ограниченный уход и гигиена, может быть крайним вариантом нормы

3) чистый, но неопрятный, или несоответствующая одежда

4) одежда неопрятная или расстегнута (выглядит так, как будто субъект только что встал с постели)

5) одежда грязная или в пятнах, или субъект имеет запах

6) одежда сильно загрязнена и/или субъект имеет неприятный запах

9) не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценки были безуспешными)

12. **Снижение целеустремленности**

1) обычная целеустремленность

2) минимальное снижение целеустремленности, может быть крайним вариантом нормы

3) жизненные цели несколько расплывчаты, но текущая деятельность предполагает цель

4) субъекту сложно определиться с жизненными целями, но деятельность направленана достижение ограниченной цели или задач

5) цели очень ограничены или должны быть предложены, а деятельность не направленана достижение какой-либо из них

6) определяемые жизненные цели отсутствуют

9) не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценки были безуспешными)

13. **Снижение интересов**

1) обычные интересы

2) минимальное снижение интересов, может быть крайним вариантом нормы

3) круг интересов и/или приверженность им кажутся суженными

4) круг интересов явно сужен и субъект не особо привязан к интересам, которые он имеет

5) только об 1 или 2 интересах сообщается, и следование им является поверхностным

6) мало что или ничего не стимулирует интерес

9) не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценки были безуспешными)

14. **Ослабление повседневной деятельности**

1) обычная повседневная деятельность

2) минимальное снижение деятельности, может быть крайним вариантом нормы

3) работает, посещает школу или работает волонтером, но не все успевает; мало хобби

4) не участвует в деятельности, ожидаемой от нормального молодого человека (может быть безработным или минимально занятым для обучения, но он может участвовать в программе психического здоровья один или несколько дней в неделю)

5) большую часть дня он занимается делами, требующими минимальных умственных или физических нагрузок (смотрит телевизор, курит, пьет кофе, ходит в магазин, но может участвовать в программе психического здоровья один или несколько дней в неделю)

6) большую часть дня проводит сидя на стуле или лежа в постели; мало или совсем

не заботится о том, что происходит в ближайшем окружении

9) не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценки были безуспешными)

15. **Ослабление экспрессивности жестов**

1) обычная экспрессия жестов

2) минимальное ослабление жестов, может быть крайним вариантом нормы

3) ослаблены жесты рук и головы, обычно наблюдаемые во время разговора

4) жесты рук или головы нечастые; жесты могут быть ограничены периодами, когда субъект обсуждает темы, представляющие для него особый интерес

5) нечастые жесты даже при обсуждении очень эмоциональных тем

6) жесты никогда не наблюдаются

9) не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценки были безуспешными)

16. **Замедленность движений**

1) обычная скорость движений

2) минимальное снижение скорости движений, может быть крайним вариантом нормы

3) произвольные движения немного заторможены или замедлены

4) движения обычно вялые

5) большинство движений замедлены и выполняются с усилием

6) все движения совершаются с предельным усилием; субъекту нужно помогать встать со стула

9) не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценки были безуспешными)

ОБЩАЯ ОЦЕНКА НЕГАТИВНЫХ СИМПТОМОВ

1 Отсутствие свидетельств данного симптома

2 Минимальные свидетельства данного симптома

3 Слабые свидетельства данного симптома

4 Умеренные свидетельства данного симптома, очевидные для случайного наблюдателя

5 Заметные свидетельства данного симптома, крайне очевидные для случайного наблюдателя

6 Тяжелое, не только очевидное, но и заметное влияние на функционирование

7 Чрезвычайно тяжелый симптом, ограничивающий способности субъекта

Оценка негативных симптомов-16 (NSA-16) - полная форма

1. **Затянувшееся время для ответа.** После того как субъекту задают вопрос, он/она делает неоправданно длительные паузы, прежде чем ответить. Оцените тяжесть частоты этих пауз.

1. Отсутствие необычных пауз перед разговором

2. Минимальные признаки несоответствующих пауз, может быть крайним вариантом нормы

3. Иногда делает достаточно долгую паузу, прежде чем ответить на вопрос, чтобы заставить вас задуматься, слышал(а) ли он/она это

4. Долгие паузы происходят часто (20-40% ответов)

5. Долгие паузы возникают большую часть времени (40-80% ответов)

6. Долгие паузы возникают почти при каждом ответе (80-100% ответов)

9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

2. **Ограниченный речевой запас.** Этот пункт оценивает объем речи, которую субъект произносит в ходе интервью. Оценки по этому пункту предполагают, что субъект дает краткие ответы на вопросы и/или предоставляет уточняющие детали только после того, как интервьюер его стимулирует.

1. Обычный речевой запас

2. Минимальное уменьшение запаса, может быть крайним вариантом нормы

3. Речевой запас уменьшен, но более высокий достигается с минимальной стимуляцией

4. Речь поддерживается только регулярной стимуляцией субъекта

5. Ответы обычно ограничиваются несколькими словами и/или детали достигаются только путем стимуляции или поощрения

6. Ответы обычно невербальные или ограничиваются ответами из 1 или 2 слов (несмотря на все усилия, предпринимаемые для того, чтобы заставить субъекта сделать уточнения)

9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

3. **Бедность содержания речи.** Субъект может говорить много или мало, но передаваемая информация очень ограничена. Если этот симптом ярко выражен, вы почувствуете, что в конце разговора у вас будет немного больше информации, чем в начале. Для субъектов, которые дают минимальные ответы, оцените пункт на основе того, что знает интервьюер после того, как задает направляющие вопросы.

1. Обычное содержание речи

2. Минимальное уменьшение содержания, может быть крайним вариантом нормы

3. Идеи иногда расплывчаты

4. Идеи расплывчаты и/или некоторые идеи остаются расплывчатыми даже после того, как интервьюер просит разъяснения

5. Идеи остаются расплывчатыми даже после того, как интервьюер просит разъяснения

6. Никакие идеи нельзя прояснить, помимо смутных впечатлений

9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

4. **Невнятная речь.** Речь субъекта не может быть понятна из-за плохого произношения. Не оценивайте психотические субвокализации, если остальная часть речи субъекта нормальна и эти высказывания не адресованы интервьюеру. Для субъектов с сильным диалектом ставьте оценку на основе способности субъекта к артикуляции, а не на основе его уровня владения языком.

1. Четкая речь, а не бормотание

2. Минимальная искаженная речь, может быть крайним вариантом нормы

3. Некоторые слова невнятны, но могут быть поняты в контексте

4. Субъекта нужно время от времени просить повторить пробормотанные слова

5. Многие слова трудно понять; субъекта нужно часто просить повторить, но при повторении обычно можно понять

6. Мало можно понять даже после повторения

9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

5. **Эмоции: сниженный диапазон.** Эмоции представляют собой чувственное содержание внутренней жизни человека. Этот пункт оценивает диапазон эмоций, которые субъект испытал в течение последней недели (или другого указанного периода времени). Основывайте оценки на ответах субъекта на вопросы о том, чувствовал(а) ли он/она себя счастливым, грустным и т.д. в течение последней недели, а также на любых сообщениях об этих эмоциях позже во время интервью. Полный спектр эмоций включает в себя, помимо прочего, счастье, печаль, гордость, страх, удивление и гнев. Этот пункт следует отличать от способности отображать аффект, которую оценивают в другом месте. (Если вы чувствуете, что эмоциональная жизнь человека аутична и не подтверждается контекстом, оцените его эмоциональный диапазон в соответствии с вашей интерпретацией его/ее опыта.)

1. Обычный диапазон эмоций

2. Минимальное уменьшение диапазона, может быть крайним вариантом нормы

3. Диапазон кажется ограниченным по сравнению с нормальным человеком, но в течение указанных временных рамок субъект убедительно сообщает как минимум 4 эмоции

4. Субъект убедительно идентифицирует 2 или 3 эмоциональных переживания

5. Субъект может убедительно идентифицировать только одно эмоциональное переживание

6. Субъект сообщает малый эмоциональный диапазон или его отсутствие

9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

6. **Аффект: сниженная интенсивность модуляции.** Этот пункт оценивает модуляции интенсивности аффекта, показанные во время интервью, при обсуждении вопросов, которые, как ожидается, вызовут существенно разную интенсивность аффекта у обычного человека

1. Обычные модуляции аффекта

2. Минимальное снижение модуляции, может быть крайним вариантом нормы

3. Аффективная интенсивность приглушена по сравнению с нормальной, но наблюдается некоторое спонтанное изменение аффективной интенсивности, соответствующее содержанию разговора

4. Аффективные реакции явно притуплены, но, задавая более направленные вопросы, можно выявить соответствующие изменения аффективной интенсивности

5. Интенсивность аффекта модулируется незначительно, даже после стимуляции

6. Аффективные реакции никогда не модулируются, даже после стимуляции

9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

7. **Аффект: ослабленная демонстрация по требованию.** Аффект представляет собой внешнюю экспрессию чувств человека. Эти пункты оценивают способность субъекта проявлять ряд аффектов, выраженных в изменении его/ее экспрессии лица и жестов, когда интервьюер просит показать, как выглядит его/ее лицо, когда он/она чувствует себя счастливым, грустным, гордым, напуганным, удивленным и злым. (Несмотря на способность, некоторые субъекты воздерживаются от демонстрации экспрессии лица по запросу). Интервьюер может поощрять субъекта до тех пор, пока не убедится, что он/она не может или не желает делать определенную экспрессию. Не принимайте соответствующие экспрессии аффекта, которые небрежны и неубедительны, и не принимайте описания экспрессии аффекта.)

1. Субъект убедительно отображает все запрошенные виды экспрессии аффекта
2. Субъект убедительно отображает 5 из 6 запрошенных видов экспрессии аффекта
3. Субъект отображает любые 4 из 6 запрошенных видов экспрессии аффекта
4. Субъект отображает любые 2 или 3 из 6 запрошенных видов аффекта
5. Субъект отображает любые 1 из 6 запрошенных видов экспрессии аффекта
6. Субъект не способен отобразить ни один из видов экспрессии аффекта
9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

8. **Ослабленное социальное влечение.** Этот пункт оценивает, насколько сильно субъект хочет инициировать социальные взаимодействия. Отчасти желание можно измерить количеством фактических или предпринятых социальных контактов с другими людьми. Для оценки тяжести исследуют тип социальных взаимодействий **и** их частоту. Помните, что эталонный диапазон представляет собой здорового 20-летнего человека. Многие субъекты могут быть оценены от 2 до 3.

1. Обычное социальное влечение
2. Минимальное снижение социального влечения, может быть крайним вариантом нормы
3. Желание социальных взаимодействий кажется несколько сниженным
4. Очевидное снижение желания инициировать социальные контакты, но определенное количество контактов инициируется каждую неделю
5. Заметное снижение желания субъекта инициировать социальные контакты, но некоторые контакты поддерживаются при инициативе субъекта (как в случае семьи)
6. Отсутствие желания инициировать какие-либо социальные взаимодействия
9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

9. **Трудности в общении с лицом, проводящим опрос.** Этот пункт оценивает субъективное ощущение интервьюера о том, что он/она и испытуемый активно общаются друг с другом. Оцените как вербальные, так и невербальные аспекты общения. Не расценивайте враждебность как отсутствие общительности.

1. Обычное общение

2. Минимальное снижение общения, может быть крайним вариантом нормы

3. Интервьюеру иногда приходится вести беседу, поскольку интерес субъекта кажется сниженным

4. Диалоги в целом скучные и не вдохновляющие; интервьюер должен часто вести беседу, поскольку субъект отстранен

5. Интервьюер должен стимулировать субъекта в интервью

6. Стимуляция не приводит к взаимодействию с интервьюером

9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

10. **Интерес к эмоциональной и физической близости.** Этот пункт оценивает, насколько субъект сохраняет интерес к эмоциональной и/или физической интимной активности. Не оценивайте исключительно фактическую способность, хотя во многих случаях способность может указывать на желание, а неспособность - на ее отсутствие. При оценке этого пункта учитывайте ситуации со стороны семьи и окружения субъекта. (Из-за своей болезни он/она может быть не в состоянии найти подходящего партнера; в случае госпитализации его/ее могут отговорить от интимных отношений с другими.) Эмоциональный и физический интерес к близости может быть выражен самыми разными видами активности. Если субъект утверждает, что заинтересован в эмоциональной и физической близости, но его/ее поведение не соответствует его/ее заявлению, рейтер должен попросить его/ее учесть это несоответствие.

1. Желание участвовать в какой-либо форме эмоциональной и/или физической интимной активности один раз в день или чаще

2. Желание заниматься какой-либо формой эмоциональной и/или физической интимной активности 3-6 раз в неделю

3. Желание заниматься какой-либо эмоциональной и/или физической интимной активностью один или два раза в неделю

4. Желание заниматься какой-либо формой эмоциональной и/или физической интимной активности 1-3 раза в месяц

5. Желание участвовать в какой-либо форме эмоциональной и/или физической интимной активности несколько раз в год

6. Не сообщается об эмоциональном и/или физическом интимном интересе

9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

11. **Недостаточный уход за внешностью и гигиена.** У субъекта имеют место плохо ухоженные волосы, растрепанная одежда и т.д. Не оценивайте уход как неудовлетворительный, если он просто выполняется таким образом, что наблюдатель среднего класса может счесть дурным вкусом (например, причудливая прическа или чрезмерный макияж лица).

1. Обычный уход и гигиена

2. Минимально ограниченный уход и гигиена, может быть крайним вариантом нормы

3. Чистый, но неопрятный, или несоответствующая одежда

4. Одежда неопрятная и расстегнута (выглядит так, как будто субъект только что встал с постели)

5. Одежда грязная или в пятнах, или имеет запах

6. Одежда сильно загрязнена и/или субъект имеет неприятный запах

9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

12. **Снижение целеустремленности.** Этот пункт оценивает, ставит ли субъект

комплексные цели в своей жизни. Если субъект уже ведет, как кажется, удовлетворительную и высокоинтегрированную жизнь, нет необходимости, чтобы он/она планировал(а) изменения для того, чтобы его считали целеустремленным.

1. Обычная целеустремленность

2. Минимальное снижение целеустремленности, может быть крайним вариантом нормы

3. Жизненные цели несколько расплывчаты, но текущая деятельность предполагает цель

4. Субъекту сложно определиться с жизненными целями, но деятельность направленана достижение ограниченной цели или задач

5. Цели очень ограничены или должны быть предложены, а деятельность не направленана достижение какой-либо из них

6. Определяемые жизненные цели отсутствуют

9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

13. **Ослабление хобби и интересов.** Этот пункт оценивает диапазон и интенсивность интересов субъекта.

1. Обычные интересы

2. Минимальное снижение интересов, может быть крайним вариантом нормы

3. Круг интересов и/или приверженность им кажутся суженными

4. Круг интересов явно сужен и субъект не особо привязан к интересам, которые он имеет

5. Только об 1 или 2 интересах сообщается, и следование им является поверхностным

6. Определяемые цели отсутствуют

9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

14. **Ослабление повседневной деятельности.** Этот пункт оценивает уровень повседневной активности субъекта и его/ее неспособность воспользоваться возможностями, которые предлагает его/ее окружение. Получите полный отчет о том, что делает субъект с того момента, когда он встает, до того, как ложится спать. Сравните его/ее деятельность с деятельностью молодого человека, который не болен психическим заболеванием. Если субъект участвует в программе психического здоровья в качестве амбулаторного пациента, определите уровень его/ее участия, т.е. принимает ли он/она активное участие или просто проводит там время. Если субъект госпитализирован, оцените его/ее повседневную активность, как будто бы для молодого человека, который не был госпитализирован, и без учета ограничений, которые может наложить на него/ее распорядок дня в больнице.

1. Обычная повседневная деятельность

2. Минимальное снижение деятельности, может быть крайним вариантом нормы

3. Работает, посещает школу или работает волонтером, но не все успевает; мало хобби

4. Не участвует в деятельности, ожидаемой от нормального молодого человека (может быть безработным или минимально занятым для обучения, но может участвовать в программе психического здоровья один или несколько дней в неделю)

5. Большую часть дня он занимается делами, требующими минимальных умственных или физических нагрузок (смотрит телевизор, курит, пьет кофе, ходит в магазин, но может участвовать в программе психического здоровья один или несколько дней в неделю)

6. Большую часть дня проводит сидя на стуле или лежа в постели; мало или совсем не заботится о том, что происходит в ближайшем окружении

9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

15. **Ослабление экспрессивности жестов.** Жесты и движения тела, которые обычно способствуют общению во время речи, не соответствуют норме или вообще не наблюдаются. Не оценивайте непроизвольные двигательные расстройства.

1. Обычная экспрессия жестов

2. Минимальное ослабление жестов, может быть крайним вариантом нормы

3. Ослаблены жесты рук и головы, обычно наблюдаемые во время разговора

4. Жесты рук или головы нечастые; жесты могут быть ограничены периодами, когда субъект обсуждает темы, представляющие особый интерес

5. Нечастые жесты даже при обсуждении очень эмоциональных тем

6. Жесты никогда не наблюдаются

9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

16. **Замедленность движений.** Этот пункт оценивает, насколько замедлены произвольные движения субъекта. Как минимум следует оценивать движения по походке и подъему со стула. Оцените эти движения по сравнению со здоровым молодым человеком.

1. Обычная скорость движений

2. Минимальное снижение скорости движений, может быть крайним вариантом нормы

3. Произвольные движения немного заторможены или замедлены

4. Движения обычно вялые

5. Большинство движений замедлены и выполняются с усилием

6. Все движения совершаются с предельным усилием; субъекту нужно помогать встать со стула

9. Не подлежит оценке (используйте только в том случае, если все попытки оценить этот пункт были безуспешными)

ОБЩАЯ ОЦЕНКА НЕГАТИВНЫХ СИМПТОМОВ. Оцените этот пункт на основе общего впечатления о негативных симптомах у субъекта, а не на основе отдельного пункта или общей суммы баллов.

1. Отсутствие свидетельств негативных симптомов

2. Минимальные свидетельства негативных симптомов

3. Слабые свидетельства негативных симптомов

4. Умеренные свидетельства негативных симптомов, очевидные для случайного наблюдателя

5. Заметные свидетельства негативных симптомов крайне очевидны для случайного наблюдателя

6. Значительные доказательства выраженных негативных симптомов и очевидное влияние на функционирование

7. Крайне тяжелые негативные симптомы (ограничивающие способности субъекта)

Оценка общей оценки негативных симптомов

Определение отрицательных симптомов

Негативные симптомы представляют собой ослабление или отсутствие эмоциональной экспрессии и волевых видов поведения, обычно присутствующих у здорового человека. К ним относятся, помимо прочего, виды поведения, связанные с личным, социальным и эмоциональным поведением. В частности, считается, что негативные симптомы шизофрении включают снижение эмоциональной экспрессии и восприятия, снижение беглости и продуктивности мышления и речи, снижение стремления к социальной вовлеченности и снижение социального взаимодействия с другими, потерю или отсутствие целенаправленного поведения и сниженную целеустремленность. Эти симптомы способствуют существенному ухудшению функционирования индивидуумов с шизофренией по сравнению с другими членами их сообщества.

Общая оценка негативных симптомов - тяжесть

Этот балл представляет вашу общую оценку негативных симптомов субъекта. Оценка должна представлять собой не средний показатель какого-либо конкретного поведения, а гештальт всего замеченного в интервью. При оценке ухудшения следует оценивать только ухудшение, которое, по вашему мнению, связано с негативными симптомами. Эталоном является здоровый молодой взрослый человек.

1) Отсутствие нарушений (в мыслях рейтера не возникало вопросов о негативных симптомах).

2) Минимальные негативные симптомы (обученный наблюдатель не уверен, присутствуют ли клинически значимые негативные симптомы. Если они присутствуют, они практически не влияют на жизнь субъекта.)

3) Легкие негативные симптомы (пристальное наблюдение предполагает, что негативные симптомы присутствуют, но они могут быть пропущены при случайном разговоре или неподготовленным наблюдателем. Субъект способен преодолеть большинство проблем, связанных с этими видами дефицита.)

4) Умеренные негативные симптомы (негативные симптомы явно присутствуют, и они оказывают неблагоприятное влияние на некоторые области жизни субъекта).

5) Заметные негативные симптомы (негативные симптомы явно присутствуют, что отмечается всеми, кто встречает этого человека. Эти симптомы отрицательно сказываются на многих аспектах жизни субъекта.)

6) Тяжелые негативные симптомы (негативные симптомы очень заметны, и вследствие их жизнь субъекта значительно нарушена).

7) Крайне тяжелые негативные симптомы (негативные симптомы крайне заметны, и вследствие их жизнь субъекта полностью нарушена. Эти симптомы являются одними из самых заметных, которые наблюдал рейтер, или, если рейтер имеет ограниченный опыт, одними из самых тяжелых, которые он может себе представить.)

Общий уровень функционирования

Этот балл представляет вашу общую оценку уровня функционирования субъекта. Оценка должна представлять собой не среднее по какой-либо конкретной области, а гештальтом всего, что известно об уровне функционирования субъекта во всех сферах его/ее жизни. Эталоном является здоровый молодой взрослый человек.

1) Отсутствие нарушений (в мыслях рейтера не возникало вопросов о ухудшении функционирования).

2) Минимальное нарушение (обученный наблюдатель не уверен, имеется ли нарушение в функционировании, и, если оно присутствует, это нарушение оказывает незначительное неблагоприятное воздействие на жизнь субъекта или не оказывает его совсем).

3) Легкое нарушение (тщательное наблюдение предполагает, что субъект испытывает некоторое нарушение функционирования, но это нарушение может быть пропущено при случайных взаимодействиях или неподготовленным наблюдателем. Субъект способен достигать большинства своих жизненных целей.)

4) Умеренное нарушение (нарушение функционирования очевидно для любого обученного наблюдателя. Некоторые жизненные цели не достигаются.)

5) Заметное нарушение (нарушение функционирования явно присутствует, что отмечается всеми, кто встречает этого человека. Это отрицательно сказывается на многих аспектах жизни субъекта.)

6) Тяжелое нарушение (нарушение функционирования является крайне заметным, и вследствие этого жизнь субъекта значительно нарушается).

7) Крайне тяжелое нарушение (нарушение функционирования крайне заметно, и вследствие него жизнь субъекта полностью нарушается. Функционирование находится на одном из самых низких уровней, которые наблюдал рейтер, или, если он неопытен, на самом низком уровне, который может вообразить рейтер.)

ПОЛУСТРУКТУРИРОВАННОЕ ИНТЕРВЬЮ ДЛЯ ОЦЕНКИ NSA-16

Эмоции

Для каждой подтвержденной эмоции спросите: Как часто это происходило? Насколько это было интенсивно? Повлияло ли это на вашу способность делать то, что вы хотели?

1. Как вы себя чувствовали на прошлой неделе?

2. Чувствовали ли вы тревожность, нервозность или беспокойство в течение последней недели? Если так: На что это было похоже для вас? О чем вы беспокоились или нервничали на прошлой неделе? Вам не терпится принять участие в этом интервью?

3. Испытывали ли вы грусть или депрессию в течение последней недели? На что это было похоже для вас? Насколько это было плохо? О чем вы грустили?

4. Были ли времена в течение прошлой недели, когда вы чувствовали себя счастливым? Что заставило вас так себя чувствовать? Каково это, когда вы чувствуете себя счастливым? (Повторите эти вопросы для состояния гордости, испуга, удивления и злости. Если после заполнения этого раздела выявлено мало эмоций, предложите ситуацию, которая могла бы вызвать эмоцию [потеря, недавняя автокатастрофа, награда, ссора, вечеринка], но **не** предлагайте выбор эмоции, которая могла быть пережита.)

Аффект

5. Теперь я попрошу вас продемонстрировать некоторые эмоции. Лучше всего это сработает, если вы представите себя актером в кино. Я попрошу вас показать мне, как различные чувства будут выглядеть на вашем лице. Не могли бы вы показать мне, как выглядит ваше лицо, когда вы чувствуете себя счастливым? (Повторите вопрос для состояния грусти, гордости, испуга, удивления и злости.)

Повседневная деятельность

6. Вы сейчас работаете? Что вы делаете? Вы работаете полный рабочий день? Если нет, то сколько часов в неделю? Доволен ли ваш работодатель вашей работой? Вы учитесь? Если да, то сколько часов в неделю? Какие типы оценок вы получаете?

Вы отвечаете за приготовление пищи, уборку или другую работу по дому в том месте, где вы живете? Каковы ваши обязанности? Удалось ли вам выполнить эту работу, как ожидалось?

Вы посещаете дневную программу, профессиональную реабилитацию или специализированный семинар? Если да, то сколько часов в неделю вы посещаете? Приходите по мере необходимости?

7. Не могли бы вы рассказать мне, начиная с того времени, когда вы встаете, как вы проводили обычный день в течение прошлой неделе? Что вы будете делать дальше? (Следите за неоднозначными заявлениями. Например, если пациент говорит: «Я завтракаю», спросите, что он или она ест и кто это готовит. Если пациентка говорит: «Я принимаю лекарство», вы можете спросить, принимает ли она его сама или кто-то напоминает ему или ей.

Общие интересы

8. Что вам нравится делать? Что еще вам нравится? У вас есть какие-нибудь хобби? Вам нравится телевизор? Вы проводите время в интернете ?, смотрите фильмы, слушаете музыку или играете в игры? Вы делали это в течение последней недели?

9. Вам интересно, что происходит в мире? Вы читаете газеты или проверяете новости в интернете? Вы смотрите новости по телевизору? Не могли бы вы рассказать мне о некоторых важных новостях прошедшей недели?

10. Вы любите спорт? Какой ваш любимый вид спорта? Какая ваша любимая команда? Вы их часто смотрите или слушаете? Вы знаете их послужной список? Вы не отстаете от их лучших игроков? Занимались ли вы каким-либо видом спорта в течение прошлой недели?

Социальный интерес

11. Вы живете один или с кем-то еще?

12. Есть ли близкие тебе люди? Есть ли люди, с которыми вы хотели бы быть рядом? Можете ли вы поделиться с кем-нибудь очень личной информацией о себе? Как часто вы проводили время с другими за последнюю неделю? Что вы делали вместе? Вы связываетесь с ними по телефону, электронной почте или с помощью текстовых сообщений? Вы бы хотели проводить больше времени с другими людьми?

13. На этой неделе вы проводили время с друзьями фактически, разговаривали с ними по телефону, общались по электронной почте или в текстовых сообщениях? Как часто? Если да, то как часто вы инициировали эти контакты? Кто ваши друзья? Кто-нибудь приглашал вас сделать что-нибудь на этой неделе? Вы приняли предложение? Вы просили кого-нибудь пойти с вами куда-нибудь на этой неделе?

14. Кого-нибудь беспокоит ваше счастье и благополучие?

Интерес к эмоциональной и физической близости

15. Имеются ли у вас иногда сильные чувства или желание найти эмоциональную и физическую близость с другими? ? Как часто вы думаете об этом? Сколько раз за последнюю неделю вы думали, что хотели бы быть с кем-то в близких или интимных отношениях? Есть ли в вашей жизни кто-нибудь, с кем вы были бы или хотели бы быть эмоционально или физически близкими?

16. Допустим, что эмоциональная и физическая близость включает такие действия, как просмотр интимных материалов в интернете или по телевизору, прикосновение к себе или кому-то еще, сколько раз за последнюю неделю вы делали что-либо из этого?

17. Вы больше или меньше заинтересованы в эмоциональной или физической близости, чем раньше?

Целеустремленность

18. Какие вещи приносят вам удовлетворение или делают жизнь стоящей? У вас есть цели в жизни, которых вы хотели бы достичь? Чем вы будете заниматься через год? Через пять лет?

19. Как вы планируете достичь этих целей? Как часто вы задумывались об этих своих целях за последнюю неделю? Какие шаги вы предприняли за последнюю неделю для

достижения своих целей?

Двигательная заторможенность

20. Имеются ли у вас проблемы с движениями? Ваши движения кажутся замедленными? Кто-нибудь прокомментировал ваши движения? Не могли бы вы пройтись назад и вперед по комнате, чтобы я мог видеть, как вы ходите?

Психометрическая разработка оценки негативных симптомов-16 (NSA-16)

Цель

Разработка новой шкалы, которая широко и чутко оценивает негативные симптомы шизофрении.

Обоснование

Шкалы, существовавшие на момент разработки шкалы, имели одну или несколько из следующих проблем

Неполное понимание общей концепции шизофрении

Якоря определены нечетко

Неадекватная психометрическая разработка

Не чувствительны к изменениям

Сложные для обучения рейтеров

Принципы

Оцените поведение без указания этиологии (включая другие патологические состояния, побочные эффекты лекарственного средства или возраст), что сводит к минимуму возможность культурной предвзятости

ТАБЛИЦА 1. Психометрическая разработка

Публикация	**Версия NSA**	**Анализ**	**Выявленные факторы**	**Полученные изменения**
Alphs, et al 1989	NSA-26	Факторный анализ основных компонентов с ортогональным вращением факторов методом варимакс	Аффект/эмоции (10) Внешняя вовлеченность (5) Заторможенность (3) Персональная презентация (3) Мышление (2) Межличностный интерес (2) Блокировка (1)	Переопределенные и уточненные якоря Добавлены дополнительные пункты для более точного охвата выявленных факторов
Raskin, et al, 1993	NSA-30	Факторный анализ основных компонентов с ортогональным вращением факторов	Трудности в общении (10) Отсутствие эмоций/притупленный аффект (7)	Переопределенные и уточненные якоря Удалены повторяющиеся или

		методом варимакс	Социальная неактивность (4) Потеря интереса/мотивации (4) Когнитивные трудности (4) Психомоторная активность (1)	высокодисперсные пункты
Axelrod, et al, 1994	NSA-26	Подтверждающий факторный анализ	Общение (6) Эмоции/аффект (4) Социальная вовлеченность (4) Мотивация (4) Общее познание (3) Заторможенность (4)	Переопределенные и уточненные якоря Удалены повторяющиеся или высокодисперсные пункты внутри факторов Удалены пункты, связанные с познанием
Axelrod et al, 1994	NSA-16	Подтверждающий факторный анализ	Общение (4) Эмоции/аффект (3) Социальная вовлеченность (3) Мотивация (4) Заторможенность (2)	5-факторная модель представляет оптимальную структуру инструмента и в описательном отношении является гораздо лучшей, чем нулевая модель.

ТАБЛИЦА 2. Дополнительная психометрическая разработка

Публикация	**Психометрический анализ**	**Результаты**

Alphs, et al, 1989	Валидность и надежность	Валидность конструкции установлена Надежность между рейтерами и внутри их установлена
Axelrod, et al, 1994	Обучаемость рейтеров	Рейтеров можно обучить высокой надежности после 30-60-минутного сеанса тренировки
Eckert, et al, 1996	Чувствительность к изменению	Размер эффекта аналогичен SANS

Список литературных источников

1. Alphs LD, Summerfelt A, Lann H and Muller R. The Negative Symptom Assessment: A new instrument to assess negative symptoms of schizophrenia. Psychopharmacology Bulletin 25 (2): 159-163, 1989.

2. Raskin A, Pelchat R, Sood R, Alphs LD and Levine J. Negative Symptom Assessment in Chronic Schizophrenics. Schizophrenia Bull 19:627-635, 1993.

3. Axelrod BN and Alphs LA. Training Novice Raters on the Negative Symptom Assessment. Schizophrenia Research 9:25-28, 1993.

4. Axelrod BN, Goldman RS, Woodard JL and Alphs LD. Validation of the 16-Item Negative Symptom Assessment J of Psychiatry Res 27:253-258, 1993.

5. Axelrod BN, Goldman RS, Woodard JL and Alphs LD. Factor Structure of the Negative Symptom Assessment. Psychiatry Res 52:173-179, 1994.

6. Alphs LD, Axelrod BN, Goldman RS, Woodard JL, Factor Analysis of the Negative Symptom Assessment. International Congress on Schizophrenia Research, Colorado Springs, Colorado, April 17-21, 1993.

7. Axelrod BN, Goldman RS, Woodard JL, Alphs LD, Factor Analysis of the Negative Symptom Assessment. 146th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, San Francisco, California, May 22-27, 1993.

8. Alphs LD, Axelrod BN, Response of Negative Symptoms to Remoxipride. 146th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, San Francisco, California, May 22-27, 1993.

9. Alphs L, Daniel D, Velligan D, Bartko J, Panagides J, Davis J. Training for assessment of negative symptoms of schizophrenia across languages and cultures utilizing the Negative Symptom Assessment scale. American College of Neuropsychopharmacology, Dec 2005

10. Alphs L, Daniel D, Velligan D, Bartko J, Panagides J, Davis J. Training for assessment of negative symptoms of schizophrenia across languages and cultures utilizing the Negative Symptom Assessment scale. 13th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia Research, Davos, Switzerland, February 4-10, 2006.

11. Alphs L, Daniel D, Velligan D, Bartko J, Panagides J, Davis J. Training for assessment of negative symptoms of schizophrenia across languages and cultures utilizing the Negative Symptom Assessment scale. American Psychiatric Association, May 2006.

12. Velligan D, Wang M, Haig G, Lancaster S, Taylor T, Alphs L. Association between changes in negative symptoms and functional outcome measures in a stable schizophrenic population," American Psychiatric Association, May 2006.

13. Velligan D, Wang M, Haig G, Lancaster S, Taylor T, Alphs L. Relationship between improvements in negative symptoms and functioning after accounting for changes in positive symptoms. New Clinical Drug Evaluation Unit, June 2006.

14. Haig G, Velligan D, Wang M, Lancaster S, Taylor T, Alphs L. "Are changes in functional outcomes associated with changes in negative symptom factor scores?" New Clinical Drug Evaluation Unit, Boca Raton, FL, June 2006.

15. Velligan D, Wang M, Haig G, Lancaster S, Taylor T, Alphs L. Negative symptoms and functional outcome: association between changes on the Negative Symptom Assessment Scale (NSA-16) and measures of functional outcome in a stable schizophrenic population. Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum, June 2006.

16. Velligan D, Alphs L, Wang M, Haig G, Lancaster S, Taylor T. Association between changes on the Negative Symptom Assessment Scale (NSA-16) and functional outcomes in schizophrenia. European College of Neuropsychopharmacology, July 2006.

17. Alphs L, Daniel DG, Velligan DI, Bartko J, Panagides J, Davis JM. Training Across Languages and Cultures Using the Negative Symptom Assessment Scale, 58th Institute on Psychiatric Services in New York, NY, Oct 2006.

18. Velligan DI, Wang M, Haig GM, Lancaster S, Taylor T, Alphs, L Association Between Changes in Negative Symptoms and Functional Outcomes. 58th Institute on Psychiatric Services in New York, NY. Oct 2006.

19. Leeuwenkamp O, Velligan DL, Wang M, Haig GM, Lancaster S, Taylor T, Alphs L. Association Between Changes on the Negative Symptom Assessment Scale and Measures of Functional Outcome in Schizophrenia, International Society for Pharmacoeconomics & Outcomes Research (ISPOR) European Congress, Copenhagen, Denmark, October 28-30, 2006.

20. Velligan DL, Wang M, Lancaster S, Alphs, L. Score Changes for Factors in the Negative Symptom Assessment Scale Correlate With Changes in Functional Outcome Ratings" World Federation of Societies of Biological Psychiatry/International Congress of Biological Psychiatry (WFSBP/ICBP) Santiago, Chile, April 17-21, 2007.

21. Leeuwenkamp O, Velligan DL, Wang M, Haig G, Lancaster S, Taylor T, Alphs L, Association Between Changes on the Negative Symptom Assessment Scaleand Measures of Functional Outcome in Schizophrenia, ICOSR, Colorado Springs, March 28-April 1, 2007.

22. Alphs L, Hill C, Cazorla P, Wilson J, Lancaster S, and Morlock R, Evaluating the Four-item Negative Symptom Assessment (NSA-4) Scale in Schizophrenic Patients with Predominant Negative Symptoms, APA, 2007.

23. Alphs L, Hill C, Cazorla P, Stewart M, Wilson J, Lancaster S, and Morlock R, Psychometric Evaluation of the 16-item Negative Symptom Assessment (NSA-16) Scale in Schizophrenic Patients with Predominant Negative Symptoms, APA, 2007.

24. Alphs L, Hill C, Cazorla P, Wilson J, Lancaster S, Morlock R, **Evaluating the Four-Item Negative Symptom Assessment (NSA-4) Scale in Schizophrenic Patients with Predominant Negative Symptoms," US Psychiatry & Mental Health Congress**, Orlando, FL October 13, 2007

25. Van Willigenburg A, Alphs L, Morlock R, Panagides J, "Use of the 4-Item Negative Symptom Assessment (NSA-4) by Minimally Trained Clinicians," 14th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia and Bipolar Disorders, Montreux, Switzerland, February 3rd - 7th, 2008, *Schizophrenia Research*, 98: 37, 2008.

26. Cazorla P, Alphs L, Hill C, Stewart M, Wilson J, Morlock R, "Psychometric Evaluation of the Negative Symptom Assessment (NSA-16) Scale in Schizophrenic Patients with Predominant Negative Symptoms," 14th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia and Bipolar Disorders, Montreux, Switzerland, February 3rd - 7th, 2008, *Schizophrenia Research*, 98: 53, 2008.

27. Daniel DG, Alphs L, Cazorla P, Bartko JJ, Panagides J, Training for Assessment of Negative Symptoms of Schizophrenia across Languages and Cultures: Comparison of the NSA-16 with the PANSS Negative Subscale and Negative Symptom Factor, Schizophrenia Research, submitted

ПРИЛОЖЕНИЕ 4. Общее впечатление пациента - тяжесть (PGI-S)

ОБЩЕЕ ВПЕЧАТЛЕНИЕ ПАЦИЕНТА - ТЯЖЕСТЬ (PGI-S)

Тяжесть симптомов шизофрении:

Пожалуйста, выберите ответ ниже, который лучше всего описывает текущую тяжесть ваших

симптомов шизофрении.

☐ 1=Нормально, совсем не болен

☐ 2=Пограничено с заболеванием

☐ 3=Слегка болен

☐ 4=Умеренно болен

☐ 5=Заметно болен

☐ 6=Тяжело болен

☐ 7=Крайне болен

ПРИЛОЖЕНИЕ 5А. Общее впечатление пациента от изменений (PGI-C)

Общее впечатление пациента от изменений

(PGIC)

Визит 4 (день 43) и визит 7/визит досрочного прекращения (день 85)

Номер исследовательского центра	**Номер пациента**	**Инициалы пациента**	**Номер визита**	**Дата визита**	**Инициалы эксперта**

Оцените общее впечатление об изменении ваших симптомов шизофрении с момента включения в исследование до настоящего времени?

□ 1=Очень значительно улучшилось

□ 2=Значительно улучшилось

□ 3=Минимально улучшилось

□ 4=Без изменений

□ 5=Минимально ухудшилось

□ 6=Значительно ухудшилось

□ 7=Очень значительно ухудшилось

Литературный источник: Guy W, editor. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. 1976. Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare.

ПРИЛОЖЕНИЕ 5В. Общее впечатление пациента от изменений (PGI-C)

Общее впечатление пациента от изменений (PGI-C)

Сравнение с исходным уровнем

Выберите ответ ниже, который лучше всего описывает общее изменение симптомов шизофрении с момента начала приема исследуемого лекарственного средства.

☐ 1=Очень значительно улучшилось

☐ 2=Значительно улучшилось

☐ 3=Минимально улучшилось

☐ 4=Без изменений

☐ 5=Минимально ухудшилось

☐ 6=Значительно ухудшилось

☐ 7=Очень значительно ухудшилось

ПРИЛОЖЕНИЕ 6. Шкала депрессии Калгари для шизофрении (COSS)

Шкала депрессии Калгари для шизофрении

Интервьюер: Задайте первый вопрос так, как написано. Используйте дополнительные детекторы или квалификаторы по своему усмотрению. Временные рамки относятся к последней неделе, если не указано иное. **N.B.** Последний пункт, №9, основан на наблюдениях всего интервью.

1. ДЕПРЕССИЯ: Как бы вы описали свое настроение за последнюю неделю? Сохраняете ли вы достаточно бодрости, в последнее время вы были в депрессивном состоянии или подавлены? Как часто (своими словами) каждый день за последнюю неделю? Весь день?

0. Отсутствует	
1. Легкие	Выражает некоторую печаль или разочарование в ответ на вопросы.
2. Умеренные	Отчетливое подавленное настроение, сохраняющееся до половины времени в течение последней недели: присутствует ежедневно.
3. Сильное	Заметно подавленное настроение, сохраняющееся ежедневно более половины времени, мешающее нормальному двигательному и социальному функционированию.

2. БЕЗНАДЕЖНОСТЬ: Каким вы видите свое будущее? Видите ли вы будущее? - или жизнь кажется совершенно

4. ИДЕИ ОТНОШЕНИЯ В ФОРМЕ НЕОБОСНОВАННОГО ЧУВСТВА ВИНЫ: Есть ли у вас ощущение, что вас в чем-то обвиняют или даже обвиняют необоснованно? В чем? (Не включайте оправданные упреки или обвинения. Исключите манию вины.)

0. Отсутствует	
1. Легкие	Субъект чувствует себя виноватым, но не обвиняемым менее чем 50% времени.
2. Умеренные	Постоянное чувство упрека и/или периодическое чувство обвинения.
3. Сильное	Устойчивое чувство обвинения. Когда бросают вызов, признает, что это не так.

5. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ВИНА: Склонны ли вы винить себя за мелочи, которые, возможно, совершили в

безнадежной? Вы сдались или все еще кажется, что есть основания для попыток?

0. Отсутствует	
1. Легкая	Иногда за последнюю неделю чувствовал себя безнадежным, но все же имел некоторую надежду на будущее.
2. Умеренная	Устойчивое умеренное чувство безнадежности на прошлой неделе. Можно убедить признать возможность улучшения ситуации.
3. Тяжелая	Постоянное и мучительное чувство безнадежности.

3. САМОУНИЖЕНИЕ: Что вы думаете о себе по сравнению с другими людьми? Вы чувствуете себя лучше, хуже или примерно таким же, как другие? Вы чувствуете себя неполноценным или даже никчемным?

0. Отсутствует	
1. Легкая	Некоторая неполноценность; не равносильно чувству никчемности.
2. Умеренная	Субъект чувствует себя никчемным, но менее чем

прошлом? Вы думаете, что заслуживаете того, чтобы так беспокоиться об этом?

0. Отсутствует	
1. Легкая	Субъект иногда чувствует себя более виноватым из-за незначительного проступка, но менее чем 50% времени.
2. Умеренная	Субъект обычно (более 50% времени) чувствует себя виноватым за прошлые действия, значимость которых он преувеличивает.
3. Тяжелая	Субъект обычно чувствует себя виноватым во всем, что пошло не так, даже если это не его вина.

6. УТРЕННЯЯ ДЕПРЕССИЯ: Когда вы чувствовали себя подавленными в течение последней недели, заметили ли вы, что депрессия усиливается в какое-либо определенное время дня?

0. Отсутствует	Депрессия отсутствует
1. Легкая	Депрессия присутствует, но суточных колебаний нет.
2. Умеренная	Депрессия спонтанно усиливается в утреннее

	50% времени.		время.
3. Тяжелая	Субъект чувствует себя никчемным более 50% времени. Может быть брошен вызов для признания иного.	3. Тяжелая	Депрессия заметно усиливается в утреннее время с нарушением функций, которая нормализуется в вечернее время.

7. РАННЕЕ ПРОБУЖДЕНИЕ: Вы просыпаетесь утром раньше, чем обычно? Сколько раз в неделю это происходит?

0. Отсутствует	Раннее пробуждение отсутствует.
1. Легкое	Время от времени просыпается (до двух раз в неделю) на 1 час или раньше обычного времени до пробуждения или будильника.
2. Умеренное	Часто просыпается рано (до 5 раз в неделю) на 1 час или раньше обычного времени до пробуждения или будильника.
3. Тяжелое	Ежедневно просыпается на 1 час или раньше обычного времени

8. ПОПЫТКА САМОУБИЙСТВА: Вы чувствовали, что жизнь не стоит того, чтобы жить? Вы когда-нибудь хотели положить этому конец? Что вы думали, что могли бы сделать? Вы действительно пробовали?

0. Отсутствует	
1. Легкая	Частые мысли о том, что лучше умереть, или случайные мысли о самоубийстве.
2. Умеренная	Намеренно планировал самоубийство, но попыток не предпринимал.
3. Тяжелая	Суицидальная попытка, очевидно, рассчитанная на смерть (т.е. случайное

	обнаружение или неэффективные средства).

9. НАБЛЮДАЕМАЯ ДЕПРЕССИЯ: На основании наблюдений интервьюера в течение всего интервью. Вопрос «Вам хочется плакать?», используемый в соответствующих точках интервью, может выявить информацию, полезную для этого наблюдения.

0. Отсутствует	
1. Легкая	Субъект выглядит грустным и печальным даже во время некоторых частей интервью, связанных с эмоционально нейтральным обсуждением.
2. Умеренная	Субъект выглядит грустным и печальным на протяжении всего интервью, с мрачным монотонным голосом и временами плачет или близок к плачу.
3. Тяжелая	Субъект задыхается от тревожных тем, часто глубоко вздыхает и открыто плачет или постоянно находится в состоянии застывшего страдания, если эксперт уверен, что это имеет место.

ПРИЛОЖЕНИЕ 7А. Шкала оценки патологических непроизвольных движений (AIMS)

Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) - Overview

- The AIMS records the occurrence of tardive dyskinesia (TD) in patients receiving neuroleptic medications.
- The AIMS test is used to detect TD and to follow the severity of a patient's TD over time.

Clinical Utility

The AIMS is a 12 item anchored scale that is clinician administered and scored

- Items 1-10 are rated on a 5 point anchored scale.
  - Items 1-4 assess orofacial movements.
  - Items 5-7 deal with extremity and truncal dyskinesia.
  - Items 8-10 deal with global severity as judged by the examiner, and the patient's awareness of the movements and the distress associated with them.
- Items 11-12 are yes-no questions concerning problems with teeth and/or dentures, because such problems can lead to a mistaken diagnosis of dyskinesia.

Examination Procedure

The indirect observation and the AIMS examination procedure are on the following two pages.

Scoring[1]

1. A total score of items 1-7 (Categories I, II, III) can be calculated. These represent observed movements.
2. Item 8 can be used as an overall severity index.
3. Items 9 (incapacitation) and 10 (awareness) provide additional information that may be useful in clinical decision making.
4. Items 11 (dental status) and 12 (dentures) provide information that may be useful in determining lip, jaw and tongue movements.

Psychometric Properties

The AIMS is a global rating method. The AIMS requires the raters to compare the observed movements to the average movement disturbance seen in persons with TD. Such relative judgments may vary among raters with different backgrounds and experience.

1. Rush JA Jr., Handbook of Psychiatric Measures, American Psychiatric Association, 2000, 166-168.

AIMS Examination Procedure

Either before or after completing the AIMS on the following page, observe the patient unobtrusively at rest (e.g., in the waiting room).

The chair to be used in this examination should be a hard, firm one without arms.

Questions

1. Ask the patient whether there is anything in his or her mouth (such as gum or candy) and, if so, to remove it.
2. Ask about the *current* condition of the patient's teeth. Ask if he or she wears dentures. Ask whether teeth or dentures bother the patient *now*.
3. Ask whether the patient notices any movements in his or her mouth, face, hands, or feet. If yes, ask the patient to describe them and to indicate to what extent they *currently* bother the patient or interfere with activities.
4. Have the patient sit in chair with hands on knees, legs slightly apart, and feet flat on floor. (Look at the entire body for movements while the patient is in this position.)
5. Ask the patient to sit with hands hanging unsupported -- if male, between his legs, if female and wearing a dress, hanging over her knees. (Observe hands and other body areas).
6. Ask the patient to open his or her mouth. (Observe the tongue at rest within the mouth.) Do this twice.
7. Ask the patient to protrude his or her tongue. (Observe abnormalities of tongue movement.) Do this twice.
8. Ask the patient to tap his or her thumb with each finger as rapidly as possible for 10 to 15 seconds, first with right hand, then with left hand. (Observe facial and leg movements.)
9. Flex and extend the patient's left and right arms, one at a time.
10. Ask the patient to stand up. (Observe the patient in profile. Observe all body areas again, hips included.)
11. Ask the patient to extend both arms out in front, palms down. (Observe trunk, legs, and mouth.)
12. Have the patient walk a few paces, turn, and walk back to the chair. (Observe hands and gait.) Do this twice.

Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)

Patient Name _____ Date of Visit _____

Code: 0 = None 1 = Minimal 2 = Mild 3 = Moderate 4 = Severe

Movement Ratings:
- Rate highest severity observed in category I, II, III.
- Rate movements that occur upon activation one point less than those observed spontaneously.
- Circle movements as well as code number that applies.

		RATER / DATE	RATER / DATE	RATER / DATE	RATER / DATE
I FACIAL & ORAL MOVEMENTS	1. **Muscles of Facial Expression** e.g. movements of forehead, eyebrows, periorbital area, cheeks, including frowning, blinking, smiling, grimacing	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
	2. **Lips and Perioral Area** e.g. puckering, pouting, smacking	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
	3. **Jaw** Biting, clenching, chewing, mouth opening , lateral movement	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
	4. **Tongue** Rate only increases in movement both in and out of mouth. NOT inability to sustain movement. Darting in and out of mouth	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
II EXTREMITY MOVEMENTS	5. **Upper (arms, wrists, hands, fingers)** Include choreic movements (i.e. rapid objectively purposeless, irregular, spontaneous) athetoid movements. DO NOT INCLUDE TREMOR (i.e. repetitive, regular, rhythmic)	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
	6. **Lower (legs, knees, ankles, toes)** Lateral knee movement, foot tapping, heel dropping, foot squirming, inversion and eversion of foot	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
III TRUNK MOVEMENTS	7. **Neck, shoulders and hips** Rocking, twisting, squirming, pelvic gyrations	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
IV GLOBAL JUDGEMENT	8. **Severity of abnormal movements overall**	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
	9. **Incapacitation due to abnormal movements**	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
	10. **Patient's awareness of abnormal movements. Rate only patients report:** No Awareness = 0 Aware, no distress = 1 Aware, mild distress = 2 Aware, moderate distress = 3 Aware, severe distress = 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
V DENTAL STATUS	11. **Current problems with teeth and/or dentures**	YES NO	YES NO	YES NO	YES NO
	12. **Are dentures usually worn**	YES NO	YES NO	YES NO	YES NO
	13. **Endentia?**	YES NO	YES NO	YES NO	YES NO
	14. **Do movements disappear with sleep?**	YES NO	YES NO	YES NO	YES NO

Available for use in the public domain.

ПРИЛОЖЕНИЕ 7В. Шкала оценки патологических непроизвольных движений (AIMS)

ШКАЛА ОЦЕНКИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ НЕПРОИЗВОЛЬНЫХ ДВИЖЕНИЙ (AIMS)		
Оценки движений: оцените самую высокую степень тяжести. Оцените движения, которые возникают при активации, на единицу *меньше*, чем наблюдаемые спонтанно.		**Код: 0**=отсутствуют **1**=минимальные, могут быть крайним вариантом нормы **2**=слабые **3**=умеренные **4**=тяжелые
		(Круг первый)
ДВИЖЕНИЯ ЛИЦА И РТА	1. **МЫШЦЫ ЛИЦЕВОЙ ЭКСПРЕССИИ** например, движения лба, бровей, периорбитальной области, щек; включают нахмуривание, моргание, улыбку, гримасничанье	**0 1 2 3 4**
	2. **ГУБЫ И ПЕРИОРАЛЬНАЯ ОБЛАСТЬ** например, сморщивание, надувание, шлепанье	**0 1 2 3 4**
	3. **ЧЕЛЮСТЬ** например, кусание, сжимание, жевание, открывание рта, боковое движение	**0 1 2 3 4**
	4. **ЯЗЫК** Оценивайте только усиление движений во рту и изо рта, НЕ неспособность поддерживать движение	**0 1 2 3 4**
ДВИЖЕНИЯ КОНЕЧНОСТЕЙ	5. **ВЕРХНИЕ (ПРЕДПЛЕЧЬЯ, ЗАПЯСТЬЯ, РУКИ, ПАЛЬЦЫ)** включают хореические движения (т.е. быстрые, объективно бесцельные, нерегулярные, спонтанные) или атетоидные движения (т.е. медленные, нерегулярные, сложные, змеевидные).	**0 1 2 3 4**

	НЕ включайте тремор (т.е. повторяющиеся, регулярные, ритмичные движения).	
	6. **НИЖНИЕ (ГОЛЕНИ, КОЛЕНИ, ЛОДЫЖКИ, НОСКИ НОГ)**, например. боковое движение коленом, постукивание стопой, опускание пятки, изгиб стопы, переворачивание и выворот стопы.	**0 1 2 3 4**
ДВИЖЕНИЯ ТУЛОВИЩА	7. **ШЕЯ, ПЛЕЧИ, БЕДРА** например, раскачивание, скручивание, извивание, движения тазом	**0 1 2 3 4**
ОБЩИЕ СУЖДЕНИЯ	8. Выраженность патологических движений	Отсутствует, норма 0 Минимальная 1 Легкая 2 Умеренная 3 Тяжелая 4
	9. Инвалидность вследствие патологических движений	Отсутствует, норма 0 Минимальная 1 Легкая 2 Умеренная 3 Тяжелая 4
	10. Осведомленность пациента о патологических движениях. Оценивайте только отчет пациента.	Осведомленность отсутствует 0 Осведомлен, дистресс отсутствует 1 Осведомлен, легкий дистресс 2 Осведомлен, умеренный дистресс 3 Осведомлен, тяжелый дистресс 4
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС	11. Проблемы с зубами и/или зубными протезами на данный момент?	Нет 0 Да 1

	12. Носит ли обычно зубные протезы?	Нет 0 Да 1

ПРИЛОЖЕНИЕ 8. Шкала акатизии Барнса (BAS)

Шкала оценки лекарственной акатизии (шкала оценки акатизии Барнса)

Инструкции

За пациентом следует наблюдать, когда он сидит, а затем стоит, ведя нейтральную беседу (в течение минимум двух минут в каждом положении). Также могут быть оценены симптомы, наблюдаемые в других ситуациях, например, во время занятий в палате. Впоследствии субъективные явления следует выявлять прямым опросом.

Объективные

0 Норма, периодические суетливые движения конечностей

1 Наличие характерных беспокойных движений: шаркающие или топчущие движения ногами/ступнями, или раскачивание одной ногой в сидячем положении, и/или раскачивание со ступни на ступню, или «ходьба на месте» при стоянии, но движения присутствуют менее чем половину наблюдаемого времени

2 Наблюдаемые явления, как описано в (1) выше, которые присутствуют в течение по меньшей мере половины периода наблюдения

3 Пациент постоянно совершает характерные беспокойные движения *и/или* не может оставаться в сидячем или стоячем положении без ходьбы или ходьбы в течение наблюдаемого времени.

Субъективные

Осознание беспокойства

0 Отсутствие внутреннего беспокойства

1 Неспецифическое чувство внутреннего беспокойства

2 Пациент осознает неспособность удерживать ноги в неподвижном состоянии или желание пошевелить ногами *и/или* жалуется на внутреннее беспокойство, особенно усиливающееся из-за того, что ему приходится стоять на месте

3 Осознание сильного побуждения к движению большую часть времени и/или сообщение о сильном желании ходить или ходить большую часть времени

Дистресс, связанный с беспокойством

0 Отсутствие дистресса

1 Слабый

2 Умеренный

3 Тяжелый

Общая клиническая оценка акатизии

0 *Отсутствует.* Нет свидетельств осознания беспокойства. Наблюдение за характерными движениями акатизии при отсутствии субъективного сообщения о внутреннем возбуждении или компульсивном желании пошевелить ногами следует классифицировать как псевдоакатизию.

1 *Сомнительная.* Неспецифическое внутреннее напряжение и суетливые движения

2 *Легкая акатизия.* Осознание беспокойства в ногах и/или внутреннего беспокойства, которое усиливается, когда требуется стоять на месте. Присутствуют суетливые движения, но характерные беспокойные движения акатизии наблюдаются не обязательно. Состояние не вызывает беспокойства или не причиняет никакого дистресса

3 *Умеренная акатизия.* Осознание беспокойства, описанного выше для легкой акатизии, в сочетании с характерными беспокойными движениями, такими как раскачивание с ноги на ногу при стоянии. Пациента находит состояние дистрессирующим

4 *Выраженная акатизия.* Субъективное переживание беспокойства включает навязчивое желание ходить или вышагивать. Однако пациент может оставаться в сидячем положении в течение по меньшей мере пяти минут. Состояние явно дистрессирующее

5 *Тяжелая акатизия.* Пациент сообщает о сильном побуждении вышагивать вверх и вниз большую часть времени. Невозможно сидеть или лежать дольше нескольких минут. Постоянное беспокойство, ассоциированное с интенсивным стрессом и бессонницей

Воспроизведено из: A rating scale for drug-induced akathisia. T.R.E. Barnes, *British Journal of Psychiatry* (1989), **154**, 672-676.

© 1989 The Royal College of Psychiatrists.

ПРИЛОЖЕНИЕ 9А. Шкала Симпсона-Ангуса для экстрапирамидных симптомов (SAS)

ШКАЛА СИМПСОНА-АНГУСА

(SAS)

1. GAIT: The subject is examined as he walks into the examining room, his gait, the swing of his arms, his general posture, all form the basis for an overall score for this item. This is rated as follows:	
0 = Normal	☐
1 = Diminution in swing while the patient is walking	☐
2 = Marked diminution in swing with obvious rigidity in the arm	☐
3 = Stiff gait with arms held rigidly before the abdomen	☐
4 = Stopped shuffling gait with propulsion and retropulsion	☐

2. ARM DROPPING: The subject and the examiner both raise their arms to shoulder height and let them fall to their sides. In a normal subject, a stout slap is heard as the arms hit the sides. In the subject with extreme Parkinson's syndrome, the arms fall very slowly:	
0 = Normal, free fall with loud slap and rebound	☐
1 = Fall slowed slightly with less audible contact and little rebound	☐
2 = Fall slowed, no rebound	☐
3 = Marked slowing, no slap at all	☐
4 = Arms fall as though against resistance; as though through glue	☐

3. SHOULDER SHAKING: The subject's arms are bent at a right angle at the elbow and are taken one at a time by the examiner who grasps one hand and also clasps the other around the subject's elbow. The subject's upper arm is pushed to and fro and the humerus is externally rotated. The degree of resistance from normal to extreme rigidity is scored as follows:	
0 = Normal	☐
1 = Slight stiffness and resistance	☐
2 = Moderate stiffness and resistance	☐
3 = Marked rigidity with difficulty in passive movement	☐
4 = Extreme stiffness and rigidity with almost a frozen joint	☐

4. ELBOW RIGIDITY: The elbow joints are separately bent at right angles and passively extended and flexed, with the subject's biceps observed and simultaneously palpated. The resistance to this procedure is rated. (The presence of cogwheel rigidity is noted separately.):	
0 = Normal	☐
1 = Slight stiffness and resistance	☐
2 = Moderate stiffness and resistance	☐
3 = Marked rigidity with difficulty in passive movement	☐
4 = Extreme stiffness and rigidity with almost a frozen joint	☐

5. WRIST RIGIDITY or Fixation of position: The wrist is held in one hand and the fingers held by the examiner's other hand, with the wrist moved to extension, flexion and ulner and radial deviation:	
0 = Normal	☐
1 = Slight stiffness and resistance	☐
2 = Moderate stiffness and resistance	☐
3 = Marked rigidity with difficulty in passive movement	☐
4 = Extreme stiffness and rigidity with almost a frozen joint	☐

6. LEG PENDULOUSNESS: The subject sits on a table with his legs hanging down and swinging free. The ankle is grasped by the examiner and raised until the knee is partially extended. It is then allowed to fall. The resistance to falling and the lack of swinging form the basis for the score on this item:	
0 = The legs swing freely	☐
1 = Slight diminution in the swing of the legs	☐
2 = Moderate resistance to swing	☐
3 = Marked resistance and damping of swing	☐
4 = Complete absence of swing	☐

7. HEAD ROTATION: The subject sits or stands and is told that the examiner will move his head from side to side, that it will not hurt, and that he should try to relax. Clasp the subject's head between the two hands with the fingers on the back of the neck. Gently rotate the head in a circular motion 3 times and evaluate the muscular resistance to this movement:	
0 = Loose, no resistance	☐
1 = Slight resistance to movement	☐
2 = Resistance is apparent and the time of rotation is shortened	☐
3 = Resistance is obvious and rotation is slowed	☐
4 = Head appears stiff and rotation is difficult to carry out	☐

8. GLABELLA TAP: Subject is told to open eyes wide and not to blink. The glabella region is tapped at a steady, rapid speed. The number of times the subject blinks in succession is noted:	
0 = 0 - 5 blinks	☐
1 = 6 – 10 blinks	☐
2 = 11 – 15 blinks	☐
3 = 16 – 20 blinks	☐
4 = 21 and more blinks	☐

9. TREMOR: Subject is observed walking into examining room and is then reexamined for this item:	
0 = Normal	☐
1 = Mild finger tremor, obvious to sight and touch	☐
2 = Tremor of hand or arm occurring spasmodically	☐
3 = Persistent tremor of one or more limbs	☐
4 = Whole body tremor	☐

10. SALIVATION: Subject is observed while talking and then asked to open his mouth and elevate his tongue. The following ratings are given:	
0 = Normal	☐
1 = Excess salivation to the extent that pooling takes place if the mouth is open and the tongue is raised.	☐
2 = When excess salivation is present and might occasionally result in difficulty in speaking	☐
3 = Speaking with difficulty because of excessive salivation	☐
4 = Frank drooling	☐

ПРИЛОЖЕНИЕ 9В. Шкала Симпсона-Ангуса для экстрапирамидных симптомов (SAS)

ШКАЛА ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ СИМПСОНА-АНГУСА (SAS)

Обведите соответствующий балл по каждому пункту:

1 ПОХОДКА

Пациента обследуют, когда он входит в кабинет для осмотра; его походка, взмах рук, его общая поза; все

формируют основу для общей оценки по этому пункту. Это оценивается следующим образом:

0 Норма

1 Легкое снижение колебаний при ходьбе у пациента

2 Очевидное уменьшение размаха, свидетельствующее о ригидности плеч

3 Жесткая походка с незначительным раскачиванием рук или без него

4 Жесткая походка, руки слегка пронированы; или сутуло-шаркающая походка с пропульсией и ретропульсией

2 СВОДОДНОЕ ПАДЕНИЕ РУК

Пациент и исследователь поднимают руки на высоту плеч и дают им свободно опуститься по бокам. У нормального

субъекта слышится энергичный хлопок, когда руки ударяются по бокам. У пациента с крайней формой синдрома Паркинсона

руки опускаются очень медленно:

0 Норма, свободное падение с громким хлопком и отскоком

1 Падение немного замедлено с менее слышимым контактом и небольшим отскоком

2 Падение замедлено, отскок отсутствует

3 Заметное замедление, хлопок отсутствует совсем

4 Руки опускаются, как при сопротивлении; как будто приклеенные

3 КАЧАНИЕ ПЛЕЧ

Руки субъекта согнуты под прямым углом в локтях, и эксперт берет их по очереди, захватывает одну руку, а вторую заводит за локоть пациента. Плечо субъекта

подталкивается вперед и

назад, и плечевая кость вращается наружу. Степень сопротивления от нормальной до крайней ригидности

оценивается следующим образом:

0 Норма

1 Незначительная скованность и сопротивление

2 Умеренная скованность и сопротивление

3 Заметная скованность с затруднением пассивного движения

4 Крайняя скованность и ригидность при почти сросшемся суставе

4 СКОВАННОСТЬ ЛОКТЕЙ

Локтевые суставы отдельно согнуты под прямым углом и пассивно разгибаются и сгибаются, при этом бицепс

субъекта наблюдается и одновременно пальпируется. Устойчивость к этой процедуре оценивается. (Наличие

ригидности по типу «зубчатого колеса» отмечается отдельно.)

0 Норма

1 Незначительная скованность и сопротивление

2 Умеренная скованность и сопротивление

3 Заметная скованность с затруднением пассивного движения

4 Крайняя скованность и ригидность при почти сросшемся суставе

5 РИГИДНОСТЬ ИЛИ ФИКСАЦИЯ ПОЛОЖЕНИЯ ЗАПЯСТИЙ

Запястье удерживается одной рукой, а пальцы другой рукой эксперта, запястье перемещается в

положение разгибания, а также локтевое и лучевое отведение. Устойчивость к этой процедуре оценивается:

0 Норма

1 Незначительная скованность и сопротивление

2 Умеренная скованность и сопротивление

3 Заметная скованность с затруднением пассивного движения

4 Крайняя скованность и ригидность при почти сросшемся суставе

6 ВРАЩЕНИЕ ГОЛОВОЙ

Пациент сидит или стоит, и ему говорят, что вы собираетесь двигать его голову из стороны в сторону, что это не повредит, и что он должен попытаться расслабиться. (Следует задать вопросы о боли в шейной области или затруднениях при движении головой, чтобы не вызвать боли.) Обхватите голову пациента двумя руками, положив пальцы на шею сзади. Аккуратно поверните голову круговыми движениями 3 раза и оцените мышечное сопротивление движению.

0 Свободное, сопротивление отсутствует

1 Незначительное сопротивление движению, хотя время поворота может быть нормальным

2 Сопротивление очевидно и время вращения замедлено

3 Сопротивление очевидно и вращение замедлено

4 Голова неподвижна, вращение затруднено

7 ПОСТУКИВАНИЕ ПО НАДПЕРЕНОСЬЮ

Субъекту предлагается открыть глаза и не моргать. Область надпереносья постукивается с постоянной быстрой скоростью. Отмечается количество последовательных морганий пациента:

0 0-5 морганий

1 6-10 морганий

2 11-15 морганий

3 16-20 морганий

4 21 и более морганий

8 ТРЕМОР

Наблюдают за пациентом, входящим в комнату для осмотра, а затем повторно обследуют в отношении следующего:

0 Норма

1 Легкий тремор пальцев, очевидный для взгляда и прикосновения

2 Спазматический тремор кисти или руки

3 Постоянный тремор одной или нескольких конечностей

4 Тремор всего тела

9 СЛЮНООТДЕЛЕНИЕ

За пациентом наблюдают, когда он разговаривает, а затем просят открыть рот и поднять язык. Дают следующие оценки:

0 Норма

1 Избыточное слюноотделение, вызывающее скопление слюны, если рот открыт, а язык поднят

2 Присутствует избыточное слюноотделение, которое иногда может приводить к затруднению речи

3 Разговор с трудом из-за избыточного слюноотделения

4 Очевидное слюнотечение

10 АКАТИЗИЯ

Пациента наблюдают по поводу беспокойства. Если отмечается беспокойство, задайте ему вопрос: «Чувствуете ли вы внутреннее беспокойство или нервозность; трудно сидеть на месте?» Для выставления оценок не требуется субъективный ответ, но пациент может помочь в выставлении оценки.

0 Не сообщалось и не наблюдалось беспокойства

1 Наблюдается легкое беспокойство

2 Наблюдается умеренное беспокойство

3 Беспокойство наблюдается часто

4 Беспокойство наблюдается постоянно

ПРИЛОЖЕНИЕ 10. Шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS)

ШКАЛА ОЦЕНКИ ВЫРАЖЕННОСТИ СУИЦИДАЛЬНЫХ ТЕНДЕНЦИЙ

КОЛУМБИЙСКОГО УНИВЕРСИТЕТА (C-SSRS)

Версия на исходном уровне/ версия для скрининга

Версия от 14.01.2009

Posner, K.; Brent, D.; Lucas, C.; Gould, M.; Stanley, B.; Brown, G.; Fisher, P.; Zelazny, J.; Burke, A.; Oquendo, M.; Mann, J.

Заявление об ограниченной ответственности:

Эта шкала предназначена для использования лицами, прошедшими обучение по ее применению. Вопросы, содержащиеся в шкале оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета, являются предлагаемыми образцами. В конечном итоге определение наличия суицидальных намерений или поведения зависит от суждения индивидуума, применяющего шкалу.

Определения поведенческих суицидальных событий в этой шкале основаны на определениях, используемых в **Колумбийской форме суицидальной истории**, разработанной John Mann, MD and Maria Oquendo, MD, Conte Center for the Neuroscience Mental Disorders (CCNMD), New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, NY, 10032. (Oquendo M. A., Halberstam B. & Mann J. J., Risk factors for suicidal behavior: utility and limitations of research instruments. In M.B. First [Ed.] *Standardized Evaluation in Clinical Practice*, pp. 103 -130, 2003.)

По поводу оттисков C-SSRS свяжитесь с Kelly Posner, Ph.D, New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, New York, 10032, контактные данные для справок и требований к обучений posnerk@nyspi.columbia.edu

© 2008 The Research Foundation for Mental Hygiene, Inc.

СУИЦИДАЛЬНЫЕ НАМЕРЕНИЯ		
Задайте вопросы 1 и 2. Если оба ответа отрицательные, перейдите к разделу «Суицидальное поведение». Если ответ на вопрос 2 - «да», задайте вопросы 3, 4 и 5. Если ответ на вопрос 1 и/или 2 - «да», заполните раздел «Интенсивность намерений» в разделе ниже.	**В течение жизни он/она чувствовал(ла) склонность к суициду**	**Последние 6 месяцев**
1. Хочу умереть Субъект поддерживает мысли о желании умереть или больше не быть в живых, или о желании заснуть и не просыпаться. ***Хотели ли вы умереть или хотели бы вы заснуть и не проснуться?*** Если да, опишите:	**Да Нет** ☐☐	**Да Нет** ☐☐
2. Неспецифические активные суицидальные мысли Общие неспецифические мысли о желании покончить с	**Да Нет** ☐☐	**Да Нет** ☐☐

собой/совершить самоубийство (например, *«Я думал о самоубийстве»*) без мыслей о способах самоубийства/связанных с ними способов, намерений или планов в течение периода оценки. ***Были ли у вас мысли о самоубийстве?*** Если да, опишите:		
3. Активное суицидальное намерение любыми способами (без плана) без намерения действовать Субъект поддерживает мысли о самоубийстве и придумал хотя бы один способ во время периода оценки. Он отличается от конкретного плана с разработанными деталями времени, места или способа (например, мысль о способе самоубийства, но без конкретного плана). Включает человека, который сказал бы: *«Я думал о передозировке, но я никогда не составлял конкретного плана относительно того, когда, где и как я на самом деле это сделаю ... и я никогда не доведу его до конца».* ***Вы думали, как это можно сделать?*** Если да, опишите:	**Да Нет** ☐☐	**Да Нет** ☐☐
4. Активные суицидальные намерения с некоторым намерением действовать, без конкретного плана Активные суицидальные мысли о самоубийстве и субъект сообщает о своем намерении действовать в соответствии с такими мыслями, в отличие от *«У меня есть мысли, но я определенно ничего не буду с ними делать».* ***Были ли у вас эти мысли и собирались ли вы действовать в соответствии с ними?*** Если да, опишите:	**Да Нет** ☐☐	**Да Нет** ☐☐
5. Активные суицидальные намерения с конкретным планом и намерениями Мысли о самоубийстве, когда детали плана полностью или частично разработаны, и субъект имеет некоторое намерение его осуществить. ***Вы начали прорабатывать или прорабатывали детали того, как убить себя? Собираетесь ли вы осуществить***	**Да Нет** ☐☐	**Да Нет** ☐☐

этот план? Если да, опишите:		

ИНТЕНСИВНОСТЬ НАМЕРЕНИЙ		
Следующие характеристики должны быть оценены в соответствии с наиболее серьезным типом намерений (т.е. от 1 до 5 с верхних значений, где 1 означает наименее серьезное, а 5 означает наиболее серьезное). Спросите, когда он/она чувствовали себя наиболее склонными к суициду. В течение жизни - ***Самое серьезное намерение*** ***Тип № (1-5) Описание намерения*** Последние 6 месяцев - ***Наиболее серьезное намерение:*** ***Тип № (1-5) Описание намерения***	Наиболее серьезные	Наиболее серьезные
Частота ***Сколько раз у вас возникали эти мысли?*** (1) Менее одного раза в неделю (2) Один раз в неделю (3) 2-5 раз в неделю (4) Ежедневно или почти ежедневно (5) Много раз в день	____	____
Продолжительность ***Когда у вас есть такие мысли, как долго они длятся?*** (1) Мимолетно - несколько секунд или минут (2) Менее 1 часа/иногда (3) 1-4 часа/много времени (4) 4-8 часов/большую часть дня (5) Более 8 часов/постоянно или непрерывно	____	____
Контолируемость ***Могли ли вы перестать думать о самоубийстве или хотеть умереть, если захотите?*** (1) Может легко контролировать мысли (2) Может без труда контролировать мысли (3) Может с определенным трудом контролировать мысли (4) Может с большим трудом контролировать мысли (5) Не в состоянии контролировать мысли (0) Не пытается контролировать мысли	____	____

Сдерживающие факторы ***Есть ли что-то - кто-нибудь или что-нибудь (например, семья, религия, страх смерти), что мешало вам хотеть умереть или действовать в соответствии с мыслями о самоубийстве?*** (1) Сдерживающие факторы определенно остановили бы вас от попытки самоубийства (2) Сдерживающие факторы вероятно остановили бы вас (3) Нет уверенности, что сдерживающие факторы остановили бы вас (4) Сдерживающие факторы скорее всего не остановили бы вас (5) Сдерживающие факторы точно не остановили бы вас (0) Не применимо	____	____
Причины намерений ***Какие у вас были причины для того, чтобы думать о желании умереть или о самоубийстве? Было ли это прекращение боли или прекращение того состояния, как вы себя чувствовали (другими словами, вы не могли продолжать жить с этой болью или тем, как вы себя чувствовали), или это было для того, чтобы привлечь внимание других людей, отомстить другим людям или вызывать реакцию со стороны других людей? Или и то и другое?*** (1) Полностью привлечь внимание других людей, отомстить другим людям или реакцию со стороны других людей (2) Главным образом, чтобы привлечь внимание других людей, отомстить другим людям или реакцию со стороны других людей (3) В равной степени, чтобы привлечь внимание других людей, отомстить другим людям или реакцию со (4) Главным образом, чтобы положить конец боли/остановить боль (вы не могли бы продолжать жить с болью или с тем, как вы себя чувствовали) (5) Полностью, чтобы положить конец боли/остановить боль (вы не могли бы	____	____

стороны других людей и положить конец боли/остановить боль	продолжать жить с болью или с тем, как вы себя чувствовали) (0) Не применимо		

СУИЦИДАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ *(Отметьте все, что применимо, если это отдельные события; необходимо спросить обо всех типах)*	**В течение жизни**	**Последние 24 месяцев**
Фактическая попытка: Потенциально самоповреждающее действие, совершенное по меньшей мере с некоторым желанием умереть *в результате действия.* Отчасти поведение рассматривалось как способ убить себя. Намерение не обязательно должно быть 100%. Если с этим действием связано ***какое-либо*** намерение/желание умереть, то это можно рассматривать как фактическую попытку самоубийства. ***Не должно быть никаких травм или повреждений,*** только возможность травмы или повреждения. Если человек нажимает на спусковой курок, когда пистолет находится во рту, но пистолет сломан и не причиняет травм, это считается попыткой. Предполагаемое намерение: Даже если индивидуум отрицает намерение/желание умереть, об этом можно судить клинически на основании его поведения или обстоятельств. Например, смертельный акт, который явно не является несчастным случаем, поэтому нельзя сделать вывод о каком-либо другом намерении, кроме самоубийства (например, выстрел в голову, прыжок из окна с высокого этажа). Кроме того, если кто-то отрицает намерение умереть, но думает, что то, что он сделал, может быть смертельным, можно сделать вывод о намерении. ***Вы пытались покончить жизнь самоубийством?*** ***Вы сделали что-нибудь, чтобы навредить себе?*** ***Вы сделали что-нибудь опасное, что могли бы умереть?*** ***Что вы сделали?*** ***Вы осуществляли _____ как способ покончить с собой?*** ***Вы хотели умереть (хоть немного), когда вы _____?*** ***Вы пытались покончить с собой, когда вы _____?*** ***Или вы думали, что могли умереть от _____?*** ***Или вы сделали это исключительно по другим причинам/без КАКОГО-ЛИБО намерения убить себя (например, чтобы снять стресс, почувствовать себя лучше, вызвать сочувствие***	**Да Нет** ☐☐ Общее количество попыток _____ **Да Нет** ☐☐	**Да Нет** ☐☐ Общее количество попыток _____ **Да Нет** ☐☐

или добиться чего-то еще)? (Самоповреждающее поведение без суицидальных намерений) Если да, опишите: **Занимался ли субъект несуицидальным самоповреждающим поведением?**		
Прерванная попытка: Когда человеку мешают (со стороны внешних обстоятельств) начать потенциально самоповреждающее действие *(если бы не это, то была бы фактическая попытка)*. Передозировка: Человек держит в руке пилюли, но не может их проглотить. Как только он проглатывает какие-либо пилюли, это становится попыткой, а не прерванной попыткой. Стрельба: Человек направил пистолет на себя, пистолет унесен кем-то другим или он почему-то не может нажать на спусковой курок. Как только он нажимает на курок, даже если ружье не стреляет, это является попыткой. Прыжки: Человек готовится прыгнуть, его схватили и сняли с карниза. Повешение: У человека петля на шее, но он еще не начал висеть, ему помешали сделать это. ***Было ли время, когда вы начинали что-то делать, чтобы покончить с собой, но кто-то или что-то останавливало вас, прежде чем вы действительно что-то сделали?*** Если да, опишите:	**Да Нет** ☐☐ Общее количество прерванных попыток _____	**Да Нет** ☐☐ Общее количество прерванных попыток _____
Незавершенная попытка: Когда человек начинает предпринимать шаги к попытке самоубийства, но делает шаг назад сам прежде, чем он на самом деле совершит какое-либо саморазрушительное поведение. Примеры аналогичны прерванным попыткам, за исключением того, что человек делает шаг назад сам, вместо того, чтобы быть остановленным чем-то другим. ***Было ли время, когда вы начинали что-то делать, чтобы покончить с собой, но останавливали себя, прежде чем что-то сделали?*** Если да, опишите:	**Да Нет** ☐☐ Общее количество незавершенных попыток _____	**Да Нет** ☐☐ Общее количество незавершенных попыток _____
Подготовительные действия или поведение:	**Да Нет**	**Да Нет**

Действия или подготовка к неизбежной попытке самоубийства. Это может включать в себя все, что выходит за рамки вербализации или мысли, например, разработка определенного способа (например, покупка таблеток, покупка оружия) или подготовка к самоубийству (например, раздача вещей, написание предсмертной записки). ***Предпринимали ли вы какие-либо шаги к попытке самоубийства или подготовке к самоубийству (например, собирали таблетки, доставали ружье, раздавали ценные вещи или писали предсмертную записку)?*** Если да, опишите:		☐☐	☐☐
Суицидальное поведение: Суицидальное поведение присутствовало в период оценки?		**Да Нет** ☐☐	**Да Нет** ☐☐
Ответьте только в случае наличия фактических попыток	Самая последняя попытка Дата:	Самая летальная попытка Дата:	Первоначальная/ первая попытка Дата:
Фактическая летальность/медицинское повреждение: 0. Никаких физических повреждений или очень незначительные физические повреждения (например, царапины на поверхности). 1. Незначительные физические повреждения (например, летаргическая речь; ожоги первой степени; легкое кровотечение; растяжения). 2. Умеренное физическое повреждение; требуется медицинская помощь (например, находится в сознании, но имеется сонливость, некоторая реакция; ожоги второй степени; кровотечение из основного сосуда). 3. Умеренно тяжелые физические повреждения; *медицинская* госпитализация и вероятная интенсивная терапия (например, коматозное	*Введите код* _____	*Введите код* _____	*Введите код* _____

состояние с сохраненными рефлексами; ожоги третьей степени на менее 20% тела; обширная кровопотеря, но с возможностью восстановления; серьезные переломы). 4. Серьезные физические повреждения; требуется *медицинская* госпитализация с интенсивной терапией (например, коматозное состояние без рефлексов; ожоги третьей степени на более 20% тела; обширная кровопотеря с нестабильными показателями жизненно важных функций; серьезное повреждение жизненно важной области). 5. Смерть			
Потенциальная летальность: Отвечайте только, если фактическая летальность=0 Вероятная летальность фактической попытки при отсутствии медицинских повреждений (следующие примеры, хотя и не имеется фактических медицинских повреждений, потенциально могут привести к очень серьезной летальности: положить пистолет в рот и нажать на спусковой курок, но пистолет не срабатывает, поэтому какое-либо медицинское повреждение отсутствует; лежать на рельсах, когда идет встречный поездом, но отодвинуться перед наездом). 0=поведение, которое вряд ли приведет к травме 1=поведение, которое может привести к травме, но не приведет к смерти 2=поведение, которое может привести к смерти, несмотря на доступную медицинскую помощь	*Введите код* _____	*Введите код* _____	*Введите код* _____

ШКАЛА ОЦЕНКИ ВЫРАЖЕННОСТИ СУИЦИДАЛЬНЫХ ТЕНДЕНЦИЙ КОЛУМБИЙСКОГО УНИВЕРСИТЕТА (C-SSRS)

С момента последнего визита

Версия от 14.01.2009

Posner, K.; Brent, D.; Lucas, C.; Gould, M.; Stanley, B.; Brown, G.; Fisher, P.; Zelazny, J.; Burke, A.; Oquendo, M.; Mann, J.

Заявление об ограниченной ответственности:

Эта шкала предназначена для использования лицами, прошедшими обучение по ее применению. Вопросы, содержащиеся в шкале оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета, являются предлагаемыми образцами. В конечном итоге определение наличия суицидальных намерений или поведения зависит от суждения индивидуума, применяющего шкалу.

Определения поведенческих суицидальных событий в этой шкале основаны на определениях, используемых в ***Колумбийской форме суицидальной истории****, разработанной John Mann, MD and Maria Oquendo, MD, Conte Center for the Neuroscience Mental Disorders (CCNMD), New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, NY, 10032. (Oquendo M. A., Halberstam B. & Mann J. J., Risk factors for suicidal behavior: utility and limitations of research instruments. In M.B. First [Ed.]* Standardized Evaluation in Clinical Practice, pp. 103-130, 2003.)

По поводу оттисков C-SSRS свяжитесь с Kelly Posner, Ph.D, New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, New York, 10032, контактные данные для справок и требований к обучений posnerk@nyspi.columbia.edu

© 2008 The Research Foundation for Mental Hygiene, Inc.

СУИЦИДАЛЬНЫЕ НАМЕРЕНИЯ	
Задайте вопросы 1 и 2. Если оба ответа отрицательные, перейдите к разделу «Суицидальное поведение». Если ответ на вопрос 2 - «да», задайте вопросы 3, 4 и 5. Если ответ на вопрос 1 и/или 2 - «да», заполните раздел «Интенсивность намерений» в разделе ниже.	**С момента последнего визита**
1. Хочу умереть Субъект поддерживает мысли о желании умереть или больше не быть в живых, или о желании заснуть и не просыпаться. ***Хотели ли вы умереть или хотели бы вы заснуть и не проснуться?*** Если да, опишите:	**Да Нет** ☐☐
2. Неспецифические активные суицидальные мысли Общие неспецифические мысли о желании покончить с собой/совершить самоубийство (например, *«Я думал о самоубийстве»*) без мыслей о способах самоубийства/связанных с ними способов, намерений или планов в течение периода оценки. ***Были ли у вас мысли о самоубийстве?*** Если да, опишите:	**Да Нет** ☐☐
3. Активное суицидальное намерение любыми способами (без плана) без намерения действовать Субъект поддерживает мысли о самоубийстве и придумал хотя бы один способ во время периода оценки. Он отличается от конкретного плана с разработанными деталями времени, места или способа (например, мысль о способе самоубийства, но без конкретного плана). Включает человека, который сказал бы: *«Я думал о передозировке, но я никогда не составлял конкретного плана относительно того, когда, где и как я на самом деле это сделаю ... и я никогда не доведу его до конца».* ***Вы думали, как это можно сделать?*** Если да, опишите:	**Да Нет** ☐☐
4. Активные суицидальные намерения с некоторым намерением действовать, без конкретного плана Активные суицидальные мысли о самоубийстве и субъект сообщает о своем намерении действовать в соответствии с такими мыслями, в отличие от *«У меня есть мысли, но я определенно ничего не буду с ними делать».* ***Были ли у вас эти мысли и собирались ли вы действовать в***	**Да Нет** ☐☐

соответствии с ними? Если да, опишите:	
5. Активные суицидальные намерения с конкретным планом и намерениями Мысли о самоубийстве, когда детали плана полностью или частично разработаны, и субъект имеет некоторое намерение его осуществить. ***Вы начали прорабатывать или прорабатывали детали того, как убить себя? Собираетесь ли вы осуществить этот план?*** Если да, опишите:	**Да Нет** ☐☐

ИНТЕНСИВНОСТЬ НАМЕРЕНИЙ	
Следующие характеристики должны быть оценены в соответствии с наиболее серьезным типом намерений (т.е. от 1 до 5 с верхних значений, где 1 означает наименее серьезное, а 5 означает наиболее серьезное). ***Самое серьезное намерение:*** ***Тип № (1-5) Описание намерения***	Наиболее серьезные
Частота ***Сколько раз у вас возникали эти мысли?*** (1) Менее одного раза в неделю (2) Один раз в недел ю (3) 2-5 раз в неделю (4) Ежедневн о или почти ежедневн о (5) Много раз в день	____
Продолжительность ***Когда у вас есть такие мысли, как долго они длятся?*** (1) Мимолетно - несколько секунд или минут (2) Менее 1 часа/иногда (3) 1-4 часа/много времени (4) 4-8 часов/большую часть дня (5) Более 8 часов/постоянно или непрерывно	____
Контолируемость ***Могли ли вы перестать думать о самоубийстве или хотеть умереть, если захотите?*** (1) Может легко контролировать мысли (2) Может без труда контролировать мысли (3) Может с определенным трудом контролировать мысли (4) Может с большим трудом контролировать мысли (5) Не в состоянии контролировать мысли (0) Не пытается контролировать мысли	____
Сдерживающие факторы ***Есть ли что-то - кто-нибудь или что-нибудь (например, семья, религия, страх смерти), что мешало вам хотеть умереть или действовать в соответствии с мыслями о самоубийстве?*** (1) Сдерживающие факторы (4) Сдерживающие факторы	____

определенно остановили бы вас от попытки самоубийства (2) Сдерживающие факторы вероятно остановили бы вас (3) Нет уверенности, что сдерживающие факторы остановили бы вас	скорее всего не остановили бы вас (5) Сдерживающие факторы точно не остановили бы вас (0) Не применимо	
Причины намерений ***Какие у вас были причины для того, чтобы думать о желании умереть или о самоубийстве? Было ли это прекращение боли или прекращение того состояния, как вы себя чувствовали (другими словами, вы не могли продолжать жить с этой болью или тем, как вы себя чувствовали), или это было для того, чтобы привлечь внимание других людей, отомстить другим людям или вызывать реакцию со стороны других людей? Или и то и другое?*** (1) Полностью привлечь внимание других людей, отомстить другим людям или реакцию со стороны других людей (2) Главным образом, чтобы привлечь внимание других людей, отомстить другим людям или реакцию со стороны других людей (3) В равной степени, чтобы привлечь внимание других людей, отомстить другим людям или реакцию со стороны других людей и положить конец боли/остановить боль	(4) Главным образом, чтобы положить конец боли/остановить боль (вы не могли бы продолжать жить с болью или с тем, как вы себя чувствовали) (5) Полностью, чтобы положить конец боли/остановить боль (вы не могли бы продолжать жить с болью или с тем, как вы себя чувствовали) (0) Не применимо	____

СУИЦИДАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ *(Отметьте все, что применимо, если это отдельные события; необходимо спросить обо всех типах)*	**С момента последнего визита**
Фактическая попытка: Потенциально самоповреждающее действие, совершенное по меньшей мере с некоторым желанием умереть *в результате действия.* Отчасти поведение рассматривалось как способ убить себя. Намерение не обязательно должно быть 100%. Если с этим действием связано ***какое-либо*** намерение/желание умереть, то это можно рассматривать как фактическую попытку самоубийства. ***Не должно быть никаких травм или повреждений,*** только возможность травмы или повреждения. Если человек нажимает на спусковой курок, когда пистолет находится во рту, но пистолет сломан и не причиняет травм, это считается попыткой. Предполагаемое намерение: Даже если индивидуум отрицает намерение/желание умереть, об этом можно судить клинически на основании его поведения или обстоятельств. Например, смертельный акт, который явно не является несчастным случаем, поэтому нельзя сделать вывод о каком-либо другом намерении, кроме самоубийства (например, выстрел в голову, прыжок из окна с высокого этажа). Кроме того, если кто-то отрицает намерение умереть, но думает, что то, что он сделал, может быть смертельным, можно сделать вывод о намерении. ***Вы пытались покончить жизнь самоубийством?*** ***Вы сделали что-нибудь, чтобы навредить себе?*** ***Вы сделали что-нибудь опасное, что могли бы умереть?*** ***Что вы сделали?*** ***Вы осуществляли _____ как способ покончить с собой?*** ***Вы хотели умереть (хоть немного), когда вы _____?*** ***Вы пытались покончить с собой, когда вы _____?*** ***Или вы думали, что могли умереть от _____?*** ***Или вы сделали это исключительно по другим причинам/без КАКОГО-ЛИБО намерения убить себя (например, чтобы снять стресс, почувствовать себя лучше, вызвать сочувствие или добиться чего-то еще)?*** (Самоповреждающее поведение без суицидальных намерений) Если да, опишите: **Занимался ли субъект несуицидальным самоповреждающим**	**Да Нет** ☐☐ Общее количество попыток _____ **Да Нет** ☐☐

поведением?	
Прерванная попытка: Когда человеку мешают (со стороны внешних обстоятельств) начать потенциально самоповреждающее действие *(если бы не это, то была бы фактическая попытка)*. Передозировка: Человек держит в руке пилюли, но не может их проглотить. Как только он проглатывает какие-либо пилюли, это становится попыткой, а не прерванной попыткой. Стрельба: Человек направил пистолет на себя, пистолет унесен кем-то другим или он почему-то не может нажать на спусковой курок. Как только он нажимает на курок, даже если ружье не стреляет, это является попыткой. Прыжки: Человек готовится прыгнуть, его схватили и сняли с карниза. Повешение: У человека петля на шее, но он еще не начал висеть, ему помешали сделать это. ***Было ли время, когда вы начинали что-то делать, чтобы покончить с собой, но кто-то или что-то останавливало вас, прежде чем вы действительно что-то сделали?*** Если да, опишите:	**Да Нет** ☐☐ Общее количество прерванных попыток _____
Незавершенная попытка: Когда человек начинает предпринимать шаги к попытке самоубийства, но делает шаг назад сам прежде, чем он на самом деле совершит какое-либо саморазрушительное поведение. Примеры аналогичны прерванным попыткам, за исключением того, что человек делает шаг назад сам, вместо того, чтобы быть остановленным чем-то другим. ***Было ли время, когда вы начинали что-то делать, чтобы покончить с собой, но останавливали себя, прежде чем что-то сделали?*** Если да, опишите:	**Да Нет** ☐☐ Общее количество незавершенных попыток _____
Подготовительные действия или поведение: Действия или подготовка к неизбежной попытке самоубийства. Это может включать в себя все, что выходит за рамки вербализации или мысли, например, разработка определенного способа (например, покупка таблеток, покупка оружия) или подготовка к самоубийству (например, раздача вещей, написание предсмертной записки). ***Предпринимали ли вы какие-либо шаги к попытке самоубийства или подготовке к самоубийству (например, собирали таблетки, доставали***	**Да Нет** ☐☐

ружье, раздавали ценные вещи или писали предсмертную записку)? Если да, опишите:	
Суицидальное поведение: Суицидальное поведение присутствовало в период оценки?	**Да Нет** ☐☐
Попытка самоубийства:	**Да Нет** ☐☐
Ответьте только в случае наличия фактических попыток	Самая летальная попытка Дата:
Фактическая летальность/медицинское повреждение: 0. Никаких физических повреждений или очень незначительные физические повреждения (например, царапины на поверхности). 1. Незначительные физические повреждения (например, летаргическая речь; ожоги первой степени; легкое кровотечение; растяжения). 2. Умеренное физическое повреждение; требуется медицинская помощь (например, находится в сознании, но имеется сонливость, некоторая реакция; ожоги второй степени; кровотечение из основного сосуда). 3. Умеренно тяжелые физические повреждения; *медицинская* госпитализация и вероятная интенсивная терапия (например, коматозное состояние с сохраненными рефлексами; ожоги третьей степени на менее 20% тела; обширная кровопотеря, но с возможностью восстановления; серьезные переломы). 4. Серьезные физические повреждения; требуется *медицинская* госпитализация с интенсивной терапией (например, коматозное состояние без рефлексов; ожоги третьей степени на более 20% тела; обширная кровопотеря с нестабильными показателями жизненно важных функций; серьезное повреждение жизненно важной области). 5. Смерть	*Введите код* _____
Потенциальная летальность: Отвечайте только, если фактическая летальность=0 Вероятная летальность фактической попытки при отсутствии медицинских повреждений (следующие примеры, хотя и не имеется фактических медицинских повреждений, потенциально могут привести к очень	*Введите код* _____

серьезной летальности: положить пистолет в рот и нажать на спусковой курок, но пистолет не срабатывает, поэтому какое-либо медицинское повреждение отсутствует; лежать на рельсах, когда идет встречный поездом, но отодвинуться перед наездом). 0=поведение, которое вряд ли приведет к травме 1=поведение, которое может привести к травме, но не приведет к смерти 2=поведение, которое может привести к смерти, несмотря на доступную медицинскую помощь	

ПРИЛОЖЕНИЕ 11А. Краткий международный нейропсихиатрический опросник (M.I.N.I)

M.I.N.I.

КРАТКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКИЙ ОПРОСНИК ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ШИЗОФРЕНИИ И ПСИХОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Версия 6.0.0 на английском языке

DSM-IV

USA: **D. Sheehan[1], J. Janavs, K. Harnett-Sheehan, M. Sheehan, C. Gray.**

[1]University of South Florida College of Medicine- Tampa, USA

EU: **Y. Lecrubier[2], E. Weiller, T. Hergueta, C. Allgulander, N. Kadri, D. Baldwin, C. Even.**

[2]Centre Hospitaller Sainte-Anne - Paris, France

© Copyright 1992-2010 Sheehan DV & Lecrubier Y

Все права защищены. Никакая часть этого документа не может быть воспроизведена или передана в любой форме или любыми средствами, электронными или механическими, включая фотокопирование, или какой-либо системой хранения или поиска информации без письменного разрешения д-ра Шихана. Отдельные исследователи, врачи и студенты, работающие в некоммерческих или государственных учреждениях (включая университеты, некоммерческие больницы и государственные учреждения), могут делать бумажные копии инструмента M.I.N.I. для своего личного клинического и исследовательского применения.

ЗАЯВЛЕНИЕ ОБ ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ

Наша цель заключается в содействии оценке и отслеживанию пациентов с большей эффективностью и точностью. Прежде чем принимать меры в отношении любых данных, собираемых и обрабатываемых данной программой, они должны быть проанализированы и интерпретированы лицензированным врачом.

Эта программа не разработана и не предназначена для применения вместо полной медицинской и психиатрической оценки квалифицированным лицензированным врачом-психиатром. Она предназначен только для облегчения сбора точных данных и обработки симптомов, выявленных обученным персоналом.

Ф.И.О. пациента:			
Дата рождения:		***Время начала интервью:***	
Ф.И.О. интервьюера:		*Время окончания интервью:*	
Дата интервью:		***Общее время:***	

МОДУЛИ	**ВРЕМЕННЫЕ РАМКИ**	**СООТВЕТСТВУЕТ КРИТЕРИЯМ**	**DSM-IV-TR**	**ICD-10**	**ПЕРВИЧНЫЙ ДИАГНОЗ**
A БОЛЬШОЙ ДЕПРЕССИВНЫЙ ЭПИЗОД	Текущий (2 недели)	ρ			
	Прошлый	ρ			
	Рекуррентный	ρ			
БОЛЬШОЕ ДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий (2 недели)	ρ	296.20-296.26 Однократное состояние	F32.x	ρ
	Прошлый	ρ	296.20-296.26 Однократное состояние	F32.x	ρ
	Рекуррентный	ρ	296.30-296.36 Рекуррентный	F33.x	ρ
B СУИЦИДАЛЬНОСТЬ	Текущий (последний месяц)	ρ			
	ρ Низкая ρ Умеренная ρВысокая				
C МАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД	Текущий	ρ			

	Прошлый	ρ			
ГИПОМАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД	Текущий	ρ			
	Прошлый	ρ	ρ Не изучали		
БИПОЛЯРНОЕ РАССТРОЙСТВО I ТИПА	Текущий	ρ	296.0x-296.6x	F30x-F31.9	ρ
	Прошлый	ρ	296.0x-296.6x	F30x-F31.9	ρ
БИПОЛЯРНОЕ РАССТРОЙСТВО II ТИПА	Текущий	ρ	296.89	F31.8	ρ
	Прошлый	ρ	296.89	F31.8	ρ
НЕУТОЧНЕННОЕ БИПОЛЯРНОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий	ρ	296.80	F31.9	ρ
	Прошлый	ρ	296.80	F31.9	ρ
D ПАНИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий (последний месяц)	ρ	300,01/300,21	F40.01-F41.0	ρ
	Пожизненный	ρ	300,01/300,21	F40.01-F41.0	ρ
E АГОРАФОБИЯ	Текущий	ρ	300.22	F40.00	ρ
F СОЦИАЛЬНАЯ ФОБИЯ (социальное тревожное расстройство)	Текущий (последний месяц)				
	Генерализованная	ρ	300.23	F40.1	ρ
	Негенерализованная	ρ	300.23	F40.1	ρ
G ОБСЕССИВНО-	Текущий	ρ	300.3	F42.8	ρ

КОМПУЛЬСИВНОЕ РАССТРОЙСТВО	(последний месяц)					
H ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий (последний месяц)		ρ	309.81	F43.1	ρ
I АЛКОГОЛЬНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ	Последние месяцев	12	ρ	303.9	F10.2x	ρ
ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ	Последние месяцев	12	ρ	305.00	F10.1	ρ
J НАРКОТИЧЕСКАЯ ЗАВИСИМОСТЬ (неалкогольная)	Последние месяцев	12	ρ	304.00-.90/305.20-.90	F11.2X - F19.2X	ρ
ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ (неалкогольное)	Последние месяцев	12	ρ	304.00-.90/305.20-.90	F11.1-F19.1	ρ
K ПСИХОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА	Пожизненный		ρ	295.10-295.90/297.1/	F20.xx-F29	ρ
	Текущий		ρ	297.3/293.81/293.82/293.89/298.8/298.9		
ШИЗОФРЕНИЯ	Текущий		ρ	295.10-295.60	F20.xx	ρ
	Пожизненный		ρ	295.10-295.60	F20.xx	ρ
ШИЗОАФЕКТИВНО	Текущий		ρ	295.70	F25.x	ρ

Е РАССТРОЙСТВО					
	Пожизненный	ρ	295.70	F25.x	ρ
ШИЗОФРЕНОФОРМНОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий	ρ	295.40	F20.8	ρ
	Пожизненный	ρ	295.40	F20.8	ρ
КРАТКОВРЕМЕННОЕ ПСИХОТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий	ρ	298.8	F23.80-F23.81	ρ
	Пожизненный	ρ	298.8	F23.80-F23.81	ρ

БРЕДОВОЕ РАССТРОЙСТВО					
	В течение жизни	р	297.1	F22.0	р
ПСИХОТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО В СВЯЗИ С ОБЩИМ МЕДИЦИНСКИМ СОСТОЯНИЕМ	Текущий	р	293.xx	F06.0-F06.2	р
	Пожизненный	р	293.xx	F06.0-F06.2	р
ПСИХОТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО, ИНДУЦИРОВАННОЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ	Текущий	р	291.5-292.12	Отсутствует	р
	Пожизненный	р	291.5-292.12	Отсутствует	р
НЕУТОЧНЕННОЕ ПСИХОТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий	р	298.9	F29	р
	Пожизненный	р	298.9 296.24	F29	р
РАССТРОЙСТВО НАСТРОЕНИЯ С ПСИХОТИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ	Текущий	р	296.24/296.04-296.94	F32.3/F33.3	р
	Пожизненный	р	296.24/296.04-296.94	F31.3/F31.2/F31.5	р
БОЛЬШОЕ ДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВО С ПСИХОТИЧЕСКИМИ	Текущий	р	296.24/296.34	F33.X3	р

ОСОБЕННОСТЯМИ					
	Прошлый	ρ	296.24/296.34	F33.X3	ρ
БИПОЛЯРНОЕ РАССТРОЙСТВО I ТИПА С ПСИХОТИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ	Текущий	ρ	296.04-296.64	F31.X2/F31.X5	ρ
	Прошлый	ρ	296.04-296.64	F31.X2/F31.X5	ρ
НЕУТОЧНЕННОЕ РАССТРОЙСТВО НАСТРОЕНИЯ	Пожизненный	ρ	296.90	F39	ρ
L НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ	Текущий (последние 3 месяца)	ρ	307.1	F50.0	ρ
M НЕРВНАЯ БУЛИМИЯ	Текущий (последние 3 месяца)	ρ	307.51	F50.2	ρ
НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ, КОМПУЛЬСИВНОЕ ПЕРЕЕДАНИЕ/ТИП С ПРИМЕНЕНИЕМ СЛАБИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ	Текущий	ρ	307.1	F50.0	ρ
N ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЕ ТРЕВОЖНОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий (последние 6 месяцев)	ρ	300.02	F41.1	ρ

О	МЕДИЦИНСКАЯ, ОРГАНИЧЕСКАЯ, ЛЕКАРСТВЕННАЯ ПРИЧИНА ИСКЛЮЧЕНА	ρ Нет	ρ Да ρ Не уверен		
Р	АНТИСОЦИАЛЬНОЕ РАССТРОЙСТВО ЛИЧНОСТИ	Пожизненный	ρ	301.7	F60.2 ρ

ОПРЕДЕЛИТЕ ПЕРВИЧНЫЙ ДИАГНОЗ ПУТЕМ ПРОВЕРКИ СООТВЕТСТВУЮЩЕГО ПОЛЯ ДЛЯ ГАЛОЧКИ.

(Какая проблема беспокоит вас больше всего, доминирует над другими или является первой в течении заболевания?)

Перевод из кодировки DSM-IV-TR в кодировку ICD-10 не всегда точен. Для получения дополнительной информации по этой теме см. Schulte-Markwort.

Crosswalks ICD-10/DSM-IV-TR. Hogrefe & Huber Publishers 2006.

ОБЩИЕ ИНСТРУКЦИИ

M.I.N.I. был разработан в виде краткого структурированного опросника по основным психическим расстройствам оси I в DSM-IV и ICD-10. Исследования валидации и надежности выполняли для сравнения M.I.N.I. в SCID-P для DSM-III-R и CIDI (структурированный опросник, разработанный Всемирной организацией здравоохранения). Результаты этих исследований показывают, что M.I.N.I. обладает аналогичными характеристиками надежности и валидности, но может применяться в течение гораздо более короткого периода времени (среднее 18,7 ± 11,6 минут, медиана 15 минут), чем упомянутые выше инструменты. Его могут использовать врачи после короткого сеанса тренинга. Непрофессиональным интервьюерам требуется более углубленная подготовка.

ИНТЕРВЬЮ:

Для того, чтобы интервью было как можно короче, проинформируйте пациента о том, что вы проведете клиническое интервью, которое будет более структурированным, чем обычно, с очень точными вопросами о психологических проблемах, которые требуют ответа «да» или «нет».

ОБЩИЙ ФОРМАТ:

M.I.N.I. разделен на модули, обозначенные буквами, каждый из которых соответствует диагностической категории.

В начале каждого диагностического модуля (кроме модуля психотических расстройств) скрининговый(ые) вопрос(ы), соответствующий(ие) основным критериям расстройства, представлен(ы) в **сером прямоугольнике**.

В конце каждого модуля прямоугольник(и) для диагностики позволяет(ют) врачу указать, соблюдены ли диагностические критерии.

СОГЛАШЕНИЯ:

Предложения, написанные «обычным шрифтом», следует читать точно так же, как написано пациенту для того, чтобы стандартизировать оценку диагностических критериев.

Предложения, написанные «ЗАГЛАВНЫМИ БУКВАМИ», не следует зачитывать пациенту. Они представляют собой инструкции для интервьюера, которые могут помочь в оценке диагностических алгоритмов.

Предложения, написанные **«жирным шрифтом»**, указывают на временные рамки, подлежащие исследованию. Интервьюер должен читать их как можно чаще. При оценке ответов следует учитывать только симптомы, возникшие в течение указанных временных рамок.

Ответы со стрелкой над ними (□) указывают на то, что один из критериев, необходимых для постановки диагноза (ов), не выполняется. В этом случае интервьюер должен пройти до конца модуля, обвести «**НЕТ**» во всех прямоугольниках для диагностики и перейти к следующему модулю.

Если термины разделены *косой чертой (/)*, интервьюер должен читать только те симптомы, о которых известно, что они присутствуют у пациента (например, вопрос G6).

Фразы в (скобках) являются клиническими примерами симптома. Их можно прочитать пациенту, чтобы прояснить вопрос.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ОЦЕНИВАНИЮ:

Все вопросы должны быть оценены. Оценка ставится справа от каждого вопроса путем обведения кружком либо Да либо Нет. Клиническая оценка, выполненная рейтером, будет использоваться при кодировании ответов. Интервьюеры должны быть внимательны к разнообразию культурных верований, задавая вопросы и оценивая ответы. При необходимости рейтер должен попросить примеры для обеспечения точного кодирования. Пациента следует побуждать просить разъяснения по любому не совсем ясному вопросу.

Врач должен быть уверен, что пациент принимает во внимание каждый аспект вопроса (например, временные рамки, частоту, тяжесть и/или альтернативы).

Симптомы, которые лучше объяснить органической причиной или употреблением алкоголя или наркотических веществ, не должны кодироваться положительно в M.I.N.I. M.I.N.I. Plus имеет вопросы, которые исследуют эти проблемы.

По любым вопросам, предложениям, необходимости обучения или информации об обновлениях M.I.N.I., пожалуйста, обращайтесь

Дэвид В. Шихан, д-р медицины, магистр делового администрирования.
Медицинский колледж Университета Южной Флориды
3515 Ист Флетчер Авеню, Тампа, Флорида, США 33613-4706
тел.: +1813-956-8437; факс: +1 813 974 4575

Кристиан Эвен, д-р медицины
Центр Госпитальер Сент-Анн
Clinique des Maladies Mentales de I'Encephale
100 rue de la Sante, 75674 Париж Седекс 14, Франция

эл. почта: dsheehan@health.usf.edu

тел.: +33 (0) 1 53 80 49 41; факс: +33 (0) 1 45 65 88 54

e-mail: even-sainteanne@orange.fr

A. БОЛЬШОЙ ДЕПРЕССИВНЫЙ ЭПИЗОД

(СРЕДСТВА: ПЕРЕЙДИТЕ К ПРЯМОУГОЛЬНИКАМ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ОБВЕДИТЕ НЕТ ВО ВСЕХ ПРЯМОУГОЛЬНИКАХ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ПЕРЕЙДИТЕ К СЛЕДУЮЩЕМУ МОДУЛЮ)

A1	a	Были ли вы когда-нибудь подавлены или угнетены большую часть дня, почти каждый день в течение двух недель? ЕСЛИ НЕТ, ТО ПОСТАВЬТЕ КОД НЕТ В **A1b**: ЕСЛИ ДА, ТО СПРОСИТЕ:	НЕТ	ДА
	b	В течение последних двух недель вы были подавлены или угнетены большую часть дня, почти каждый день?	НЕТ	ДА
A2	a	Были ли вы когда-нибудь намного меньше заинтересованы большинством вещей или были гораздо меньше способны получать удовольствие от вещей, которыми вы обычно наслаждались большую часть времени, в течение двух недель? ЕСЛИ НЕТ, ТО ПОСТАВЬТЕ КОД НЕТ В **A2b**: ЕСЛИ ДА, ТО СПРОСИТЕ:	НЕТ	ДА
	b	За последние две недели вас гораздо меньше интересовало большинство вещей или гораздо меньше способны получать удовольствие от вещей, которыми вы раньше наслаждались, большую часть времени?	НЕТ	ДА

□

КОДИРУЕТСЯ ЛИ **A1a** ИЛИ **A2a ДА**? НЕТ ДА

A3 ЕСЛИ **A1b ИЛИ A2b=ДА:** ИЗУЧИТЕ **ТЕКУЩИЙ И САМЫЙ СИМПТОМАТИЧЕСКИЙ ЭПИЗОД ИЗ ПРОШЛОГО**, ИНАЧЕ ЕСЛИ **A1b И A2b=НЕТ:** ИЗУЧИТЕ **ТОЛЬКО** САМЫЙ СИМПТОМАТИЧЕСКИЙ ЭПИЗОД **ИЗ ПРОШЛОГО**

В течение этого двухнедельного периода, когда вы чувствовали себя подавленными или незаинтересованным:

Последние 2 недели	Прошлый эпизод

	a Ваш аппетит снижался или повышался почти каждый день? Ваш вес уменьшился или увеличился без намеренных попыток (т.е. на ± 5% от массы тела или на ±8 фунтов или ± 3,5 кг для человека 160 фунтов/70 кг в месяц)? Если да для обеих, то поставьте код **да**.	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА
	b Были ли у вас проблемы со сном почти каждую ночь (трудности с засыпанием, пробуждение посреди ночи, пробуждение ранним утром или чрезмерный сон)?	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА
	c Говорили ли вы или двигались медленнее, чем обычно, были ли вы нервными, беспокойными или вам было трудно сидеть на месте почти каждый день?	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА
	d Вы чувствовали себя усталым или с отсутствием энергии почти каждый день?	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА
	e Вы чувствовали себя никчемным или виноватым почти каждый день? Если да для обеих, поставьте код **да**. Примеры соответствуют бредовой идее	НЕТ Текущий эпизод ρ Да Прошлый эпизод ρ Да	ДА Нет ρ Нет ρ	НЕТ	ДА
	f Были ли у вас трудности с концентрацией или принятием решений почти каждый день?	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА
	g Вы неоднократно думали о том, чтобы причинить себе вред, испытывали суицидальные намерения или хотели бы умереть? Вы пытались покончить жизнь самоубийством или планировали самоубийство? Если **да для обеих**, то поставьте код **да**.	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА
A4	Вызвали ли эти симптомы серьезные проблемы дома, на работе, в обществе, во время учебы или каким-либо другим важным образом?	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА
A5	Были ли у вас перерывы между 2 эпизодами депрессии по меньшей мере 2 месяца, без какой-либо значительной депрессии			НЕТ	ДА

или значительной потери интереса?

5 или более ответам (**a1-a3**) поставлен код **да** и **a4** поставлен код да за эти временные рамки?

укажите, является ли эпизод текущим и/или прошлым.

если **a5** поставлен код **да**, то укажите **да** для рекуррентного состояния.

	НЕТ	ДА
	БОЛЬШОЙ ДЕПРЕССИВНЫЙ ЭПИЗОД	
ТЕКУЩИЙ		**ρ**
ПРОШЛЫЙ		**ρ**
РЕКУРРЕНТНЫЙ		**ρ**

А6 а Сколько эпизодов депрессии у вас было за всю жизнь? _____

Между каждым эпизодом должно быть по меньшей мере 2 месяца без значительной депрессии.

В. СУИЦИДАЛЬНОСТЬ

За последний месяц вы: Пункты

B1	Имели какой-нибудь несчастный случай? Это включает случайный прием слишком большого количества лекарства. ЕСЛИ НЕТ ДЛЯ B1, ТО ПЕРЕЙДИТЕ К B2; ЕСЛИ ДА, ТО СПРОСИТЕ B1a:	НЕТ	ДА	0
B1a	Планировали или намеревались причинить себе вред в любом несчастном случае, либо активно либо пассивно (например, не избегая риска)? ЕСЛИ НЕТ ДЛЯ B1a, ТО ПЕРЕЙДИТЕ К B2: ЕСЛИ ДА, ТО СПРОСИТЕ B1b:	НЕТ	ДА	0
B1b	Собирались умереть в результате несчастного случая?	НЕТ	ДА	0
B2	Чувствовали себя безнадежным?	НЕТ	ДА	1
B3	Думали, что вам лучше умереть, или желали умереть?	НЕТ	ДА	1
B4	Думали о том, чтобы причинить себе вред или пораниться, или у вас были мысленные образы причинения себе вреда, по меньшей мере, с некоторым намерением или осознанием того, что в результате вы можете умереть?	НЕТ	ДА	4
B5	Думали о суициде (самоубийстве)? ЕСЛИ НЕТ ДЛЯ B5, ТО ПЕРЕЙДИТЕ К B7. ИНАЧЕ СПРОСИТЕ:	НЕТ	ДА	6

Частота		Интенсивность
Иногда	ρ	Легкая
Часто	ρ	Умеренная
Очень часто	ρ	Сильная

B6	С трудом удерживались от действия этих порывов?	НЕТ	ДА	8
B7	Предполагали способ самоубийства (например, как)?	НЕТ	ДА	8
B8	Предполагали план самоубийства (например, когда и где)?	НЕТ	ДА	8
B9	Собираетесь действовать в соответствии с мыслями о самоубийстве?	НЕТ	ДА	8

B10	Собирались умереть в результате суицидального акта?	НЕТ	ДА	8
B11	Принимали любые активные меры, чтобы подготовиться к травмированию себя или подготовиться к суицидальной попытке, при которой вы ожидали или намеревались умереть? Сюда входят случаи, когда вы собирались убить себя, но вы прервали это или остановили себя, прежде чем причинить себе вред. ЕСЛИ НЕТ ДЛЯ B11, ПЕРЕЙДИТЕ К B12.	НЕТ	ДА	9
B11a	Предпринимали активные действия по подготовке к самоубийству, но вы не предприняли суицидальную попытку?	НЕТ	ДА	
B11b	Предпринимали суицидальную попытку, но тогда **вы остановили себя** до причинения себе вреда (остановленная попытка)?	НЕТ	ДА	
B11c	Начали суицидальную попытку, но **потом кто-то или что-то остановило вас** до причинения себе вреда (прерванная попытка)?	НЕТ	ДА	
B12	Нанесли себе травму намеренно, не намереваясь убить себя?	НЕТ	ДА	4
B13	Суицидальная попытка (убить себя)? Суицидальная попытка означает, что вы сделали что-то, в чем вы могли получить травму, по меньшей мере с легким намерением умереть.	НЕТ	ДА	10

ЕСЛИ НЕТ, ТО ПЕРЕЙТИ К В14:

Была надежда на спасение/выживание ρ

Было ожидание/намерение умереть ρ

В течение вашей жизни:

В14	Вы когда-нибудь предпринимали суицидальную попытку (пытались убить себя)?	НЕТ	ДА	4

«Суицидальная попытка представляет собой любое самоповреждающее поведение, имеющее по меньшей мере некоторое намерение (> 0) умереть в результате или если намерение может быть выполнено,
например, если это явно не несчастный случай или человек думает, что действие может привести к летальному исходу, даже если он отрицает умысел».
(Определение C-CASA). Posner K et al. Am J Psychiatry 164:7, July 2007.

КОДИРУЕТСЯ ЛИ ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ 1 ИЗ ВЫШЕУКАЗАННОГО (ПОМИМО В1) **ДА**?
ЕСЛИ ДА, ТО ДОБАВЬТЕ ОБЩИЕ БАЛЛЫ ДЛЯ ОТВЕТОВ (В1-В14)
ПРОВЕРЬТЕ «ДА» И УКАЖИТЕ СУИЦИДАЛЬНЫЙ БАЛЛ, КАК УКАЗАНО В ПРЯМОУГОЛЬНИКЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ:
СДЕЛАЙТЕ ЛЮБЫЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КОММЕНТАРИИ ПО ВАШЕЙ СУИЦИДАЛЬНОЙ ОЦЕНКЕ ЭТОГО ПАЦИЕНТА В НАСТОЯЩЕМ И БЛИЖАЙШЕМ БУДУЩЕМ В ОТВЕДЕННОЙ НИЖЕ ОБЛАСТИ:

НЕТ	**ДА**	
ТЕКУЩАЯ СУИЦИДАЛЬНОСТЬ		
1-8 баллов	Низкая	**ρ**
9-16 баллов	Умеренная	**ρ**
≥ 17 баллов	Высокая	**ρ**

C. МАНИАКАЛЬНЫЕ И ГИПОМАНИАКАЛЬНЫЕ ЭПИЗОДЫ

(СРЕДСТВА: ПЕРЕЙДИТЕ К ПРЯМОУГОЛЬНИКАМ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ОБВЕДИТЕ НЕТ ВО ВСЕХ ПРЯМОУГОЛЬНИКАХ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ МАНИАКАЛЬНЫХ И ГИПОМАНИАКАЛЬНЫХ ЭПИЗОДОВ И ПЕРЕЙДИТЕ К СЛЕДУЮЩЕМУ МОДУЛЮ)

Есть ли у вас в семейном анамнезе маниакально-депрессивное заболевание или биполярное расстройство, или кто-либо из членов семьи, у кого были перепады настроения, получавшие лечение такими лекарственными препаратами, как литий, вальпроат натрия (Депакот) или ламотриджин (Ламиктал)? НЕТ ДА

Этот вопрос не является критерием биполярного расстройства, но просят повысить

бдительность врача в отношении риска биполярного расстройства.

ЕСЛИ ДА, ПОЖАЛУЙСТА, УКАЖИТЕ, КТО:_____

C1 a Были ли у вас когда-либо периоды времени, когда вы чувствовали себя в состоянии «приподнятости», «кайфа» или «сверхчеловека»? или настолько полны энергии или самодостаточны, что вы попали в беду, - или что другие люди думали, что вы не такой, как обычно? (Не рассматривайте времена, когда вы были в состоянии алкогольного или наркотического опьянения.) НЕТ ДА

ЕСЛИ ПАЦИЕНТ ПОСТАВЛЕН В ТУПИК ИЛИ НЕ ПОНИМАЕТ, ЧТО ВЫ ИМЕЕТ В ВИДУ

ПОД «ПРИПОДНЯТОСТЬЮ», «КАЙФОМ» ИЛИ «СВЕРХЧЕЛОВЕКОМ», ТО ПРОЯСНИТЕ СЛЕДУЮЩЕЕ: Под «приподнятостью»,«кайфом» или «сверхчеловеком» я имею в виду: наличие приподнятого настроения; повышенную энергию; потребность в меньшем количестве сна; наличие повышенной продуктивности, мотивации, креативности или импульсивного поведения; осуществление больше звонков или выполнение больше работы или трату больше денег:

ЕСЛИ НЕТ, ТО ПОСТАВЬТЕ КОД НЕТ В **C1b**: ЕСЛИ ДА, ТО СПРОСИТЕ:

b Чувствуете ли вы сейчас себя в состоянии «приподнятости», НЕТ ДА

«кайфа» или «сверхчеловека» или полны энергии?

C2 a Вы когда-нибудь были постоянно раздражительными в течение нескольких дней так, чтобы были возражения или словесные ссоры или физические драки, или вы кричали на людей вне вашей семьи? Вы или другие замечали, что вы стали более раздражительными? или чрезмерно реагировал, по сравнению с другими людьми, даже в ситуациях, которые вы чувствовали свою правоту? НЕТ ДА

ЕСЛИ НЕТ, ТО ПОСТАВЬТЕ КОД НЕТ В **C2b**: ЕСЛИ ДА, ТО СПРОСИТЕ:

b Чувствуете ли вы в настоящее время устойчивое раздражение? НЕТ ДА

□

КОДИРУЕТСЯ ЛИ **C1a** ИЛИ **C2a ДА**? НЕТ ДА

C3 Если **C1**b или **C2**b=**ДА**, то изучите **текущий** и наиболее симптоматичный **прошлый** эпизод, в противном случае

Если **C1**b и **C2**b=**НЕТ,** то изучите только самый симптоматичный **прошлый** эпизод.

В периоды, когда вы чувствовали себя возбужденными, полными энергии или раздражительными, вы:

	Текущий эпизод		Прошлый эпизод	
a Чувствовали, что можете делать то, что не могут делать другие, или что вы особенно важный человек? Если **да**, попросите привести примеры.	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА
Примеры соответствуют бредовой идее	Текущий эпизод ρ Нет ρ Да			
	Прошлый эпизод ρ Нет ρ Да			
b У вас была меньшая потребность сна (например, вы чувствовали себя отдохнувшим после нескольких	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА

	часов сна)?				
c	Говорили слишком много без остановки или так быстро, что людям трудно было вас понять?	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА
d	У вас были быстрые мысли?	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА

		Текущий эпизод		Прошлый эпизод	
e	Легко отвлекались так, что небольшое прерывание могло отвлечь вас?	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА
f	Вы значительно повышали свою активность или влечение, на работе, во время учебы, в социальном или сексуальном плане или становились физически или морально беспокойными?	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА
g	Хотели так сильно заниматься делами, доставляющими удовольствие, что игнорировали риски или последствия (например, веселье, безрассудное вождение или сексуальные откровения)?	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА
C3	**РЕЗЮМЕ**: при оценке текущего эпизода: если C1b представляет собой НЕТ, то 4 или более ответов C3 кодируются ДА? если C1b представляет собой ДА, то 3 или более ответов C3 кодируются ДА? при оценке прошлого эпизода: если C1a представляет собой НЕТ, то 4 или более ответов C3 кодируются ДА? если C1a представляет собой ДА, то 3 или более ответов C3 кодируются ДА? поставьте код ДА, если только представленные выше 3 или 4 симптома возникали во время одного и того же периода правило: восторг/экспансия требует только трех симптомов C3, в то время как одно только раздражительное настроение требует 4 симптомов C3.	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА
C4	Как долго длились эти симптомы?	ρ		ρ	
	а) 3 дня или меньше	ρ		ρ	

	b) от 4 до 6 дней		ρ		ρ
	c) 7 дней и больше				
C5	Вас госпитализировали из-за этих проблем? если да, обведите да в маниакальном эпизоде для этих временных рамок и переходите к с7	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА
C6	Вызвали ли эти симптомы серьезные проблемы дома, на работе, в обществе в ваших отношениях с другими, во время учебы или каким-либо другим важным образом?	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА

КОДИРУЕТСЯ ЛИ РЕЗЮМЕ **С3** И **С5** И **С6 ДА**?

ИЛИ

КОДИРУЕТСЯ ЛИ РЕЗЮМЕ **С3**, **С4с** И **С6 ДА** И КОДИРУЕТСЯ ЛИ **С5 НЕТ**?

УКАЖИТЕ, ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ЭПИЗОД ТЕКУЩИМ И/ИЛИ ПРОШЛЫМ.

НЕТ	**ДА**
МАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД	
ТЕКУЩИЙ	ρ
ПРОШЛЫЙ	ρ

КОДИРУЕТСЯ ЛИ **С3** РЕЗЮМЕ **ДА** И КОДИРУТСЯ ЛИ **С5** И **С6 НЕТ** И КОДИРУЕТСЯ ЛИБО **С4В** ЛИБО **С4С ДА**?

ИЛИ

КОДИРУЕТСЯ ЛИ РЕЗЮМЕ **С3**, **С4В** И **С6 ДА** И КОДИРУЕТСЯ ЛИ **С5 НЕТ**?

УКАЖИТЕ, ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ЭПИЗОД ТЕКУЩИМ И/ИЛИ ПРОШЛЫМ.

ЕСЛИ **ДА** ДЛЯ ТЕКУЩЕГО МАНИАКАЛЬНОГО ЭПИЗОДА, ТО КОДИРУЙТЕ ТЕКУЩИЙ ГИПОМАНИЧЕСКИЙ ЭПИЗОД КАК **НЕТ**.

ЕСЛИ **ДА** ДЛЯ ПРОШЛОГО МАНИАКАЛЬНОГО ЭПИЗОДА, ТО КОДИРУЙТЕ ПРОШЛЫЙ ГИПОМАНИЧЕСКИЙ ЭПИЗОД КАК **НЕ ИЗУЧЕНО**.

ГИПОМАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД

ТЕКУЩИЙ ρ **НЕТ**
ρ **ДА**

ПРОШЛЫЙ ρ **НЕТ**
ρ **ДА**

ИЗУЧЕНО ρ **НЕТ**

КОДИРУЕТСЯ ЛИ РЕЗЮМЕ **С3**, **С4а ДА** И КОДИРУЕТСЯ ЛИ **С5 НЕТ**?

УКАЖИТЕ, ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ЭПИЗОД ТЕКУЩИМ И/ИЛИ ПРОШЛЫМ.

ЕСЛИ **ДА** ДЛЯ ТЕКУЩЕГО МАНИАКАЛЬНОГО ЭПИЗОДА ИЛИ ГИПОМАНИАКАЛЬНОГО ЭПИЗОДА, ТО КОДИРУЙТЕ ТЕКУЩИЙ ГИПОМАНИАКАЛЬНОГО ЭПИЗОД КАК **НЕТ.**

ЕСЛИ **ДА** ДЛЯ ПРОШЛОГО МАНИАКАЛЬНОГО ЭПИЗОДА ИЛИ ДА ДЛЯ ПРОШЛОГО ГИПОМАНИАКАЛЬНОГО ЭПИЗОДА,
ТО КОДИРУЙТЕ ПРОШЛЫЙ ГИПОМАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД КАК **НЕ ИЗУЧЕНО.**

ГИПОМАНИАКАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ

ТЕКУЩИЙ ρ **НЕТ**
ρ **ДА**

ПРОШЛЫЙ ρ **НЕТ**
ρ **ДА**
ρ **НЕ ИЗУЧЕНО**

		НЕТ	ДА
С7	а) ЕСЛИ МАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД ЯВЛЯЕТСЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ЛИБО КАК ТЕКУЩИЙ ЛИБО КАК ПРОШЛЫЙ, ТО СПРОСИТЕ:		
	Было ли у вас 2 или более из этих (маниакальных) эпизодов продолжительностью 7 или более дней (**С4с**) в вашей жизни		

(включая текущий эпизод, при его наличии)?

b) ЕСЛИ МАНИАКАЛЬНЫЙ ИЛИ ГИПОМАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД ЯВЛЯЕТСЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ЛИБО КАК ТЕКУЩИЙ ЛИБО КАК ПРОШЛЫЙ, ТО СПРОСИТЕ:

Было ли у вас 2 или более из этих (гипоманиакальных) эпизодов продолжительностью от 4 до 6 дней (**C4b**)
в вашей жизни (включая текущий эпизод)? НЕТ ДА

c) ЕСЛИ КАТЕГОРИЯ «ГИПОМАНИАКАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ» КОДИРУЕТСЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНО, СПРОСИТЕ:

Были ли у вас эти гипоманиакальные симптомы продолжительностью от 1 до 3 дней (**C4a**) 2 или более раз в течение вашей жизни (включая текущий эпизод, при его наличии)? НЕТ ДА

D. ПАНИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО
(□ СРЕДСТВА: ОБВЕДИТЕ НЕТ В D5, D6 И D7 И ПЕРЕХОДИТЕ К E1)

D1	a	Были ли у вас более одного раза припадки или приступы, когда вы **внезапно** чувствовали беспокойство, испуг, дискомфорт или неловкость, даже в ситуациях, когда большинство людей не чувствовали бы этого?	НЕТ	ДА
	b	Достигали ли пика припадки в течение 10 минут после начала?	НЕТ	ДА
D2		Происходили ли когда-нибудь в прошлом какие-либо из этих припадков или приступов неожиданно, непредсказуемым или неспровоцированным образом?	НЕТ	ДА
D3		Был ли у вас когда-нибудь такое приступ, за которым в течение месяца или более продолжалось постоянное беспокойство по поводу повторного приступа, или беспокойство о последствиях приступа, или вы значительно изменили свое поведение вследствие приступов (например, совершение покупок только со спутником, нежелание покидать дом, неоднократное посещение отделения неотложной помощи или более частое обращение к врачу из-за симптомов)?	НЕТ	ДА
D4		**Во время самого сильного приступа, который вы можете вспомнить:**		
	a	У вас были пропуски, ускорения или беспокойный стук сердцебиения?	НЕТ	ДА
	b	Были ли у вас потные или липкие руки?	НЕТ	ДА

c	Вы дрожали или вас трясло?	НЕТ	ДА
d	Была ли у вас одышка или затрудненное дыхание?	НЕТ	ДА
e	Было ли у вас ощущение удушья или комка в горле?	НЕТ	ДА
f	Были ли у вас боли в груди, давление или дискомфорт?	НЕТ	ДА
g	У вас была тошнота, проблемы с желудком или внезапная диарея?	НЕТ	ДА
h	Вы чувствовали головокружение, нестабильность, слабость или обморок?	НЕТ	ДА
i	Вещи вокруг вас казались странными, нереальными, отстраненными или незнакомыми или вы чувствовали себя вне или оторванными от части или всего тела?	НЕТ	ДА
j	Вы боялись, что теряете контроль или сходите с ума?	НЕТ	ДА
k	Вы боялись, что умираете?	НЕТ	ДА
I	Было ли у вас покалывание или онемение в частях тела?	НЕТ	ДА
m	Были ли у вас приливы или озноб?	НЕТ	ДА
D5	КОДИРУЮТСЯ ЛИ КАК ОТВЕТЫ **D3**, ТАК И **4** ИЛИ БОЛЕЕ **D4 ДА**? ЕСЛИ ДА ДЛЯ D5, ТО ПЕРЕЙДИТЕ К D7.	НЕТ	ДА *ПОЖИЗНЕННОЕ ПАНИЧЕСКОЕ*

			РАССТРОЙСТВО
D6	ЕСЛИ **D5=НЕТ,** ЛЮБЫЕ ОТВЕТЫ КОДИРУЮТСЯ **ДА?** ЗАТЕМ ПЕРЕЙДИТЕ К E1.	D4 НЕТ	ДА *ОГРАНИЧЕННЫЕ СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ ПРИСТУПЫ В ТЕЧЕНИЕ ВСЕЙ ЖИЗНИ*

D7	Были ли у вас такие приступы повторно (2 или больше) за последний месяц, и были ли у вас постоянные опасения по поводу повторного приступа, или беспокойство о последствиях приступов, или вы изменили свое поведение каким-либо образом вследствие приступов?	НЕТ	ДА *ТЕКУЩЕЕ ПАНИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО*

Е. АГОРАФОБИЯ

E1	Чувствуете ли вы тревожность или беспокойство в местах или ситуациях, где помощь может быть недоступна или побег может быть затруднен, например, когда вы находитесь в толпе, стоите в строю (очереди), когда вы один вдали от дома или один дома, или когда переходите мост, путешествуете в автобусе, поезде или машине, или там, где у вас может быть панический приступ или симптомы, похожие на панику, о которых мы только что говорили?	НЕТ	ДА

	ЕСЛИ **E1=НЕТ**, ТО ОБВЕДИТЕ **НЕТ** В **E2**.	НЕТ	ДА
E2	Вы настолько боитесь этих ситуаций, что избегаете их, или страдаете от них, или вам нужен спутник, чтобы противостоять им?		*ТЕКУЩАЯ АГОРАФОБИЯ*

КОДИРУЕТСЯ ЛИ **E2** (ТЕКУЩАЯ АГОРАФОБИЯ) **ДА**
и
КОДИРУЕТСЯ ЛИ **D7** (ТЕКУЩЕЕ ПАНИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО) **ДА**?

НЕТ **ДА**
ПАНИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО с агорафобией ТЕКУЩИЙ

КОДИРУЕТСЯ ЛИ **E2** (ТЕКУЩАЯ АГОРАФОБИЯ) **НЕТ**
и

НЕТ **ДА**
ПАНИЧЕСКОЕ

КОДИРУЕТСЯ ЛИ **D7** (ТЕКУЩЕЕ ПАНИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО) **ДА**?

РАССТРОЙСТВО с агорафобией ТЕКУЩИЙ

КОДИРУЕТСЯ ЛИ **E2** (ТЕКУЩАЯ АГОРАФОБИЯ) **ДА**

и

КОДИРУЕТСЯ ЛИ **D5** (ПОЖИЗНЕННОЕ ПАНИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО) **НЕТ?**

НЕТ **ДА**

ТЕКУЩАЯ АГОРАФОБИЯ без анамнеза панического расстройства

F СОЦИАЛЬНАЯ ФОБИЯ (социальное тревожное расстройство)

(□ СРЕДСТВА: ПЕРЕЙДИТЕ К ПРЯМОУГОЛЬНИКУ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ОБВЕДИТЕ НЕТ И ПЕРЕЙДИТЕ К СЛЕДУЮЩЕМУ МОДУЛЮ)

		□	
F1	Испытывали ли вы за последний месяц устойчивых страх и значительную тревогу из-за того, что за вами наблюдают, что вы находитесь в центре внимания, или вас унижают или смущают? Эти состояния включают в себя такие вещи, как выступления на публике, прием пищи на публике или с другими, написание текста, пока кто-то наблюдает за вами, или нахождение в социальных ситуациях.	НЕТ	ДА
F2	Является ли этот социальный страх чрезмерным или необоснованным и почти всегда ли он вызывает у вас беспокойство?	□ НЕТ	ДА
F3	Вы настолько боитесь этих социальных ситуаций, что избегаете их, или страдаете от них большую часть времени?	□ НЕТ	ДА
F4	Нарушают ли эти социальные страхи вашу нормальную работу, учебу или социальное функционирование или вызывают у вас значительный дистресс? 1 ПОДТИПЫ Вы боитесь и избегаете 4 или более социальных ситуаций? Если ДА Генерализованная социофобия (социальное тревожное расстройство) Если НЕТ Негенерализованная социофобия (социальное тревожное расстройство) ПРИМЕРЫ ТАКИХ СОЦИАЛЬНЫХ СИТУАЦИЙ ОБЫЧНО ВКЛЮЧАЮТ ИНИЦИАЦИЮ ИЛИ ПОДДЕРЖАНИЕ	**НЕТ**	**ДА** ***СОЦИАЛЬНАЯ ФОБИЯ (Социальное тревожное расстройство) ТЕКУЩИЙ*** ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ ρ НЕГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ ρ

РАЗГОВОРА

УЧАСТИЕ В МАЛЫХ ГРУППАХ,

ЗНАКОМСТВА,

ОБРАЩЕНИЕ К ПРЕДСТАВИТЕЛЯМ ВЛАСТИ,

ПОСЕЩЕНИЕ ВЕЧЕРИНОК

ПУБЛИЧНОЕ ВЫСТУПЛЕНИЕ,

ЕДУ ПЕРЕД ДРУГИМИ,

МОЧЕИСПУСКАНИЕ В ОБЩЕСТВЕННОЙ УБОБНОЙ И Т.Д.

ПРИМЕЧАНИЕ ИНТЕРВЬЮЕРУ: ПОЖАЛУЙСТА, ОЦЕНИТЕ, ОГРАНИЧИВАЮТСЯ ЛИ СТРАХЫ СУБЪЕКТА НЕОБЫЧНЫМИ («ТОЛЬКО 1 ИЛИ НЕСКОЛЬКО») СОЦИАЛЬНЫМИ СИТУАЦИЯМИ, ИЛИ РАСПРОСТРАНЯЮТСЯ ДО ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ («САМЫХ») СОЦИАЛЬНЫХ СИТУАЦИЙ. «САМЫЕ» СОЦИАЛЬНЫЕ СИТУАЦИИ ОБЫЧНО ОПЕРАЦИОНАЛИЗИРУЮТСЯ ДЛЯ ОБОЗНАЧЕНИЯ 4 ИЛИ БОЛЕЕ СОЦИАЛЬНЫХ СИТУАЦИЙ, ХОТЯ В DSM-IV ЭТО ЯВНО НЕ УКАЗАНО.

G. ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОЕ РАССТРОЙСТВО

(□ СРЕДСТВА: ПЕРЕЙДИТЕ К ПРЯМОУГОЛЬНИКУ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ОБВЕДИТЕ НЕТ И ПЕРЕЙДИТЕ К СЛЕДУЮЩЕМУ МОДУЛЮ

G1	Беспокоят ли вас в прошлом месяце повторяющиеся мысли, импульсы или образы, которые были нежелательными, неприятными, неуместными, навязчивыми или тревожными? - (Например, идея, что вы грязные, зараженные или у вас есть микробы, **или** страх заражения других, **или** страх причинить кому-то вред, даже если это беспокоит или вызывает у вас дистресс, или страх, что вы действуете по какому-то импульсу, или страх или суеверия, что вы будете ответственны за то, что что-то идет не так, или навязчивые идеи с сексуальными мыслями, образами или импульсами, **или** накопительство, коллекционирование **или** религиозные навязчивые идеи) (НЕ ВКЛЮЧАЙТЕ ПРОСТО ЧРЕЗВЫЧАЙНУЮ ОБЕСПОКОЕННОСТЬ ПО РЕАЛЬНЫМ ЖИЗНЕННЫМ ПРОБЛЕМАМ, НЕ ВКЛЮЧАЙТЕ НАВЯЗЧИВЫЕ ИДЕИ, ПРЯМО СВЯЗАННЫЕ С РАССТРОЙСТВАМИ ПИТАНИЯ, СЕКСУАЛЬНЫМИ ОТКЛОНЕНИЯМИ, ПАТОЛОГИЧЕСКИМ ГЭМБЛИНГОМ ИЛИ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЕМ ИЛИ НАРКОТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ, ПОСКОЛЬКУ ПАЦИЕНТ МОЖЕТ ПОЛУЧАТЬ УДОВОЛЬСТВИЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ ЭТОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И МОЖЕТ ХОТЕТЬ ПРОТИВОСТОЯТЬ ЭТОМУ ТОЛЬКО ИЗ-ЗА ЕГО ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ.)	НЕТ ПЕРЕЙДИТЕ К G4	ДА

G2	Они постоянно возвращались вам в голову, даже когда вы пытались игнорировать их или избавиться от них?	НЕТ ПЕРЕЙДИТЕ К G4	ДА

G3 Вы думаете, что эти навязчивые идеи являются продуктом вашего собственно навязчивые идеи они не навязываются извне? НЕТ ДА

G4 Делали ли вы за последний месяц что-то неоднократно, не имея возможности сопроти компульсивные действия или чистка, подсчет или проверка? Какие-то вещи снова и снова, или повторение, сбор, упорядочение вещей или другие суеверные ритуалы? НЕТ ДА

КОДИРУЕТСЯ ЛИ **G3** ИЛИ **G4 ДА**? НЕТ ДА

G5 Признавали ли вы когда-нибудь, что эти навязчивые мысли или компульсивное поведение были чрезмерными или необоснованными? НЕТ ДА

G6 Влияли ли эти навязчивые мысли и/или компульсивное поведение за последний месяц на ваш обычный распорядок дня, на работу или учебу, на вашу обычную социальную активность или отношения, или они занимали более одного часа в день?

НЕТ ДА

O.C.D.

ТЕКУЩИЙ

H. ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО (СРЕДСТВА: ПЕРЕЙДИТЕ К ПРЯМОУГОЛЬНИКУ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ОБВЕДИТЕ НЕТ И ПЕРЕЙДИТЕ К СЛЕДУЮЩЕМУ МОДУЛЮ)

H1	Вы когда-нибудь переживали, были свидетелями или имели дело с чрезвычайно травмирующим событием, которое включало фактическую или угрожающую смерть или серьезную травму вам или кому-либо еще? ПРИМЕРЫ ТРАВМАТИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ ВКЛЮЧАЮТ: СЕРЬЕЗНЫЕ АВАРИИ, СЕКСУАЛЬНОЕ ИЛИ ФИЗИЧЕСКОЕ НАПАДЕНИЕ, ТЕРРОРИСТИЧЕСКАЯ АТАКА, ЗАДЕРЖКА, ПОХИЩЕНИЕ, ПОЖАР, ОБНАРУЖЕНИЕ ТЕЛА, ВОЙНА ИЛИ ЕСТЕСТВЕННОЕ БЕДСТВИЕ, НАБЛЮДЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ СВИДЕТЕЛЯ ЗА НАСИЛИЕМ ИЛИ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТЬЮ КОГО-ТО БЛИЗКОГО ВАМ, ИЛИ ОПАСНАЯ ДЛЯ ЖИЗНИ БОЛЕЗНЬ.	НЕТ	ДА
H2	Вы ответили сильным страхом, беспомощностью или ужасом?	НЕТ	ДА
H3	Переживали ли вы событие в течение последнего месяца с тревогой (например, во сне, интенсивных воспоминаниях, непроизвольное всплывающих образах или физических реакциях), или у вас был сильный стресс, когда вам напомнили о событии или вы столкнулись с подобным событием?	НЕТ	ДА

H4 **За последний месяц:**

a	Вы избегали думать или говорить о событии?	НЕТ	ДА
b	Вы избегали деятельности, мест или людей, которые напоминают вам о событии?	НЕТ	ДА
c	Были ли у вас проблемы с вспоминанием важной части того, что произошло?	НЕТ	ДА

d	Вы стали намного меньше интересоваться хобби или общественной деятельностью?	НЕТ	ДА
e	Вы чувствовали себя отстраненным или отчужденным от других?	НЕТ	ДА
f	Вы заметили, что вы чувствовали себя оцепеневшим?	НЕТ	ДА
g	Чувствовали ли вы, что ваша жизнь укоротится или что вы умрете раньше, чем другие люди?	НЕТ	ДА
	КОДИРУЮТСЯ ЛИ **3** ИЛИ БОЛЕЕ ОТВЕТА **H4 ДА**?	НЕТ	ДА

H5 **В прошлом месяце**

a	У вас были проблемы со сном?	НЕТ	ДА
b	Были ли вы особенно раздражительны или у вас были вспышки гнева?	НЕТ	ДА
c	Были ли у вас проблемы с концентрацией?	НЕТ	ДА
d	Вы нервничали или постоянно настораживались?	НЕТ	ДА
e	Вас легко было испугать?	НЕТ	ДА
	КОДИРУЮТСЯ ЛИ **2** ИЛИ БОЛЕЕ ОТВЕТА **H5 ДА**?	НЕТ	ДА

H6	В течение последнего месяца мешали ли эти проблемы вашей работе, учебе или общественной деятельности или вызывали ли они значительный дистресс?	**НЕТ**	**ДА**
			ТЕКУЩЕЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО

I. АЛКОГОЛЬНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ/ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ

СРЕДСТВА: ПЕРЕЙДИТЕ К ПРЯМОУГОЛЬНИКАМ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ОБВЕДИТЕ В ОБЕИХ НЕТ И ПЕРЕЙДИТЕ К СЛЕДУЮЩЕМУ МОДУЛЮ)

I1	Употребляли ли вы **за последние 12 месяцев** 3 или более алкогольных напитков, - в течение 3 часов, - 3 или более раз?	НЕТ	ДА

I2 **За последние 12 месяцев:**

a	Вам нужно было пить намного больше, чтобы получить тот же эффект, который вы получили, когда впервые начали пить, или вы получили гораздо меньший эффект при постоянном употреблении того же количества?	НЕТ	ДА
b	Когда вы перестали пить, у вас дрожали руки, вы потели или волновались? Вы пили, чтобы избежать этих симптомов (например, «дрожь», потоотделение или возбуждение); или чтобы избежать похмелья? ЕСЛИ **ДА** ДЛЯ ЛЮБОГО, ТО ПОСТАВЬТЕ КОД **ДА**.	НЕТ	ДА
c	Когда вы употребляли алкоголь, выпивали ли вы больше, чем планировали, когда начинали?	НЕТ	ДА
d	Вы пытались уменьшить или прекратить употребление алкоголя, но безуспешно?	НЕТ	ДА
e	В те дни, когда вы пили, тратили ли вы много времени на то, чтобы получить алкоголь, выпить или оправиться от последствий алкоголя?	НЕТ	ДА
f	Вы тратили меньше времени на работу, хобби или общение с другими из-за выпивки?	НЕТ	ДА

g Если употребление алкоголя вызвало у вас проблемы со здоровьем или психические расстройства, продолжали ли вы пить? НЕТ ДА

КОДИРУЮТСЯ ЛИ **3** ИЛИ БОЛЕЕ ОТВЕТОВ **I2 ДА**?
* ЕСЛИ ДА, ПРОПУСТИТЕ ВОПРОСЫ **I3** И ПЕРЕЙДИТЕ К СЛЕДУЮЩЕМУ МОДУЛЮ. «ЗАВИСИМОСТЬ ПРЕДУПРЕЖДАЕТ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ» В DSM IV TR.

НЕТ ДА*
ТЕКУЩАЯ АЛКОГОЛЬНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ

I3 **За последние 12 месяцев:**

a Были ли вы в состоянии алкогольного опьянения, кайфа или похмелья более одного раза, когда у вас были другие обязанности в школе, на работе или дома? Вызвало ли это какие-то проблемы?
(ПОСТАВЬТЕ КОД **ДА**, ТОЛЬКО ЕСЛИ ЭТО ВЫЗЫВАЛО ПРОБЛЕМЫ.) НЕТ ДА

b Были ли вы в состоянии алкогольного опьянения более одного раза в любой ситуации, когда вы подвергались физическому риску, например, при вождении автомобиля, мотоцикла, использовании механизмов, катании на лодке и т.д.? НЕТ ДА

c Были ли у вас проблемы с законом более одного раза из-за употребления алкоголя, например, арест или хулиганство? НЕТ ДА

d Если употребление алкоголя вызывало проблемы с семьей или другими людьми, продолжали ли вы пить? НЕТ ДА

КОДИРУЮТСЯ ЛИ **1** ИЛИ БОЛЕЕ ОТВЕТОВ **I3 ДА**?

НЕТ	**ДА**
ТЕКУЩЕЕ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ	

J. НАРКОТИЧЕСКАЯ ЗАВИСИМОСТЬ /ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ (НЕАЛКОГОЛЬНОЕ)

(СРЕДСТВА: ПЕРЕЙДИТЕ К ПРЯМОУГОЛЬНИКАМ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ОБВЕДИТЕ НЕТ ВО ВСЕХ ПРЯМОУГОЛЬНИКАХ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ПЕРЕЙДИТЕ К СЛЕДУЮЩЕМУ МОДУЛЮ)

			НЕТ	ДА
J1	a	**Сейчас я покажу вам/зачитаю список уличных наркотиков или лекарств.** Принимали ли вы какие-либо из этих препаратов более одного раза **за последние 12 месяцев**, чтобы получить «кайф», почувствовать приподнятое настроение, насладиться или изменить свое настроение?		

ОБВЕДИТЕ КАЖДЫЙ ПРИНЯТЫЙ НАРКОТИК:

Стимуляторы: амфетамины, «speed», метамфетамин в кристаллах, «crank», «rush», декседрин, риталин, таблетки для похудения.

Кокаин: для вдыхания, для внутривенного введения, свободное основание, крэк, «спидбол».

Опиаты: героин, морфин, дилаудид, опиум, демерол, метадон, дарвон, кодеин, перкодан, викодин, оксиконтин.

Галлюциногены: LSD («кислота»), мескалин, пейот, псилоцибин, STP, «грибы», «экстази», MDA, MDMA.

Фенциклидин: PCP («Angel Dust», «Peace Pill», «Tranq», «Hog») или кетамин («Special K»).

Ингалянты: «клей», этилхлорид, «rush», закись азота («веселящий газ»), амил- или бутилнитрат («попперс»).

Каннабис: марихуана, гашиш («hash»), THC, «план», «трава», «травка», «сигарета из марихуаны».

Транквилизаторы: Quaalude, Seconal («red»), Valium, Xanax, Librium, Ativan, Dalmane, Halcion, барбитураты, Miltown, GHB, Roofinol, «Roofies».

Разное: стероиды, снотворные, отпускаемые без рецепта, или таблетки для похудения. Лекарства от кашля? Любые другие?

УКАЖИТЕ НАИБОЛЕЕ ИСПОЛЬЗУЕМОЕ(ЫЕ) ЛЕКАРСТВЕННОЕ(ЫЕ) СРЕДСТВО(А):

КАКОЕ(ИЕ) НАРКОТИЧЕСКОЕ(ИЕ) ВЕЩЕСТВО(А) ВЫЗЫВАЕТ(ЮТ) НАИБОЛЬШИЕ ПРОБЛЕМЫ?

СНАЧАЛА ИЗУЧИТЕ НАРКОТИЧЕСКОЕ ВЕЩЕСТВО, ВЫЗЫВАЮЩЕЕ НАИБОЛЕЕ БОЛЬШУЮ ПРОБЛЕМУ, И НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНО СООТВЕТСТВУЕТ КРИТЕРИЯМ ЗАВИСИМОСТИ/ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ.

ЕСЛИ СООТВЕТСТВУЕТ КРИТЕРИЯМ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ ИЛИ ЗАВИСИМОСТИ, ПЕРЕЙДИТЕ К СЛЕДУЮЩЕМУ МОДУЛЮ. В ПРОТИВНОМ СЛУЧАЕ ИЗУЧИТЕ СЛЕДУЮЩЕЕ НАИБОЛЕЕ ПРОБЛЕМНОЕ НАРКОТИЧЕСКОЕ ВЕЩЕСТВО.

J2 **Учитывая, что вы употребляли (выбранное название наркотического вещества/класса наркотических веществ) за последние 12 месяцев:**

a	Обнаружили ли вы, что вам нужно использовать гораздо больше (выбранное название наркотического вещества/класса наркотических веществ), чтобы получить тот же эффект, который вы имели, когда впервые начали его принимать?	НЕТ	ДА
b	Когда вы перестали принимать (название выбранного наркотического вещества/класса наркотических веществ), были ли у вас симптомы отмены (боли, дрожь, жар, слабость, диарея, тошнота, потоотделение, учащенное сердцебиение, трудности со сном или чувство возбуждения, тревожности, раздражительности или подавленности)? Употребляли ли вы какое-либо наркотическое(ие) вещество(а), чтобы не заболеть (симптомы отмены) или чтобы вам стало лучше? ЕСЛИ **ДА** ДЛЯ ОБЕИХ, ТО ПОСТАВЬТЕ КОД **ДА**.	НЕТ	ДА
c	Часто ли вы обнаруживали, что, когда вы употребляли (выбранное название наркотического вещества/класса наркотических веществ), вы в конечном итоге принимали больше, чем вы думали?	НЕТ	ДА
d	Вы пытались сократить или прекратить прием (выбранное название наркотического вещества/класса наркотических веществ), но безуспешно?	НЕТ	ДА

e	В дни, когда вы принимали (выбранное название наркотического вещества/класса наркотических веществ), тратили ли вы много времени (> 2 часов) на получение, употребление или восстановление после наркотического вещества или размышления о нем?	НЕТ	ДА
f	Вы тратили меньше времени на работу, хобби, общение с семьей или друзьями из-за употребления наркотиков?	НЕТ	ДА

g	Если (название выбранного наркотического вещества/класса наркотических веществ) вызвал у вас проблемы со здоровьем или психические расстройства, продолжали ли вы его употреблять?	НЕТ	ДА	

КОДИРУЮТСЯ ЛИ **3** ИЛИ БОЛЕЕ ОТВЕТА **J2 ДА**?
ОПРЕДЕЛИТЕ НАРКОТИЧЕСКОЕ(ИЕ) ВЕЩЕСТВО(А):_____
____

* ЕСЛИ ДА, ПРОПУСТИТЕ ВОПРОСЫ J3 И ПЕРЕЙДИТЕ К СЛЕДУЮЩЕМУ РАССТРОЙСТВУ. «ЗАВИСИМОСТЬ ПРЕДУПРЕЖДАЕТ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ» В DSM IV TR.

НЕТ ДА*

ТЕКУЩАЯ ЗАВИСИМОСТЬ ОТ НАРКОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Учитывая, что вы употребляли (название выбранного наркотического вещества/класса) за последние 12 месяцев:

J3	a	Были ли вы в состоянии алкогольного опьянения, кайфа или похмелья от (название выбранного наркотического вещества/класса наркотических веществ) более одного раза, когда у вас были другие обязанности в школе, на работе или дома? Вызвало ли это какую-то проблему? (ПОСТАВЬТЕ КОД **ДА**, ТОЛЬКО ЕСЛИ ЭТО ВЫЗЫВАЛО ПРОБЛЕМЫ.)	НЕТ	ДА	
	b	Были ли вы в состоянии кайфа или интоксикации от (название выбранного наркотического вещества/класса наркотических веществ) более одного раза в любой ситуации, когда вы подвергались физическому риску, например, при вождении автомобиля, мотоцикла, использовании механизмов, катании на лодке и т.д.?	НЕТ	ДА	

c	Были ли у вас проблемы с законом более одного раза из-за употребления наркотического вещества, например, арест или хулиганство?	НЕТ	ДА
d	Если (название выбранного наркотического вещества/класса наркотических веществ) вызвало проблемы с вашей семьей или другими людьми, продолжали ли вы его использовать?	НЕТ	ДА

КОДИРУЮТСЯ ЛИ **1** ИЛИ БОЛЕЕ ОТВЕТА **J3 ДА**?

ОПРЕДЕЛИТЕ НАРКОТИЧЕСКОЕ(ИЕ) ВЕЩЕСТВО(А):_____
_

НЕТ	**ДА**
	ТЕКУЩЕЕ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

К. ПСИХОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА И РАССТРОЙСТВА НАСТРОЕНИЯ С ПСИХОТИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ - Часть 1

СПРОСИТЕ ПРИМЕР ПО КАЖДОМУ ВОПРОСУ, НА КОТОРЫЙ ДАН ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ. ПОСТАВЬТЕ КОД ДА, ТОЛЬКО ЕСЛИ ПРИМЕРЫ ЯВНО ПРОЯВЛЯЮТ ИСКЛЮЧЕНИЕ МЫСЛИ ИЛИ ВОСПРИЯТИЯ, ИЛИ ЕСЛИ ОНИ КУЛЬТУРНО НЕПРИЕМЛЕМЫ. ПЕРЕД КОДИРОВАНИЕМ, ИССЛЕДУЙТЕ, КВАЛИФИЦИРУЕТСЯ ЛИ БРЕД КАК «НЕОБЫЧНЫЙ».

БРЕД ЯВЛЯЕТСЯ «НЕОБЫЧНЫМ», ЕСЛИ: ОН ЯВНО ЯВЛЯЕТСЯ НЕПРАВДОПОДОБНЫМ, АБСУРДНЫМ, НЕПОНЯТНЫМ И НЕ МОЖЕТ БЫТЬ ПОЛУЧЕН ИЗ ОБЫЧНОГО ЖИЗНЕННОГО ОПЫТА.

ГАЛЛЮЦИНАЦИИ ОЦЕНИВАЮТСЯ «НЕОБЫЧНЫМИ», ЕСЛИ: ГОЛОС КОММЕНТИРУЕТ МЫСЛИ ИЛИ ПОВЕДЕНИЕ ЧЕЛОВЕКА, ИЛИ КОГДА ДВА ИЛИ БОЛЕЕ ГОЛОСА ОБЩАЮТСЯ ДРУГ С ДРУГОМ.

ВСЕ ОТВЕТЫ ПАЦИЕНТА НА ВОПРОСЫ ДОЛЖНЫ ЗАПИСЫВАТЬСЯ В КОЛОНКУ А. ИСПОЛЬЗУЙТЕ СТОЛБЕЦ ДЛЯ СУЖДЕНИЯ ВРАЧА (СТОЛБЕЦ В) ТОЛЬКО В ТОМ СЛУЧАЕ, ЕСЛИ ВРАЧА ЗНАЕТ ИЗ ДРУГИХ ВНЕШНИХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ (НАПРИМЕР, ВКЛАД СЕМЬИ), ЧТО СИМПТОМ ПРИСУТСТВУЕТ, НО ОТРИЦАЕТСЯ ПАЦИЕНТОМ.

Теперь я хочу спросить вас о необычных переживаниях, которые случаются у некоторых людей.

		СТОЛБЕЦ А Ответ пациента		СТОЛБЕЦ В Суждение врача (при необходимости)	
			НЕОБЫЧНЫЙ		НЕОБЫЧНЫЙ
K1 a	Вы когда-нибудь верили, что за вами шпионят, или что кто-то замышлял что-то против вас или пытался причинить вам боль?	НЕТ ДА	ДА	ДА	ДА
b	ЕСЛИ ДА/ДА, ТО **НЕОБЫЧНЫЙ**: Вы верите в это сейчас? **ПРИМЕЧАНИЕ:** СПРОСИТЕ ПРИМЕРЫ, ЧТОБЫ ИСКЛЮЧИТЬ	НЕТ ДА	ДА **K6**	ДА	ДА **K6**

ФАКТИЧЕСКОЕ ПРЕСЛЕДОВАНИЕ

K2	a	Вы когда-нибудь верили, что кто-то читает ваши мысли или может слышать ваши мысли, или что вы действительно можете читать чьи-то мысли или слышать, что думает другой человек?	НЕТ	ДА	ДА	ДА	ДА
	b	ЕСЛИ ДА/ДА, ТО **НЕОБЫЧНЫЙ**: Вы верите в это сейчас?	НЕТ	ДА	ДА **K6**	ДА **K6**	ДА
K3	a	Вы когда-нибудь верили, что кто-то или какая-то сила вне вас вложила в ваш разум чужие мысли или заставила вас действовать не так, как обычно? Вы когда-нибудь чувствовали себя одержимым? ВРАЧ: СПРОСИТЕ ПРИМЕРЫ И НЕ ПРИНИМАЙТЕ ЛЮБОЕ, НЕ ЯВЛЯЮЩЕЕ ПСИХОТИЧЕСКИМ.	НЕТ	ДА	ДА	ДА	ДА
	b	ЕСЛИ ДА/ДА, ТО **НЕОБЫЧНЫЙ**: Вы верите в это сейчас?	НЕТ	ДА	ДА **K6**	ДА	ДА **K6**
K4	a	Вы когда-нибудь думали, что вам посылают особые сообщения через телевидение, радио, интернет, газеты, книги или журналы или что человек, которого вы лично не знали, особенно интересовался вами?	НЕТ	ДА	ДА	ДА	ДА
	b	ЕСЛИ ДА/ДА, ТО **НЕОБЫЧНЫЙ**: Вы верите в это сейчас?	НЕТ	ДА	ДА **K6**	ДА	ДА **K6**

				НЕОБЫЧНЫЙ		НЕОБЫЧНЫЙ
K5 a	Ваши родственники или друзья когда-нибудь считали ваши убеждения странными или необычными? **ИНТЕРВЬЮЕР:** СПРОСИТЕ ПРИМЕРЫ. ПОСТАВЬТЕ КОД **ДА**, ТОЛЬКО ЕСЛИ ПРИМЕРЫ **ЯВНО** ЯВЛЯЮТСЯ ЯВНО БРЕДОВЫМИ ИДЕЯМИ (НАПРИМЕР, СОМАТИЧЕСКИЕ ИЛИ РЕЛИГИОЗНЫЕ ИЛИ ИДЕИ ВЕЛИЧИЯ, РЕВНОСТИ, ВИНЫ, КРУШЕНИЯ ИЛИ РАЗРУШЕНИЯ ИЛИ ДРУГИЕ, НЕ ИЗУЧЕННЫЕ В **K1-K4**).	НЕТ	ДА	ДА	ДА	ДА
b	ЕСЛИ ДА/ДА, ТО **НЕОБЫЧНЫЙ**: Считают ли они в настоящее время ваши убеждения странными?	НЕТ	ДА	ДА	ДА	ДА
K6 a	Слышали ли вы когда-нибудь то, что другие люди не слышат, например голоса? ГАЛЛЮЦИНАЦИИ СЧИТАЮТСЯ «НЕОБЫЧНЫМИ» ТОЛЬКО В ТОМ СЛУЧАЕ, ЕСЛИ ПАЦИЕНТ ОТВЕЧАЕТ ДА НА СЛЕДУЮЩЕЕ:	НЕТ	ДА		ДА	
	ЕСЛИ ДА: Вы слышали голос, комментирующий ваши мысли или поведение, или вы слышали, как два или более голоса разговаривают друг с другом?	НЕТ		ДА		ДА
b	ЕСЛИ **ДА**: Вы слышали это за последний	НЕТ	ДА	ДА	ДА	ДА

	месяц? ОЦЕНИТЕ «ДА, НЕОБЫЧНЫЙ», ЕСЛИ ПАЦИЕНТ СЛЫШАЛ ГОЛОС, КОММЕНТИРУЮЩИЙ ЕГО МЫСЛИ ИЛИ ПОВЕДЕНИЕ, ИЛИ СЛЫШАЛ ДВА ИЛИ БОЛЕЕ ГОЛОСОВ, РАЗГОВАРИВАЮЩИХ ДРУГ С ДРУГОМ.	**K8b**		**K8b**
K7 a	Были ли у вас видения, когда вы бодрствовали, или вы когда-нибудь видели то, что не могли видеть другие люди? ВРАЧ: УБЕДИТЕСЬ, ЧТО ЭТО НЕ ЯВЛЯЕТСЯ КУЛЬТУРНО НЕПРИЕМЛЕМЫМ.	НЕТ	ДА	ДА
b	ЕСЛИ **ДА**: Вы видели это за последний месяц? СУЖДЕНИЕ ВРАЧА	НЕТ	ДА	ДА
K8 b	ДЕМОНСТРИРУЕТ ЛИ ПАЦИЕНТ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ НЕСВЯЗНОСТЬ РЕЧИ, ДЕЗОРГАНИЗИРОВАННУЮ РЕЧЬ ИЛИ ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ ОСЛАБЛЕНИЕ АССОЦИАЦИЙ?		НЕТ	ДА
K9 b	ДЕМОНСТРИРУЕТ ЛИ ПАЦИЕНТ В НАСТОЯШЕЕ ВРЕМЯ ДЕЗОРГАНИЗИРОВАННОЕ ИЛИ КАТАТОНИЧЕСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ?		НЕТ	ДА
K10 b	ЯВЛЯЮТСЯ НЕГАТИВНЫЕ СИМПТОМЫ ШИЗОФРЕНИИ, НАПРИМЕР, ЗНАЧИТЕЛЬНЫМ АФФЕКТИВНАЯ ТУПОСТЬ, БЕДНОСТЬ РЕЧИ (АЛОГИЯ) ИЛИ		НЕТ	ДА

		НЕВОЗМОЖНОСТЬ ИНИЦИАТИРОВАТЬ ИЛИ ПРОДОЛЖАТЬ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ (БЕЗВОЛИЕ), ВЫРАЖЕННЫМИ ВО ВРЕМЯ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ?		
K1 1	a	ЕСТЬ ЛИ ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ ОДНО «**ДА**» ОТ **K1** ДО **K10b**?	НЕТ	ДА

K11 b ЯВЛЯЮТСЯ ЛИ ОНИ ЕДИНСТВЕННЫМИ СИМПТОМАМИ, ВЫЯВЛЕННЫМИ ВРАЧОМ, ОТ **K1** ДО **K7** (СТОЛБЕЦ B) И ОТ **K8b** ИЛИ **K9b** ИЛИ **K10b**?

ЕСЛИ ДА, УКАЖИТЕ, ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ПОСЛЕДНИЙ ЭПИЗОД ТЕКУЩИМ (ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ ОДИН ВОПРОС «b» КОДИРУЕТСЯ «**ДА**» ОТ **K1b** ДО **K10b**) И/ИЛИ ПОЖИЗНЕННЫМ (ЛЮБОЙ ВОПРОС «a» ИЛИ «b» КОДИРУЕТСЯ «**ДА**» ОТ **K1a** ДО **K10b**) И ПЕРЕХОДИТЕ К СЛЕДУЮЩЕМУ ДИАГНОСТИЧЕСКОМУ МОДУЛЮ.

ЕСЛИ **НЕТ**, ТО ПРОДОЛЖАЙТЕ.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: ЕСЛИ ПО МЕНЬШЕ ОДИН ВОПРОС «b» КОДИРУЕТСЯ **ДА**, ТО ПОСТАВЬТЕ КОД **K11c** И **K11d**.

ЕСЛИ ВСЕ ВОПРОСЫ «b» КОДИРУЮТСЯ **НЕТ**, ПОСТАВЬТЕ ТОЛЬКО КОД ДЛЯ **K11d**.

НЕТ ДА

НЕУТОЧНЕННОЕ ПСИХОТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО В ИНОМ ОТНОШЕНИИ ОПРЕДЕЛЕННОЕ*

Текущий ρ

Пожизненный ρ

*** Предварительный диагноз из-за недостатка информации, доступной в настоящее время.**

K11c

ИЛИ

ОТ **K1b** ДО **K6b**: ОДИН ИЛИ НЕСКОЛЬКО ПУНКТОВ «b» КОДИРУЕТСЯ «**ДА, НЕОБЫЧНЫЙ**»?

ДВА ИЛИ БОЛЕЕ ПУНКТОВ «b» ОТ **K1b** ДО **K10b** КОДИРУЮТСЯ «**ДА**», НО НЕ «**ДА, НЕОБЫЧНЫЙ**»?

И БЫЛИ ЛИ ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ ДВА ИЗ ПСИХОТИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ЗА ОДИН И ТОТ ЖЕ 1 МЕСЯЦ?

НЕТ

Тогда критерий «А» шизофрении на данный момент не отвечает требованиям

ДА

Тогда критерий «А» шизофрении на данный момент

			отвечает требованиям
K11d		ОТ **K1a** ДО **K6a**: ОДИН ИЛИ НЕСКОЛЬКО ПУНКТОВ «b» КОДИРУЕТСЯ «**ДА, НЕОБЫЧНЫЙ**»?	**НЕТ**
ИЛИ		ДВА ИЛИ БОЛЕЕ ПУНКТОВ «a» ОТ **K1a** ДО **K7a** КОДИРУЮТСЯ «**ДА**», НО НЕ «**ДА, НЕОБЫЧНЫЙ**»? (УБЕДИТЕСЬ, ЧТО ЗА ОДИН И ТОТ ЖЕ 1 МЕСЯЦ ПРОИЗОШЛО ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ 2 ПУНКТА)	**Тогда критерий «А» шизофрении не отвечает пожизненным требованиям**
ИЛИ		КОДИРУЕТСЯ ЛИ **K11c** «ДА»	**ДА** **Тогда критерий «А» шизофрении отвечает пожизненным требованиям**

Незадолго до появления этих симптомов:

K12	a	Вы принимали какие-либо наркотические средства или лекарства?	ρ Нет	ρ Да	ρ Не уверен
	b	Было ли у вас какое-либо заболевание?	ρ Нет	ρ Да	ρ Не уверен
	C	СОГЛАСНО СУЖДЕНИЮ ВРАЧА: ВЕРОЯТНО ЛИ, ЧТО ОБА ИЗ ЭТОГО ЯВЛЯЮТСЯ ПРЯМЫМИ ПРИЧИНАМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАЦИЕНТА? ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ ЗАДАЙТЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ОТКРЫТЫЕ ВОПРОСЫ.	ρ Нет	ρ Да	ρ Не уверен

K12d РЕЗЮМЕ: БЫЛА ИСКЛЮЧЕНА ОРГАНИЧЕСКАЯ ПРИЧИНА?
ЕСЛИ **K12d=НЕТ** ОЦЕНИТЕ **K13** (a и b) И ПЕРЕЙДИТЕ К СЛЕДУЮЩЕМУ МОДУЛЮ
ЕСЛИ **K12d=ДА**: ПОСТАВЬТЕ КОД **НЕТ** В **K13 (a и b)** И ПЕРЕЙДИТЕ К **K14**
ЕСЛИ **K12d=НЕ УВЕРЕН**: ПОСТАВЬТЕ КОД **НЕ УВЕРЕН** В **K13 (a и b)** И ПЕРЕЙДИТЕ К **K14**

ρ Да ρ Нет ρ Не уверен

K13a КОДИРУЕТСЯ ЛИ **K12d НЕТ** ИЗ-ЗА ОБЩЕГО МЕДИЦИНСКОГО СОСТОЯНИЯ?
ЕСЛИ **ДА**, ТО УКАЖИТЕ, ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ПОСЛЕДНИЙ ЭПИЗОД
ТЕКУЩИМ (ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ ОДИН ВОПРОС «b» КОДИРУЕТСЯ **ДА** ОТ **K1b** ДО **K10b**)
И/ИЛИ ПОЖИЗНЕННЫМ (ВОПРОС «a» ИЛИ «b» КОДИРУЕТСЯ **ДА** ОТ **K1a** ДО **K10b**).
ЕСЛИ ДА ДЛЯ **K13a** ТЕКУЩИЙ, ТО ПЕРЕХОДИТЕ К МОДУЛЮ **L** И ПРОПУСТИТЕ ОСТАВШИЕСЯ ВОПРОСЫ **K**

НЕТ	**ДА**
ПСИХОТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО	
В связи с общим медицинским состоянием	
Текущий	ρ
Пожизненный	ρ
Не уверен, поставьте код позже	ρ

K13b КОДИРУЕТСЯ ЛИ **K12d НЕТ** ИЗ-ЗА НАРКОТИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА?
ЕСЛИ **ДА**, ТО УКАЖИТЕ, ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ПОСЛЕДНИЙ ЭПИЗОД
ТЕКУЩИМ (ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ ОДИН ВОПРОС «b» КОДИРУЕТСЯ **ДА** ОТ **K1b** ДО **K10b**)
И/ИЛИ ПОЖИЗНЕННЫМ (ЛЮБОЙ ВОПРОС «a» ИЛИ «b» КОДИРУЕТСЯ **ДА** ОТ **K1a** ДО **K10b**).
ЕСЛИ ДА ДЛЯ **K13b** ТЕКУЩИЙ, ТО ПЕРЕХОДИТЕ К МОДУЛЮ **L** И ПРОПУСТИТЕ ОСТАВШИЕСЯ ВОПРОСЫ **K**

НЕТ	**ДА**
Индуцировано наркотическим веществом	
ПСИХОТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО	
Текущий	ρ
Пожизненный	ρ
Не уверен, поставьте код позже	ρ

K14		Вернулась ли ваша способность функционировать на работе, во время учебы, в обществе и с семьей полностью к тому состоянию, каким вы были до этого опыта (ВРАЧ ПРЕДОСТАВЛЯЕТ ПРИМЕРЫ СУЩЕСТВУЮЩИХ ГАЛЛЮЦИНАЦИЙ, ЗАБЛУЖДЕНИЙ ИЛИ ДЕЗОРГАНИЗИРОВАННОЙ РЕЧИ ИЛИ ПОВЕДЕНИЯ)?	НЕТ ДА
K15	a	Во время или после периода, когда у вас были эти убеждения или опыт, испытывали ли вы трудности в работе, в отношениях с другими или в заботе о себе?	НЕТ ДА
	b	ЕСЛИ **ДА**, как долго длились эти трудности? ЕСЛИ ≥6 МЕСЯЦЕВ, ТО ПЕРЕХОДИТЕ К **K16.**	_____
	c	Вы лечились лекарствами или были госпитализированы в связи с этими убеждениями или переживаниями, или трудностями, вызванными этими проблемами?	НЕТ ДА
	d	ЕСЛИ **ДА**, какое было наиболее долгое время, когда вас лечили или вы были госпитализированы в связи с этими проблемами?	_____
K16	a	ПАЦИЕНТ СООБЩИЛ ОБ ИНВАЛИДНОСТИ (**K15a КОДИРУЕТСЯ ДА**) ИЛИ ЕГО ЛЕЧИЛИ ИЛИ ГОСПИТАЛИЗИРОВАЛИ ПО ПОВОДУ ПСИХОЗА (**K15c=ДА**).	НЕТ ДА
	b	СУЖДЕНИЕ ВРАЧА: УЧИТЫВАЯ ВАШ ОПЫТ, ОЦЕНИТЕ **ПОЖИЗНЕННУЮ** ИНВАЛИДНОСТЬ ПАЦИЕНТА, ВЫЗВАННУЮ ПСИХОЗОМ. отсутствует ρ 1 легкая ρ 2 умеренная ρ 3 тяжелая ρ 4	

K17	Как долго длился наиболее продолжительный период, в течение которого у вас были эти убеждения или переживания?		
	КАКОВА ОБЩАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ПСИХОЗА, ПРИ ВЫБОРЕ ВРЕМЕННЫХ РАМОК УЧИТЫВАЙТЕ АКТИВНУЮ ФАЗУ (**K17**) И СВЯЗАННЫЕ С НЕЙ ТРУДНОСТИ (**K15b**) И ПСИХИАТРИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ (**K15d**).	1 ρ от ≥1 дня до <1 месяца 2 ρ от≥1 месяца до <6 месяца 3 ρ ≥6 месяцев 4 ρ < 1 дня	

ХРОНОЛОГИЯ

K18	a	Сколько вам было лет, когда вы впервые начали испытывать эти необычные убеждения или переживания?	≤ возраст
	b	С момента первого приступа, сколько раз у вас были важные эпизоды этих необычных убеждений или переживаний?	≤

ПСИХОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА И РАССТРОЙСТВА НАСТРОЕНИЯ С ПСИХОТИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ - ЧАСТЬ 2

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПСИХОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ И РАССТРОЙСТВ НАСТРОЕНИЯ

ПОСТАВЬТЕ КОД ДЛЯ ВОПРОСОВ **K19-K23**, ТОЛЬКО ЕСЛИ У ПАЦИЕНТА ОПИСАН ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ 1 ПСИХОТИЧЕСКИЙ СИМПТОМ (**K11a=ДА** И **K11b=НЕТ**), НЕ ОБЪЯСНЕННЫЙ ОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИЧИНОЙ (**K12d=ДА** ИЛИ НЕ УВЕРЕН).

K19	a	ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ КОД ПАЦИЕНТА ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ДЛЯ ТЕКУЩЕГО И/ИЛИ ПРОШЛОГО БОЛЬШОГО ДЕПРЕССИВНОГО ЭПИЗОДА (**РЕЗЮМЕ** ВОПРОСОВ **A3** ИЛИ **A4b** КОДИРУЕТСЯ **ДА**)?	НЕТ	ДА
	b	ЕСЛИ **ДА**: КОДИРУЕТСЯ ЛИ **A1** (ДЕПРЕССИВНОЕ НАСТРОЕНИЕ) **ДА**?	НЕТ	ДА

c	ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ КОД ПАЦИЕНТА ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ДЛЯ ТЕКУЩЕГО И/ИЛИ МАНИАКАЛЬНОГО ЭПИЗОДА (**МОДУЛЬ** С)?	НЕТ	ДА
d	КОДИРУЕТСЯ ЛИ **K19a** ИЛИ **K19c ДА**?	НЕТ	ДА
		ОСТАНОВИТЕСЬ. Перейдите к K24	

ПРИМЕЧАНИЕ: УБЕДИТЕСЬ, ЧТО ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ **K20-K23** ОТНОСЯТСЯ К ПСИХОТИЧЕСКИМ, ДЕПРЕССИВНЫМ (**РЕЗЮМЕ А3** ИЛИ **A4b**) И МАНИАКАЛЬНЫМ ЭПИЗОДАМ (**МОДУЛЬ С**), УЖЕ ОПРЕДЕЛЕННЫМ В **K11c** и **K11d**, **РЕЗЮМЕ А3** ИЛИ **A4b И МОДУЛЕ С**. В СЛУЧАЕ НЕСООТВЕТСТВИЯ, ПОВТОРНО ИЗУЧИТЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ РАССТРОЙСТВ, УЧИТЫВАЯ ВАЖНЫЕ ЖИЗНЕННЫЕ ЯКОРНЫЕ ТОЧКИ/ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ И ПОСТАВЬТЕ КОД **K20-K23** СООТВЕТСТВЕННО.

K20	Когда у вас были опровержения и переживания, которые вы только что описали (ДАЙТЕ ПРИМЕРЫ ПАЦИЕНТУ), чувствовали ли вы в то же время депрессию/возбуждение/раздражительность?	НЕТ	ДА
		ОСТАНОВИТЕСЬ. Перейдите к K24	
K21	Были ли убеждения или переживания, которые вы только что описали (ДАЙТЕ ПРИМЕРЫ ПАЦИЕНТУ), ограниченные исключительно временем, когда вы чувствовали себя подавленным/возбужденным/раздражительным?	НЕТ	ДА

K2 2	Были ли у вас когда-нибудь в течение двух или более недель эти убеждения или переживания, когда вы не чувствовали себя подавленным/возбужденным/раздражительным?	НЕТ ДА ОСТАНОВИТЕСЬ. Перейдите к K24
K2 3	а) Что длилось дольше: эти убеждения или переживания или периоды депрессии/возбуждения/раздражительности?	1 ρ настроение 2 ρ убеждения, переживания 3 ρ то же самое

ЕСЛИ ОТВЕТ НА K23a) БЫЛ 2, ТО СПРОСИТЕ K2

b) Были ли убеждения или переживания, которые вы только что описали (ДАЙТЕ ПАЦИЕНТУ ПРИМЕРЫ ЗАБЛУЖДЕНИЙ ИЛИ ГАЛЛЮЦИНАЦИЙ), происходившие в течение по меньшей мере 2 недель, когда вы не чувствовали себя подавленным/возбужденным/раздражительным? НЕТ ДА

c) Продолжались ли депрессивные/возбужденные/раздражительные чувства более 50% всего времени, в течение которого у вас были эти убеждения и переживания? (ДАЙТЕ ПРИМЕРЫ ПАЦИЕНТУ) НЕТ ДА

K24 В КОНЦЕ ИНТЕРВЬЮ ПЕРЕЙДИТЕ К ДИАГНОСТИЧЕСКИМ АЛГОРИТМАМ ПСИХОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ.

ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ ПО ПУНКТАМ **K11a** И **K11b**:

ЕСЛИ КРИТЕРИЙ «А» ШИЗОФРЕНИИ ОТВЕЧАЕТ ТРЕБОВАНИЯМ (**K11c** И/ИЛИ **K11d=ДА**), ТО ПЕРЕЙДИТЕ К ДИАГНОСТИЧЕСКОМУ АЛГОРИТМУ I.

ЕСЛИ КРИТЕРИЙ «А» ШИЗОФРЕНИИ НЕ ОТВЕЧАЕТ ТРЕБОВАНИЯМ (**K11c** И/ИЛИ **K11d=НЕТ**), ТО ПЕРЕЙДИТЕ К ДИАГНОСТИЧЕСКОМУ АЛГОРИТМУ II.

ДЛЯ РАССТРОЙСТВ НАСТРОЕНИЯ ПЕРЕЙДИТЕ К ДИАГНОСТИЧЕСКОМУ АЛГОРИТМУ III.

L. НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ

(СРЕДСТВА: ПЕРЕЙДИТЕ К ПРЯМОУГОЛЬНИКУ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ОБВЕДИТЕ НЕТ И ПЕРЕЙДИТЕ К СЛЕДУЮЩЕМУ МОДУЛЮ)

L1	a	Какой у вас рост?	Θфутов	Θ Θ дюймов
			Θ	Θ Θ см
	b	Какой у вас был самый низкий вес за последние 3 месяца?	Θ	Θ Θ фунтов
			Θ	Θ Θ кг
	c	ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ВЕС ПАЦИЕНТА РАВНЫМ ИЛИ НИЖЕ ПОРОГА, СООТВЕТСТВУЮЩЕГО ЕГО/ЕЕ РОСТУ? (СМ. ТАБЛИЦУ НИЖЕ)	НЕТ	ДА

За последние 3 месяца:

L2		Несмотря на такой небольшой вес, вы пробовали не набирать вес?	НЕТ	ДА
L3		Вы сильно боялись набрать вес или стать полным, даже если у вас был недостаточный вес?	НЕТ	ДА
L4	a	Вы считали себя слишком большим/полным или эта часть вашего тела была слишком большой/полной?	НЕТ	ДА
	b	Сильно ли повлияло на то, как вы относитесь к себе, вес или форма вашего тела?	НЕТ	ДА
	c	Вы думали, что ваш нынешний низкий вес тела нормальный или избыточный?	НЕТ	ДА
L5		КОДИРУЕТСЯ ЛИ 1 ИЛИ БОЛЬШЕ ПУНКТОВ ИЗ **L4 ДА**?	НЕТ	ДА

L6 ТОЛЬКО ДЛЯ ЖЕНЩИН: За последние 3 месяца НЕТ ДА
пропустили ли вы все месячные
циклы, когда они ожидались (когда вы не были беременны)?

НЕТ	ДА
ДЛЯ ЖЕНЩИН: КОДИРУЮТСЯ **L5** И **L6 ДА**?	***НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ ТЕКУЩИЙ***
ДЛЯ МУЖЧИН: КОДИРУЕТСЯ ЛИ **L5 ДА**?	

ТАБЛИЦА РОСТ/ВЕС, соответствующая ПОРОГОВОМУ ЗНАЧЕНИЮ **BMI 17,5** кг/м^2

Рост/вес														
футы/дюймы	4’9	4’10	4’11	5’0	5’1	5’2	5’3	5’4	5’5	5’6	5’7	5’8	5’9	5’10
фунты	81	84	87	89	92	96	99	102	105	108	112	115	118	122
см	145	147	150	152	155	158	160	163	165	168	170	173	175	178
кг	37	38	39	41	42	43	45	46	48	49	51	52	54	55
Рост/вес														
футы/дюймы	5’11	6’0	6’1	6’2	6’3									
фунты	125	129	132	136	140									
см	180	183	185	188	191									
кг	57	59	60	62	64									

Вышеуказанные пороговые значения веса рассчитываются с использованием индекса массы тела (BMI), равного или ниже 17,5 кг/м^2 для роста пациента. Это пороговое значение, ниже которого согласно DSM-IV и диагностическим критериям исследования нервной анорексии ICD-10 человек считается имеющим недостаточный вес.

M. НЕРВНАЯ БУЛИМИЯ

(□ СРЕДСТВА: ПЕРЕЙДИТЕ К ПРЯМОУГОЛЬНИКАМ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ОБВЕДИТЕ НЕТ ВО ВСЕХ ПРЯМОУГОЛЬНИКАХ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ПЕРЕЙДИТЕ К СЛЕДУЮЩЕМУ МОДУЛЮ)

M1 Были ли у вас переедания или периоды, когда вы съели очень большое количество еды в течение 2-часового периода за последние три месяца? НЕТ ДА

M2 Были ли у вас переедания хотя бы дважды в неделю за последние 3 месяца? НЕТ ДА

M3 Чувствовали ли вы, что во время этих перееданий ваше питание вышло из-под контроля? НЕТ ДА

M4 Делали ли вы что-нибудь, чтобы компенсировать или предупредить прибавку в весе от этих перееданий, например, рвоту, голодание, упражнения или прием слабительных, клизм, диуретиков (жидких таблеток) или других лекарств? НЕТ ДА

M5 Сильно ли влияет ваш вес или форма вашего тела на то, как вы относитесь к себе? НЕТ ДА

M6 СООТВЕТСТВУЮТ ЛИ СИМПТОМЫ ПАЦИЕНТА КРИТЕРИЯМ НЕРВНОЙ АНОРЕКСИИ? НЕТ ДА

Перейдите к M8

M7 Эти переедания случаются только тогда, когда ваш вес ниже (_____фунтов/кг)?

Интервьюер: впишите в скобках выше пороговый вес для роста данного пациента из таблицы роста/веса в модуле нервной анорексии. НЕТ ДА

M8 КОДИРУЕТСЯ ЛИ **M5 ДА** И КОДИРУЕТСЯ ЛИ ЛИБО **M6** ЛИБО **M7 НЕТ**?

НЕТ **ДА**

НЕРВНАЯ БУЛИМИЯ

ТЕКУЩИЙ

КОДИРУЕТСЯ ЛИ **M7 ДА**?

НЕТ **ДА**

НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ

Компульсивное переедание/тип с применением слабительных средств

ТЕКУЩИЙ

N. ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЕ ТРЕВОЖНОЕ РАССТРОЙСТВО

(□ СРЕДСТВА: ПЕРЕЙДИТЕ К ПРЯМОУГОЛЬНИКУ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ОБВЕДИТЕ НЕТ И ПЕРЕЙДИТЕ К СЛЕДУЮЩЕМУ МОДУЛЮ)

N1	a	Были ли вы чрезмерно обеспокоены или обеспокоены некоторыми рутинными вещами, за последние 6 месяцев? **НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ, ЕСЛИ ПАЦИЕНТУ НЕ ЯСНО, ЧТО ВЫ ИМЕЕТЕ В ВИДУ, УЗНАЙТЕ ПУТЕМ ВОПРОСА** (думают ли другие, что вы «несносный человек») **И ПОЛУЧИТЕ ПРИМЕРЫ.**	НЕТ	ДА
	b	Присутствуют ли эти тревоги и беспокойства большую часть времени?	НЕТ	ДА
		ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ЛИ ОГРАНИЧИВАЕТСЯ ТРЕВОГА И БЕСПОКОЙСТВО ПАЦИЕНТА ЛЮБЫМ РАССТРОЙСТВОМ, ИЛИ ЛУЧШЕ ОБЪЯСНЯЕТСЯ ДО ЭТОГО ПУНКТА?	НЕТ	ДА
N2		Вам сложно контролировать свои беспокойства?	НЕТ	ДА
N3		ДЛЯ СЛЕДУЮЩЕГО ПОСТАВЬТЕ КОД **НЕТ**, ЕСЛИ СИМПТОМЫ ОГРАНИЧИВАЮТСЯ ОСОБЕННОСТЯМИ ЛЮБОГО РАССТРОЙСТВА, ИЗУЧЕННОГО ДО НАСТОЯЩЕГО ПУНКТА.		
		Когда вы беспокоились в течение последних 6 месяцев, вы в большинстве случаев:		
	a	Чувствуете ли вы беспокойство, взволнованность или нервозность?	НЕТ	ДА

b	Имеется ли у вас мышечное напряжение?	НЕТ	ДА
c	Чувствуете ли вы усталость, слабость или легко наступающее истощение?	НЕТ	ДА
d	Вам трудно сконцентрироваться или ваши мысли пусты?	НЕТ	ДА
e	Чувствуете ли вы раздражительность?	НЕТ	ДА
f	Есть ли у вас проблемы со сном (трудности с засыпанием, пробуждением посреди ночи, ранним утренним пробуждением или избыточным сном)?	НЕТ	ДА
	КОДИРУЮТСЯ ЛИ **3** ИЛИ БОЛЕЕ ОТВЕТА **N3 ДА**?	НЕТ	ДА

		НЕТ ДА
N4	Мешают ли эти тревоги и переживания вашей нормальной работе, учебе или социальному функционированию или причиняет вам серьезный стресс?	***ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЕ ТРЕВОЖНОЕ РАССТРОЙСТВО*** **ТЕКУЩИЙ**

O. ИСКЛЮЧИТЕ МЕДИЦИНСКИЕ, ОРГАНИЧЕСКИЕ ИЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРИЧИНЫ ДЛЯ ВСЕХ РАССТРОЙСТВ

ЕСЛИ КОД ПАЦИЕНТА ЯВЛЯЕТСЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ДЛЯ ЛЮБОГО ТЕКУЩЕГО РАССТРОЙСТВА, СПРОСИТЕ:

Незадолго до появления этих симптомов:

O1a	Вы принимали какие-либо наркотические средства или лекарства?	ρ Нет	ρ Да	ρ Не уверен
O1b	Было ли у вас какое-либо заболевание?	ρ Нет	ρ Да	ρ Не уверен

Согласно суждению врача: может ли какая-либо из этих причин быть прямой причиной расстройства пациента?

При необходимости задайте дополнительные открытые вопросы.

О2	**РЕЗЮМЕ**: БЫЛА ИСКЛЮЧЕНА ОРГАНИЧЕСКАЯ ПРИЧИНА?	ρ Нет	ρ Да	ρ Не уверен

P. АНТИСОЦИАЛЬНОЕ РАССТРОЙСТВО ЛИЧНОСТИ

(□ СРЕДСТВА: ПЕРЕЙДИТЕ В ПРЯМОУГОЛЬНИК ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ОБВЕДИТЕ НЕТ)

P1 **До 15 лет вы:**

a	неоднократно пропускали школу или убегали из дома на ночь?	НЕТ	ДА
b	неоднократно лгали, жульничали, «обманывали» других или совершали воровство?	НЕТ	ДА
c	начинали драки или запугивали других, угрожали им или ставили их в неловкое положение?	НЕТ	ДА
d	намеренно разрушали вещи или устраивали поджоги?	НЕТ	ДА
e	умышленно причиняли вред животным или людям?	НЕТ	ДА
f	заставляли кого-то заняться с вами сексом?	НЕТ	ДА
		□	
	КОДИРУЮТСЯ ЛИ **2** ИЛИ БОЛЕЕ ОТВЕТА **P1 ДА**? НЕ СТАВЬТЕ КОД **ДА** ДЛЯ ПОВЕДЕНИЯ НИЖЕ, ЕСЛИ ОНО ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ПОЛИТИЧЕСКИ ИЛИ РЕЛИГИОЗНО МОТИВИРУЕТСЯ.	НЕТ	ДА

P2 **С 15 лет вы:**

a	неоднократно вели себя так, что другие сочли бы вас безответственным, например, не платили за вещи, за которые вы задолжали, умышленно были импульсивным или умышленно не работали, чтобы прокормить себя?	НЕТ	ДА
b	совершали незаконные действия, даже если вас не поймали	НЕТ	ДА

(например, уничтожение собственности, кража в магазинах, воровство, продажа наркотиков или совершение уголовного преступления)?

c неоднократно участвовали в физических драках (включая драки с вашей/вашим супругой/супругом или детьми)? НЕТ ДА

d часто лгали или «обманывали» других людей, чтобы получить деньги или удовольствие, или лгали просто ради забавы? НЕТ ДА

e подвергали других необдуманной опасности? НЕТ ДА

f не чувствовали вины за причинение боли, жестокого обращения, лжи или кражи у других, или после повреждения имущества? НЕТ ДА

КОДИРУЮТСЯ ЛИ **3** ИЛИ БОЛЕЕ ВОПРОСА **P2 ДА**?

НЕТ **ДА**

***АНТИСОЦИАЛЬНОЕ РАССТРОЙСТВО ЛИЧНОСТИ* ПОЖИЗНЕННЫЙ**

НА ЭТОМ ИНТЕРВЬЮ ЗАКОНЧЕНО

СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett-Sheehan K, Janavs J, Weiller E, Bonara LI, Keskiner A, Schinka J, Knapp E, Sheehan MF, Dunbar GC. Reliability and Validity of the MINI International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): According to the SCID-P. European Psychiatry. 1997; 12:232-241.

Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan K, Janavs J, Dunbar G. The MINI International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) A Short Diagnostic Structured Interview: Reliability and Validity According to the ClDI. European Psychiatry. 1997; 12: 224-231.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett-Sheehan K, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar G: The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview. J. Clin Psychiatry, 1998;59(suppl 20):22-33.

Amorim P, Lecrubier Y, Weiller E, Hergueta T, Sheehan D: DSM-III-R Psychotic Disorders: procedural validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.). Concordance and causes for discordance with the CIDI. European Psychiatry. 1998; 13:26-34.

Научный комитет по MINI 6.0.0:

А. Карло Альтамура, Милан, Италия
Сирил Хошль, Прага, Чешская республика
Георгий Пападимитриу, Афины, Греция
Ханс Агрен, Гетеборг, Швеция
Ханс-Юрген Меллер, Мюнхен, Германия
Ганс-Ульрих Виттхен, Дрезден, Германия
Иштван Биттер, Будапешт, Венгрия
Жан-Пьер Лепин, Париж, Франция
Жюль Ангст, Цюрих, Швейцария
Хулио Бобес, Овьедо, Испания
Лучиана Конти, Пиза, Италия
Марели Колон-Сото, д-р медицины, Пуэрто-Рико, США
Майкл Ван Америнген, д-р медицины, Торонто, Канада
Розарио Идальго, д-р медицины, Тампа, США
Зигфрид Каспер, Вена, Австрия
Томас Шлепфер, Бонн, Германия

Переводы	**M.I.N.I. 4.4 или более ранние версии**	**M.I.N.I. 4.6/5.0, M.I.N.I. Plus 4.6/5.0 и M.I.N.I. Screen 5.0:**
Африкаанс		
Арабский	R. Emsley, W. Maartens	
Бенгальский	P. Amorim	O. Osman, E. Ai-Radi
Система Брайля	L.G. Hranov	H. Banerjee, A. Banerjee
(английский)	P. Bech	P. Amorim

Бразильский	E. Griez, K. Shruers, T. Overbeek, K.	L. Carroll, Y-J. Lee, Y-S. Chen, C-C.
португальский	Demyttenaere	Chen, C-Y. Liu,
Болгарский	D. Sheehan, J. Janavys, R. Baker, K.	C-K. Wu, H-S. Tang, K-D. Juang,
Китайский	Harnett-Sheehan,	Yan-Ping Zheng.
Чешский	E. Knapp, M. Sheehan	P. Svlosky
Датский	M. Heikkinen, M. Lijeström, O.	P. Bech, T. Schütze
Голландский/флам	Tuominen	I. Van Vliet, H. Leroy, H. van Megen
андский	Y. Lecrubier, E. Weiller, I. Bonora, P.	D. Sheehan, R. Baker, J. Janavs, K.
Английский	Amorim, J.P. Lepine	Harnett-Sheehan,
Эстонский	I. v. Denffer, M. Ackenheil, R. Dietz-	M. Sheehan
Фарси/персидский	Bauer	J. Shlik, A. Aluoja, E. Khil
Финский	S. Beratis	K. Khooshabi, A. Zomorodi
Французский	J. Zohar, Y. Sasson	M. Heikkinen, M. Lijeström, O.
Немецкий	I. Bitter, J. Balazs	Tuominen
Греческий	I. Bonora, L. Conti, M. Piccinelli, M.	Y. Lecrubier, E. Weiller, P. Amorim,
Гуджарати	Tansella, G. Cassano, Y. Lecrubier,	T. Hergueta
Иврит	P. Donda, E. Weiller	G. Stotz, R. Dietz-Bauer, M.
Хинди		Ackenheil
Венгерский		T. Calligas, S. Beratis, GN
Исландский		Papidimitriou, T Matsoukas
Итальянский		CR Soldatos
Японский		M. Patel, B. Patel, Organon
		R. Barda, I. Levinson, A. Aviv
		C. Mittal, K. Batra, S. Gambhir,
		Organon
		I. Bitter, J. Balazs
		J.G. Stefansson
		L. Conti, A. Rossi, P. Donda
		T. Otsubo, H. Watanabe, H. Miyaoka,
		K. Kamijima,
		J.Shinoda, K.Tanaka, Y. Okajima

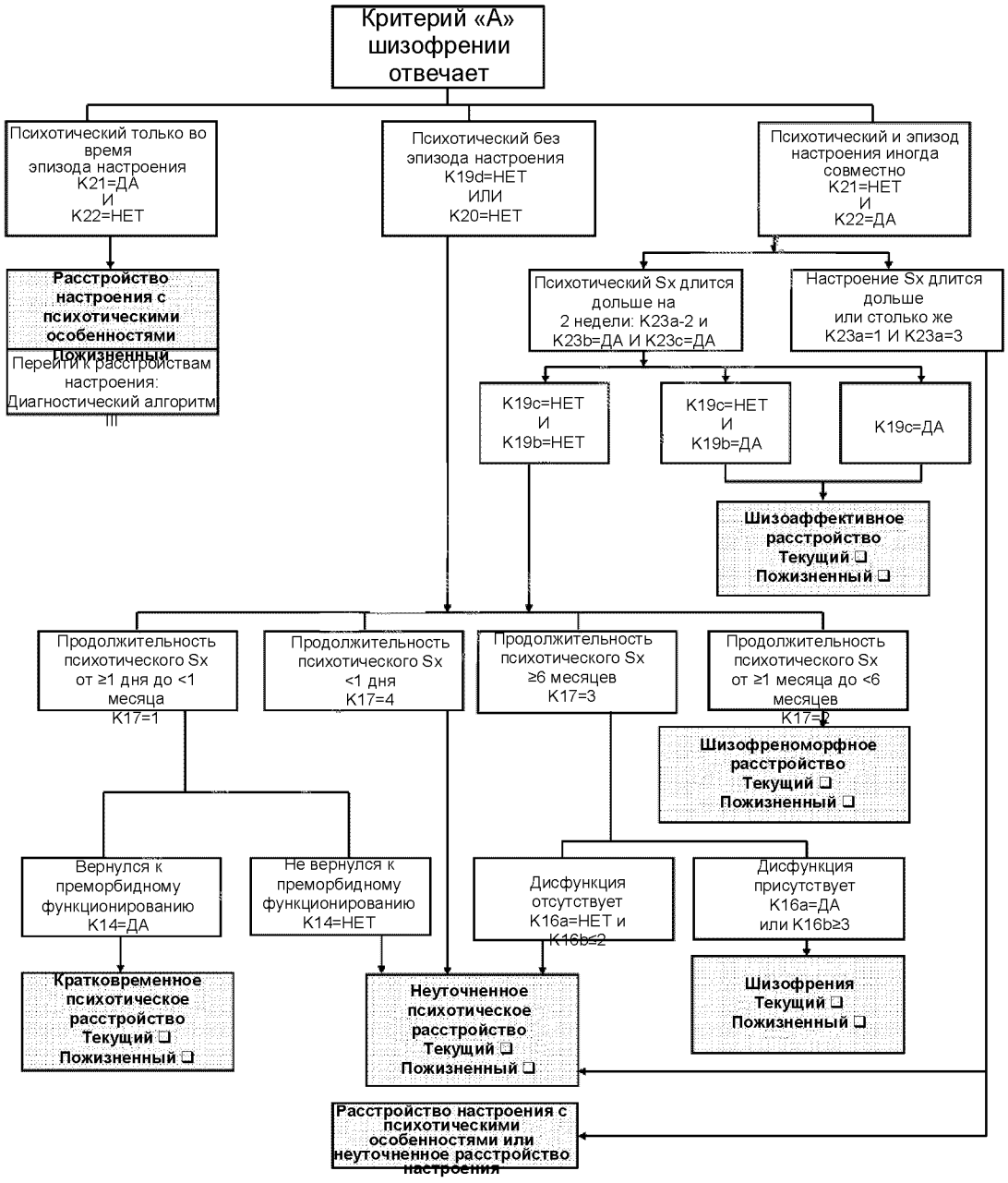
Каннада	V. Janavs, J. Janavs, I. Nagobads	Organon
Корейский	G. Pedersen, S. Blomhoff	K.S. Oh and Korean Academy of Anxiety Disorders
Латышский	M. Masiak, E. Jasiak	V. Janavs, J. Janavs
Литовский	P. Amorim	A. Bacevicius
Луганда	I. Timotijevic	WW. Muhweziosal, H. Agren
Малаялам	K. Ketlogetswe	Organon
Маратхи	M. Kocmur	Organon
Норвежский	L. Ferrando, J. Bobes-Garcia, J. Gilbert-Rahola, Y. Lecrubier	K.A. Leiknes, U. Malt, E. Malt, S. Leganger
Польский	M. Waern, S. Andersch, M. Humble	M. Masiak, E. Jasiak
Португальский	T. Ornek, A. Keskiner, I. Vahip	P. Amorim, T. Guterres
Пенджаби		A. Gahunia, S. Gambhir
Румынский		O. Driga
Русский		A. Bystritsky, E. Selivra, M. Bystritsky, L. Shumyak,
Сербский		M. Klisinska.
Сетсвана		I. Timotijevic
Словенский		L Ferrando, L. Franco-Alfonso, M. Soto, J. Bobes-
Испанский		Garcia, O Solo, L. Franco, G Heinze, C. Santana,
Шведский		R. Hidalgo
Тамильский		C. Allgulander, H. Agren M. Waern, A. Brimse, M. Humble
Телугу		Organon
Тайский		Ofganon
Турецкий		P. KittirattanapasPoon, S. Mahatmrunkul, P. Udomrat,
Урду		P. Sispakit,, M. Khamwongpin, S. Snkosai.
Идиш		T. Örnes. A Kaskiner, A.Engeler
		S. Garqbhir
		J. Goldman, Chana Pollack, Myrna Mniewski

Проведение валидационного исследования данного инструмента стало возможным частично благодаря грантам SmithKline Beecham и Европейской комиссии.

Авторы благодарны д-ру Полин Пауэрс за ее советы по модулям, посвященным нервной анорексии и булимии.

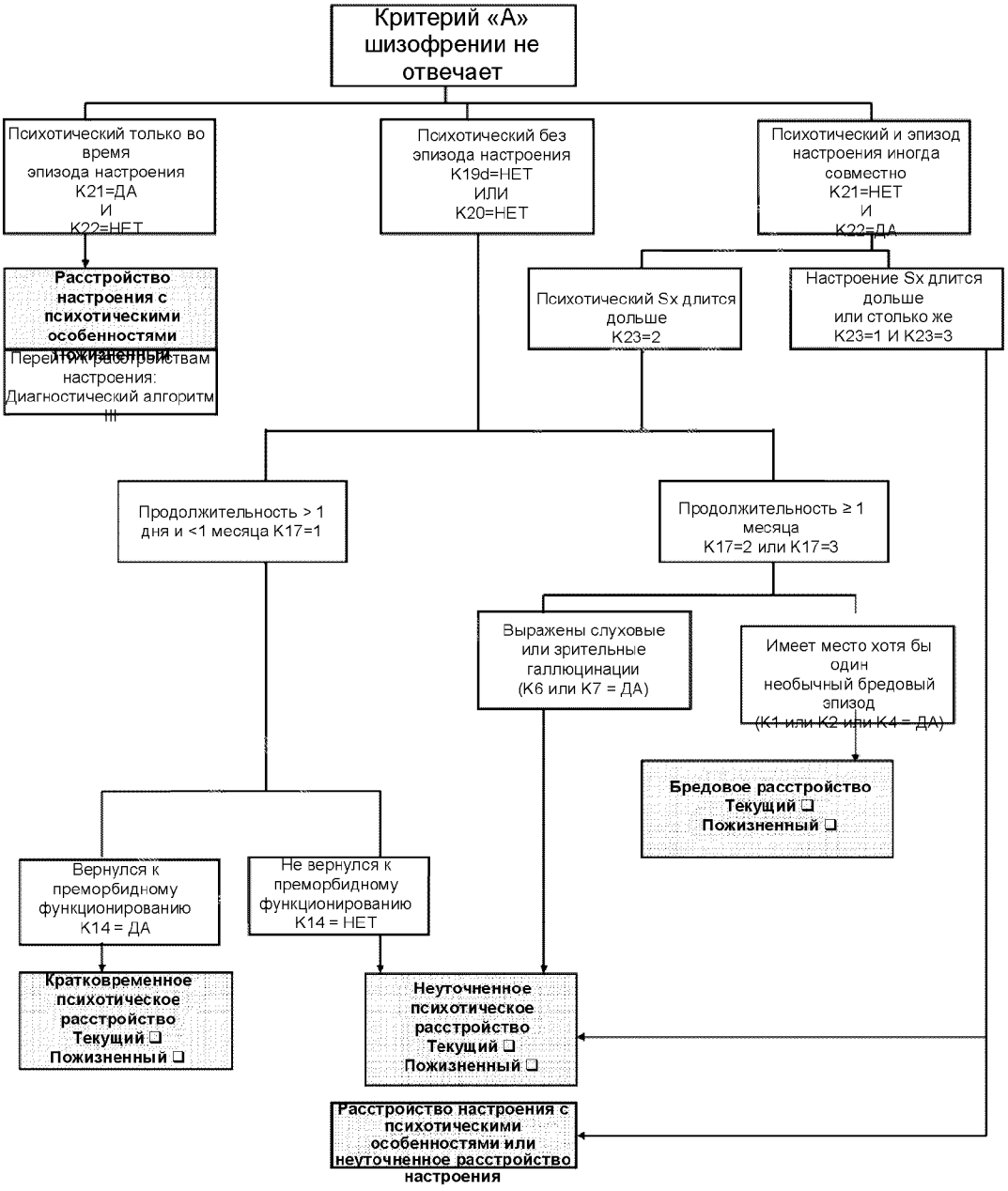
ПСИХОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА: ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ I

Как для текущего, так и для пожизненного диагноза обведите соответствующий прямоугольник для диагностики (при необходимости отдельно). Один положительный диагноз исключает другие в данный промежуток времени. Если критерий А шизофрении не отвечает текущим требованиям, но присутствует как пожизненный, то текущий и пожизненный диагнозы могут быть разными.



ПСИХОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА: ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ II

Как для текущего, так и для пожизненного диагноза обведите соответствующий прямоугольник для диагностики (при необходимости отдельно). Один положительный диагноз исключает другие за эти временные рамки. Если критерий А шизофрении присутствует как пожизненный, то текущий и пожизненный диагнозы могут быть разными.



РАССТРОЙСТВА НАСТРОЕНИЯ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ III

Проконсультируйтесь с модулями: А Большой депрессивный эпизод

С (Гипо)маниакальный эпизод

К Психотические расстройства

МОДУЛЬ К:

1a		КОДИРУЕТСЯ ЛИ **K2**1 ДА?	НЕТ	ДА
1b		КОДИРУЕТСЯ ЛИ **K19d ДА**?	НЕТ	ДА

МОДУЛИ А и С:			Текущий	Прошлый
2	a	ОБВЕДИТЕ ДА, ЕСЛИ БРЕДОВАЯ ИДЕЯ ИДЕНТИФИЦИРОВАНА В **A3e**	ДА	ДА
	b	ОБВЕДИТЕ ДА, ЕСЛИ БРЕДОВАЯ ИДЕЯ ИДЕНТИФИЦИРОВАНА В **C3a**	ДА	ДА
	c	Кодируется ли большой депрессивный эпизод ДА (текущий или прошлый)? **и** Кодируется ли маниакальный эпизод НЕТ (текущий и прошлый)? **и** Кодируется ли гипоманиакальный эпизод НЕТ (текущий и прошлый)? **и** Кодируются ли «гипоманиакальные симптомы» НЕТ (текущие и прошлые)? **Укажите:** Если депрессивный эпизод является **текущим** или **прошлым**, или и тем, и другим **С психотическими особенностями** текущим: Если 1b или 2a (текущий)=ДА С прошлыми психотическими особенностями: Если 1a или 2a (прошлый)=ДА		

БОЛЬШОЕ ДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВО	текущий	прошлый
MDD	Ѳ	Ѳ
С психотическими особенностями		
Текущий	Ѳ	
Прошлый	Ѳ	

d Закончился ли маниакальный эпизод ДА (текущий и прошлый)?

Укажите:

Если биполярное расстройство I типа является **текущим** или **прошлым**, или и то, и другое одновременно

С **одиночным маниакальным эпизодом:** Если маниакальный эпизод (текущий или прошлый)=ДА, а MDE (текущий и прошлый)=НЕТ

С текущими **психотическими особенностями**: Если lb или 2a (текущий) или 2b (текущий)=ДА С психотическими особенностями в прошлом: Если la или 2a (прошлый) или 2b (прошлый)=ДА

Если **самый последний эпизод** был маниакальным, депрессивным, смешанным, гипоманиакальным или неопределенным (все взаимоисключающие)

Не указано, если прошлый маниакальный эпизод кодируется ДА И текущий (резюме С3 И С4а, С6 И О2) кодируется ДА

БИПОЛЯРНОЕ РАССТРОЙСТВО I ТИПА		
	текущий	прошлый
Биполярное расстройство I типа	Θ	Θ
Одиночный маниакальный эпизод	Θ	Θ
С психотическими особенностями		
Текущий	Θ	
Прошлый	Θ	
Самый последний эпизод		
Маниакальный	Θ	
	Θ	
Депрессивный	Θ	
Смешанный	Θ	
Гипоманиакальный	Θ	
Неопределенный		

e Кодируется ли большой депрессивный эпизод ДА (текущий или прошлый)

и

Кодируется ли гипоманиакальный эпизод ДА (текущий или прошлый)

и

Кодируется ли маниакальный эпизод НЕТ (текущий и прошлый)?

Укажите:

Если биполярное расстройство является **текущим** или **прошлым**, или и то, и другое одновременно

Если самый последний эпизод настроения был **гипоманиакальным** или **депрессивным** (взаимоисключающие)

БИПОЛЯРНОЕ РАССТРОЙСТВО II ТИПА

	текущий	прошлый
Биполярное расстройство II типа	Θ	Θ

Самый последний эпизод

Гипоманиакальный	Θ
Депрессивный	Θ

F Кодируется ли MDE НЕТ (текущий и прошлый)

и

Кодируется ли маниакальный эпизод НЕТ (текущий и прошлый)

и

Кодируется ли C4b ДА для соответствующих временных рамок

и

Кодируется ли C7b ДА?

или

Кодируется ли маниакальный эпизод НЕТ (текущий и в прошлом)

и

Кодируется ли гипоманиакальный эпизод НЕТ (текущий и прошлый)

и

Кодируется ли C4a ДА для соответствующих временных рамок

и

НЕУТОЧНЕННОЕ БИПОЛЯРНОЕ РАССТРОЙСТВО

	текущий	прошлый
Неуточненное биполярное расстройство	Θ	Θ

Кодируется ли С7с ДА?

Укажите, является ли неуточненное биполярное расстройство **текущим** или **прошлым**, или и то, и другое одновременно.

M.I.N.I. PLUS

Заштрихованные модули ниже представляют собой дополнительные модули, доступные в MINI PLUS помимо стандартных модулей MINI.

Незаштрихованные ниже модули входят в стандартный MINI.

Эти модули MINI PLUS могут быть вставлены или использованы вместо стандартных модулей MINI в зависимости от конкретных потребностей любого исследования.

	МОДУЛИ		**ВРЕМЕННЫЕ РАМКИ**
A	БОЛЬШОЙ ЭПИЗОД	ДЕПРЕССИВНЫЙ	Текущий (2 недели) Прошлый Рекуррентный
	БОЛЬШОЕ РАССТРОЙСТВО	ДЕПРЕССИВНОЕ	Текущий (2 недели) Прошлый Рекуррентный
	MDE С МЕЛАНХОЛИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ		Текущий (2 недели) Текущий (2 недели)
	MDE С КАТАТОНИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ		Текущий (2 недели)
	MDE С АТИПИЧНЫМИ ОСОБЕННОСТЯМИ		
	БОЛЬШОЕ РАССТРОЙСТВО С ПСИХОТИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ	ДЕПРЕССИВНОЕ	Текущий Прошлый
	МАЛОЕ РАССТРОЙСТВО (НЕУТОЧНЕННОЕ РАССТРОЙСТВО)	ДЕПРЕССИВНОЕ	Текущий (2 недели) Прошлый Рекуррентный

	РАССТРОЙСТВО НАСТРОЕНИЯ В СВЯЗИ С ОБЩИМ МЕДИЦИНСКИМ СОСТОЯНИЕМ	Текущий (2 недели) Прошлый
	РАССТРОЙСТВО НАСТРОЕНИЯ, ИНДУЦИРОВАННОЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ	Текущий (2 недели) Прошлый
A	ДИСТИМИЯ	Текущий
B	СУИЦИДАЛЬНОСТЬ	Текущий (последний месяц) ρ Низкая ρ Умеренная ρ Высокая
C	МАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД	Текущий Прошлый
	ГИПОМАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД	Текущий Прошлый
	БИПОЛЯРНОЕ РАССТРОЙСТВО I ТИПА	Текущий Прошлый
	БИПОЛЯРНОЕ РАССТРОЙСТВО II ТИПА	Текущий Прошлый
	НЕУТОЧНЕННОЕ БИПОЛЯРНОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий Прошлый
	БИПОЛЯРНОЕ РАССТРОЙСТВО I ТИПА С ПСИХОТИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ	Текущий Прошлый
	МАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД В СВЯЗИ С ОБЩИМ МЕДИЦИНСКИМ СОСТОЯНИЕМ	Текущий (2 недели) Прошлый
	ГИПОМАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД В СВЯЗИ С ОБЩИМ МЕДИЦИНСКИМ СОСТОЯНИЕМ	Текущий (2 недели) Прошлый

МАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД, Текущий (2 недели)
ИНДУЦИРОВАННЫЙ Прошлый
НАРКОТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

	ГИПОМАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД, ИНДУЦИРОВАННЫЙ НАРКОТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ	Текущий (2 недели) Прошлый
	НЕУТОЧНЕННОЕ РАССТРОЙСТВО НАСТРОЕНИЯ	Пожизненный
D	ПАНИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий (последний месяц) Пожизненный
	ТРЕВОЖНОЕ РАССТРОЙСТВО С ПАНИЧЕСКИМИ АТАКАМИ В СВЯЗИ С ОБЩИМ МЕДИЦИНСКИМ СОСТОЯНИЕМ	Текущий
	ТРЕВОЖНОЕ РАССТРОЙСТВО С ПАНИЧЕСКИМИ АТАКАМИ, ИНДУЦИРОВАННОЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ	Текущий
E	АГОРАФОБИЯ	Текущий
F	СОЦИАЛЬНАЯ ФОБИЯ (социальное тревожное расстройство)	Текущий (последний месяц) Генерализованная Негенерализованная
FA	СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ФОБИЯ	Текущий
G	ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОЕ РАССТРОЙСТВО (OCD)	Текущий (последний месяц)
	OCD В СВЯЗИ С ОБЩИМ	Текущий

	МЕДИЦИНСКИМ СОСТОЯНИЕМ	
	OCD, ИНДУЦИРОВАННОЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ	Текущий
H	ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий (последний месяц)
HL	ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО	Пожизненный
I	АЛКОГОЛЬНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ	Последние 12 месяцев
	ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ	Последние 12 месяцев
IL	АЛКОГОЛЬНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ	Пожизненный
	ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ	Пожизненный
J	НАРКОТИЧЕСКАЯ ЗАВИСИМОСТЬ (неалкогольная)	Последние 12 месяцев
	ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ (неалкогольное)	Последние 12 месяцев
JL	НАРКОТИЧЕСКАЯ ЗАВИСИМОСТЬ (неалкогольная)	Пожизненный
	ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ (неалкогольное)	Пожизненный
K	ПСИХОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА	Пожизненный
		Текущий
	РАССТРОЙСТВО НАСТРОЕНИЯ С	Текущий

	ПСИХОТИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ		
	РАССТРОЙСТВО НАСТРОЕНИЯ С ПСИХОТИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ	С	Пожизненный
	ШИЗОФРЕНИЯ		Текущий Пожизненный
	ШИЗОАФЕКТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО		Текущий Пожизненный
	ШИЗОФРЕНОФОРМНОЕ РАССТРОЙСТВО		Текущий Пожизненный
	КРАТКОВРЕМЕННОЕ ПСИХОТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО		Текущий Пожизненный
	БРЕДОВОЕ РАССТРОЙСТВО		Текущий Пожизненный
	ПСИХОТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО В СВЯЗИ С ОБЩИМ МЕДИЦИНСКИМ СОСТОЯНИЕМ		Текущий Пожизненный
	ПСИХОТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО, ИНДУЦИРОВАННОЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ		Текущий Пожизненный
	НЕУТОЧНЕННОЕ ПСИХОТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО		Текущий Пожизненный
L	НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ		Текущий (последние

			3 месяца)
M	НЕРВНАЯ БУЛИМИЯ	Текущий	(последние 3 месяца)
	НЕРВНАЯ БУЛИМИЯ, КОМПУЛЬСИВНОЕ ПЕРЕЕДАНИЕ	Текущий	
	НЕРВНАЯ БУЛИМИЯ, ТИП С ПРИМЕНЕНИЕМ СЛАБИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ	Текущий	
	НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ, КОМПУЛЬСИВНОЕ ПЕРЕЕДАНИЕ/ТИП С ПРИМЕНЕНИЕМ СЛАБИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ	Текущий	
	НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ, ОГРАНИЧИВАЮЩИЙ ТИП	Текущий	
N	ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЕ ТРЕВОЖНОЕ РАССТРОЙСТВО (GAD)	Текущий	(последние 6 месяцев)
	GAD В СВЯЗИ С ОБЩИМ МЕДИЦИНСКИМ СОСТОЯНИЕМ	Текущий	
	GAD, ИНДУЦИРОВАННОЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ	Текущий	
O	СОМАТИЗИРОВАННОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий Пожизненный	

P	ИПОХОНДРИЯ	Текущий
Q	ТЕЛЕСНОЕ ДИСМОРФИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий
R	БОЛЕВОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий
S	РАССТРОЙСТВО ПОВЕДЕНИЯ	Текущий (последние 12 месяцев)
T	СИНДРОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ/ГИПЕРАКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННЫЙ ADHD ADHD С ПРЕОБЛАДАЮЩИМ ДЕФИЦИТОМ ВНИМАНИЯ ADHD С ПРЕОБЛАДАЮЩЕЙ ГИПЕРАКТИВНОСТЬЮ/ИМПУЛЬСИВНОСТЬЮ	Текущий (последние 6 месяцев) (дети/взрослые)
TA	СИНДРОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ/ГИПЕРАКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННЫЙ ADHD ADHD С ПРЕОБЛАДАЮЩИМ ДЕФИЦИТОМ ВНИМАНИЯ ADHD С ПРЕОБЛАДАЮЩЕЙ ГИПЕРАКТИВНОСТЬЮ/ИМПУЛЬСИВНОСТЬЮ	Текущий (последние 6 месяцев) (взрослые)
U	ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОЕ ДИСФОРИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий
V	ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОЕ	Текущий

	РАССТРОЙСТВО	
W	РАССТРОЙСТВА АДАПТАЦИИ	Текущий
X	МЕДИЦИНСКАЯ, ОРГАНИЧЕСКАЯ, ЛЕКАРСТВЕННАЯ ПРИЧИНА ИСКЛЮЧЕНА	
Y	АНТИСОЦИАЛЬНОЕ РАССТРОЙСТВО ЛИЧНОСТИ	Пожизненный

ПРИЛОЖЕНИЕ 11В. Краткий международный нейропсихиатрический опросник (M.I.N.I)

M.I.N.I.

КРАТКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКИЙ ОПРОСНИК

ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ПСИХОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Версия 7.0.2 на английском языке

Для

DSM-5

© Copyright 1992-2016 Sheehan DV

Все права защищены. Никакая часть этого документа не может быть воспроизведена или передана в любой форме или любыми средствами, электронными или механическими, включая фотокопирование, или какой-либо системой хранения или поиска информации, без письменного разрешения д-ра Шихана, отдельные исследователи, врачи и студенты, работающие в некоммерческих или государственных учреждениях (включая университеты, некоммерческие больницы и государственные учреждения), могут делать бумажные копии инструмента MINI для своего личного клинического и исследовательского применения, но не для применения в учреждениях или для получения какой-либо финансовой выгоды или прибыли. Для любого применения, предполагающего получение финансовой выгоды, требуется лицензионное соглашение от правообладателя и оплата лицензионного сбора за применение.

ЗАЯВЛЕНИЕ ОБ ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ

Наша цель заключается в содействии оценке и отслеживанию пациентов с большей эффективностью и точностью. Прежде чем принимать меры в отношении любых данных, собираемых и обрабатываемых данной программой, они должны быть проанализированы и интерпретированы лицензированным врачом.

Эта программа не разработана и не предназначена для применения вместо полной медицинской и психиатрической оценки квалифицированным лицензированным врачом-психиатром. Она предназначен только для облегчения сбора точных данных и обработки симптомов, выявленных обученным персоналом. Она представляет собой только диагностический тест.

Ф.И.О. пациента:		***Номер пациента:***	
Дата рождения:		***Время начала интервью:***	
Ф.И.О. интервьюера:		*Время окончания интервью:*	
Дата интервью:		***Общее время:***	

МОДУЛИ	**ВРЕМЕННЫЕ РАМКИ**	**СООТВЕТСТВУЕТ КРИТЕРИЯМ**	**ICD-10-CM**	**ПЕРВИЧНЫЙ ДИАГНОЗ**
А БОЛЬШОЙ ДЕПРЕССИВНЫЙ ЭПИЗОД	Текущий (2 недели)	≤		
	Прошлый	≤		
	Рекуррентный	≤		
БОЛЬШОЕ ДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий (2 недели)	≤	F32.x	≤
	Прошлый	≤	F32.x	≤
	Рекуррентный	≤	F33.x	≤
В СУИЦИДАЛЬНОСТЬ	Текущий (последний месяц)	≤		≤
	Пожизненная попытка		≤ Низкая≤Умеренная ≤Высокая	≤
РАССТРОЙСТВО СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ	Текущий	≤	(в прошлом году)	≤
	В стадии ранней ремиссии	≤	(1-2 года назад)	≤

C МАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД	Текущий	≤		
	Прошлый	≤		
ГИПОМАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД	Текущий	≤		
	Прошлый	≤	≤ Не изучено	
БИПОЛЯРНОЕ РАССТРОЙСТВО I ТИПА	Текущий	≤	F31.0 - F31.76	≤
	Прошлый	≤	F31.0 - F31.76	≤
БИПОЛЯРНОЕ РАССТРОЙСТВО II ТИПА	Текущий	≤	F31.81	≤
	Прошлый	≤	F31.81	≤
НЕУТОЧНЕННОЕ БИПОЛЯРНОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий	≤	F31.89	≤
	Прошлый	≤	F31.89	≤
D ПАНИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий (последний месяц)	≤	F41.0	≤
	Пожизненный	≤	F40.0	≤
E АГОРАФОБИЯ	Текущий	≤	F40.00	≤
F СОЦИАЛЬНОЕ ТРЕВОЖНОЕ РАССТРОЙСТВО (социальная фобия)	Текущий (последний месяц)	≤	F40.10	≤
G ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий (последний месяц)	≤	F42.2	≤
H ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ	Текущий (последний месяц)	≤	F43.10	≤

РАССТРОЙСТВО					
I РАССТРОЙСТВО, СВЯЗАННОЕ С УПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЯ	Последние 12 месяцев	≤	F10.10 - F10.21	≤	
J РАССТРОЙСТВО, СВЯЗАННОЕ С УПОТРЕБЛЕНИЕМ НАРКОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ (неалкогольное)	Последние 12 месяцев	≤	F11.10 - F19.21	≤	
K ЛЮБЫЕ ПСИХОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА	Пожизненный	≤	F20.xx-F29	≤	
	Текущий	≤	F20.xx-F29	≤	
ШИЗОФРЕНИЯ	Текущий	≤	F20.9	≤	
	Пожизненный	≤	F20.9	≤	
ШИЗОАФЕКТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий	≤	F25.0/F25.1	≤	
	Пожизненный	≤	F25.0/F25.1	≤	
ШИЗОФРЕНОФОРМНОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий	≤	F20.81	≤	
	Пожизненный	≤	F20.81	≤	
КРАТКОВРЕМЕННОЕ ПСИХОТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий	≤	F23	≤	
	Пожизненный	≤	F23	≤	
БРЕДОВОЕ	Текущий	≤	F22.0	≤	

РАССТРОЙСТВО

Пожизненный ≤ F22.0 ≤

ПСИХОТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО, ИНДУЦИРОВАННОЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ/ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ	Текущий	≤	F10.159-F19.959	≤
	Пожизненный	≤	F10.159-F19.959	≤
ПСИХОТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО В СВЯЗИ С ДРУГИМ МЕДИЦИНСКИМ СОСТОЯНИЕМ	Текущий	≤	F06.0/F06.2	≤
	Пожизненный	≤	F06.0/F06.2	≤
ДРУГОЕ УТОЧНЕННОЕ РАССТРОЙСТВО ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА И ДРУГОЕ ПСИХОТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО ИЛИ НЕУТОЧНЕННОЕ РАССТРОЙСТВО ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА И ДРУГОЕ ПСИХОТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий	≤	F28/F29	≤
	Пожизненный	≤	F28/F29	≤
БОЛЬШОЕ ДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВО С ПСИХОТИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ	Текущий	≤	F32.3/F33.3	≤
	Пожизненный	≤	F32.3/F33.3	≤
БИПОЛЯРНОЕ РАССТРОЙСТВО 1 ТИПА С ПСИХОТИЧЕСКИМИ	Текущий	≤	F31.2/F31.5/F31.64	≤
	ПРОШЛЫЙ	≤	F31.2/F31.5/F31.64	≤

ОСОБЕННОСТЯМИ

L НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ	Текущий (последние 3 месяца)	≤	F50.01/F50.02	≤	
M НЕРВНАЯ БУЛИМИЯ	Текущий (последние 3 месяца)	≤	F50.2	≤	
MB КОМПУЛЬСИВНОЕ РАССТРОЙСТВО ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ	Текущий (последние 3 месяца)	≤	F50.81	≤	
N ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЕ ТРЕВОЖНОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий (последние 6 месяцев)	≤	F41.1	≤	
O МЕДИЦИНСКАЯ, ОРГАНИЧЕСКАЯ, ЛЕКАРСТВЕННАЯ ПРИЧИНА ИСКЛЮЧЕНА		≤ Нет≤Да≤Не уверен			
P АНТИСОЦИАЛЬНОЕ РАССТРОЙСТВО ЛИЧНОСТИ	Пожизненный	≤	F60.2	≤	

ОПРЕДЕЛИТЕ ПЕРВИЧНЫЙ ДИАГНОЗ ПУТЕМ ПРОВЕРКИ СООТВЕТСТВУЮЩЕГО ПОЛЯ ДЛЯ ГАЛОЧКИ.

(Какая проблема беспокоит вас больше всего, доминирует над другими или является первой в течении заболевания?)

ОБЩИЕ ИНСТРУКЦИИ

M.I.N.I. был разработан в виде краткого структурированного опросника по основным психическим расстройствам в DSM-5 и ICD-10. Исследования валидации и надежности выполняли для сравнения M.I.N.I. в SCID-P для DSM-III-R и CIDI (структурированный опросник, разработанный Всемирной организацией здравоохранения). Результаты этих исследований показывают, что M.I.N.I. обладает аналогичными характеристиками надежности и валидности, но может применяться в течение гораздо более короткого периода времени (среднее 18,7 ± 11,6 минут, медиана 15 минут; чем упомянутые выше инструменты. Врачи используют его после короткого сеанса тренинга. Непрофессиональным интервьюерам требуется более углубленная подготовка.

ИНТЕРВЬЮ:

Для того, чтобы интервью было как можно короче, проинформируйте пациента о том, что вы проведете клиническое интервью, которое будет более структурированным, чем обычно, с очень точными вопросами о психологических проблемах, которые требуют ответа «да» или «нет».

ОБЩИЙ ФОРМАТ:

M.I.N.I. разделен на модули, обозначенные буквами, каждый из которых соответствует диагностической категории.

В начале каждого диагностического модуля (кроме модуля психотических расстройств) скрининговый(ые) вопрос(ы), соответствующий(ие) основным критериям расстройства, представлен(ы) в **сером прямоугольнике**.

В конце каждого модуля прямоугольник(и) для диагностики позволяет(ют) врачу указать, соблюдены ли диагностические критерии.

СОГЛАШЕНИЯ:

Предложения, написанные «обычным шрифтом», следует читать точно так же, как написано пациенту для того, чтобы стандартизировать оценку диагностических критериев.

Предложения, написанные «ЗАГЛАВНЫМИ БУКВАМИ», не следует зачитывать пациенту. Они представляют собой инструкции для интервьюера, которые могут помочь в оценке диагностических алгоритмов.

Предложения, написанные **«жирным шрифтом»**, указывают на временные рамки, подлежащие исследованию. Интервьюер должен читать их как можно чаще. При оценке ответов следует учитывать только симптомы, возникшие в течение указанных временных рамок.

Ответы со стрелкой над ними (□) указывают на то, что один из критериев, необходимых для постановки диагноза (ов), не выполняется. В этом случае интервьюер должен пройти до конца модуля, обвести «**НЕТ**» во всех прямоугольниках для диагностики и перейти к следующему модулю.

Если термины разделены *косой чертой (/)*, интервьюер должен читать только те симптомы, о которых известно, что они присутствуют у пациента (например, вопросы J2b или G6).

Фразы в (скобках) являются клиническими примерами симптома. Их можно прочитать пациенту, чтобы прояснить вопрос.

ИНСТУКЦИИ ПО ОЦЕНИВАНИЮ:

Все вопросы должны быть оценены. Оценка ставится справа от каждого вопроса путем обведения кружком либо Да либо Нет. Клиническая оценка, выполненная рейтером, будет использоваться при кодировании ответов. Интервьюеры должны быть внимательны к разнообразию культурных верований, задавая вопросы и оценивая ответы. При необходимости рейтер должен попросить примеры для обеспечения точного кодирования. Пациента следует побуждать просить разъяснения по любому не совсем ясному вопросу.

Врач должен быть уверен, что пациент принимает во внимание каждый аспект вопроса (например, временные рамки, частоту, тяжесть и/или альтернативы).

Симптомы, которые лучше объяснить органической причиной или употреблением алкоголя или наркотических веществ, не должны кодироваться положительно в M.I.N.I. M.I.N.I. Plus имеет вопросы, которые исследуют эти проблемы.

По любым вопросам, предложениям, необходимости обучения или информации об обновлениях M.I.N.I., пожалуйста, обращайтесь:

Дэвид В. Шихан, д-р медицины, магистр делового администрирования.

Медицинский колледж Университета Южной Флориды

тел.: +1 813-956-8437

e-mail: dsheehaniahealth.usf.edu

По вопросам лицензирования, разрешений или вопросов обращайтесь: davidvsheehan@gmail.com

А. БОЛЬШОЙ ДЕПРЕССИВНЫЙ ЭПИЗОД

(СРЕДСТВА: ПЕРЕЙДИТЕ К ПРЯМОУГОЛЬНИКУ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ОБВЕДИТЕ НЕТ В ПРЯМОУГОЛЬНИКЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ПЕРЕЙДИТЕ К СЛЕДУЮЩЕМУ МОДУЛЮ)

A1	a	Были ли вы когда-нибудь подавлены или угнетены, или чувствовали себя грустным, опустошенным или отчаявшимся, большую часть дня, почти каждый день в течение двух недель? ЕСЛИ НЕТ, ТО ПОСТАВЬТЕ КОД НЕТ В **A1b**: ЕСЛИ ДА, ТО СПРОСИТЕ:	НЕТ	ДА
	b	В течение последних двух недель вы были подавлены или угнетены, или чувствовали себя грустным, опустошенным или отчаявшимся, большую часть дня, почти каждый день?	НЕТ	ДА
A2	a	Были ли вы когда-нибудь намного меньше заинтересованы большинством вещей или были гораздо меньше способны получать удовольствие от вещей, которыми вы обычно наслаждались большую часть времени, в течение двух недель? ЕСЛИ НЕТ, ТО ПОСТАВЬТЕ КОД НЕТ В **A2b**: ЕСЛИ ДА, ТО СПРОСИТЕ:	НЕТ	ДА
	b	За последние две недели вас гораздо меньше интересовало большинство вещей или гораздо меньше способны получать удовольствие от вещей, которыми вы раньше наслаждались, большую часть времени?	НЕТ	ДА
		КОДИРУЕТСЯ ЛИ **A1a** ИЛИ **A2a ДА**?	НЕТ	ДА

A3 ЕСЛИ **A1b ИЛИ A2b=ДА:** ИЗУЧИТЕ **ТЕКУЩИЙ И** САМЫЙ СИМПТОМАТИЧЕСКИЙ ЭПИЗОД **ИЗ ПРОШЛОГО**, ИНАЧЕ
ЕСЛИ **A1b И A2b=НЕТ:** ИЗУЧИТЕ **ТОЛЬКО** САМЫЙ СИМПТОМАТИЧЕСКИЙ ЭПИЗОД **ИЗ ПРОШЛОГО**

В течение этого двухнедельного периода, когда вы чувствовали себя подавленными или незаинтересованным:

		Последние 2 недели		Прошлый эпизод	
	a	Ваш аппетит снижался или повышался почти каждый	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА

	день? Ваш вес уменьшился или увеличился без намеренных попыток (т.е. на ± 5% от массы тела или на ± 8 фунтов или ± 3,5 кг для человека 160 фунтов/70 кг в месяц)? Если да для обеих, то поставьте код **да**.				
b	Были ли у вас проблемы со сном почти каждую ночь (трудности с засыпанием, пробуждение посреди ночи, пробуждение ранним утром или чрезмерный сон)?	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА
c	Говорили ли вы или двигались медленнее, чем обычно, были ли вы нервными, беспокойными или вам было трудно сидеть на месте почти каждый день? Кто-нибудь это заметил?	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА
d	Вы чувствовали себя усталым или с отсутствием энергии почти каждый день?	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА
e	Вы чувствовали себя никчемным или виноватым почти каждый день?	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА
	ЕСЛИ ДА, ТО СПРОСИТЕ ПРИМЕРЫ. ВЫПОЛНЯЙТЕ ПОИСК В ОТНОШЕНИИ БРЕДОВЫХ ИДЕЙ О НЕУДАЧАХ, НЕСООТВЕТСТВИИ, РАЗРУШЕНИИ, ИЛИ ЧУВСТВЕ ВИНЫ, ИЛИ НЕОБХОДИМОСТИ НАКАЗАНИЯ, ИЛИ БРЕДОВЫХ ИДЕЙ О БОЛЕЗНИ ИЛИ СМЕРТИ, ИЛИ НИГИЛИСТИЧЕСКИХ ИЛИ СОМАТИЧЕСКИХ БРЕДОВЫХ ИДЕЙ.				
	Примеры соответствуют бредовой идее	Текущий эпизод ρ Да ρ Нет Прошлый эпизод ρ Да ρ Нет			
f	Были ли у вас трудности с концентрацией или принятием решений почти каждый день?	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА
g	Вы неоднократно думали о смерти (страх смерти в данном случае не принимается во внимание), или были ли у вас мысли о самоубийстве, или были ли у вас намерения или планы убить себя? Вы пытались	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА

	покончить жизнь самоубийством? Если да для обеих, то поставьте код да.				
A4	Вызывали ли эти симптомы серьезные проблемы дома, на работе, во время учебы, в обществе, в ваших отношениях или в каком-то другом важном отношении, и отражают ли они изменение по отношению к вашему предыдущему функционированию?	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА

A5 Были ли у вас перерывы между 2 эпизодами депрессии в н.д. НЕТ ДА
течение по меньшей мере 2 месяцев без какой-либо значительной депрессии или значительной потери интереса?

5 или более ответам **(a1-a3)** поставлен код **да** и **a4** поставлен код да за эти временные рамки?

и

кодируется ли «исключите органическую причину» (**резюме OZ**) да?

укажите, является ли эпизод текущим и/или прошлым.

если **a5** поставлен код **да**, то укажите **да** для рекуррентного состояния.

НЕТ	**ДА**
БОЛЬШОЙ ДЕПРЕССИВНЫЙ ЭПИЗОД	
ТЕКУЩИЙ	**ρ**
ПРОШЛЫЙ	**ρ**
РЕКУРРЕНТНЫЙ	**ρ**

A6 a Сколько эпизодов депрессии у вас было за всю жизнь? _____
Между каждым эпизодом должно быть по меньшей мере 2 месяца без значительной депрессии.

B. СУИЦИДАЛЬНОСТЬ

За последний месяц вы: Пункты

B1 Имели какой-нибудь несчастный случай? Это включает случайный прием слишком большого количества лекарства. НЕТ ДА 0

ЕСЛИ НЕТ ДЛЯ **B1**, ТО ПЕРЕЙДИТЕ К **B2**; ЕСЛИ ДА, ТО СПРОСИТЕ **B1a**:

B1a Планируете ли вы или намереваетесь ли вы причинить себе вред в каком-либо несчастном случае, либо не избегая риска, либо намеренно вызвав несчастный случай? НЕТ ДА 0

ЕСЛИ НЕТ ДЛЯ **B1a**, ТО ПЕРЕЙДИТЕ К **B2**: ЕСЛИ ДА, ТО СПРОСИТЕ **B1b**:

B1b Собирались умереть в результате несчастного случая? НЕТ ДА 0

B2 Подумайте (хотя бы на мгновение), что вам лучше бы было умереть или пожелать о смерти или нужно было умереть? НЕТ ДА 1

B3 Вы думаете (хотя бы на мгновение) о том, чтобы нанести вред, или ранение, или повреждение себе НЕТ ДА 6

- по меньшей мере, с некоторым намерением или осознанием того, что в результате вы можете умереть
- или вы думаете о самоубийстве (т.е. об убийстве себя)?

если нет для **b2+B3**, то перейдите к **B4**, в противном случае спросите:

Частота		Интенсивность
Иногда	≤	Легкая
Часто	≤	Средний
Очень часто	≤	Сильная

B4 Слышите ли вы голос или голоса, говорящие вам убить себя, или видите сон с суицидальным содержанием? НЕТ ДА 4

если ДА, отметьте одно или оба:≤это был голос или голоса?≤это был сон?

B5 Предполагали способ самоубийства (например, как)? НЕТ ДА 8

B6 Предполагали средства самоубийства (например, чем)? НЕТ ДА 8

B7 Есть ли у вас место для попытки самоубийства (т.е. где)? НЕТ ДА 8

B8 Есть ли дата/временные рамки для попытки самоубийства (например, когда)? НЕТ ДА 8

B9 Подумайте о какой-либо задаче, которую вы хотели бы выполнить, прежде чем попытаться убить себя?
(например, написание предсмертной записки) НЕТ ДА 8

B10 Собираетесь действовать в соответствии с мыслями о самоубийстве? НЕТ ДА 8
если ДА, отметьте одно или оба:≤вы намеревались действовать в то время?
≤ вы намеревались действовать когда-нибудь в будущем?

B11 Собираетесь умереть в результате суицидального акта? НЕТ ДА 8
если ДА, отметьте одно или оба:≤вы намеревались умереть в результате самоубийства в то время?
≤ вы намеревались умереть в результате самоубийства когда-либо в будущем?

B12 Чувствуете ли вы потребность или порыв убить себя или планируете убить себя раньше, чем позже? НЕТ ДА 8

если ДА, отметьте одно или оба:	≤ это было желание убить себя?	≤ это было сделано для того, чтобы убить себя?	
если ДА, отметьте одно или оба:	≤ было ли это в значительной степени неспровоцированным?	≤ это было спровоцировано?	

Оценивая, было ли это в значительной степени неспровоцированным, спросите: «За 5 минут до этого порыва, могли ли вы предсказать, что это произойдет в то время?»

ЕСЛИ НЕТ ДЛЯ **B12**, ТО ПЕРЕЙДИТЕ К **B14**.

B13	Вам трудно противостоять этим порывам?	НЕТ	ДА	8
B14	Предпринимали какие-либо активные шаги для подготовки к попытке самоубийства, в которой вы ожидали или намеревались умереть (включая все, что было сделано или намеренно не сделано, что приближает вас к попытке самоубийства)? Сюда входят случаи, когда вы собирались убить себя, но вы прервали это или остановили себя, прежде чем причинить себе вред. ЕСЛИ НЕТ ДЛЯ **B14**, ПЕРЕЙДИТЕ К **B15**.	НЕТ	ДА	
B14a	Предпринимали активные действия по подготовке к самоубийству, но **вы не предприняли** суицидальную попытку?	НЕТ	ДА	9
B14b	Предпринимали активные меры, чтобы подготовиться к самоубийству, но затем **вы остановили себя непосредственно перед тем**, как нанести себе вред («остановили»)?	НЕТ	ДА	10
B14c	Предпринимали активные меры, чтобы подготовиться к самоубийству, но потом **кто-то или что-то остановил вас непосредственно перед тем**, как нанести себе вред («прервали»)?	НЕТ	ДА	11
B15	Нанесли себе травму намеренно, не намереваясь убить себя? (B15 НЕ РАССМАТРИВАЕТСЯ В КАЧЕСТВЕ СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ)	НЕТ	ДА	0
B16	Суицидальная попытка (убить себя)? Если нет для **B16**, то перейдите к **B17**.	НЕТ	ДА	
B16a	Начали попытку самоубийства (попытку убить себя), но потом **вы решили остановиться** и вы не завершили попытку?	НЕТ	ДА	12
B16b	Начали попытку самоубийства (попытку убить себя), но потом **вас прервали** и вы не завершили попытку?	НЕТ	ДА	13
B16c	Вы совершили попытку самоубийства (попытку убить себя), как и предполагали?	НЕТ	ДА	14

Суицидальная попытка означает, что вы сделали что-то, в чем вы могли получить травму, по меньшей мере с легким намерением умереть.

Если нет для **B16c**, то перейдите к **B17**:

Была надежда на спасение/выживание ≤

Было ожидание/намерение умереть ≤

B17 **ВРЕМЯ, ПОТРАЧЕННОЕ В ДЕНЬ, НА ЛЮБЫЕ СУИЦИДАЛЬНЕ ПОРЫВЫ, МЫСЛИ ИЛИ ДЕЙСТВИЯ:**

Обычное время, затрачиваемое в день: ___ часов ____ минут.

Наименьшее количество времени, затрачиваемого в день: ___ часов ____ минут.

Наибольшее количество времени, затрачиваемого в день: ___ часов ____ минут.

В течение вашей жизни:

B18 Вы когда-нибудь предпринимали суицидальную попытку (пытались убить себя)? НЕТ ДА 4

Если **ДА**, то сколько раз? _____

Если **ДА**, то когда была последняя попытка самоубийства?

Текущий: в течение последних 12 месяцев ≤

В стадии ранней ремиссии: от 12 до 24 месяцев назад ≤

В стадии ремиссии: более 24 месяцев назад ≤

«Суицидальная попытка представляет собой любое самоповреждающее поведение, имеющее по меньшей мере некоторое намерение (> 0) умереть в результате действия. Доказательства того, что человек намеревался убить себя, по меньшей мере до некоторой степени, могут быть явными или полученными на основе поведения или обстоятельств. Например, это определяется как попытка самоубийства, если это явно не несчастный случай или если человек думает, что это действие может привести к летальному исходу, даже если он отрицает умысел». (FDA Guidance for industry Suicidal Ideation and Behavior Document 2012 and C-CASA definition). Posner K et al. Am J Psychiatry 2007; 154 (7): 1035-1043 & http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryinformation/Guidances/default.htm/

B19 Насколько велика вероятность того, что вы попытаетесь убить НЕТ ДА 13

себя в течение следующих 3 месяцев по шкале от 0 до 100%

_____%

Любая вероятность > 0% для **b19** должна кодироваться да

КОДИРУЕТСЯ ЛИ ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ 1 ИЗ ВЫШЕУКАЗАННОГО (ПОМИМО **B1**) **ДА**?

ЕСЛИ ДА, ТО ДОБАВЬТЕ ОБЩИЕ БАЛЛЫ ДЛЯ ОТВЕТОВ (**B1-B19**)

ПРОВЕРЬТЕ «ДА» И УКАЖИТЕ СУИЦИДАЛЬНЫЙ БАЛЛ, КАК УКАЗАНО В ПРЯМОУГОЛЬНИКЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ:

УКАЗАТЬ, ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ СУИЦИДНОСТЬ ТЕКУЩЕЙ (ПРОШЛЫЙ МЕСЯЦ) ИЛИ ПОЖИЗНЕННОЙ СУИЦИДАЛЬНОЙ ПОПЫТКОЙ, ИЛИ ОБЕИМИ ПУТЕМ ОБОЗНАЧЕНИЯ СООТВЕТСТВУЮЩИХ ПРЯМОУГОЛЬНИКОВ ЛИБО ОСТАВЛЕНИЕ ИХ ИЛИ ИХ ОБОИХ НЕПОМЕЧЕННЫМИ. ТЕКУЩАЯ - ЛЮБОЙ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ В **B1a-B16c** (ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ **B15**) ИЛИ ЛЮБОЕ ВРЕМЯ, ПОТРАЧЕННОЕ В **B17**, ПОЖИЗНЕННАЯ ПОПЫТКА=**B18** КОДИРУЕТСЯ **ДА**.

ВЕРОЯТНО, В БЛИЖАЙШЕМ БУДУЩЕМ=**B19** КОДИРУЕТСЯ **ДА**.

СДЕЛАЙТЕ ЛЮБЫЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КОММЕНТАРИИ ПО ВАШЕЙ СУИЦИДАЛЬНОЙ ОЦЕНКЕ ЭТОГО ПАЦИЕНТА В НАСТОЯЩЕМ И БЛИЖАЙШЕМ БУДУЩЕМ В ОТВЕДЕННОЙ НИЖЕ ОБЛАСТИ:

НЕТ	**ДА**
СУИЦИДАЛЬНОСТЬ	
1-8 баллов	Низкий ≤
9-16 баллов	Средний ≤
≥ 17 баллов	Высокая ≤
ТЕКУЩИЙ	≤
ПОЖИЗНЕННАЯ ПОПЫТКА	≤
ВЕРОЯТНО, В БЛИЖАЙШЕМ БУДУЩЕМ	≤

КОДИРУЕТСЯ ЛИ **B18 ДА**?

И ОТВЕТ ДА ДЛЯ

БЫЛО ЛИ НАЧАТО СУИЦИДАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ, ЕСЛИ СУБЪЕКТ НЕ НАХОДИЛСЯ В СОСТОЯНИИ ЗАМЕШАТЕЛЬСТВА ИЛИ БРЕДА?

НЕТ	**ДА**
РАССТРОЙСТВО СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ	

И ОТВЕТ ДА ДЛЯ

БЫЛО ЛИ СОВЕРШЕНО СУИЦИДАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ БЕЗ ПОЛИТИЧЕСКОЙ ИЛИ РЕЛИГИОЗНОЙ ЦЕЛИ?

ЕСЛИ ДА, УКАЖИТЕ, ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ РАССТРОЙСТВО ТЕКУЩИМ, В СТАДИИ РАННЕЙ РЕМИССИИ ИЛИ В СТАДИИ РЕМИССИИ.

Текущий	≤
В стадии ранней ремиссии	≤
В стадии ремиссии	≤

С. МАНИАКАЛЬНЫЕ И ГИПОМАНИАКАЛЬНЫЕ ЭПИЗОДЫ

(□ СРЕДСТВА: ПЕРЕЙДИТЕ К ПРЯМОУГОЛЬНИКАМ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ОБВЕДИТЕ НЕТ ВО ВСЕХ ПРЯМОУГОЛЬНИКАХ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ МАНИАКАЛЬНЫХ И ГИПОМАНИАКАЛЬНЫХ ЭПИЗОДОВ И ПЕРЕЙДИТЕ К СЛЕДУЮЩЕМУ МОДУЛЮ)

Есть ли у вас в семейном анамнезе маниакально-депрессивное заболевание или биполярное расстройство, или кто-либо из членов семьи, у кого были перепады настроения, получавшие лечение такими лекарственными препаратами, как литий, вальпроат натрия (Депакот) или ламотриджин (Ламиктал)? НЕТ ДА

Этот вопрос не является критерием биполярного расстройства, но просят повысить

бдительность врача в отношении риска биполярного расстройства.

ЕСЛИ ДА, ПОЖАЛУЙСТА, УКАЖИТЕ, КТО:_____

С1 а Были ли у вас **когда-либо** периоды времени, когда вы чувствовали себя в состоянии «приподнятости», «кайфа» или «сверхчеловека»? и настолько полны энергии или самодостаточны, что вы попали в беду, - или что другие люди думали, что вы не такой, как обычно? (Не рассматривайте времена, когда вы были в состоянии алкогольного или наркотического опьянения.) НЕТ ДА

ЕСЛИ ПАЦИЕНТ ПОСТАВЛЕН В ТУПИК ИЛИ НЕ ПОНИМАЕТ, ЧТО ВЫ ИМЕЕТ В ВИДУ

ПОД «ПРИПОДНЯТОСТЬЮ», «КАЙФОМ» ИЛИ «СВЕРХЧЕЛОВЕКОМ», ТО ПРОЯСНИТЕ СЛЕДУЮЩЕЕ: Под «приподнятостью»,«кайфом» или «сверхчеловеком» я имею в виду: наличие приподнятого настроения; повышенную энергию или повышенную активность; потребность в меньшем количестве сна; наличие повышенной продуктивности, мотивации, креативности или импульсивного поведения; осуществление больше звонков или выполнение больше работы или трату больше денег:

ЕСЛИ НЕТ, ТО ПОСТАВЬТЕ КОД НЕТ В **С1b**: ЕСЛИ ДА, ТО СПРОСИТЕ:

	b	Чувствуете ли вы сейчас себя в состоянии «приподнятости», «кайфа» или «сверхчеловека» или полны энергии?	НЕТ	ДА
C2	a	Вы **когда-нибудь** были постоянно раздражительными в течение нескольких дней так, чтобы были возражения или словесные ссоры или физические драки, или вы кричали на людей вне вашей семьи? Вы или другие замечали, что вы стали более раздражительными? или чрезмерно реагировал, по сравнению с другими людьми, даже в ситуациях, которые вы чувствовали свою правоту? ЕСЛИ НЕТ, ТО ПОСТАВЬТЕ КОД НЕТ В **C2b**: ЕСЛИ ДА, ТО СПРОСИТЕ:	НЕТ	ДА
	B	Чувствуете ли вы в настоящее время устойчивое раздражение?	НЕТ	ДА
		КОДИРУЕТСЯ ЛИ **C1a** ИЛИ **C2a ДА**?	НЕТ	ДА

C3 Если **C1b** или **C2b=ДА**, то изучите **текущий** первый эпизод и наиболее симптоматичный **прошлый** эпизод, в противном случае

Если **C1b** и **C2b=НЕТ**, то изучите **только** самый симптоматичный **прошлый** эпизод.

ПРИ ИЗУЧЕНИИ ТЕКУЩЕГО ЭПИЗОДА СДЕЛАЙТЕ ПРЕДИСЛОВИЕ К КАЖДОМУ ВОПРОСУ СЛЕДУЮЩИМ ОБРАЗОМ:

За последние несколько дней, в том числе сегодня, когда вы чувствовали себя приподнятым, полным энергии или раздражительным, вы:

ПРИ ИЗУЧЕНИИ ПРОШЛОГО ЭПИЗОДА СДЕЛАЙТЕ ПРЕДИСЛОВИЕ К КАЖДОМУ ВОПРОСУ СЛЕДУЮЩИМ ОБРАЗОМ:

В течение нескольких дней в прошлом, когда вы чувствовали себя наиболее приподнятым, полным энергии или наиболее раздражительным, вы:

		Текущий эпизод		Прошлый эпизод	
	a	Чувствовали, что можете делать то, что не могут делать другие, или что вы особенно важный человек?	НЕТ ДА	НЕТ	ДА

	Если **да**, попросите привести примеры. Примеры соответствуют бредовой идее: Текущий эпизод ρ Нет ρ Да; Прошлый эпизод ρ Нет ρ Да				
b	У вас была меньшая потребность сна (например, вы чувствовали себя отдохнувшим после нескольких часов сна)?	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА

		Текущий эпизод		Прошлый эпизод	
c	Слишком много говорили без остановки или чувствовали необходимость продолжать говорить?	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА
d	Замечали, что ваши мысли очень быстро проносятся или проносятся вместе или стремительно продвигаются или очень быстро переходят от одного предмета к другому?	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА
e	Легко отвлекались так, что небольшое прерывание могло отвлечь вас?	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА
f	Вы значительно повышали свою активность или влечение, на работе, во время учебы, в социальном или сексуальном плане или становились физически или морально беспокойными? Это повышение активности может происходить с какой-то целью или быть бесцельным.	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА
g	Хотели так сильно заниматься делами, доставляющими удовольствие, что игнорировали риски или последствия (например, веселье, безрассудное вождение или сексуальные откровения)?	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА
C3	**РЕЗЮМЕ**: при оценке текущего эпизода:	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА
	ЕСЛИ **C1b** ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ **НЕТ**, ТО **4** ИЛИ БОЛЕЕ ОТВЕТОВ **C3**, ВКЛЮЧАЯ **C3f**, КОДИРУЮТСЯ ДА?				
	Если **C1b** ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ **ДА**, ТО **3** ИЛИ БОЛЕЕ ОТВЕТОВ **C3**, ВКЛЮЧАЯ **C3f**, КОДИРУЮТСЯ ДА?				
	при оценке прошлого эпизода:				
	ЕСЛИ **C1a** ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ **НЕТ**, ТО **4** ИЛИ БОЛЕЕ ОТВЕТОВ **C3**, ВКЛЮЧАЯ **C3f**, КОДИРУЮТСЯ ДА?				

	Если **C1a** ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ **ДА**, ТО **3** ИЛИ БОЛЕЕ ОТВЕТОВ **C3**, ВКЛЮЧАЯ **C3f**, КОДИРУЮТСЯ ДА? поставьте код **ДА**, если только представленные выше 3 или 4 симптома возникали во время одного и того же периода. правило: восторг/экспансия требует только **3** симптомов **C3**, в то время как одно только раздражительное настроение требует 4 симптомов **C3**.				
C4	Каков самый продолжительный период тестирования этих симптомов (большую часть дня почти каждый день)? ОЦЕНИТЕ ДАННУЮ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ОТ НАЧАЛА ДО КОНЦА СИМПТОМОВ, А НЕ ТОЛЬКО ПИК				
	a) 3 дня или меньше		≤		≤
	b) от 4, 5 до 6 дней		≤		≤
	c) 7 дней и больше		≤		≤
C5	Вас госпитализировали из-за этих проблем? если **да**, обведите да в маниакальном эпизоде для этих временных рамок и переходите к **c7**	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА
C6	Вызвали ли эти симптомы серьезные проблемы дома, на работе, в обществе в ваших отношениях, во время учебы или каким-либо другим важным образом?	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА
C7	Были ли эти симптомы связаны с явным изменением того, как вы функционировали раньше, и это отличалось от того, как вы функционируете обычно?	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА

КОДИРУЮТСЯ ЛИ РЕЗЮМЕ **C3** И **C7** И (**C4c** ИЛИ **C5** ИЛИ **C6** ИЛИ ЛЮБАЯ ПСИХОТИЧЕСКАЯ ОСОБЕННОСТЬ В **K1-K8**) **ДА**?

И

КОДИРУЕТСЯ ЛИ «ИСКЛЮЧИТЕ ОРГАНИЧЕСКУЮ ПРИЧИНУ (**РЕЗЮМЕ O2**)» **ДА**?

УКАЖИТЕ, ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ЭПИЗОД ТЕКУЩИМ И/ИЛИ ПРОШЛЫМ.

НЕТ	**ДА**
МАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД	
ТЕКУЩИЙ	ρ
ПРОШЛЫЙ	ρ

КОДИРУЕТСЯ ЛИ РЕЗЮМЕ **С3 ДА** И КОДИРУБТСЯ ЛИ **С5** И **С6 НЕТ** И КОДИРУЕТСЯ ЛИ С7 ДА, И КОДИРУЕТСЯ ЛИ ЛИБО **С4b** ЛИБО **С4с ДА?**

И

кодируется ли «исключите органическую причину» (**резюме О2**) **да**?

И

кодируются ли все психотические особенности **k1-K8** нет?

укажите, является ли эпизод текущим и/или прошлым.

если да для текущего маниакального эпизода, тогда кодируйте текущий гипоманиакальный эпизод как нет.

если да для прошлого маниакального эпизода, то кодируйте прошлый гипоманиакальный эпизод как не изучено.

ГИПОМАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД

ТЕКУЩИЙ ρ **НЕТ**
ρ **ДА**

ПРОШЛЫЙ ρ **НЕТ**
ρ **ДА**

ИЗУЧЕНО ρ **НЕТ**

КОДИРУЕТСЯ ЛИ РЕЗЮМЕ **С3**, **С4а ДА** И КОДИРУЕТСЯ ЛИ **С5 НЕТ**?

УКАЖИТЕ, ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ЭПИЗОД ТЕКУЩИМ И/ИЛИ ПРОШЛЫМ.

ЕСЛИ **ДА** ДЛЯ ТЕКУЩЕГО МАНИАКАЛЬНОГО ЭПИЗОДА ИЛИ ГИПОМАНИАКАЛЬНОГО ЭПИЗОДА,

ТО КОДИРУЙТЕ ТЕКУЩИЙ ГИПОМАНИАКАЛЬНОГО ЭПИЗОД КАК **НЕТ.**

ЕСЛИ **ДА** ДЛЯ ПРОШЛОГО МАНИАКАЛЬНОГО ЭПИЗОДА ИЛИ ДА ДЛЯ ПРОШЛОГО ГИПОМАНИАКАЛЬНОГО ЭПИЗОДА,

ТО КОДИРУЙТЕ ПРОШЛЫЙ ГИПОМАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД КАК **НЕ ИЗУЧЕНО.**

ГИПОМАНИАКАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ

ТЕКУЩИЙ ρ **НЕТ**
ρ **ДА**

ПРОШЛЫЙ ρ **НЕТ**
ρ **ДА**

ρ **НЕ ИЗУЧЕНО**

		НЕТ	ДА
С8	а) ЕСЛИ МАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД ЯВЛЯЕТСЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ЛИБО КАК ТЕКУЩИЙ ЛИБО КАК ПРОШЛЫЙ, ТО СПРОСИТЕ:		
	Было ли у вас 2 или более из этих (маниакальных) эпизодов продолжительностью 7 или более дней (**С4с**) в вашей жизни		

(включая текущий эпизод, при его наличии)?

b) ЕСЛИ МАНИАКАЛЬНЫЙ ИЛИ ГИПОМАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД ЯВЛЯЕТСЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ЛИБО КАК ТЕКУЩИЙ ЛИБО КАК ПРОШЛЫЙ, ТО СПРОСИТЕ:

Было ли у вас 2 или более из этих (гипоманиакальных) эпизодов продолжительностью от 4 дней и больше (**C4b**) в вашей жизни (включая текущий эпизод)? НЕТ ДА

c) ЕСЛИ КАТЕГОРИЯ «ГИПОМАНИАКАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ» КОДИРУЕТСЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНО, СПРОСИТЕ:

Были ли у вас эти гипоманиакальные симптомы продолжительностью от 1 до 3 дней (**C4a**) 2 или более раз в течение вашей жизни (включая текущий эпизод, при его наличии)? НЕТ ДА

D. ПАНИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО

(□ СРЕДСТВА: ПЕРЕЙДИТЕ К ПРЯМОУГОЛЬНИКУ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ОБВЕДИТЕ НЕТ И ПЕРЕЙДИТЕ К СЛЕДУЮЩЕМУ МОДУЛЮ)

D1	a	Были ли у вас более одного раза припадки или приступы, когда вы **внезапно** чувствовали беспокойство, сильный испуг, дискомфорт или неловкость, даже в ситуациях, когда большинство людей не чувствовали бы этого?	НЕТ	ДА
	b	Достигали ли пика припадки в течение 10 минут после начала?	□ НЕТ	ДА
D2		Происходили ли когда-нибудь в прошлом какие-либо из этих припадков или приступов неожиданно, непредсказуемым или неспровоцированным образом?	□ НЕТ	ДА
D3		Был ли у вас когда-нибудь такое приступ, за которым в течение месяца или более продолжалось постоянное беспокойство по поводу повторного приступа, или беспокойство о последствиях приступа, или вы значительно изменили свое поведение вследствие приступов (например, избегание незнакомых ситуаций, или избегание выхода из дома или совершения покупок в одиночестве, или совершение чего-то, чтобы избежать панической атаки или чаще посещать врача или отделение неотложной помощи)?	НЕТ	ДА
D4		**Во время самого сильного приступа, который вы можете вспомнить:**		
	a	У вас были пропуски, ускорения или беспокойный стук сердцебиения?	НЕТ	ДА

b	Были ли у вас потные или липкие руки?	НЕТ	ДА
c	Вы дрожали или вас трясло?	НЕТ	ДА
d	Была ли у вас одышка или затрудненное дыхание или ощущение удушья?	НЕТ	ДА
e	Было ли у вас ощущение удушья или комка в горле?	НЕТ	ДА
f	Были ли у вас боли в груди, давление или дискомфорт?	НЕТ	ДА
g	У вас была тошнота, проблемы с желудком или внезапная диарея?	НЕТ	ДА
h	Вы чувствовали головокружение, нестабильность, слабость или обморок?	НЕТ	ДА
I	Были ли у вас приливы или озноб?	НЕТ	ДА
j	Было ли у вас покалывание или онемение в частях тела?	НЕТ	ДА
k	Вещи вокруг вас казались странными, нереальными, отстраненными или незнакомыми или вы чувствовали себя вне или оторванными от части или всего тела?	НЕТ	ДА
I	Вы боялись, что теряете контроль или сходите с ума?	НЕТ	ДА
m	Вы боялись, что умираете?	НЕТ	ДА
D5	КОДИРУЮТСЯ ЛИ КАК ОТВЕТЫ **D3**, ТАК И **4** ИЛИ БОЛЕЕ **D4 ДА**?	НЕТ	ДА *ПОЖИЗНЕ*

			ННОЕ ПАНИЧЕС КОЕ РАССТРО ЙСТВО
D6	Были ли у вас такие приступы за последний месяц и были ли у вас постоянные опасения по поводу повторного приступа, или беспокойство о последствиях приступов, или вы изменили свое поведение каким-либо образом вследствие приступов?	НЕТ	ДА *ТЕКУЩЕЕ ПАНИЧЕС КОЕ РАССТРО ЙСТВО*

КОДИРУЕТСЯ ЛИ ЛИБО **D5** ЛИБО **D6 ДА**?
И
КОДИРУЕТСЯ ЛИ «ИСКЛЮЧИТЕ ОРГАНИЧЕСКУЮ ПРИЧИНУ (**РЕЗЮМЕ О2**)» **ДА**?
УКАЖИТЕ, ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ЭПИЗОД ТЕКУЩИМ И/ИЛИ ПОЖИЗНЕННЫМ.

НЕТ	**ДА**
ПАНИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО	
ПОЖИЗНЕННЫЙ	≤
ТЕКУЩИЙ	≤

Е. АГОРАФОБИЯ

(□ СРЕДСТВА: ПЕРЕЙДИТЕ К ПРЯМОУГОЛЬНИКУ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ОБВЕДИТЕ НЕТ И ПЕРЕЙДИТЕ К СЛЕДУЮЩЕМУ МОДУЛЮ)

E1	Чувствуете ли вы беспокойство или беспокойство в местах или ситуациях, где помощь может быть недоступна или побег может быть затруднен, если у вас была паническая атака, подобные паническим или затруднительные симптомы, такие как: нахождение в толпе или стояние в строю (очереди), нахождение на открытом пространстве или при переходе моста, нахождение в замкнутом пространстве, когда вы один вдали от дома или один дома, путешествуете в автобусе, поезде или машине или на общественном транспорте	НЕТ	ДА
	КОДИРУЮТСЯ ЛИ **2** ИЛИ БОЛЕЕ ИЗ ВЫШЕУКАЗАННЫХ СИТУАЦИЙ В **E1 ДА**?	НЕТ	ДА
E2	Почти всегда ли эти ситуации вызывают страх или беспокойство?	НЕТ	ДА
E3	Вы настолько боитесь этих ситуаций, что избегаете их, или страдаете от них, или вам нужен спутник, чтобы противостоять им?	НЕТ	ДА

E4	Является ли этот страх или беспокойство чрезмерным или несоразмерным реальной опасности в ситуации?	НЕТ	ДА
E5	Сохранялось ли это избегание, страх или беспокойство по меньшей мере 6 месяцев?	НЕТ	ДА
E6	Вызвали ли эти симптомы серьезный дистресс или проблемы дома, на работе, в обществе, во время учебы или каким-либо другим важным образом?	НЕТ	ДА

КОДИРУЕТСЯ ЛИ **E6 ДА**?

НЕТ	**ДА**
ТЕКУЩАЯ АГОРАФОБИЯ	

F. СОЦИАЛЬНОЕ ТРЕВОЖНОЕ РАССТРОЙСТВО (социальная фобия)

(□ средства: перейдите к прямоугольнику для диагностику, обведите НЕТ и перейдите к следующему модулю)

F1	Испытывали ли вы за последний месяц устойчивых страх и значительную тревогу из-за того, что за вами наблюдают, что вы находитесь в центре внимания, или вас унижают или смущают или отвергают? Эти состояния включают в себя такие вещи, как выступления на публике, прием пищи на публике или с другими, написание текста, пока кто-то наблюдает за вами, выполнение чего-то перед другими или нахождение в социальных ситуациях.	НЕТ	ДА

ПРИМЕРЫ ТАКИХ СОЦИАЛЬНЫХ СИТУАЦИЙ ОБЫЧНО ВКЛЮЧАЮТ

ИНИЦИАЦИЮ ИЛИ ПОДДЕРЖАНИЕ РАЗГОВОРА,
УЧАСТИЕ В МАЛЫХ ГРУППАХ,
ЗНАКОМСТВА,
ОБРАЩЕНИЕ К ПРЕДСТАВИТЕЛЯМ ВЛАСТИ,
ПОСЕЩЕНИЕ ВЕЧЕРИНОК,
ПУБЛИЧНОЕ ВЫСТУПЛЕНИЕ,
ЕДУ ПЕРЕД ДРУГИМИ,
ВЫПОЛНЕНИЕ ЧЕГО-ТО ПЕРЕД ДРУГИМИ,
МОЧЕИСПУСКАНИЕ В ОБЩЕСТВЕННОЙ УБОБНОЙ И Т.Д.

F2	Почти всегда ли эти социальные ситуации вызывают страх или беспокойство?	НЕТ	ДА
F3	Вы настолько боитесь этих социальных ситуаций, что избегаете их, или страдаете от них, или вам нужен спутник, чтобы противостоять им?	НЕТ	ДА

F4	Является ли этот социальный страх или тревога чрезмерным или необоснованным в этих социальных ситуациях?	НЕТ	ДА
F5	Сохранялось ли это социальное избегание, страх или беспокойство по меньшей мере 6 месяцев?	НЕТ	ДА
F6	Вызывали ли эти социальные страхи значительный дистресс или мешали вашей способности функционировать на работе, во время учебы, в обществе, в ваших отношениях или каким-либо другим важным образом?	НЕТ	ДА

КОДИРУЕТСЯ ЛИ **F6 ДА**?

И

КОДИРУЕТСЯ ЛИ «ИСКЛЮЧИТЕ ОРГАНИЧЕСКУЮ ПРИЧИНУ (**РЕЗЮМЕ О2**)» **ДА**?

ПРИМЕЧАНИЕ ДЛЯ ВРАЧА: ПОЖАЛУЙСТА, УКАЖИТЕ, ОГРАНИЧИВАЮТСЯ ЛИ СТРАХИ СУБЪЕКТА ГОВОРИТЬ ИЛИ ВЫПОЛНЯТЬ ЧТО-ТО ПУБЛИЧНО,

НЕТ	**ДА**
СОЦИАЛЬНОЕ ТРЕВОЖНОЕ РАССТРОЙСТВО (социальная фобия) ТЕКУЩИЙ	
ОГРАНИЧИВАЕТСЯ ВЫПОЛНЕНИЕМ ЧЕГО-ЛИБО ТОЛЬКО SAD	≤

G. ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОЕ РАССТРОЙСТВО

(□ **средства:** перейдите к прямоугольнику для диагностику, обведите НЕТ и перейдите к следующему **модулю)**

G1a	Беспокоят ли вас в прошлом месяце повторяющиеся мысли, импульсы или образы, которые были нежелательными, неприятными, неуместными, навязчивыми или тревожными? - (Например, идея, что вы грязные, зараженные или у вас есть микробы, **или** страх заражения других, **или** страх причинить кому-то вред, даже если это беспокоит или вызывает у вас дистресс, или страх, что вы действуете по какому-то импульсу, или страх или суеверия, что вы будете ответственны за то, что что-то идет не так, или навязчивые идеи с сексуальными мыслями, образами или импульсами, **или** религиозные навязчивые идеи)	НЕТ ПЕРЕЙДИТЕ К **G3a** ДА
G1b	Пытались ли вы подавлять эти мысли, порывы или образы или нейтрализовать или уменьшить их какой-либо другой мыслью или действием (НЕ ВКЛЮЧАЙТЕ ПРОСТО ЧРЕЗВЫЧАЙНУЮ ОБЕСПОКОЕННОСТЬ ПО РЕАЛЬНЫМ ЖИЗНЕННЫМ ПРОБЛЕМАМ, НЕ ВКЛЮЧАЙТЕ НАВЯЗЧИВЫЕ ИДЕИ, ПРЯМО СВЯЗАННЫЕ С НАКОПИТЕЛЬСТВОМ, ВЫРЫВАНИЕМ ВОЛОС, ДЕРМАТИЛЛОМАНИЕЙ, ТЕЛЕСНЫМ ДИСМОРФИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ, РАССТРОЙСТВАМИ ПИТАНИЯ, СЕКСУАЛЬНЫМИ ОТКЛОНЕНИЯМИ, ПАТОЛОГИЧЕСКИМ ГЭМБЛИНГОМ ИЛИ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЕМ ИЛИ НАРКОТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ, ПОСКОЛЬКУ ПАЦИЕНТ МОЖЕТЬ ПОЛУЧАТЬ УДОВОЛЬСТВИЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ ЭТОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И МОЖЕТ ХОТЕТЬ	НЕТ ПЕРЕЙДИТЕ К **G3a** ДА

ПРОТИВОСТОЯТЬ ЭТОМУ ТОЛЬКО ИЗ-ЗА ЕГО ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ.)

G2	Они постоянно возвращались вам в голову, даже когда вы пытались игнорировать их навязчивые идеи	НЕТ	ДА
G3 a	Чувствовали ли вы в прошлом месяце побуждение делать что-то неоднократно в ответ на навязчивую идею или в ответ на жесткое правило, например, избыточную стирку или чистку, счет или проверку вещей снова и снова, или повторение или упорядочение вещей, или другие суеверные ритуалы?	НЕТ	ДА
G3 b	Проводятся ли эти ритуалы для предупреждения или уменьшения беспокойства и компульсивные действия предупреждения чего-то плохого, и являются ли они чрезмерными или необоснованными?	НЕТ	ДА
	КОДИРУЮТСЯ ЛИ (**G1a** И **G1b** И **G2**) ИЛИ (**G3a** И **G3b**) ДА?	НЕТ	ДА
G4	Вызывали ли эти навязчивые мысли и/или компульсивное поведение за последний месяц значительный дистресс или мешали вашей способности функционировать дома, на работе, в школе или в обществе, или в ваших отношениях, или каким-либо другим важным образом, или они занимали более одного часа в день? **И** кодируется ли «исключите органическую причину» (**резюме O2**) **да**? (ПРОВЕРЬТЕ ЛЮБЫЕ ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНЫЕ СИМПТОМЫ, НАЧИНАЮЩИЕСЯ В ТЕЧЕНИЕ 3 НЕДЕЛЬ ПОСЛЕ	**НЕТ**	**ДА** ***O.C.D. ТЕКУЩИЙ ПРОВЕРКА:*** ТЩАТЕЛЬНАЯ ≤ ИЛИ ≤ ДОБРОСОВЕСТНАЯ ≤ СЛАБАЯ ≤ ОТСУТСТВУЕТ ИЛЛЮЗОРН

ИНФЕКЦИИ) УКАЖИТЕ УРОВЕНЬ ПРОВЕРКИ И СВЯЗАН ЛИ ЭПИЗОД С ТПХ.	АЯ СВЯЗАНО С ТПХ

H. ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО

(Седства: перейдите к прямоугольнику для диагностику, обведите НЕТ и перейдите к следующему **модулю)**

H1	Вы когда-нибудь переживали, были свидетелями или имели дело с чрезвычайно травмирующим событием, которое включало фактическую или угрожающую смерть или серьезную травму или сексуальное насилие вам или кому-либо еще? ПРИМЕРЫ ТРАВМАТИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ ВКЛЮЧАЮТ: СЕРЬЕЗНЫЕ АВАРИИ, СЕКСУАЛЬНОЕ ИЛИ ФИЗИЧЕСКОЕ НАПАДЕНИЕ, ТЕРРОРИСТИЧЕСКАЯ АТАКА, ЗАДЕРЖКА, ПОХИЩЕНИЕ, ПОЖАР, ОБНАРУЖЕНИЕ ТЕЛА, ВОЙНА ИЛИ ЕСТЕСТВЕННОЕ БЕДСТВИЕ, НАБЛЮДЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ СВИДЕТЕЛЯ ЗА НАСИЛИЕМ ИЛИ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТЬЮ КОГО-ТО БЛИЗКОГО ВАМ, ИЛИ ОПАСНАЯ ДЛЯ ЖИЗНИ БОЛЕЗНЬ.	НЕТ	ДА
H2	Начиная с травмирующего события, вы неоднократно повторно переживали событие нежелательным психологически тревожным образом (например, в повторяющихся снах, связанных с событием, интенсивных воспоминаниях или в памяти, или всплывающих образах, или как будто событие повторялось) или у вас были сильные физические или психологические реакции, когда вам напомнили о событии или когда вы столкнулись с подобным событием?	НЕТ	ДА
H3	**За последний месяц:**		
a	Вы постоянно пытались не думать или не вспоминать о неприятных подробностях или чувствах, связанных с этим событием?	НЕТ	ДА

b	Вы постоянно пытались избегать людей, разговоров, мест, ситуаций, занятий или вещей, которые вызывают тревожные воспоминания о событии?	НЕТ	ДА
	КОДИРУЮТСЯ ЛИ **1** ИЛИ БОЛЕЕ ОТВЕТА **Н3 ДА**?	НЕТ	ДА

H4 **В прошлом месяце**

a	Были ли у вас проблемы с вспоминанием важной части травмы? (но не по причине или в связи с травмой головы, алкоголем или наркотическими веществами).	НЕТ	ДА
b	Были ли вы постоянно и необоснованно негативны по отношению к себе, другим или миру?	НЕТ	ДА
c	Вы постоянно обвиняли себя или других необоснованным образом в травме?	НЕТ	ДА
d	Всегда ли были ваши чувства негативными (например, страх, ужас, гнев, вина или стыд)?	НЕТ	ДА
e	Вы стали намного меньше заинтересованы в участии в деятельности, которая раньше была для вас значимой?	НЕТ	ДА
f	Вы чувствовали себя отстраненным или отчужденным от других?	НЕТ	ДА
g	Были ли вы неспособны испытать какие-либо хорошие чувства (например, счастье, удовлетворение или любовные чувства)?	НЕТ	ДА
	КОДИРУЮТСЯ ЛИ **2** ИЛИ БОЛЕЕ ОТВЕТА **Н4 ДА**?	НЕТ	ДА

H5	**В прошлом месяце**		
a	Были ли вы особенно раздражительны или у вас были вспышки гнева при незначительной провокации или без нее?	НЕТ	ДА
b	Были ли вы более безрассудными или более саморазрушительными?	НЕТ	ДА
c	Вы больше нервничали или постоянно настораживались?	НЕТ	ДА
d	Вас было легче напугать?	НЕТ	ДА
e	Вам было труднее сосредоточиться?	НЕТ	ДА
f	Вам было труднее спать?	НЕТ	ДА
	КОДИРУЮТСЯ ЛИ **2** ИЛИ БОЛЕЕ ОТВЕТА **H5 ДА**?	НЕТ	ДА
H6	Все ли проблемы начались после травматического события и длились больше месяца?	НЕТ	ДА

H7	Вызывали ли эти проблемы за последний месяц значительный дистресс или мешали вашей способности функционировать дома, на работе, во время учебы, в обществе, в ваших отношениях или каким-либо другим важным образом? И КОДИРУЕТСЯ ЛИ «ИСКЛЮЧИТЕ ОРГАНИЧЕСКУЮ ПРИЧИНУ (**РЕЗЮМЕ О2**)» **ДА**? УКАЖИТЕ, СВЯЗАНО ЛИ СОСТОЯНИЕ С ДЕПЕРСОНАЛИЗАЦИЕЙ, ДЕРЕАЛИЗАЦИЕЙ ИЛИ С	**НЕТ** ***ТЕКУЩЕЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО*** С ДЕПЕРСОНАЛИЗАЦИЕЙ ДЕРЕАЛИЗАЦИЕЙ	**ДА** ≤ ≤

ЗАДЕРЖКОЙ ЭКСПРЕССИИ.

ЗАДЕРЖКОЙ ≤
ЭКСПРЕССИИ

I. РАССТРОЙСТВО, СВЯЗАННОЕ С УПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЯ

(Средства: перейдите в прямоугольник для диагностики, обведите **НЕТ** и перейдите к

l1	Употребляли ли вы **в последние 12 месяцев** 3 или более алкогольных напитков, - в течение 3-часового периода, - 3 или	НЕТ	ДА
l2	**В последние 12 месяцев:**		
a	Когда вы употребляли алкоголь, выпивали ли вы больше, чем планировали, когда начинали?	НЕТ	ДА
b	Вы неоднократно хотели сократить или контролировать употребление алкоголя? Вы пытались сократить или контролировать употребление алкоголя, но безуспешно? **если да, то поставьте код да.**	НЕТ	ДА
c	В те дни, когда вы пили, тратили ли вы много времени на то, чтобы получать алкоголь, выпить или оправиться от последствий алкоголя?	НЕТ	ДА
d	Было ли у вас значительное или сильное желание или побуждение к употреблению алкоголя?	НЕТ	ДА
e	Вы тратили меньше времени на выполнение своих обязанностей на работе, во время учебы или дома из-за того, что постоянно пили?	НЕТ	ДА
f	Если употребление алкоголя вызывало проблемы с семьей или другими людьми, продолжали ли вы пить?	НЕТ	ДА
g	Были ли вы в состоянии алкогольного опьянения более одного раза в любой ситуации, когда вы или другие люди подвергались физическому риску, например, при вождении автомобиля, мотоцикла, использовании механизмов, катании на лодках и т.д.?	НЕТ	ДА
h	Продолжали ли вы употреблять алкоголь, хотя было ясно, что алкоголь вызывал или усугублял психологические или	НЕТ	ДА

физические проблемы?

i Вы сокращали или отказывались от важной работы, социальных или развлекательных мероприятий из-за употребления алкоголя? НЕТ ДА

j Вам нужно было пить намного больше, чтобы получить тот же эффект, который вы получали, когда впервые начали пить, или вы получали гораздо меньший эффект при постоянном употреблении того же количества? НЕТ ДА

k1 Когда вы сократили употребление алкоголя или продолжили пить, у вас было что-либо из следующего: НЕТ ДА

1. повышенное потоотделение или учащенное сердцебиение ≤
2. тремор рук или «дрожь» ≤
3. проблемы со сном ≤
4. тошнота или рвота ≤
5. способность слышать или видеть то, что другие люди не могут видеть или слышать, или ощущения на вашей коже без видимой причины ≤
6. возбуждение ≤
7. беспокойство ≤
8. судороги ≤

ЕСЛИ ДА 2 ИЛИ БОЛЕЕ ИЗ ВЫШЕ ПРИВЕДЕННЫХ 8 ПУНКТОВ, ПОСТАВЬТЕ КОД k1 КАК ДА.

НЕТ ДА

k2 Вы употребляли алкоголь, чтобы уменьшить или избежать симптомов абстиненции или избежать похмелья?

РЕЗЮМЕ **I2K**: ЕСЛИ ДА ДЛЯ **I2K1** ИЛИ **I2K2**, ТО СТАВЬТЕ КОД ДА

НЕТ ДА

КОДИРУЮТСЯ ЛИ **2** ИЛИ БОЛЕЕ ОТВЕТОВ РЕЗЮМЕ I2 **ОТ I2a** ДО **I2k** ДА?
(**I2k1** И **I2k2** ВМЕСТЕ СЧИТАЮТСЯ КАК ОДНО ИЗ ЭТИХ ВЫБОРОВ)

НЕТ ДА
РАССТРОЙСТВО, СВЯЗАННОЕ С УПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЯ ПОСЛЕДНИЕ 12 МЕСЯЦЕВ

УКАЖИТЕ ДЛЯ РАССТРОЙСТВА, СВЯЗАННОГО С УПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЯ:	**УКАЖИТЕ, ЕСЛИ:**
СЛАБЫЙ=**2-3** СИМПТОМА **I2**	СЛАБЫЙ ≤
УМЕРЕННЫЙ=**4-5** СИМПТОМОВ **I2**	УМЕРЕНН ≤
ТЯЖЕЛЫЙ=**6** ИЛИ БОЛЕЕ СИМПТОМОВ **I2**	ЫЙ ≤
В СТАДИИ РАННЕЙ РЕМИССИИ=НЕ ОТВЕЧАЮТ КРИТЕРИЯМ ОТ 3 ДО 12 МЕСЯЦЕВ,	ТЯЖЕЛЫЙ
В СТАДИИ ДЛИТЕЛЬНОЙ РЕМИССИИ - НЕ ОТВЕЧАЮТ КРИТЕРИЯМ В ТЕЧЕНИЕ 12 МЕСЯЦЕВ ИЛИ БОЛЬШЕ,	В СТАДИИ ≤
(ОБА ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ **КРИТЕРИЯ d** [ТЯГА] ВЫШЕ.)	РАННЕЙ ≤
В КОНТРОЛИРУЕМОЙ СРЕДЕ - ГДЕ ДОСТУП К СПИРТУ ОГРАНИЧЕН.	РЕМИССИИ
	В СТАДИИ ДЛИТЕЛЬНОЙ РЕМИССИИ
	В КОНТРОЛИРУЕМОЙ СРЕДЕ ≤

J. РАССТРОЙСТВО, СВЯЗАННОЕ С УПОТРЕБЛЕНИЕМ НАРКОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ (НЕАЛКОГОЛЬНОЕ)

(□ СРЕДСТВА: ПЕРЕЙДИТЕ К ПРЯМОУГОЛЬНИКУ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ОБВЕДИТЕ НЕТ И ПЕРЕЙДИТЕ К СЛЕДУЮЩЕМУ МОДУЛЮ)

J1	a	**Сейчас я покажу вам/зачитаю список уличных наркотиков или лекарств.** Принимали ли вы какие-либо из этих препаратов более одного раза **за последние 12 месяцев**, чтобы получить «кайф», почувствовать приподнятое настроение, насладиться или изменить свое настроение?	НЕТ	ДА

ОБВЕДИТЕ КАЖДЫЙ ПРИНЯТЫЙ НАРКОТИК:

Стимуляторы: амфетамины, «speed», метамфетамин в кристаллах, «crank», декседрин, риталин, таблетки для похудения.

Кокаин: для вдыхания, для внутривенного введения, свободное основание, крэк, «спидбол».

Опиаты: героин, морфин, дилаудид, опиум, демерол, метадон, дарвон, кодеин, перкодан, викодин, оксиконтин.

Галлюциногены: LSD («кислота»), мескалин, пейот, псилоцибин, STP, «грибы», «экстази», MDA, MDMA.

Диссоциативные средства: PCP (фенциклидин, «Angel Dust», «Peace Pill», «Hog») или кетамин («Special K»).

Ингалянты: «клей», этилхлорид, «rush», закись азота («веселящий газ»), амил- или бутилнитрат («попперс»).

Каннабис: марихуана, гашиш («hash»), THC, «план», «трава», «травка», «сигарета из марихуаны».

Седативные, снотворные или анксиолititические средства: Quaalude, Seconal («red»), Valium, Xanax, Librium, Ativan, Dalmane, Halcion, барбитураты, Miltown, GHB, Roofinol, «Roofies».

Разное: стероиды, снотворные, отпускаемые без рецепта, или таблетки для похудения. Лекарства от кашля? Любые другие?

УКАЖИТЕ НАИБОЛЕЕ ИСПОЛЬЗУЕМОЕ(ЫЕ) ЛЕКАРСТВЕННОЕ(ЫЕ) СРЕДСТВО(А):

КАКОЕ(ИЕ) НАРКОТИЧЕСКОЕ(ИЕ) ВЕЩЕСТВО(А) ВЫЗЫВАЕТ(ЮТ) НАИБОЛЬШИЕ ПРОБЛЕМЫ?

В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ ИЗУЧИТЕ КРИТЕРИИ ДЛЯ КЛАССА НАРКОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ВЫЯВЛЯЮЩИЕ НАИБОЛЬШИЕ ПРОБЛЕМЫ И НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНЫЕ ДЛЯ СООТВЕТСТВИЯ КРИТЕРИИ.

ДЛЯ РАССТРОЙСТВА, СВЯЗАННОГО С ПРИМЕНЕНИЕМ НАРКОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ. ЕСЛИ НЕСКОЛЬКО КЛАССОВ НАРКОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ НЕ ПО НАЗНАЧЕНИЮ, ИЗУЧИТЕ КАК МНОГО ИЛИ КАК МАЛО ИХ ТРЕБУЕТСЯ ПО ПРОТОКОЛУ.

J2 **Учитывая, что вы употребляли (выбранное название наркотического вещества/класса наркотических веществ) за последние 12 месяцев:**

a	За время, когда вы употребляли наркотическое вещество, употребляли ли вы в конечном итоге больше (выбранное название наркотического вещества/ класса наркотических веществ), чем планировали, когда начали?	НЕТ	ДА
b	Вы неоднократно хотели сократить или контролировать свое употребление (выбранное название наркотического вещества/ класса наркотических веществ)? Вы пытались сократить или контролировать свое употребление (выбранное название наркотического вещества/ класса наркотических веществ), но безуспешно? ЕСЛИ **ДА** ДЛЯ ОБЕИХ, ТО ПОСТАВЬТЕ КОД **ДА**.	НЕТ	ДА
c	В те дни, когда вы употребляли больше (выбранное название наркотического вещества/ класса наркотических веществ), тратили ли вы много времени на получение (выбранное название наркотического вещества/ класса наркотических веществ), их применение или на восстановление после их воздействия?	НЕТ	ДА
d	Было ли у вас значительное или сильное желание или побуждение к употреблению (выбранное название наркотического вещества/ класса наркотических веществ)?	НЕТ	ДА
e	Тратите ли вы меньше времени на выполнение своих	НЕТ	ДА

обязанностей на работе, во время учебы или дома из-за того, что вы неоднократно употребляли (выбранное название наркотического вещества/ класса наркотических веществ)?

f	Если (название выбранного наркотического вещества/класса наркотических веществ) вызвало проблемы с вашей семьей или другими людьми, продолжали ли вы его использовать?	НЕТ	ДА
g	Употребляли вы наркотическое вещество более одного раза в любой ситуации, когда вы или другие подвергались физическому риску, например, при вождении автомобиля, мотоцикла, использовании механизмов, катании на лодке и т.д.?	НЕТ	ДА
h	Продолжали ли вы употреблять (название выбранного наркотического вещества/класса наркотических веществ), хотя было ясно, что (название выбранного наркотического вещества/класса наркотических веществ) вызвало или усугубило психологические или физические проблемы?	НЕТ	ДА

i Вы сократили или отказались от важной работы, общественной или развлекательной деятельности из-за употребления (название выбранного наркотического вещества/класса наркотических веществ)? НЕТ ДА

j Вам нужно было употреблять (название выбранного наркотического вещества/класса наркотических веществ) намного больше, чтобы получить тот же эффект, который вы получили, когда вы впервые начали его употреблять, или вы получили гораздо меньший эффект при продолжении употреблении того же количества? НЕТ ДА

ДАННЫЙ КРИТЕРИЙ КОДИРУЕТСЯ НЕТ, ЕСЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРОПИСАНЫ И ПРИМЕНЯЮТСЯ ПОД СООТВЕТСТВУЮЩИМ МЕДИЦИНСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ.

k1 Когда вы сократили интенсивное или продолжительное употребление наркотического вещества, возникли ли у вас какие-либо из следующих симптомов отмены: НЕТ ДА

ЕСЛИ ДА ДЛЯ ТРЕБУЕМОГО КОЛИЧЕСТВА СИМПТОМОВ ОТМЕНЫ ДЛЯ КАЖДОГО КЛАССА, КОДИРУЙТЕ **J2k1** КАК ДА,

ДАННЫЙ КРИТЕРИЙ КОДИРУЕТСЯ НЕТ, ЕСЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРОПИСАНЫ И ПРИМЕНЯЮТСЯ ПОД СООТВЕТСТВУЮЩИМ МЕДИЦИНСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ.

Седативные, снотворные или анксиолititические ≤
средства (2 или более симптомов отмены) ≤
1. повышенное потоотделение или учащенное ≤
сердцебиение ≤
2. тремор рук или «дрожь» ≤
3. проблемы со сном ≤
4. тошнота или рвота ≤
5. способность слышать или видеть то, что другие ≤
люди не могут видеть или слышать, или

ощущения на вашей коже без видимой причины.

6. волнение

7. беспокойство

8. судороги

Опиаты (3 или более симптомов отмены) ≤

1. ощущение подавленности ≤

2. тошнота или рвота ≤

3. боль в мышцах ≤

4. насморк или слезящиеся глаза ≤

5. расширенные зрачки, мурашки по коже или ≤ волосы дыбом или потливость ≤

6. понос ≤

7. зевота ≤

8. приливы

9. проблемы со сном

Стимуляторы и кокаин (2 или более симптомов ≤ отмены) ≤

1. утомляемость ≤

2. яркие или неприятные сны ≤

3. проблемы со сном или избыток сна ≤

4. повышенный аппетит

5. ощущение или вид замедленного физического или умственного характера

Каннабис (3 или более симптомов отмены) ≤

1. раздражительность, гнев или агрессия ≤

2. нервозность или беспокойство ≤

3. проблемы со сном ≤

4. потеря аппетита или веса ≤

5. беспокойство ≤

6. ощущение подавленности ≤

7. значительный дискомфорт от одного из

следующих факторов: «боль в животе», тремор или «дрожь», потливость, приливы жара, озноб, головные боли.

k2	Употребляли ли вы (выбранное название наркотического вещества/ класса наркотических веществ) для уменьшения или предупреждения симптомов отмены?	НЕТ	ДА

РЕЗЮМЕ **J2k**: ЕСЛИ ДА ДЛЯ **J2K1** ИЛИ **J2k2**, ТО СТАВЬТЕ КОД ДА

НЕТ ДА

КОДИРУЮТСЯ ЛИ **2** ИЛИ БОЛЕЕ ОТВЕТОВ РЕЗЮМЕ J2 **ОТ J2a** ДО **J2k** ДА?
(**J2k1** И **J2k2** ВМЕСТЕ СЧИТАЮТСЯ КАК ОДНО ИЗ ЭТИХ ВЫБОРОВ)

НЕТ ДА
РАССТРОЙСТВО, СВЯЗАННОЕ С УПОТРЕБЛЕНИЕМ НАРКОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ (название наркотического вещества или класса наркотических веществ) ПОСЛЕДНИЕ 12 МЕСЯЦЕВ

УКАЖИТЕ ДЛЯ РАССТРОЙСТВА, СВЯЗАННОГО С УПОТРЕБЛЕНИЕМ НАРКОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ	**УКАЖИТЕ, ЕСЛИ:**
СЛАБЫЙ=**2-3** СИМПТОМА **J2**	СЛАБЫЙ ≤
УМЕРЕННЫЙ=**4-5** СИМПТОМОВ **J2**	УМЕРЕНН ≤
ТЯЖЕЛЫЙ=**6** ИЛИ БОЛЕЕ СИМПТОМОВ **J2**	ЫЙ ≤
В СТАДИИ РАННЕЙ РЕМИССИИ=НЕ ОТВЕЧАЮТ КРИТЕРИЯМ ОТ 3 ДО 12 МЕСЯЦЕВ.	ТЯЖЕЛЫЙ
В СТАДИИ ДЛИТЕЛЬНОЙ РЕМИССИИ - НЕ ОТВЕЧАЮТ КРИТЕРИЯМ В ТЕЧЕНИЕ 12 МЕСЯЦЕВ ИЛИ БОЛЬШЕ.	В СТАДИИ ≤ РАННЕЙ ≤ РЕМИССИИ
(ОБА ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ **КРИТЕРИЯ d** [ТЯГА] ВЫШЕ.)	В СТАДИИ ДЛИТЕЛЬНОЙ РЕМИССИИ
В КОНТРОЛИРУЕМОЙ СРЕДЕ=' ГДЕ ДОСТУП К ВЕЩЕСТВУ/НАРКОТИЧЕСКОМУ ВЕЩЕСТВУ ОГРАНИЧЕН.	

В КОНТРОЛИРУЕМОЙ СРЕДЕ ≤

К. ПСИХОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА И РАССТРОЙСТВА НАСТРОЕНИЯ С ПСИХОТИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ

СПРОСИТЕ ПРИМЕР ПО КАЖДОМУ ВОПРОСУ, НА КОТОРЫЙ ДАН ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ. ПОСТАВЬТЕ КОД ДА, ТОЛЬКО ЕСЛИ ПРИМЕРЫ ЯВНО ПРОЯВЛЯЮТ ИСКЛЮЧЕНИЕ МЫСЛИ ИЛИ ВОСПРИЯТИЯ, ИЛИ ЕСЛИ ОНИ КУЛЬТУРНО НЕПРИЕМЛЕМЫ. ЦЕЛЬЮ ДАННОГО МОДУЛЯ ЯВЛЯЕТСЯ ВЫБОР ИНФОРМАЦИИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В СООТВЕТСТВИИ С АЛГОРИТМАМИ I и II ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ КАЖДОГО ПСИХОТИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА. ДЛЯ ТОЧНОЙ РЕАЛИЗАЦИИ ДАННОГО МОДУЛЯ НЕОБХОДИМЫ КЛИНИЧЕСКИЕ НАВЫКИ И ОПЫТ.

Теперь я хочу спросить вас о необычных переживаниях, которые случаются у некоторых людей.

К1	a	Вы когда-нибудь верили, что люди шпионили за вами, что кто-то замышлял против вас заговор или пытался причинить вам боль? ПРИМЕЧАНИЕ: СПРОСИТЕ ПРИМЕРЫ ЧТОБЫ ИСКЛЮЧИТЬ ФАКТИЧЕСКОЕ ПРЕСЛЕДОВАНИЕ,	НЕТ	ДА
	b	ЕСЛИ ДА: Вы верите в это сейчас?	НЕТ	ДА
К2	a	Вы когда-нибудь верили, что кто-то читает ваши мысли или может слышать ваши мысли, или что вы действительно можете читать чьи-то мысли или слышать, что думает другой человек?	НЕТ	ДА
	b	ЕСЛИ ДА: Вы верите в это сейчас?	НЕТ	ДА
К3	a	Вы когда-нибудь верили, что кто-то или какая-то сила вне вас вложила в ваш разум чужие мысли или заставила вас	НЕТ	ДА

		действовать не так, как обычно? Вы когда-нибудь чувствовали себя одержимым? ВРАЧ: СПРОСИТЕ ПРИМЕРЫ И НЕ ПРИНИМАЙТЕ ЛЮБОЕ, НЕ ЯВЛЯЮЩЕЕ ПСИХОТИЧЕСКИМ		
	b	ЕСЛИ ДА: Вы верите в это сейчас?	НЕТ	ДА
K4	a	Вы когда-нибудь думали, что вам посылают особые сообщения через телевидение, радио, интернет, газеты, книги или журналы или что человек, которого вы лично не знали, особенно интересовался вами?	НЕТ	ДА
	b	ЕСЛИ ДА: Вы верите в это сейчас?	НЕТ	ДА
K5	a	Ваши родственники или друзья когда-нибудь считали ваши убеждения странными или необычными? ВРАЧ: СПРОСИТЕ ПРИМЕРЫ. СТАВЬТЕ КОД ДА ТОЛЬКО, ЕСЛИ ПРИМЕРЫ ЯВНО БУДУТ ПРЕДСТАВЛЯТЬ СОБОЙ БРЕДОВЫЕ ИДЕИ, НЕ ИЗУЧЕННЫЕ В ВОПРОСАХ **K1-K4**, НАПРИМЕР, РЕЛИГИОЗНЫЕ, СМЕРТЬ, БОЛЕЗНЬ ИЛИ СОМАТИЧЕСКИЙ БРЕД, БРЕД МАНИИ ВЕЛИЧИЯ, РЕВНОСТЬ ИЛИ ЧУВСТВО ВИНЫ ИЛИ НЕУДАЧИ, НЕОБХНОДИМОСТИ НАКАЗАНИЯ, ИЛИ НИГИЛИСТИЧЕСКИЕ БРЕДОВЫЕ ИДЕИ.	НЕТ	ДА
	b	ЕСЛИ ДА: Считают ли они в настоящее время ваши убеждения странными или необычными?	НЕТ	ДА
K6	a	Слышали ли вы когда-нибудь то, что другие люди не слышат, например голоса?	НЕТ	ДА
		ЕСЛИ ДА, ТО ДЛЯ ГОЛОВОЙ ГАЛЛЮЦИНАЦИИ:	НЕТ	ДА

	Комментировал ли голос ваши мысли или поведение, или вы слышали, как два или более голоса разговаривают друг с другом?		
b	ЕСЛИ ДА ДЛЯ K6a: слышали ли вы звуки/голоса за последний месяц?	НЕТ	ДА
	ЕСЛИ ДА ДЛЯ ГОЛОСОВОЙ ГАЛЛЮЦИНАЦИИ: комментировал ли голос ваши мысли или поведение, или вы слышали, как два или более голоса разговаривают друг с другом?	НЕТ	ДА

K7	a	Были ли у вас видения, когда вы бодрствовали, или вы когда-нибудь видели то, что не могли видеть другие люди? ВРАЧ: УБЕДИТЕСЬ. ЧТО ЭТО НЕ ЯВЛЯЕТСЯ КУЛЬТУРНО НЕПРИЕМЛЕМЫМ.	НЕТ	ДА
	b	ЕСЛИ ДА: Вы видели это за последний месяц?	НЕТ	ДА

СУЖДЕНИЕ ВРАЧА

K8	a	ПРОЯВЛЯЛ ЛИ ПАЦИЕНТ КОГДА-ЛИБО В ПРОШЛОМ ДЕЗОРГАНИЗИРОВАННОСТЬ РЕЧИ, НЕСВЯЗНОСТЬ ИЛИ ДЕФЕКТИВНОСТЬ РЕЧИ ИЛИ ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ ОСЛАБЛЕНИЕ АССОЦИАЦИЙ?	НЕТ	ДА
K8	b	ДЕМОНСТРИРУЕТ ЛИ ПАЦИЕНТ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ НЕСВЯЗНОСТЬ РЕЧИ, ДЕЗОРГАНИЗИРОВАННОСТЬ ИДИ ДЕФЕКТИВНОСТЬ РЕЧИ ИЛИ ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ ОСЛАБЛЕНИЕ АССОЦИАЦИЙ?	НЕТ	ДА
K9	a	ПРОЯВЛЯЛ ЛИ ПАЦИЕНТ КОГДА-ЛИБО В ПРОШЛОМ ДЕЗОРГАНИЗИРОВАННОЕ ИЛИ КАТАТОНИЧЕСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ?	НЕТ	ДА
K9	b	ДЕМОНСТРИРУЕТ ЛИ ПАЦИЕНТ В НАСТОЯШЕЕ ВРЕМЯ ДЕЗОРГАНИЗИРОВАННОЕ ИЛИ КАТАТОНИЧЕСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ?	НЕТ	ДА
K10	a	ПРОЯВЛЯЛ ЛИ ПАЦИЕНТ КОГДА-ЛИБО В ПРОШЛОМ НЕГАТИВНЫЕ СИМПТОМЫ, НАПРИМЕР, ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ ОСЛАБЕНИЕ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ ЭКСПРЕССИИ ИЛИ	НЕТ	ДА

	ЗНАЧИТЕЛЬНУЮ АФФЕКТИВНУЮ ТУПОСТЬ, БЕДНОСТЬ РЕЧИ (АЛОГИЮ) ИЛИ НЕВОЗМОЖНОСТЬ ИНИЦИАТИРОВАТЬ ИЛИ ПРОДОЛЖАТЬ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ (БЕЗВОЛИЕ)?		
K10 b	ЯВЛЯЮТСЯ ЛИ НЕГАТИВНЫЕ СИМПТОМЫ ШИЗОФРЕНИИ, НАПРИМЕР, ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ ОСЛАБЛЕНИЕ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ ЭКСПРЕССИИ ИЛИ АФФЕКТИВНАЯ ТУПОСТЬ, БЕДНОСТЬ РЕЧИ (АЛОГИЯ) ИЛИ НЕВОЗМОЖНОСТЬ НАЧАТЬ ИЛИ ПРОДОЛЖИТЬ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ (БЕЗВОЛИЕ), ВЫРАЖЕННЫМИ ВО ВРЕМЯ ИНТЕРВЬЮ?	НЕТ	ДА
K11 a	КОДИРУЕТСЯ ЛИ 1 ИЛИ БОЛЕЕ ВОПРОСОВ «a» ОТ **K1a** ДО **K7a** ДА? И ЛИБО: БОЛЬШОЙ ДЕПРЕССИВНЫЙ ЭПИЗОД (ТЕКУЩИЙ, РЕКРЕССИВНЫЙ ИЛИ ПРОШЛЫЙ) ЛИБО МАНИАКАЛЬНЫЙ ИЛИ ГИПОМАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД (ТЕКУЩИЙ ИЛИ ПРОШЛЫЙ) КОДИРУЕТСЯ ДА? И КАК ДОЛГО ДЛИЛСЯ ЭПИЗОД НАСТРОЕНИЯ? _____ КАК ДОЛГО ДЛИЛСЯ ПСИХОТИЧЕСКИЙ ЭПИЗОД? _____ ПРИ НАЛИЧИИ ТАКОГО ЭПИЗОДА НАСТРОЕНИЯ ПОСТАВЬТЕ КОД ДА ДЛЯ **K11a**, ТОЛЬКО ЕСЛИ РАССТРОЙСТВО НАСТРОЕНИЯ ПРИСУТСТВУЕТ В ТЕЧЕНИЕ БОЛЬШЕЙ ЧАСТИ ОБЩЕЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ АКТИВНОГО И	НЕТ	ДА

РЕЗИДУАЛЬНОГО ПЕРИОДОВ ПСИХОТИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ. В ПРОТИВНОМ СЛУЧАЕ ПОСТАВЬТЕ КОД НЕТ.

K1 b 1	ЯВЛЯЮТСЯ ЛИ ОНИ ЕДИНСТВЕННЫМИ СИМПТОМАМИ, ВЫЯВЛЕННЫМИ ВРАЧОМ, ОТ **K1** ДО **K10** И НЕ ПОЛНОСТЬЮ ПОДТВЕРЖДЕННЫМИ ПАЦИЕНТОМ? ЕСЛИ ДА, УКАЖИТЕ, ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ПОСЛЕДНИЙ ЭПИЗОД ТЕКУЩИМ (ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ **1** ВОПРОС «b» КОДИРУЕТСЯ «**ДА**» ОТ **K1b** ДО **K10b**) И/ИЛИ ПОЖИЗНЕННЫМ (ЛЮБОЙ ВОПРОС «a» ИЛИ «b» КОДИРУЕТСЯ «**ДА**» ОТ **K1a** ДО **K10b**) И ПЕРЕХОДИТЕ К СЛЕДУЮЩЕМУ ДИАГНОСТИЧЕСКОМУ МОДУЛЮ. ЕСЛИ **НЕТ**, ТО ПРОДОЛЖАЙТЕ. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: ЕСЛИ ПО МЕНЬШЕ **1** ВОПРОС **«b»** КОДИРУЕТСЯ **ДА**, ТО ПОСТАВЬТЕ КОД **K11c** И **K11d**. ЕСЛИ ВСЕ ВОПРОСЫ **«b»** КОДИРУЮТСЯ НЕТ, ПОСТАВЬТЕ ТОЛЬКО КОД ДЛЯ **K11d**.	НЕТ ДА ***НЕУТОЧНЕННОЕ* РАССТРОЙСТВО ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА И И ДРУГОЕ ПСИХОТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО*** Текущий ≤ Пожизненный ≤ *** Предварительный диагноз из-за недостатка информации, доступной в настоящее время.**
K1 C 1	КОДИРУЕТСЯ ЛИ **1** ИЛИ БОЛЕЕ ВОПРОСОВ «**b**» ОТ **K1b** ДО **K8b** ДА? И КОДИРУЕТСЯ ЛИ 2 ИЛИ БОЛЕЕ ВОПРОСОВ «**b**» ОТ **K1b** ДО **K10b** ДА? И ПРОДОЛЖАЛИСЬ ЛИ ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ **2** ИЗ ПСИХОТИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ЗНАЧИТЕЛЬНУЮ ЧАСТЬ ВРЕМЕНИ В ПРОШЛОМ МЕСЯЦЕ (ИЛИ МЕНЬШЕ ПРИ УСПЕШНОМ ЛЕЧЕНИИ)?	**Тогда критерий «A» шизофрении** ≤ **Отвечает требованиям текущего состояния** ≤ **Не отвечает требованиям текущего состояния** ≤ **Не уверен, поставьте код позже**

K1 1	d	КОДИРУЕТСЯ ЛИ 1 ИЛИ БОЛЕЕ ВОПРОСОВ «a» ОТ **K1a** ДО **K8a** ДА? И КОДИРУЕТСЯ ЛИ 2 ИЛИ БОЛЕЕ ВОПРОСОВ «a» ОТ **K1a** ДО **K10a** ДА? И В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТА ПРОДОЛЖАЛИСЬ ЛИ ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ 2 ИЗ ПСИХОТИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ЗНАЧИТЕЛЬНУЮ ЧАСТЬ ВРЕМЕНИ В ПРОШЛОМ 1-МЕСЯЧНОМ ПЕРИОДЕ (ИЛИ МЕНЬШЕ ПРИ УСПЕШНОМ ЛЕЧЕНИИ)? ЛИБО КОДИРУЕТСЯ ЛИ **K11c ДА**?	**Тогда критерий «A» шизофрении** ≤ **Отвечает пожизненным требованиям** ≤ **Не отвечает пожизненным требованиям** ≤ **Не уверен, поставьте код позже**

ИНВАЛИДНОСТЬ

K1 2		Вернулась ли ваша способность функционировать на работе, во время учебы, с вашей семьей, по уходу за собой и в общении с другими, полностью к тому состоянию, каким вы были до этого опыта (ВРАЧ ПРЕДОСТАВЛЯЕТ ПРИМЕРЫ СУЩЕСТВУЮЩИХ ГАЛЛЮЦИНАЦИЙ, ЗАБЛУЖДЕНИЙ ИЛИ ДЕЗОРГАНИЗИРОВАННОЙ РЕЧИ ИЛИ ПОВЕДЕНИЯ)?	НЕТ ДА
K1 3	a	Во время или после периода, когда у вас были эти убеждения или опыт, испытывали ли вы трудности в работе, в отношениях с другими или в заботе о себе?	НЕТ ДА
	b	ЕСЛИ **ДА**, как долго длились эти трудности? ЕСЛИ **≥6 МЕСЯЦЕВ**, ТО ПЕРЕХОДИТЕ К **K14.**	

	c	Вы лечились лекарствами или были госпитализированы в связи с этими убеждениями или переживаниями, или трудностями, вызванными этими проблемами?	НЕТ ДА
	d	ЕСЛИ **ДА**, какое было наиболее долгое время, когда вас лечили или вы были госпитализированы в связи с этими проблемами?	_____
K14	a	ПАЦИЕНТ СООБЩИЛ ОБ ИНВАЛИДНОСТИ (**K13a КОДИРУЕТСЯ ДА**) ИЛИ ПАЦИЕНТА ЛЕЧИЛИ ИЛИ ГОСПИТАЛИЗИРОВАЛИ ПО ПОВОДУ ПСИХОЗА (**K13c=ДА**)?	НЕТ ДА
	b	СУЖДЕНИЕ ВРАЧА: УЧИТЫВАЯ ВАШ ОПЫТ, ОЦЕНИТЕ **ПОЖИЗНЕННУЮ** ИНВАЛИДНОСТЬ ПАЦИЕНТА, ВЫЗВАННУЮ ПСИХОЗОМ. отсутствует ρ 1 легкая ρ 2 умеренная ρ 3 тяжелая ρ 4	
K15		Как долго длился наиболее продолжительный период, в течение которого у вас были эти убеждения или переживания?	_____
		КАКАЯ ОБЩАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ПСИХОЗА? ПРИ ВЫБОРЕ ВРЕМЕННЫХ РАМОК УЧИТЫВАЙТЕ АКТИВНУЮ ФАЗУ (**K15**) И СВЯЗАННЫЕ С НЕЙ ТРУДНОСТИ (**K13b**) И ПСИХИАТРИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ (**K13d**).	1 ρ от≥ 1 дня до <1 месяца 2 ρ от≥ 1 месяца до <6 месяца 3 ρ ≥ 6 месяцев 4 ρ < 1 дня

ИСКЛЮЧИТЕ «ОРГАНИЧЕСКУЮ ПРИЧИНУ» (В СВЯЗИ С МЕДИЦИНСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ, ВОЗДЕЙСТВИЕМ ИЛИ ОТКАЗОМ ОТ

ЛЕКАРСТВА/НАРКОТИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА)

Незадолго до появления этих симптомов:

K16	a	Принимали ли вы какие-либо наркотические вещества или лекарства или находились в состоянии отмены какого-либо из них?	ρ Нет	ρ Да	ρ уверен	Не
	b	Было ли у вас какое-либо заболевание?	ρ Нет	ρ Да	ρ уверен	Не
	C	ЕСЛИ **K16a** ИЛИ **K16b** КОДИРУЕТСЯ **ДА**, СОГЛАСНО СУЖДЕНИЮ ВРАЧА ЛЮБОЕ ИЗ НИХ ВЕРОЯТНО ЯВЛЯЕТСЯ ПРЯМОЙ ПРИЧИНОЙ РАССТРОЙСТВА ПАЦИЕНТА? ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ ЗАДАЙТЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ОТКРЫТЫЕ ВОПРОСЫ.	ρ Нет	ρ Да	ρ уверен	Не
K16	d	БЫЛА ИСКЛЮЧЕНА ОРГАНИЧЕСКАЯ ПРИЧИНА/СВЯЗАННАЯ С ЛЕКАРСТВОМ/НАРКОТИЧЕСКИМ ВЕЩЕСТВОМ? ЕСЛИ **K16d=НЕТ** ОЦЕНИТЕ **K17** (a и b) И ПЕРЕЙДИТЕ К СЛЕДУЮЩЕМУ МОДУЛЮ ЕСЛИ **K16d=ДА**: ПОСТАВЬТЕ КОД **НЕТ** В **K17 (a и b)** И ПЕРЕЙДИТЕ К **K18** ЕСЛИ **K16d=НЕ УВЕРЕН**: ПОСТАВЬТЕ КОД **НЕ УВЕРЕН** В **K17 (a и b)** И ПЕРЕЙДИТЕ К **K18**	ρ Нет	ρ Да	ρ уверен	Не

			НЕТ	ДА
K17	a	КОДИРУЕТСЯ ЛИ **K16d НЕТ** В СВЯЗИ С ДРУГИМ МЕДИЦИНСКИМ СОСТОЯНИЕМ (ВКЛЮЧАЯ ДЕЛИРИЙ)?		***ПСИХОТИЧЕСКОЕ***

ЕСЛИ ОТВЕТ ДЛЯ **K17a** КОДИРУЕТСЯ ДА, УКАЖИТЕ, ЧТО ПОСЛЕДНИЙ ЭПИЗОД ЯВЛЯЕТСЯ ТЕКУЩИМ ИЛИ ПОЖИЗНЕННЫМ, ИЛИ ОБОИМИ:

ТЕКУЩИЙ: (ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ 1 ОТВЕТ «**b**» КОДИРУЕТСЯ ДА ОТ **K1b** ДО **K5b**=БРЕД, ИЛИ ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ ОДИН ОТВЕТ «**b**» КОДИРУЕТСЯ ДА ДЛЯ **K6b** ИЛИ **K7b**=ГАЛЛЮЦИНАЦИЯ)

И

КОДИРУЕТСЯ ЛИ **K13a ДА**?

И/ИЛИ

ПОЖИЗНЕННЫЙ: (ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ 1 ОТВЕТ «**a**» КОДИРУЕТСЯ ДА ОТ **K1a** ДО **K5a**, ИЛИ ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ 1 ОТВЕТ «**a**» КОДИРУЕТСЯ ДА ДЛЯ **K6a** ИЛИ **K7a**)

И

КОДИРУЕТСЯ ЛИ **K13a** ДА?

ЕСЛИ ДА ДЛЯ **K17a** ТЕКУЩИЙ, ТО ПЕРЕХОДИТЕ К МОДУЛЮ **L** И ПРОПУСТИТЕ ОСТАВШИЕСЯ ВОПРОСЫ **K.**

РАССТРОЙСТВО

В связи с общим медицинским состоянием

Текущий ρ

Пожизненный ρ

Не уверен, поставьте код позже ρ

K17b	КОДИРУЕТСЯ ЛИ **K16d** НЕТ В СВЯЗИ С **НАРКОТИЧЕСКИМ ВЕЩЕСТВОМ/ЛЕКАРСТВОМ** ИЛИ ОТМЕНА НАРКОТИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА/ЛЕКАРСТВА ИЛИ В СВЯЩИ С ДЕЛИРИЕМ, НАПРЯМУЮ ВЫЗВАННЫМ НАРКОТИЧЕСКИМ ВЕЩЕСТВОМ/ЛЕКАРСТВОМ? ЕСЛИ ОТВЕТ ДЛЯ **K17b** КОДИРУЕТСЯ **ДА,** УКАЖИТЕ, ЧТО ПОСЛЕДНИЙ ЭПИЗОД ЯВЛЯЕТСЯ ТЕКУЩИМ ИЛИ ПОЖИЗНЕННЫМ, ИЛИ ОБОИМИ: **ТЕКУЩИЙ:** (ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ 1 ОТВЕТ «**b**» КОДИРУЕТСЯ ДА ОТ **K1b** ДО **K5b**=БРЕД, ИЛИ ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ ОДИН ОТВЕТ «**b**» КОДИРУЕТСЯ ДА ДЛЯ **K6b** ИЛИ **K7b**=ГАЛЛЮЦИНАЦИЯ) И КОДИРУЕТСЯ ЛИ **K13a ДА**? И/ИЛИ **ПОЖИЗНЕННЫЙ:** (ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ 1 ОТВЕТ «**a**» КОДИРУЕТСЯ ДА ОТ **K1a** ДО **K5a**, ИЛИ ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ 1 ОТВЕТ «**a**» КОДИРУЕТСЯ ДА ДЛЯ **K6a** ИЛИ **K7a**) И КОДИРУЕТСЯ ЛИ **K13a ДА**? ЕСЛИ ДА ДЛЯ **K17b** ТЕКУЩИЙ, ТО ПЕРЕХОДИТЕ К МОДУЛЮ **L** И ПРОПУСТИТЕ ОСТАВШИЕСЯ ВОПРОСЫ **K**.	**НЕТ ДА** **Индуцировано наркотическим веществом** ***ПСИХОТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО*** Текущий ρ Пожизненный ρ Не уверен, поставьте код позже ρ

ХРОНОЛОГИЯ

K18	Сколько вам было лет, когда вы впервые начали испытывать те необычные убеждения или переживания?	≤ возраст

ЧАСТЬ 2 - ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МЕЖДУ ПСИХОТИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ И РАССТРОЙСТВОМ НАСТРОЕНИЯ С ПСИХОТИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ

ПОСТАВЬТЕ КОД ДЛЯ ВОПРОСОВ **K19-K23**, ТОЛЬКО ЕСЛИ У ПАЦИЕНТА ОПИСАН ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ 1 ПСИХОТИЧЕСКИЙ СИМПТОМ (**K11a=ДА** И **K11b=НЕТ**), НЕ ОБЪЯСНЕННЫЙ ОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИЧИНОЙ (**K16d=ДА** ИЛИ НЕ УВЕРЕН).

K19	a	ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ КОД ПАЦИЕНТА ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ДЛЯ ТЕКУЩЕГО И/ИЛИ ПРОШЛОГО БОЛЬШОГО ДЕПРЕССИВНОГО ЭПИЗОДА (ПРЯМОУГОЛЬНИК ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ В **A5** КОДИРУЕТСЯ **ДА**)?	НЕТ	ДА
	b	ЕСЛИ ДА: КОДИРУЕТСЯ ЛИ **A1a** ИЛИ **A1b (ДЕПРЕССИВНОЕ НАСТРОЕНИЕ) ДА**?	НЕТ	ДА
	c	ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ КОД ПАЦИЕНТА ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ДЛЯ ТЕКУЩЕГО И/ИЛИ МАНИАКАЛЬНОГО ЭПИЗОДА (**МОДУЛЬ** C)?	НЕТ	ДА
	d	КОДИРУЕТСЯ ЛИ **K19a** ИЛИ **K19c ДА**?	НЕТ	ДА
			□ ОСТАНОВИТЕСЬ. Перейдите к K24	

ПРИМЕЧАНИЕ: УБЕДИТЕСЬ, ЧТО ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ **K20-K23** ОТНОСЯТСЯ К ПСИХОТИЧЕСКИМ,
ДЕПРЕССИВНЫЕ (МОДУЛЬ **A**) И МАНИАКАЛЬНЫМ ЭПИЗОДАМ (МОДУЛЬ **C**), УЖЕ ИДЕНТИФИЦИРОВАННЫМ В **K11c** И **K11d**.
В СЛУЧАЕ НЕСООТВЕТСТВИЯ ПОВТОРНО ИЗУЧИТЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ РАССТРОЙСТВ, ПРИНИМАЯ
ВО ВНИМАНИЕ ВАЖНЫЕ ЖИЗНЕННЫЕ ЯКОРНЫЕ/ОСОБЕННОСТИ ПОСТАВЬТЕ КОД **K20-K23** СООТВЕТСТВЕННО

K20		Когда у вас были опровержения и переживания, которые вы только что описали	НЕТ	ДА

(ДАЙТЕ ПРИМЕРЫ ПАЦИЕНТУ), чувствовали ли вы в то же время депрессию/возбуждение/раздражительность?	□ ОСТАНОВИТЕСЬ. Перейдите к К24

K21		Были ли убеждения или переживания, которые вы только что описали (ДАЙТЕ ПРИМЕРЫ ПАЦИЕНТУ), ограниченные исключительно временем, когда вы чувствовали себя подавленным/возбужденным/раздражительным?	НЕТ ДА
K22		Были ли у вас когда-нибудь в течение двух или более недель эти убеждения или переживания, когда вы не чувствовали себя подавленным/возбужденным/раздражительным?	НЕТ ДА ☐ ОСТАНОВИТЕСЬ. Перейдите к K24
K23	a	Что длилось дольше: эти убеждения или переживания или периоды депрессии/возбуждения/раздражительности?	1 ρ настроение 2 ρ убеждения, переживания 3 ρ то же самое
		ЕСЛИ ОТВЕТ НА **K23a** БЫЛ **2**, ТО СПРОСИТЕ **K23b** И **K23c:**	
	b	Были ли убеждения или переживания, которые вы только что описали (ДАЙТЕ ПАЦИЕНТУ ПРИМЕРЫ ЗАБЛУЖДЕНИЙ ИЛИ ГАЛЛЮЦИНАЦИЙ), происходившие в течение по меньшей мере 2 недель, когда вы не чувствовали себя подавленным/возбужденным/раздражительным?	НЕТ ДА
	c	Продолжались ли депрессивные/возбужденные/раздражительные чувства более 50% всего времени, в течение которого у вас были эти убеждения и переживания? (ДАЙТЕ ПРИМЕРЫ	НЕТ ДА

ПАЦИЕНТУ)? =

В ЭТОМ РАСЧЕТЕ ДОЛЖНА БЫТЬ ОБЩАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ АКТИВНОЙ И РЕЗИДУАЛЬНОЙ ФАЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

K24 В КОНЦЕ ИНТЕРВЬЮ ПЕРЕЙДИТЕ К ДИАГНОСТИЧЕСКИМ АЛГОРИТМАМ ПСИХОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ.

ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ ПО ПУНКТАМ **K11a** И **K11b**:

ТЕКУЩИЙ:

ЕСЛИ КРИТЕРИЙ «А» ШИЗОФРЕНИИ ОТВЕЧАЕТ ТРЕБОВАНИЯМ (**K11c=ДА**), ТО ПЕРЕЙДИТЕ К ДИАГНОСТИЧЕСКОМУ АЛГОРИТМУ I.

ЕСЛИ КРИТЕРИЙ «А» ШИЗОФРЕНИИ НЕ ОТВЕЧАЕТ ТРЕБОВАНИЯМ (**K11c=НЕТ**), ТО ПЕРЕЙДИТЕ К ДИАГНОСТИЧЕСКОМУ АЛГОРИТМУ II.

ДЛЯ РАССТРОЙСТВ НАСТРОЕНИЯ ПЕРЕЙДИТЕ К ДИАГНОСТИЧЕСКОМУ АЛГОРИТМУ III.

ПОЖИЗНЕННЫЙ:

ЕСЛИ КРИТЕРИЙ «А» ШИЗОФРЕНИИ ОТВЕЧАЕТ ТРЕБОВАНИЯМ (**K11c=ДА**), ТО ПЕРЕЙДИТЕ К ДИАГНОСТИЧЕСКОМУ АЛГОРИТМУ I.

ЕСЛИ КРИТЕРИЙ «А» ШИЗОФРЕНИИ НЕ ОТВЕЧАЕТ ТРЕБОВАНИЯМ (**K11c=НЕТ**), ТО ПЕРЕЙДИТЕ К ДИАГНОСТИЧЕСКОМУ АЛГОРИТМУ II.

ДЛЯ РАССТРОЙСТВ НАСТРОЕНИЯ ПЕРЕЙДИТЕ К ДИАГНОСТИЧЕСКОМУ АЛГОРИТМУ III.

L. НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ

(□ СРЕДСТВА: ПЕРЕЙДИТЕ К ПРЯМОУГОЛЬНИКУ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ОБВЕДИТЕ НЕТ И ПЕРЕЙДИТЕ К СЛЕДУЮЩЕМУ МОДУЛЮ)

L1	a	Какой у вас рост?	Θфутов	Θ Θ дюймов
			Θ	Θ Θ см
	b	Какой у вас был самый низкий вес за последние 3 месяца?	Θ	Θ Θ фунтов
			Θ	Θ Θ кг
	c	ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ВЕС ПАЦИЕНТА РАВНЫМ ИЛИ НИЖЕ ПОРОГА, СООТВЕТСТВУЮЩЕГО ЕГО/ЕЕ РОСТУ? (СМ. ТАБЛИЦУ НИЖЕ)	НЕТ	ДА

За последние 3 месяца:

L2		Несмотря на такой небольшой вес, вы пробовали не набирать вес или ограничивать потребление пищи?	НЕТ	ДА
L3		Вы сильно боялись набрать вес или стать полным, даже если у вас был недостаточный вес?	НЕТ	ДА
L4	a	Вы считали себя слишком большим/полным или эта часть вашего тела была слишком большой/полной?	НЕТ	ДА
	b	Сильно ли повлияло на то, как вы относитесь к себе, вес или форма вашего тела?	НЕТ	ДА
	c	Вы думали, что ваш нынешний низкий вес тела нормальный или избыточный?	НЕТ	ДА
L5		КОДИРУЕТСЯ ЛИ 1 ИЛИ БОЛЬШЕ ПУНКТОВ ИЗ **L4 ДА**?	НЕТ	ДА

ДЛЯ МУЖЧИН: КОДИРУЕТСЯ ЛИ **L5 ДА**?

НЕТ	**ДА**
НЕРВНАЯ	
АНОРЕКСИЯ	
ТЕКУЩИЙ	

ТАБЛИЦА РОСТ/ВЕС, соответствующая ПОРОГОВОМУ ЗНАЧЕНИЮ **BMI 17,0** кг/м^2

Рост/вес														
футы/дюймы	4’9	4’10	4’11	5’0	5’1	5’2	5’3	5’4	5’5	5’6	5’7	5’8	5’9	5’10
фунты	79	82	84	87	90	93	96	99	102	106	109	112	115	119
см	145	147	150	152	155	158	160	163	165	168	170	173	175	178
кг	36	37	38,5	39,5	41	42,5	43,5	45,5	46,5	48	49	51	52	54
Рост/вес														
футы/дюймы	5’11	6’0	6’1	6’2	6’3									
фунты	122	125	129	133	136									
см	180	183	185	188	191									
кг	55	57	58,5	60	62									

Вышеуказанные пороговые значения веса рассчитываются с использованием индекса массы тела (BMI), равного или ниже 17,0 кг/м^2 для роста пациента с помощью калькулятора BMI Center of Disease Control & Prevention. Это пороговое значение, ниже которого согласно DSM-5 человек считается имеющим недостаточный вес.

M. НЕРВНАЯ БУЛИМИЯ

(□ СРЕДСТВА: ПЕРЕЙДИТЕ К ПРЯМОУГОЛЬНИКАМ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ОБВЕДИТЕ НЕТ В ПРЯМОУГОЛЬНИКАХ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ НЕРВНОЙ БУЛИМИИ И ДЛЯ НЕРВНОЙ АНОРЕКСИИ, КОМПУЛЬСИВНОЕ ПЕРЕЕДАНИЕ/ТИП С ПРИМЕНЕНИЕМ СЛАБИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ. ОДНАКО ЕСЛИ НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ (В МОДУЛЕ L) КОДИРУЕТСЯ ДА, ТО ПРОДОЛЖАЙТЕ ОТВЕЧАТЬ НА ВОПРОСЫ, ЧТОБЫ БЫТЬ СПОСОБНЫМ КОДИРОВАТЬ СООТВЕТСТВУЮЩИМ ОБРАЗОМ ОГРАНИЧИВАЮЩИЙ ТИП НЕРВНОЙ АНОРЕКСИИ)

M1	Были ли у вас переедания или периоды, когда вы съели очень большое количество еды в течение 2-часового периода за последние три месяца?	НЕТ	ДА
M2	Чувствовали ли вы, что во время этих перееданий ваше питание вышло из-под контроля?	НЕТ	ДА

За последние 3 месяца:

M3	Были ли у вас переедания хотя бы один раз в неделю?	НЕТ	ДА
M4	Делали ли вы что-нибудь, чтобы компенсировать или предупредить прибавку в весе, например, рвоту, голодание, упражнения или прием слабительных, клизм, диуретиков (жидких таблеток) или других лекарств? Было ли у вас это хотя бы один раз в неделю?	НЕТ	ДА
M4a	Количество эпизодов несоответствующего компенсаторного поведения в неделю? _____ Количество дней несоответствующего компенсаторного поведения в неделю? _____		
M5	Сильно ли повлияло на то, как вы относитесь к себе, вес или форма вашего тела?	НЕТ	ДА

M6 СООТВЕТСТВУЮТ ЛИ СИМПТОМЫ ПАЦИЕНТА КРИТЕРИЯМ НЕРВНОЙ АНОРЕКСИИ? НЕТ ДА

Перейдите к M8

M7 Эти переедания случаются только тогда, когда ваш вес ниже (_____фунтов/кг)? НЕТ ДА

ВРАЧ: ВПИШИТЕ В СКОБКАХ ВЫШЕ ПОРОГОВЫЙ ВЕС ДЛЯ РОСТА ДАННОГО ПАЦИЕНТА ИЗ ТАБЛИЦЫ РОСТА/ВЕСА В МОДУЛЕ НЕРВНОЙ АНОРЕКСИИ.

M8 КОДИРУЕТСЯ ЛИ **M5 ДА** И КОДИРУЕТСЯ ЛИ ЛИБО **M6** ЛИБО **M7 НЕТ**? **НЕТ ДА** ***НЕРВНАЯ БУЛИМИЯ*** **ТЕКУЩИЙ**

КОДИРУЕТСЯ ЛИ **M7 ДА**? **НЕТ ДА** ***НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ*** *Компульсивное переедание/тип с применением слабительных средств* **ТЕКУЩИЙ**

СООТВЕТСТВУЮТ ЛИ СИМПТОМЫ ПАЦИЕНТА КРИТЕРИЯМ НЕРВНОЙ АНОРЕКСИИ?
И
КОДИРУЕТСЯ ЛИ **M2** ИЛИ **M4** НЕТ? **НЕТ ДА** ***НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ*** *Ограничивающий тип* **ТЕКУЩИЙ**

ОСОБЕННОСТИ РАССТРОЙСТВА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ: СЛАБОЕ=**1-3** ЭПИЗОДА НЕСООТВЕТСТВУЮЩЕГО КОМПЕНСАТОРНОГО ПОВЕДЕНИЯ УМЕРЕННОЕ=**4-7** ЭПИЗОДОВ НЕСООТВЕТСТВУЮЩЕГО КОМПЕНСАТОРНОГО ПОВЕДЕНИЯ ТЯЖЕЛОЕ=**8-13** ЭПИЗОДОВ НЕСООТВЕТСТВУЮЩЕГО КОМПЕНСАТОРНОГО ПОВЕДЕНИЯ ЧРЕЗМЕРНОЕ=**14** ИЛИ БОЛЬШЕ ЭПИЗОДОВ НЕСООТВЕТСТВУЮЩЕГО КОМПЕНСАТОРНОГО ПОВЕДЕНИЯ	**УКАЖИТЕ, ЕСЛИ:** СЛАБОЕ УМЕРЕННОЕ ТЯЖЕЛОЕ ЧРЕЗМЕРНОЕ	≤ ≤ ≤ ≤

МВ. КОМПУЛЬСИВНОЕ ПЕРЕЕДАНИЕ

(□ СРЕДСТВА: ПЕРЕЙДИТЕ К ПРЯМОУГОЛЬНИКУ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ОБВЕДИТЕ НЕТ В ПРЯМОУГОЛЬНИКЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ПЕРЕЙДИТЕ К СЛЕДУЮЩЕМУ МОДУЛЮ)

МВ 1	СООТВЕТСТВУЮТ ЛИ СИМПТОМЫ ПАЦИЕНТА КРИТЕРИЯМ НЕРВНОЙ АНОРЕКСИИ?	НЕТ	ДА □
МВ 2	СООТВЕТСТВУЮТ ЛИ СИМПТОМЫ ПАЦИЕНТА КРИТЕРИЯМ НЕРВНОЙ БУЛИМИИ?	НЕТ □	ДА
МВ 3	КОДИРУЕТСЯ ЛИ **М2 ДА**?	НЕТ	ДА
МВ 4	КОДИРУЕТСЯ ЛИ **М3 ДА**?	НЕТ	ДА
МВ 5	КОДИРУЕТСЯ ЛИ **М4 ДА**? ЕСЛИ М4 БЫЛ ОБОЙДЕН В МОДУЛЕ М (НЕРВНАЯ	НЕТ	ДА

БУЛИМИЯ), СПРОСИТЕ М4 СЕЙЧАС, ЧТОБЫ ПОСТАВИТЬ КОД МВ5

За последние 3 месяца во время переедания вы:

МВ 6a	Ели быстрее, чем обычно?	НЕТ	ДА
МВ 6b	Ели, пока не почувствовали дискомфорт от сытости?	НЕТ	ДА
МВ 6c	Ели много еды, когда не были голодны?	НЕТ	ДА
МВ 6d	Ели в одиночестве, поскольку стеснялись того, сколько вы едите?	НЕТ	ДА
МВ 6e	Чувствовали себя виноватым, подавленным или испытывали отвращение к себе после переедания?	НЕТ	ДА

□

КОДИРУЮТСЯ ЛИ **3** ИЛИ БОЛЕЕ ВОПРОСА **МВ6 ДА**? НЕТ ДА

М В7	Вас сильно беспокоит переедание?	НЕТ	ДА

М Количество эпизодов переедания в неделю? _____

В8 Количество дней переедания в неделю? _____

КОДИРУЕТСЯ ЛИ **МВ7 ДА**?

НЕТ	ДА
КОМПУЛЬСИВНОЕ ПЕРЕЕДАНИЕ	

	ТЕКУЩИЙ
ОСОБЕННОСТИ РАССТРОЙСТВА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ: ЛЕГКОЕ=**1-3** ЭПИЗОДА КОМПУЛЬСИВНОГО ПЕРЕЕДАНИЯ В НЕДЕЛЮ УМЕРЕННОЕ=**4-7** ЭПИЗОДОВ КОМПУЛЬСИВНОГО ПЕРЕЕДАНИЯ В НЕДЕЛЮ ТЯЖЕЛОЕ=**8-13** ЭПИЗОДОВ КОМПУЛЬСИВНОГО ПЕРЕЕДАНИЯ В НЕДЕЛЮ ЧРЕЗМЕРНОЕ=**14** ИЛИ БОЛЬШЕ ЭПИЗОДОВ КОМПУЛЬСИВНОГО ПЕРЕЕДАНИЯ В НЕДЕЛЮ	**УКАЖИТЕ, ЕСЛИ:** СЛАБОЕ ≤ УМЕРЕННОЕ ≤ ТЯЖЕЛОЕ ≤ ЧРЕЗМЕРНОЕ ≤

N. ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЕ ТРЕВОЖНОЕ РАССТРОЙСТВО

(□ СРЕДСТВА: ПЕРЕЙДИТЕ К ПРЯМОУГОЛЬНИКУ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ОБВЕДИТЕ НЕТ И ПЕРЕЙДИТЕ К СЛЕДУЮЩЕМУ МОДУЛЮ)

N1 a Были ли вы чрезмерно обеспокоены или обеспокоены некоторыми рутинными вещами, за последние 6 месяцев? НЕТ ДА

НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ, ЕСЛИ ПАЦИЕНТУ НЕ ЯСНО, ЧТО ВЫ ИМЕЕТЕ В ВИДУ, УЗНАЙТЕ ПУТЕМ ВОПРОСА (думают ли другие, что вы беспокойный человек или «несносный человек») И ПОЛУЧИТЕ ПРИМЕРЫ.

b Присутствуют ли эти тревоги и беспокойства большую часть времени? НЕТ ДА

□

ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ЛИ ОГРАНИЧИВАЕТСЯ ТРЕВОГА И БЕСПОКОЙСТВО ПАЦИЕНТА ЛЮБЫМ РАССТРОЙСТВОМ, ИЛИ ЛУЧШЕ ОБЪЯСНЯЕТСЯ ДО ЭТОГО ПУНКТА? НЕТ ДА

N2 Вам сложно контролировать свои беспокойства? НЕТ ДА

N3 ДЛЯ СЛЕДУЮЩЕГО ПОСТАВЬТЕ КОД **НЕТ**, ЕСЛИ СИМПТОМЫ ОГРАНИЧИВАЮТСЯ ОСОБЕННОСТЯМИ ЛЮБОГО РАССТРОЙСТВА, ИЗУЧЕННОГО ДО НАСТОЯЩЕГО ПУНКТА.

Когда вы беспокоились в течение последних 6 месяцев, вы в большинстве случаев:

a Чувствуете ли вы беспокойство, взволнованность или нервозность? НЕТ ДА

b	Имеется ли у вас мышечное напряжение?	НЕТ	ДА
c	Чувствуете ли вы усталость, слабость или легко наступающее истощение?	НЕТ	ДА
d	Вам трудно сконцентрироваться или ваши мысли пусты?	НЕТ	ДА
e	Чувствуете ли вы раздражительность?	НЕТ	ДА
f	Есть ли у вас проблемы со сном (трудности с засыпанием, пробуждением посреди ночи, ранним утренним пробуждением или избыточным сном)?	НЕТ	ДА
	КОДИРУЮТСЯ ЛИ **3** ИЛИ БОЛЕЕ ОТВЕТА **N3 ДА**?	НЕТ	ДА

		НЕТ ДА
N4	Эти тревоги и беспокойства существенно мешают вашей способности работать, функционировать в обществе, в ваших отношениях или в других важных областях вашей жизни или причиняют вам значительный дистресс? И КОДИРУЕТСЯ ЛИ «ИСКЛЮЧИТЕ ОРГАНИЧЕСКУЮ ПРИЧИНУ (**РЕЗЮМЕ О2**)» **ДА**?	***ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЕ ТРЕВОЖНОЕ РАССТРОЙСТВО*** **ТЕКУЩИЙ**

О. ИСКЛЮЧИТЕ МЕДИЦИНСКИЕ, ОРГАНИЧЕСКИЕ ИЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРИЧИНЫ ДЛЯ ВСЕХ РАССТРОЙСТВ

ЕСЛИ ПАЦИЕНТ КОДИРУЕТСЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ПРИ ЛЮБОМ ТЕКУЩЕМ ЗАБОЛЕВАНИИ ИЛИ БОЛЬШОМ ДЕПРЕССИВНОМ ЭПИЗОДЕ, МАНИАКАЛЬНОМ ИЛИ ГИПОМАНИАКАЛЬНОМ ЭПИЗОДЕ, СПРОСИТЕ:

Незадолго до появления этих симптомов:

O1a	Принимали ли вы какие-либо наркотические вещества или лекарства или находились в состоянии отмены какого-либо из них?	ρ Нет	ρ Да	ρ Не уверен
O1	Было ли у вас какое-либо заболевание?	ρ	ρ Да	ρ Не

b		Нет		уверен
O2	ЕСЛИ **O1a** ИЛИ **O1b** КОДИРУЕТСЯ ДА, СОГЛАСНО СУЖДЕНИЮ ВРАЧА ЛЮБОЕ ИЗ НИХ ВЕРОЯТНО ЯВЛЯЕТСЯ ПРЯМОЙ ПРИЧИНОЙ РАССТРОЙСТВА ПАЦИЕНТА? ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ ЗАДАЙТЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ОТКРЫТЫЕ ВОПРОСЫ.	ρ Нет	ρ Да	ρ Не уверен
РЕЗЮМЕ O2: БЫЛА ИСКЛЮЧЕНА ОРГАНИЧЕСКАЯ ПРИЧИНА/СВЯЗАННАЯ С ЛЕКАРСТВОМ/НАРКОТИЧЕСКИМ ВЕЩЕСТВОМ?		ρ Нет	ρ Да	ρ Не уверен

Если **O2** СОСТАВЛЯЕТ ДА, ТО РЕЗЮМЕ O2 СОСТАВЛЯЕТ НЕТ. Если **O2** СОСТАВЛЯЕТ НЕТ, ТО РЕЗЮМЕ O2 СОСТАВЛЯЕТ ДА. В ПРОТИВНОМ СЛУЧАЕ ОПРЕДЕЛЕННОСТЬ ОТСУТСТВУЕТ

Р. АНТИСОЦИАЛЬНОЕ РАССТРОЙСТВО ЛИЧНОСТИ

(□ СРЕДСТВА: ПРОПУСТИТЕ ВСЕ ВОПРОСЫ Р2, ПЕРЕЙДИТЕ В ПРЯМОУГОЛЬНИК ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ОБВЕДИТЕ НЕТ)

Р1 **До 15 лет вы:**

a	неоднократно пропускали школу, убегали из дома на ночь или гуляли ночью вопреки правилам родителей?	НЕТ	ДА
b	неоднократно лгали, обманывали, «играли на доверии» других, воровали или проникать в чей-то дом или машину?	НЕТ	ДА
c	начинали драки или запугивали других, угрожали им или ставили их в неловкое положение?	НЕТ	ДА
d	намеренно разрушали вещи или устраивали поджоги?	НЕТ	ДА
e	умышленно причиняли вред животным или людям?	НЕТ	ДА
f	принуждали кого-то к сексуальной активности?	НЕТ	ДА
	КОДИРУЮТСЯ ЛИ **2** ИЛИ БОЛЕЕ ОТВЕТА **Р1 ДА**?	НЕТ	ДА

НЕ СТАВЬТЕ КОД ДА ДЛЯ ПОВЕДЕНИЯ НИЖЕ, ЕСЛИ ОНО ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ПОЛИТИЧЕСКИ ИЛИ РЕЛИГИОЗНО МОТИВИРУЕТСЯ.

Р2 **С 15 лет вы:**

a	совершали незаконные действия или имели основания для ареста, даже если вас не поймали (например, уничтожение собственности, кража в магазинах, воровство, продажа наркотиков или совершение уголовного преступления)?	НЕТ	ДА

b часто лгали или «обманывали» других людей, чтобы получить деньги или удовольствие, или лгали просто ради забавы? НЕТ ДА

c были импульсивны и не заботились о планировании наперед? НЕТ ДА

d неоднократно участвовали в драках или нападали на других (включая драки с супругом/супругой или детьми)? НЕТ ДА

e подвергали других или себя необдуманной опасности? НЕТ ДА

f неоднократно вели себя так, что другие сочли бы вас безответственным, например, не платили за вещи, за которые вы задолжали, умышленно были импульсивным или умышленно не работали, чтобы прокормить себя? НЕТ ДА

g не чувствовали вины за причинение боли, жестокого обращения, лжи или кражи у других, или после повреждения имущества? НЕТ ДА

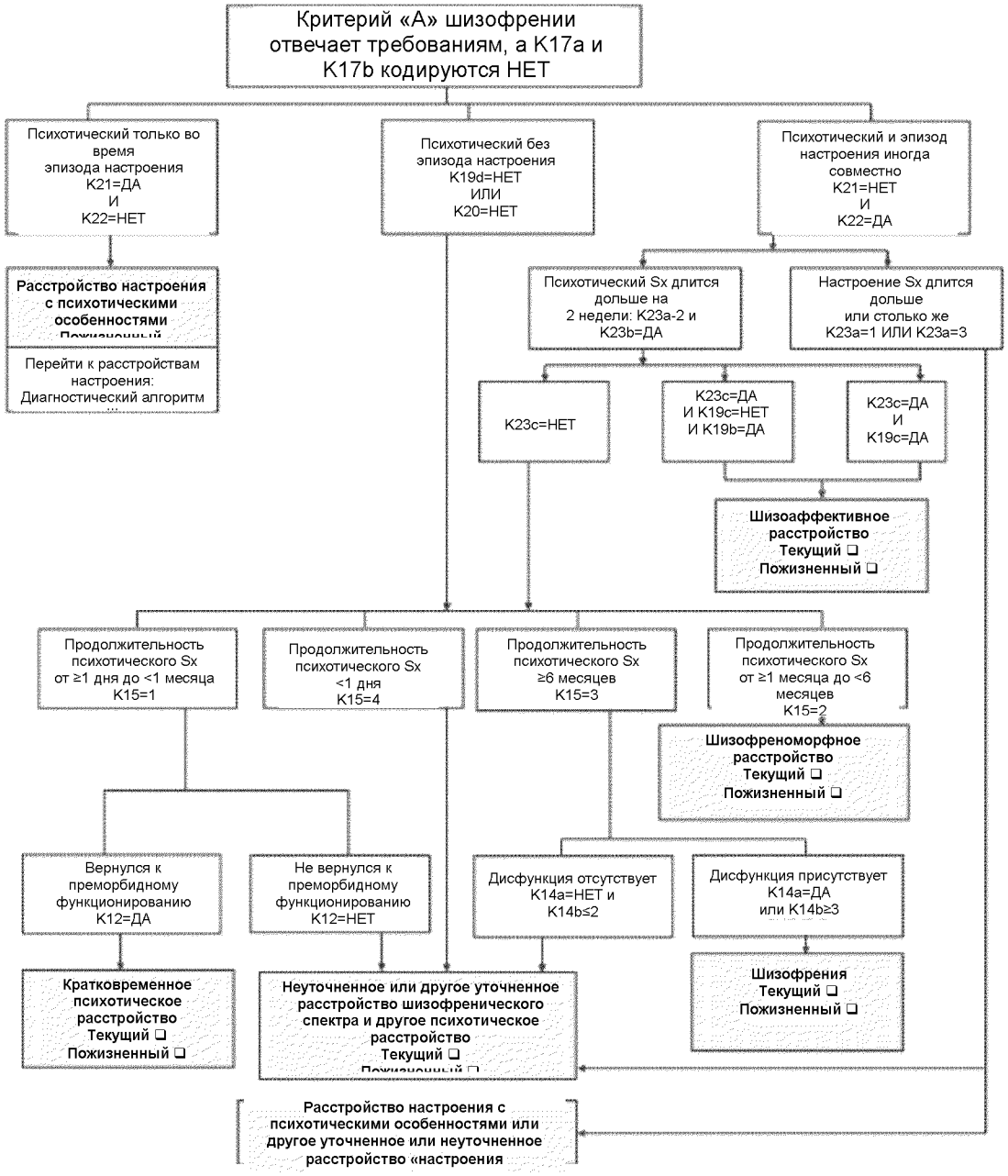
КОДИРУЮТСЯ ЛИ **3** ИЛИ БОЛЕЕ ВОПРОСА **P2 ДА**?

НЕТ	**ДА**
	***АНТИСОЦИАЛЬНОЕ РАССТРОЙСТВО ЛИЧНОСТИ* ПОЖИЗНЕННЫЙ**

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ НЕОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ ОЦЕНКИ ОПРОСНИКА НА СТРАНИЦАХ 41 И 42

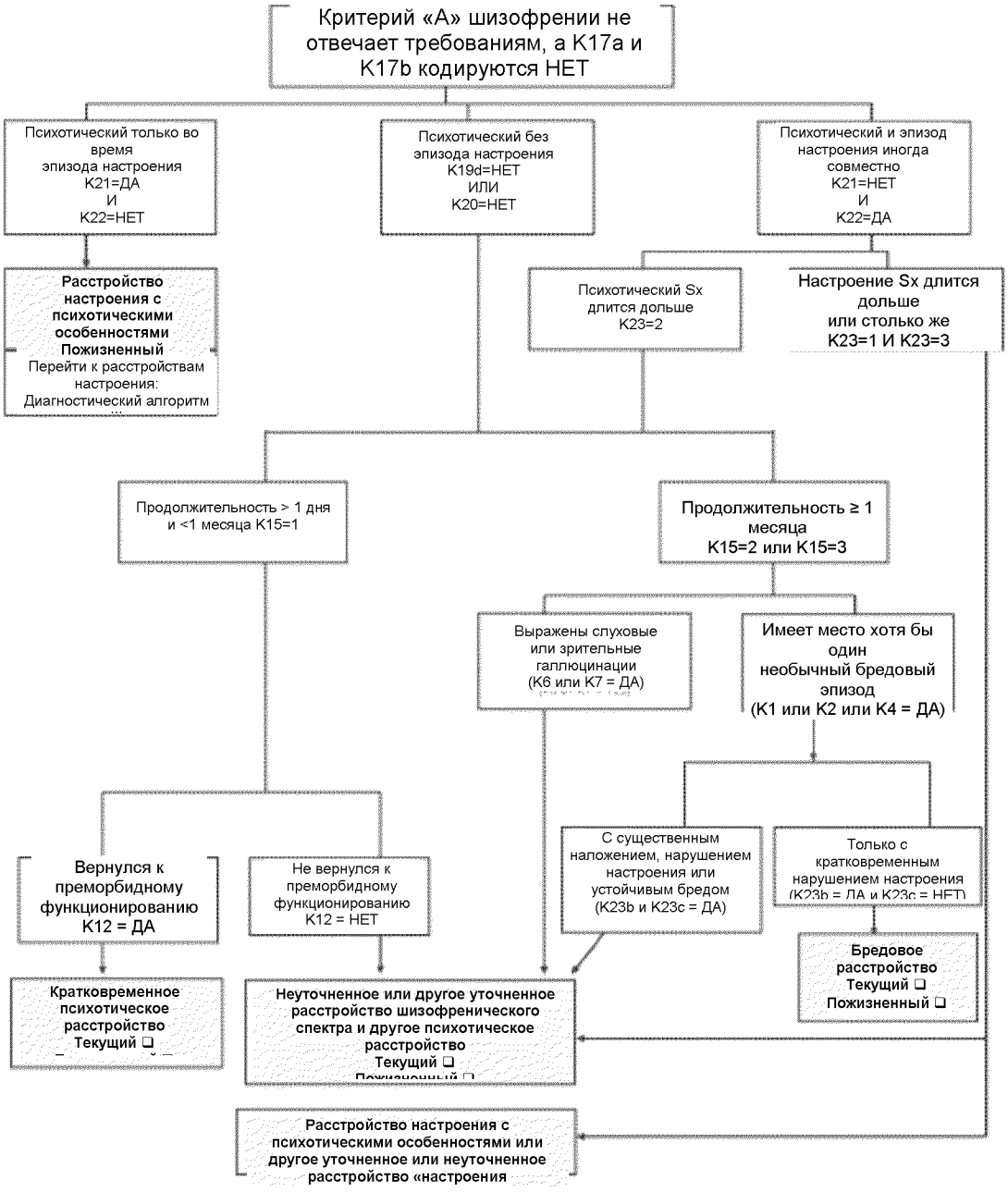
ПСИХОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА: ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ I

Как для текущего, так и для пожизненного диагноза обведите соответствующий прямоугольник для диагностики (при необходимости отдельно). Один положительный диагноз исключает другие за эти временные рамки. Если критерий А шизофрении не отвечает текущим требованиям, но присутствует как пожизненный, то текущий и пожизненный диагнозы могут быть разными.



ПСИХОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА: ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ II

Как для текущего, так и для пожизненного диагноза обведите соответствующий прямоугольник для диагностики (при необходимости отдельно). Один положительный диагноз исключает другие за эти временные рамки. Если критерий А шизофрении присутствует как пожизненный, то текущий и пожизненный диагнозы могут быть разными.



РАССТРОЙСТВА НАСТРОЕНИЯ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ III

Проконсультируйтесь с модулями: A Большой депрессивный эпизод

C (Гипо)маниакальный эпизод

K Психотические расстройства

МОДУЛИ A и C:		Текущий	Прошлый
1	a ОБВЕДИТЕ ДА, ЕСЛИ БРЕДОВАЯ ИДЕЯ ИДЕНТИФИЦИРОВАНА В **A3e** ИЛИ В ЛЮБЫХ ПСИХОТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЯХ ОТ **K1** ДО **K7**	ДА	ДА
	b ОБВЕДИТЕ ДА, ЕСЛИ БРЕДОВАЯ ИДЕЯ ИДЕНТИФИЦИРОВАНА В **C3a** ИЛИ В ЛЮБЫХ ПСИХОТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЯХ ОТ **K1** ДО **K7**	ДА	ДА
	c КОДИРУЕТСЯ ЛИ БОЛЬШОЙ ДЕПРЕССИВНЫЙ ЭПИЗОД ДА (ТЕКУЩИЙ ИЛИ ПРОШЛЫЙ)? **И** КОДИРУЕТСЯ ЛИ МАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД НЕТ (ТЕКУЩИЙ И ПРОШЛЫЙ)? **И** КОДИРУЕТСЯ ЛИ ГИПОМАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД НЕТ (ТЕКУЩИЙ И ПРОШЛЫЙ)? **И** КОДИРУЕТСЯ ЛИ «ИСКЛЮЧИТЕ ОРГАНИЧЕСКУЮ ПРИЧИНУ (**РЕЗЮМЕ O2**)» **ДА**? **И** ВСЕ ЛИ ПСИХОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА В АЛГОРИТМАХ I и II (ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ РАССТРОЙСТВ		

БОЛЬШОЕ ДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВО	текущий	прошлый
MDD	Θ	Θ
С психотическими особенностями		
Текущий	Θ	
Прошлый	Θ	

НАСТРОЕНИЯ С ПСИХОТИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТИ) ИСКЛЮЧЕНЫ?

УКАЖИТЕ:

ЕСЛИ ДЕПРЕССИВНЫЙ ЭПИЗОД ЯВЛЯЕТСЯ **ТЕКУЩИМ** ИЛИ **ПРОШЛЫМ**, ИЛИ И ТЕМ, И ДРУГИМ

С ТЕКУЩИМИ ПСИХОТИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ: ЕСЛИ **1a** (ТЕКУЩИЙ)=ДА

С ПРОШЛЫМИ ПСИХОТИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ: ЕСЛИ **1a** (ПРОШЛЫЙ)=ДА

d КОДИРУЕТСЯ ЛИ МАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД ДА (ТЕКУЩИЙ ИЛИ ПРОШЛЫЙ)?

И

КОДИРУЕТСЯ ЛИ «ИСКЛЮЧИТЕ ОРГАНИЧЕСКУЮ ПРИЧИНУ (**РЕЗЮМЕ О2**)» **ДА**?

И

ВСЕ ЛИ ПСИХОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА В АЛГОРИТМАХ I и II (ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ РАССТРОЙСТВ НАСТРОЕНИЯ С ПСИХОТИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТИ) ИСКЛЮЧЕНЫ?

УКАЖИТЕ:

ЕСЛИ БИПОЛЯРНОЕ РАССТРОЙСТВО I ТИПА ЯВЛЯЕТСЯ ТЕКУЩИМ ИЛИ ПРОШЛЫМ, ИЛИ И ТЕМ, И ДРУГИМ

С ОДИНОЧНЫМ МАНИАКАЛЬНЫМ ЭПИЗОДОМ: ЕСЛИ МАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД (ТЕКУЩИЙ ИЛИ ПРОШЛЫЙ)=ДА, И ОСНОВНОЙ ДЕПРЕССИВНЫЙ ЭПИЗОД (ТЕКУЩИЙ И ПРОШЛЫЙ)=НЕТ

С ТЕКУЩИМИ ПСИХОТИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ: ЕСЛИ **1a** (ТЕКУЩИЙ) ИЛИ **1b** (ТЕКУЩИЙ)=ДА С ПРОШЛЫМИ ПСИХОТИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ: ЕСЛИ **1a** (ПРОШЛЫЙЕ) ИЛИ **1b** (ПРОШЛЫЙ)=ДА

ЕСЛИ САМЫЙ ПОСЛЕДНИЙ ЭПИЗОД ЯВЛЯЕТСЯ МАНИКАЛЬНЫМ, ДЕПРЕССИВНЫМ ИЛИ ГИПОМАНИЧЕСКИМ (ВЗАИМОИСКЛЮЧАЮЩИЕ)

ЕСЛИ САМЫЙ ПОСЛЕДНИЙ ЭПИЗОД НАСТРОЕНИЯ ИМЕЕТ СМЕШАННЫЕ, ТРЕВОЖНЫЕ ИЛИ ПСИХОТИЧЕСКИЕ

БИПОЛЯРНОЕ РАССТРОЙСТВО I		
	текущий	прошлый
Биполярное расстройство I типа	≤	≤
Одиночный маниакальный эпизод	≤	≤
С психотическими особенностями		
Текущий	≤	
Прошлый	≤	
Самый последний эпизод		
Маниакальный	≤	
Депрессивный	≤	
Смешанный	≤	
Самый последний эпизод		
Со смешанными особенностями	≤	
С тревожным дистрессом	≤	
Самый последний эпизод		
Легкая	≤	
Средний	≤	
Сильная	≤	

ОСОБЕННОСТИ

ГИПО/МАНИАКАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СО СМЕШАННЫМИ ОСОБЕННОСТЯМИ - ГИПО/МАНИАКАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ+ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ 3 СИМПТОМА ИЗ **A3**

ДЕПРЕССИВНЫЕ СО СМЕШАННЫМИ ФУНКЦИЯМИ - ОСНОВНОЙ ДЕПРЕССИВНЫЙ ЭПИЗОД+ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ 3 СИМПТОМА ИЗ **C3**

С ТРЕВОЖНЫМ ДИСТРЕССОМ=С ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ 3 СИМПТОМАМИ ИЗ **N3**

е КОДИРУЕТСЯ ЛИ БОЛЬШОЙ ДЕПРЕССИВНЫЙ ЭПИЗОД ДА (ТЕКУЩИЙ ИЛИ ПРОШЛЫЙ)?

И

КОДИРУЕТСЯ ЛИ ГИПОМАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД ДА (ТЕКУЩИЙ ИЛИ ПРОШЛЫЙ)?

И

КОДИРУЕТСЯ ЛИ МАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД НЕТ (ТЕКУЩИЙ И ПРОШЛЫЙ)?

И

КОДИРУЕТСЯ ЛИ «ИСКЛЮЧИТЕ ОРГАНИЧЕСКУЮ ПРИЧИНУ (**РЕЗЮМЕ О2**)» **ДА**?

И

ВСЕ ЛИ ПСИХОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА В АЛГОРИТМАХ I и II (ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ РАССТРОЙСТВ НАСТРОЕНИЯ С ПСИХОТИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТИ) ИСКЛЮЧЕНЫ?

УКАЖИТЕ:

ЕСЛИ БИПОЛЯРНОЕ РАССТРОЙСТВО I ТИПА ЯВЛЯЕТСЯ ТЕКУЩИМ ИЛИ ПРОШЛЫМ, ИЛИ И ТЕМ, И ДРУГИМ

БИПОЛЯРНОЕ РАССТРОЙСТВО II

	текущий	прошлый
Биполярное расстройство II типа	≤	≤
Самый последний эпизод		
Гипоманиакальный	≤	
Депрессивный	≤	
Самый последний эпизод		
Со смешанными особенностями	≤	
С тревожным дистрессом	≤	
Самый последний эпизод		
Легкая	≤	
Средний	≤	
Сильная	≤	

ЕСЛИ САМЫЙ ПОСЛЕДНИЙ ЭПИЗОД НАСТРОЕНИЯ ЯВЛЯЕТСЯ МАНИКАЛЬНЫМ ИЛИ ДЕПРЕССИВНЫМ (ВЗАИМОИСКЛЮЧАЮЩИЕ)

ЕСЛИ САМЫЙ ПОСЛЕДНИЙ ЭПИЗОД НАСТРОЕНИЯ ИМЕЕТ СМЕШАННЫЕ, ТРЕВОЖНЫЕ ИЛИ ПСИХОТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

ГИПОМАНИАКАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СО СМЕШАННЫМИ ОСОБЕННОСТЯМИ= ГИПОМАНИАКАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ+ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ 3 СИМПТОМА ИЗ **A3**

ДЕПРЕССИВНЫЕ СО СМЕШАННЫМИ ФУНКЦИЯМИ= ОСНОВНОЙ ДЕПРЕССИВНЫЙ ЭПИЗОД+ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ 3 СИМПТОМА ИЗ **C3**

С ТРЕВОЖНЫМ ДИСТРЕССОМ=C ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ 3 СИМПТОМАМИ ИЗ **N3**

f	КОДИРУЕТСЯ ЛИ БОЛЬШОЙ ДЕПРЕССИВНЫЙ ЭПИЗОД ДА (ТЕКУЩИЙ ИЛИ ПРОШЛЫЙ) **И** КОДИРУЕТСЯ ЛИ МАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД НЕТ (ТЕКУЩИЙ И ПРОШЛЫЙ)? **И** КОДИРУЕТСЯ ЛИ **C4b** ДА ДЛЯ СООТВЕТСТВУЮЩИХ ВРЕМЕННЫХ РАМОК? **И** КОДИРУЕТСЯ ЛИ **C8b ДА**? **И** ВСЕ ЛИ ПСИХОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА В АЛГОРИТМАХ I и II (ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ РАССТРОЙСТВ НАСТРОЕНИЯ С ПСИХОТИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТИ) ИСКЛЮЧЕНЫ? **ИЛИ** КОДИРУЕТСЯ ЛИ МАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД НЕТ (ТЕКУЩИЙ И ПРОШЛЫЙ) **И** КОДИРУЕТСЯ ЛИ ГИПОМАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД НЕТ (ТЕКУЩИЙ И ПРОШЛЫЙ) **И** КОДИРУЕТСЯ ЛИ **C4a** ДА ДЛЯ СООТВЕТСТВУЮЩИХ ВРЕМЕННЫХ РАМОК? **И** КОДИРУЕТСЯ ЛИ **C8c ДА**? **И** ВСЕ ЛИ ПСИХОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА В АЛГОРИТМАХ I и II (ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ РАССТРОЙСТВ НАСТРОЕНИЯ С ПСИХОТИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТИ) ИСКЛЮЧЕНЫ? УКАЖИТЕ, ЕСЛИ ДРУГОЕ УТОЧНЕННОЕ	***ДРУГОЕ УТОЧНЕННОЕ БИПОЛЯРНОЕ И СВЯЗАННОЕ РАССТРОЙСТВО*** текущий прошлый Другое уточненное биполярное и связанное расстройство ≤ ≤

БИПОЛЯРНОЕ И СВЯЗАННОЕ РАССТРОЙСТВО ЯВЛЯЕТСЯ ТЕКУЩИМ ИЛИ ПРОШЛЫМ, ИЛИ И ТЕМ, И ДРУГИМ.

НЕОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОЦЕНКИ ДЛЯ ОТСЛЕЖИВАНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ В ДИНАМИКЕ

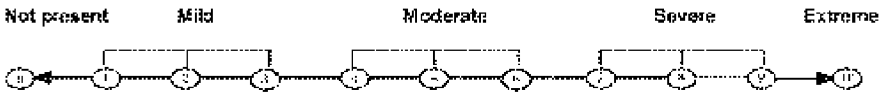
А: СКВОЗНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

ТЯЖЕСТЬ СИМПТОМА

Используйте эту шкалу для оценки степени тяжести вашего симптома в столбце баллов в таблице ниже:

Не присутствует Легкая Умеренная Тяжелая Экстремальная

Use this scale to rate the severity of your symptom in the score column in the table below:



Оценка симптомов, относящихся к различным расстройствам

	Название симптома	**Балл**
1	Депрессия	
2	Гнев	
3	Мания (чувство приподнятого состояния, приподнятого состояния, сверхчеловека или полноты энергии с быстрыми мыслями)	
4	Беспокойство	
5	Физические (соматические) симптомы	
6	Суицидальные мысли, порывы, планы, намерения (ЛЮБЫЕ мысли о самоубийстве) или ЛЮБЫЕ приготовления к самоубийству или ЛЮБАЯ попытка убить себя	
7	Способность слышать звуки или голоса, которые не могут слышать другие, или опасения, что кто-то может услышать или прочитать ваши мысли, или вера в то, что другие не принимают как истину, например, что люди шпионят за вами, строят заговор против вас или говорят о вас (психоз)	
8	Проблемы со сном	
9	Проблемы с памятью	
10	Повторяющиеся или навязчивые мысли или компульсивное поведение	
11	Ощущение странных, нереальных, отстраненных или незнакомых вещей вокруг себя или ощущение вне или отстраненность от части или всего тела (диссоциация)	

12	Способность функционировать на работе, дома, в жизни или в отношениях
13	Чрезмерное употребление алкоголя или наркотических веществ

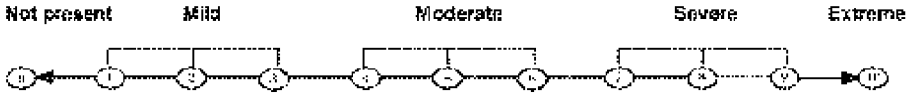
B: ИНВАЛИДНОСТЬ/ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ

ТЯЖЕСТЬ ИНВАЛИДНОСТИ/НАРУШЕНИЯ

Используйте эту шкалу для оценки в столбце баллов в таблице ниже, насколько ваши симптомы нарушили вашу способность функционировать в следующих сферах вашей жизни:

Не присутствует Легкая Умеренная Тяжелая Экстремальная

Use this scale to rate the severity of your symptom in the score column in the table below:



Оценка симптомов, относящихся к различным расстройствам

	Название симптома	Балл
1	Работа или учеба	
2	Общественная жизнь или досуг (например, хобби или то, что вы делаете для удовольствия)	
3	Семейная жизнь и/или домашние обязанности	
4	Умение ладить с людьми	
5	Личные и социальные отношения	
6	Способность понимать других и общаться с ними	
7	Умение заботиться о себе (мытье, душ, купание, прием ванны, правильное одевание, чистка зубов, стирка, расчесывание/расчесывание волос, регулярное питание)	
8	Состояние деструктивности или агрессивности по отношению к другим	
9	Финансовая грамотность (способность управлять своими деньгами)	
10	Способность передвигаться физически	
11	Духовная или религиозная жизнь	
12	Насколько ваше состояние повлияло на других членов вашей семьи?	

СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett-Sheehan K, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar G: The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview. J. Clin Psychiatry, 1998;59(suppl 20): 22-33.

2. Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett-Sheehan K, Janavs J, Weiller E, Bonara LI, Keskiner A, Schinka J, Knapp E, Sheehan MF, Dunbar GC. Reliability and Validity of the MINI International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): According to the SCID-P. European Psychiatry. 1997; 12:232-241.

3. Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan K, Janavs J, Dunbar G. The MINI International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) A Short Diagnostic Structured Interview: Reliability and Validity According to the CIDI. European Psychiatry. 1997; 12: 224-231.

4. Amorim P, Lecrubier Y, Weiller E, Hergueta T, Sheehan D: DSM-III-R Psychotic Disorders: procedural validity of the Mini International Neuropsychiatric interview (M.I.N.I.). Concordance and causes for discordance with the CIDI. European Psychiatry. 1998; 13:26-34.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает признательность за ценный вклад, сделанный в более ранние версии MINI для DSM III-R и DSM IV:

1. Иву Лекрубье, моему близкому соратнику (ныне покойному) по первоначальной разработке MINI для DSM III-R, DSM IV и ICD-10.

2. Юрису Янавс, Эмануэль Вейлер, Кристер Аллгуландер, Кэти Харнетт-Шихан, Рокси Бейкер, Майклу Шихан, Крису Грей, Тьерри Эргета, Н. Кадри, Дэвиду Болдуину, Кристиану Эвену, Розарио Идальго, Мареллу Сото-Колон, Осаме Осману.

3. Патрисии Аморим за ее значительную работу по разработке расширенной версии модуля «Психотические расстройства» и алгоритмов для DSM III-R. Мы усовершенствовали ее модель в MINI для психотических расстройств 7 и MINI Plus 7 для DSM-5.

4 Исполнительному научному комитету MINI 6.0.0 для DSM-IV:

Кристер Аллгуландер, Стокгольм, Швеция

А. Карло Альтамура, Милан, Италия

Сирил Хошль, Прага, Чешская республика

Георгий Пападимитриу, Афины, Греция

Ханс Агрен, Гетеборг, Швеция

Ханс-Юрген Меллер, Мюнхен, Германия

Ганс-Ульрих Виттхен, Дрезден, Германия

Иштван Биттер, Будапешт, Венгрия

Жан-Пьер Лепин, Париж, Франция

Жюль Ангст, Цюрих, Швейцария

Хулио Бобес, Овьедо, Испания

Лучиана Конти, Пиза, Италия

Марели Колон-Сото, д-р медицины, Пуэрто-Рико, США

Майкл Ван Америнген, д-р медицины, Торонто, Канада

Розарио Идальго, д-р медицины, Тампа, США

Зигфрид Каспер, Вена, Австрия

Томас Шлепфер, Бонн, Германия

5. Mapi и многим группам академических переводчиков по всему миру, которые сотрудничали, способствуя тому, чтобы качественные переводы стали доступны на более чем 70 языках или языковых вариантах. Mapi (http://www.mapigroup.com) в настоящее время является официальным сервисом переводов и лингвистической проверки для всех вариантов MINI.

6. Отдельным врачам и пациентам, которые на протяжении многих лет вносили бесчисленные предложения по повышению точности и клинической ценности MINI: Дж. М. Гидденс за советы по версии MINI 7 модуля для лечения суицидальных расстройств, д-ру Майклу Ван Амерингену за помощь с модулем ADHD и д-ру Полин Пауэрс за советы по модулям нервной анорексии и булимии.

7. Исследования валидации MINI частично стали возможными благодаря грантам SmithKlineBeecham и Европейской комиссии.

M.I.N.I. PLUS

Заштрихованные модули ниже представляют собой дополнительные модули, доступные в MINI PLUS помимо стандартных модулей MINI.

Незаштрихованные ниже модули входят в стандартный MINI.

Эти модули MINI PLUS могут быть вставлены или использованы вместо стандартных модулей MINI в зависимости

от конкретных потребностей любого исследования.

	МОДУЛИ	**ВРЕМЕННЫЕ РАМКИ**
A	БОЛЬШОЙ ДЕПРЕССИВНЫЙ ЭПИЗОД	Текущий (2 недели) Прошлый Рекуррентный
	БОЛЬШОЕ ДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий (2 недели) Прошлый Рекуррентный
	MDD С ТРЕВОЖНЫМ ДИСТРЕССОМ	Текущий (2 недели)
	MDD СО СМЕШАННЫМИ ОСОБЕННОСТЯМИ	Текущий (2 недели) Текущий (2 недели)
	MDD С МЕЛАНХОЛИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ	Текущий (2 недели) Текущий (2 недели)
	MDD С АТИПИЧНЫМИ ОСОБЕННОСТЯМИ	Текущий (2 недели) Текущий (2 недели)
	MDD С ПСИХОТИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ	
	MDD С КАТАТОНИЕЙ	
	MDD С СЕЗОННЫМ ПАТТЕРНОМ	
	БОЛЬШОЕ ДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВО С ПСИХОТИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ	Текущий Прошлый
	ПСИХОТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО, ИНДУЦИРОВАННОЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ	Текущий (2 недели) Прошлый

	ВЕЩЕСТВАМИ/ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ		
	ДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВО В СВЯЗИ С ДРУГИМ МЕДИЦИНСКИМ СОСТОЯНИЕМ	Текущий (2 недели) Прошлый	
A	УСТОЙЧИВОЕ ДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий	
	ДРУГОЕ УТОЧНЕННОЕ ДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий (2 недели) Прошлый Рекуррентный	
B	СУИЦИДАЛЬНОСТЬ	Текущий (последний месяц) ≤ Пожизненная попытка ≤	≤ Низкая≤Умеренная≤ Высокая
	РАССТРОЙСТВО СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ	Текущий ≤ в стадии ранней ремиссии ≤ в стадии ремиссии ≤	(в прошлом году) (1-2 года назад) (> 2 лет назад)
C	МАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД	Текущий Прошлый	
	ГИПОМАНИАКАЛЬНЫЙ ЭПИЗОД	Текущий Прошлый	
	БИПОЛЯРНОЕ РАССТРОЙСТВО I ТИПА	Текущий Прошлый	
	БИПОЛЯРНОЕ РАССТРОЙСТВО II ТИПА	Текущий Прошлый	
	БИПОЛЯРНОЕ РАССТРОЙСТВО I ТИПА С ПСИХОТИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ	Текущий Прошлый	

	БИПОЛЯРНОЕ И СВЯЗАННОЕ РАССТРОЙСТВО, ИНДУЦИРОВАННОЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ/ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ	Текущий (2 недели) Прошлый
	БИПОЛЯРНОЕ И СВЯЗАННОЕ РАССТРОЙСТВО В СВЯЗИ С ОБЩИМ МЕДИЦИНСКИМ СОСТОЯНИЕМ	Текущий (2 недели) Прошлый
	ДРУГОЕ УТОЧНЕННОЕ БИПОЛЯРНОЕ И СВЯЗАННОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий (2 недели) Прошлый
	НЕУТОЧНЕННОЕ БИПОЛЯРНОЕ И СВЯЗАННОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий (2 недели) Прошлый
D	ПАНИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий (последний месяц) Пожизненный
E	АГОРАФОБИЯ	Текущий
F	СОЦИАЛЬНОЕ ТРЕВОЖНОЕ РАССТРОЙСТВО (социальная фобия)	Текущий (последний месяц)
	Только с типом функционирования ≤	
FA	СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ФОБИЯ	Текущий
	ТРЕВОЖНОЕ РАССТРОЙСТВО, ИНДУЦИРОВАННОЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ/ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ	Текущий
	ТРЕВОЖНОЕ РАССТРОЙСТВО В СВЯЗИ С ДРУГИМ МЕДИЦИНСКИМ СОСТОЯНИЕМ	Текущий
G	ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОЕ	Текущий

	РАССТРОЙСТВО (OCD)		(последний месяц)
	ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОЕ СВЯЗАННОЕ РАССТРОЙСТВО, ИНДУЦИРОВАННОЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ/ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ	И	Текущий (2 недели) Прошлый
	ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОЕ СВЯЗАННОЕ РАССТРОЙСТВО В СВЯЗИ С ОБЩИМ МЕДИЦИНСКИМ СОСТОЯНИЕМ	И В	Текущий (2 недели) Прошлый
	ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ НАКОПИТЕЛЬСТВО		Текущий
H	ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО		Текущий (последний месяц)
HL	ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО		Пожизненный
HAS	ОСТРОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО		Текущий (2 недели)
I	РАССТРОЙСТВО, СВЯЗАННОЕ УПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЯ	С	Последние 12 месяцев
IL	РАССТРОЙСТВО, СВЯЗАННОЕ УПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЯ	С	Пожизненный
J	РАССТРОЙСТВО, СВЯЗАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕМ НАРКОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ	С	Последние 12 месяцев
JL	РАССТРОЙСТВО, СВЯЗАННОЕ УПОТРЕБЛЕНИЕМ НАРКОТИЧЕСКИХ	С	Пожизненный

ВЕЩЕСТВ (неалкогольное)

К	ЛЮБОЕ ПСИХОТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий Пожизненный
	ШИЗОФРЕНИЯ	Текущий Пожизненный
	ШИЗОАФЕКТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО Биполярный тип ≤ Депрессивный тип ≤	Текущий Пожизненный
	ШИЗОФРЕНОФОРМНОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий Пожизненный
	КРАТКОВРЕМЕННОЕ ПСИХОТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий Пожизненный
	БРЕДОВОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий Пожизненный
	ПСИХОТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО, ИНДУЦИРОВАННОЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ/ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ	Текущий Пожизненный
	ПСИХОТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО В СВЯЗИ С ОБЩИМ МЕДИЦИНСКИМ СОСТОЯНИЕМ	Текущий Пожизненный

	ДРУГОЕ УТОЧНЕННОЕ РАССТРОЙСТВО ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА И ДРУГОЕ ПСИХОТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий Пожизненный	
	НЕУТОЧНЕННОЕ РАССТРОЙСТВО ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА И ДРУГОЕ ПСИХОТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий Пожизненный	
L	НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ	Текущий	(последние
	НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ, КОМПУЛЬСИВНОЕ ПЕРЕЕДАНИЕ/ТИП С ПРИМЕНЕНИЕМ СЛАБИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ	3 месяца) Текущий Текущий	
	НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ, ОГРАНИЧИВАЮЩИЙ ТИП		
M	НЕРВНАЯ БУЛИМИЯ	Текущий	(последние 3 месяца)
MB	КОМПУЛЬСИВНОЕ ПЕРЕЕДАНИЕ	Текущий	(последние 3 месяца)
N	ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЕ ТРЕВОЖНОЕ РАССТРОЙСТВО (GAD)	Текущий	(последние 6 месяца)
	GAD, ИНДУЦИРОВАННОЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ	Текущий Текущий	
	GAD В СВЯЗИ С ДРУГИМ МЕДИЦИНСКИМ СОСТОЯНИЕМ		
O	СОМАТОФОРМНОЕ ВЕГЕТАТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий	

P	ТРЕВОЖНОЕ РАССТРОЙСТВО, СВЯЗАННОЕ С ЗАБОЛЕВАНИЕМ	Текущий
Q	ТЕЛЕСНОЕ ДИСМОРФИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий
R	ИНТЕРМИТТИРУЮЩЕЕ ЭКСПЛОЗИВНОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий
S	РАССТРОЙСТВО ПОВЕДЕНИЯ	Текущий (последние 12 месяцев)
T	СИНДРОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ/ГИПЕРАКТИВНОСТИ	Текущий (последние 6 месяцев) (дети/взрослые)
	КОМБИНИРОВАННЫЙ ADHD	≤
	ADHD С ПРЕОБЛАДАЮЩИМ ДЕФИЦИТОМ ВНИМАНИЯ	≤
	ADHD С ПРЕОБЛАДАЮЩЕЙ ГИПЕРАКТИВНОСТЬЮ/ИМПУЛЬСИВНОСТЬЮ	≤
TA	СИНДРОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ/ГИПЕРАКТИВНОСТИ	Текущий (последние 6 месяцев) (взрослые)
	КОМБИНИРОВАННЫЙ ADHD	≤
	ADHD С ПРЕОБЛАДАЮЩИМ ДЕФИЦИТОМ ВНИМАНИЯ	≤
	ADHD С ПРЕОБЛАДАЮЩЕЙ ГИПЕРАКТИВНОСТЬЮ/ИМПУЛЬСИВНОСТЬЮ	≤
U	ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОЕ	Текущий

ДИСФОРИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО

V	ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВО	Текущий
W	РАССТРОЙСТВА АДАПТАЦИИ	Текущий
X	МЕДИЦИНСКАЯ, ОРГАНИЧЕСКАЯ, ЛЕКАРСТВЕННАЯ ПРИЧИНА ИСКЛЮЧЕНА	
Y	АНТИСОЦИАЛЬНОЕ РАССТРОЙСТВО ЛИЧНОСТИ	Пожизненный

Для исследований шизофрении и психотических расстройств, а также для определения подтипов психотических расстройств в клинических условиях используйте MINI для психотических расстройств вместо стандартного MINI. Во многих клинических условиях такой уровень детализации подтипов психотических расстройств не является необходимым, и достаточно стандартного MINI.

Для детей и подростков используйте MINI Kid или MINI Kid Parent из MIN Kid для психотических расстройств.

Доступна компьютеризированная версия MINI. Для получения информации о наличии и лицензировании любой версии MINI, вне зависимости от того, является ли она компьютерной или бумажной/pdf-версией, свяжитесь с Дэвидом Шиханом, д-ром медицины, магистром делового администрирования, по адресу davidvsheehan@gmail.com.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией и имеющего клинически стабильные позитивные симптомы, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств дейтерированного [d6]-декстрометорфана гидробромида (d6-DM) и хинидина сульфата (Q).

2. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту d6-DM в дозе от 27 мг до 54 мг два раза в день и Q в дозе от 4 мг до 7,5 мг два раза в день.

3. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту d6-DM в дозе от 30 до 45 мг два раза в день и Q в дозе от 4 до 6 мг два раза в день.

4. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту d6-DM в дозе от 34 мг до 42,63 мг два раза в день и Q в дозе 4,9 мг два раза в день.

5. Способ лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не был госпитализирован в психиатрическую больницу в течение 4 месяцев до лечения.

6. Способ лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не был госпитализирован в психиатрическую больницу или не имел выраженного обострения в течение 6 месяцев до лечения.

7. Способ лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент оценивается как имеющий балл, меньший или равный 4 по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) бреда, галлюцинаций и враждебности.

8. Способ по п. 7, в котором пациент оценивается как имеющий балл, больший или равный 4 по любым двум пунктам PANSS или больший или равный 5 по любому одному из этих пунктов: притупленный аффект (N1), эмоциональная отстраненность (N2), пассивное/апатичное социальное отчуждение (N4) и отсутствие спонтанности/потока разговора (N6).

9. Способ по п. 7 или п. 8, в котором пациент оценивается как имеющий общий балл по негативной подшкале PANSS (от N1 до N7), больший или равный 18.

10. Способ лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент оценивается как имеющий балл, меньший или равный 4 по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) бреда, галлюцинаций, подозрительности/преследования и враждебности.

11. Способ по п. 10, в котором пациент оценивается как имеющий балл, больший

или равный 4 по любым двум пунктам PANSS или больший или равный 5 по любому одному из этих пунктов: притупленный аффект (N1), эмоциональная отстраненность (N2), пассивное/апатичное социальное отчуждение (N4) и отсутствие спонтанности/потока разговора (N6).

12. Способ по п. 10 или п. 11, в котором пациент оценивается как имеющий общий балл негативных факторов Мардера PANSS, больший или равный 20.

13. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент получает лечение атипичным антипсихотическим средством, при этом пациент получал лечение атипичным антипсихотическим средством в течение по меньшей мере 3 месяцев до лечения d6-DM и Q, и доза атипичного антипсихотического средства была стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца до лечения d6-DM и Q.

14. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент получает лечение антидепрессантом, при этом пациент получал лечение антидепрессантом в течение по меньшей мере 3 месяцев, и доза антидепрессанта была стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца до лечения d6-DM и Q.

15. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент получает лечение снотворным средством, при этом доза снотворного средства была стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца до лечения d6-DM и Q.

16. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент получает лечение лоразепамом вплоть до полной дозы 2 мг в день для лечения бессонницы, тревожности, беспокойства или возбуждения, при этом доза лоразепама была стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца до лечения d6-DM и Q.

17. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не получает лечение одним или несколькими ингибиторами моноаминоксидазы (MAOI).

18. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не получает лечение клозапином.

19. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту

терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не получает лечение бензодиазепином, за исключением лоразепама.

20. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не получает лечение леводопой.

21. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не получает лечение типичным антипсихотическим средством.

22. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не получает лечение средством, которое:

(a) повышает уровень хинидина в плазме крови;

(b) метаболизируется CYP2D6;

(c) относится к хинидину;

(d) вызывает серотониновый синдром при совместном введении с декстрометорфаном;

(e) снижает уровень декстрометорфана и хинидина в плазме крове;

(f) представляет собой клозапин; или

(g) представляет собой типичное антипсихотическое средство.

23. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не получает лечение антихолинергическим средством.

24. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не получал электрошоковую терапию, повторяющуюся транскраниальную магнитную стимуляцию или глубокую стимуляцию головного мозга в течение одного года до лечения.

25. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не страдает миастенией гравис.

26. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не страдает шизоаффективным расстройством.

27. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у

пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не страдает биполярным расстройством.

28. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не страдает депрессивным расстройством и/или не имеет балл по шкале оценки депрессии при шизофрении Калгари (CDSS), больший или равный 6.

29. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент имеет балл, не превышающий 3, по сумме восьми пунктов шкалы Симпсона-Ангуса (SAS): походка, свободное падение рук, качание плеч, скованность локтей, ригидность запястий, свисание ног, вращение головой и постукивание по надпереносью.

30. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не страдает одновременно клинически значимым или нестабильным системным заболеванием, неврологическим расстройством, когнитивным расстройством, нейродегенеративным расстройством, нарушением печени, нарушением почек, нарушением обмена веществ, гематологическим нарушением, иммунологическим нарушением, сердечно-сосудистым нарушением, легочным нарушением или желудочно-кишечным расстройством, определяемыми лечащим врачом.

31. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом у пациента отсутствует суицидальный риск.

32. Способ по п. 31, в котором суицидальный риск определяется одним или несколькими из следующих факторов:

(a) заключение лечащего врача;

(b) пациент отвечает утвердительно по шкале оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (пункт 4 суицидальных идей C-SSRS (активное суицидальное мышление с некоторым намерением действовать, без конкретного плана), и последний эпизод пациента, соответствующий этому пункту 4 C-SSRS, произошел в течение шести месяцев;

(c) пациент отвечает «да» на пункт 5 о суицидальном поведении C-SSRS (активное суицидальное мышление с конкретным планом и намерением), и последний эпизод пациента, отвечающий этому пункту 5 C-SSRS, произошел в течение шести месяцев; и

(d) пациент отвечает «да» на любой из 5 пунктов о суицидальном поведении C-SSRS (активная попытка, прерванная попытка, остановленная попытка, подготовительные

действия или поведение), и последний эпизод пациента, соответствующий любому из этих пунктов C-SSRS, произошел в течение двух лет до лечения.

33. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом у пациента в сердечно-сосудистом анамнезе отсутствует одно или несколько из следующего:

(a) наличие в анамнезе или подтверждение полной блокады сердца, желудочковой тахикардии, наличия клинически значимых преждевременных сокращений желудочков (ПСЖ), оцениваемых центральным считывающим устройством, удлинения скорректированного интервала QTc или полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»;

(b) длительность скорректированного интервала QTc использованием формулы Фридерика (QTcF) более 450 мсек для мужчин и более 470 мсек для женщин на основе централизованной проверки, если только это не связано с желудочковой стимуляцией;

(c) наличие в семейном анамнезе врожденного синдрома удлинения интервала QT; и

(d) наличие в анамнезе или наличие клинически значимых обмороков, ортостатической гипотензии или постуральной тахикардии.

34. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом у пациента отсутствует псевдопаркинсонизм, обусловленный лечением антипсихотическим средством.

35. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом у пациента в анамнезе отсутствует злоупотребление наркотическими веществами и/или алкоголем, но он может употреблять табак и/или никотиновые продукты.

36. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом пациент не использует рекреационную или медицинскую марихуану, о чем свидетельствует отрицательный результат анализа мочи на марихуану.

37. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом у пациента отсутствует положительный результат теста на поверхностный антиген гепатита B, антитела к гепатиту C или антитела к ВИЧ.

38. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом

в течение первой недели лечения d6-DM вводят в дозе 24 мг один раз в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг один раз в день;

в течение второй недели лечения d6-DM вводят в дозе 24 мг два раза в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг два раза в день; и

в течение оставшейся части лечения d6-DM вводят в дозе 34 мг два раза в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг два раза в день.

39. Способ специфического лечения негативных симптомов шизофрении у пациента, страдающего шизофренией, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективных количеств d6-DM и Q, при этом

в течение первых трех дней лечения d6-DM вводят в дозе 28 мг один раз в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг один раз в день;

в течение следующих четырех дней лечения d6-DM вводят в дозе 28 мг два раза в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг два раза в день; и

в течение оставшейся части лечения d6-DM вводят в дозе 42,63 мг два раза в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг два раза в день.

40. Способ по любому из пп. 1-39, в котором пациенту дополнительно вводят атипичное антипсихотическое средство, отличное от клозапина.

41. Способ по любому из пп. 1-40, в котором пациент представляет собой пациента мужского или женского пола в возрасте от 18 до 60 лет.

42. Способ по любому из пп. 1-41, в котором пациент представляет собой женщину детородного возраста.

43. Способ по п. 42, в котором пациент:

(a) имеет отрицательный тест мочи на беременность;

(b) не кормит грудью и не планирует беременность в течение периода лечения и вплоть до 30 дней после последней дозы; и

(c) воздерживается или желает использовать метод контрацепции до лечения и продолжать использовать тот же метод вплоть до 28 дней после последней дозы.

44. Способ по любому из пп. 1-43, в котором у пациента отсутствует гиперчувствительность к декстрометорфану, хинидину, опиатному средству, d6-DM, Q или любому их ингредиенту.

45. Способ по любому из пп. 1-44, в котором у пациента отсутствует аллергия или гиперчувствительность к одному или нескольким лекарственным средствам.

46. Способ по любому из пп. 1-45, в котором у пациента отсутствует одно или более клинически значимых лабораторных отклонений, одно или более значений безопасности клинической значимости или уровни аспартатаминотрансферазы (AST) или аланинаминотрансферазы (ALT), превышающие более чем в два раза верхний предел нормы, определяемый лечащим врачом.

47. Способ по любому из пп. 1-46, в котором пациенту был поставлен диагноз шизофрении на основании критериев шизофрении из Руководства по диагностике и статистическому учету психических расстройств (DSM).

48. Способ по п. 47, в котором диагноз, основанный на критериях DSM, был подтвержден кратким международным нейропсихиатрическим опросником (M.I.N.I.).

49. Способ по любому из пп. 1-48, в котором лечение приводит к снижению на по меньшей мере 20% показателя негативных факторов Мардера PANSS по сравнению с исходным уровнем до лечения.

50. Способ по любому из пп. 1-49, в котором лечение приводит к снижению показателя негативных факторов Мардера PANSS на по меньшей мере 2 балла по сравнению с исходным уровнем до лечения.

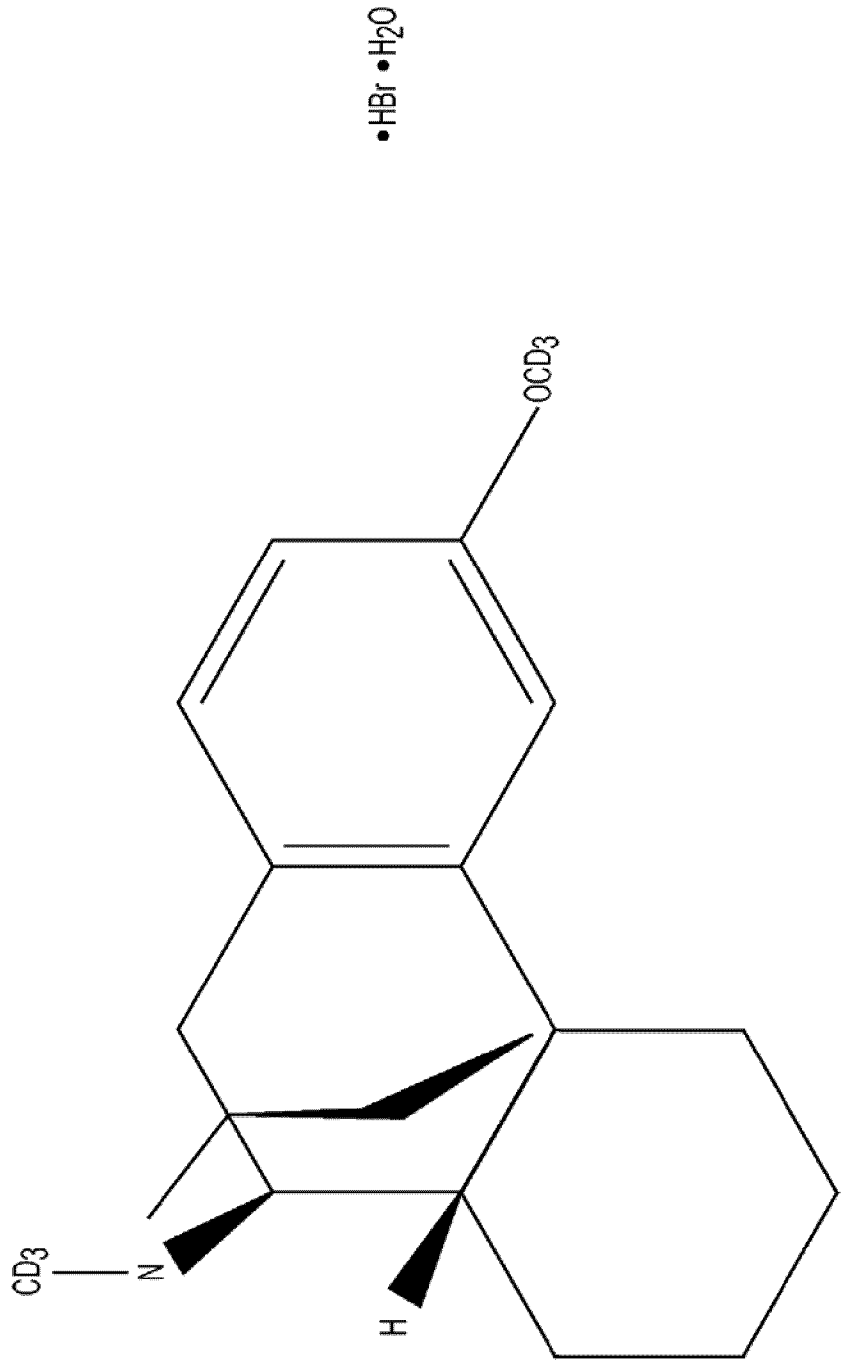
51. Способ по любому из пп. 1-3 или 5-50, в котором d6-DM вводят в дозе от 34 мг до 42,63 мг два раза в день, а Q вводят в дозе 4,9 мг два раза в день.

52. Способ по п. 4 или п. 51, в котором d6-DM вводят в дозе 34 мг два раза в день.

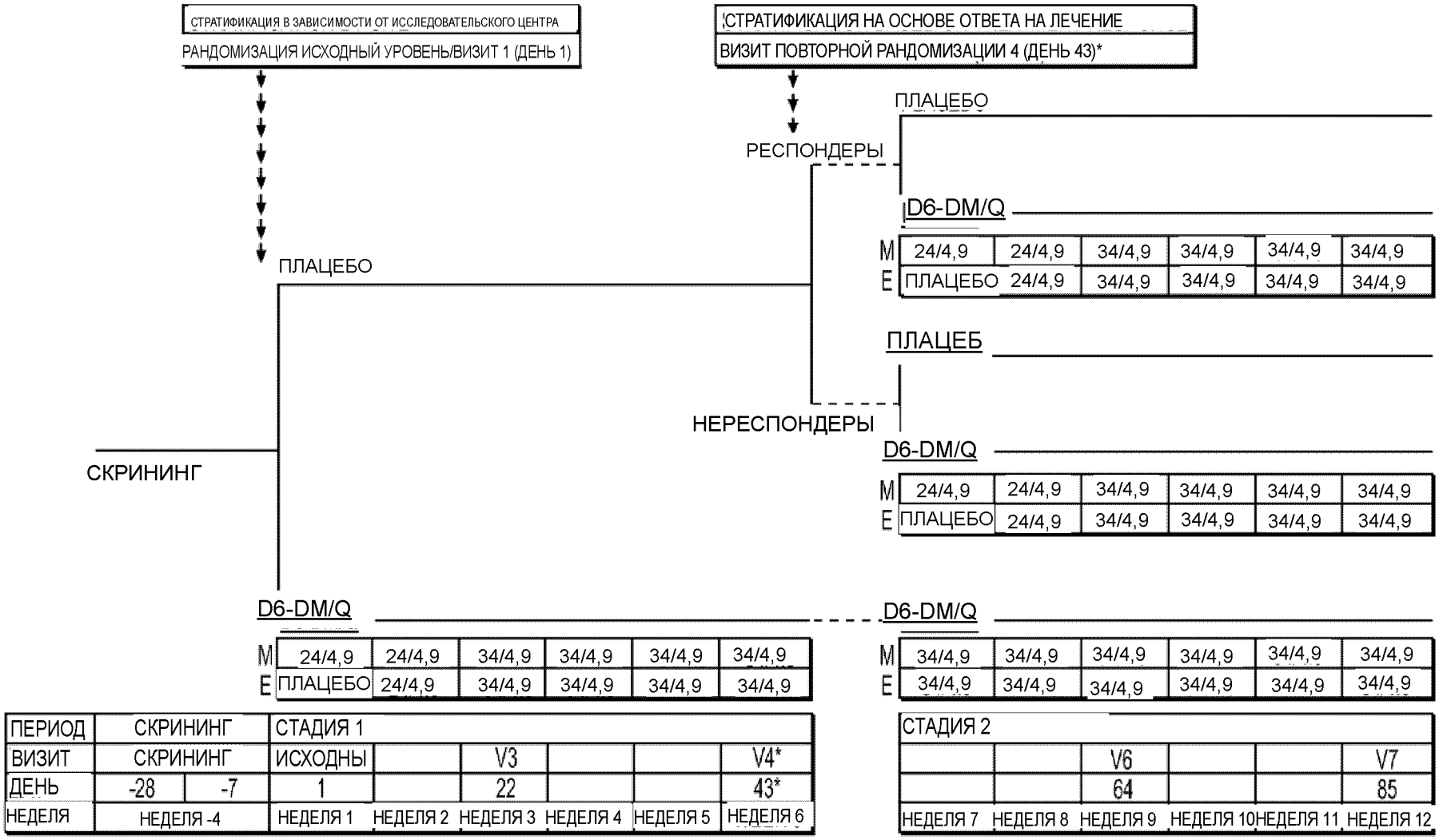
53. Способ по п. 4 или п. 51, в котором d6-DM вводят в дозе 42,63 мг два раза в день.

54. Способ по любому из пп. 1-53, дополнительно включающий в себя лечение просоциальных факторов с помощью введения d6-DM и Q.

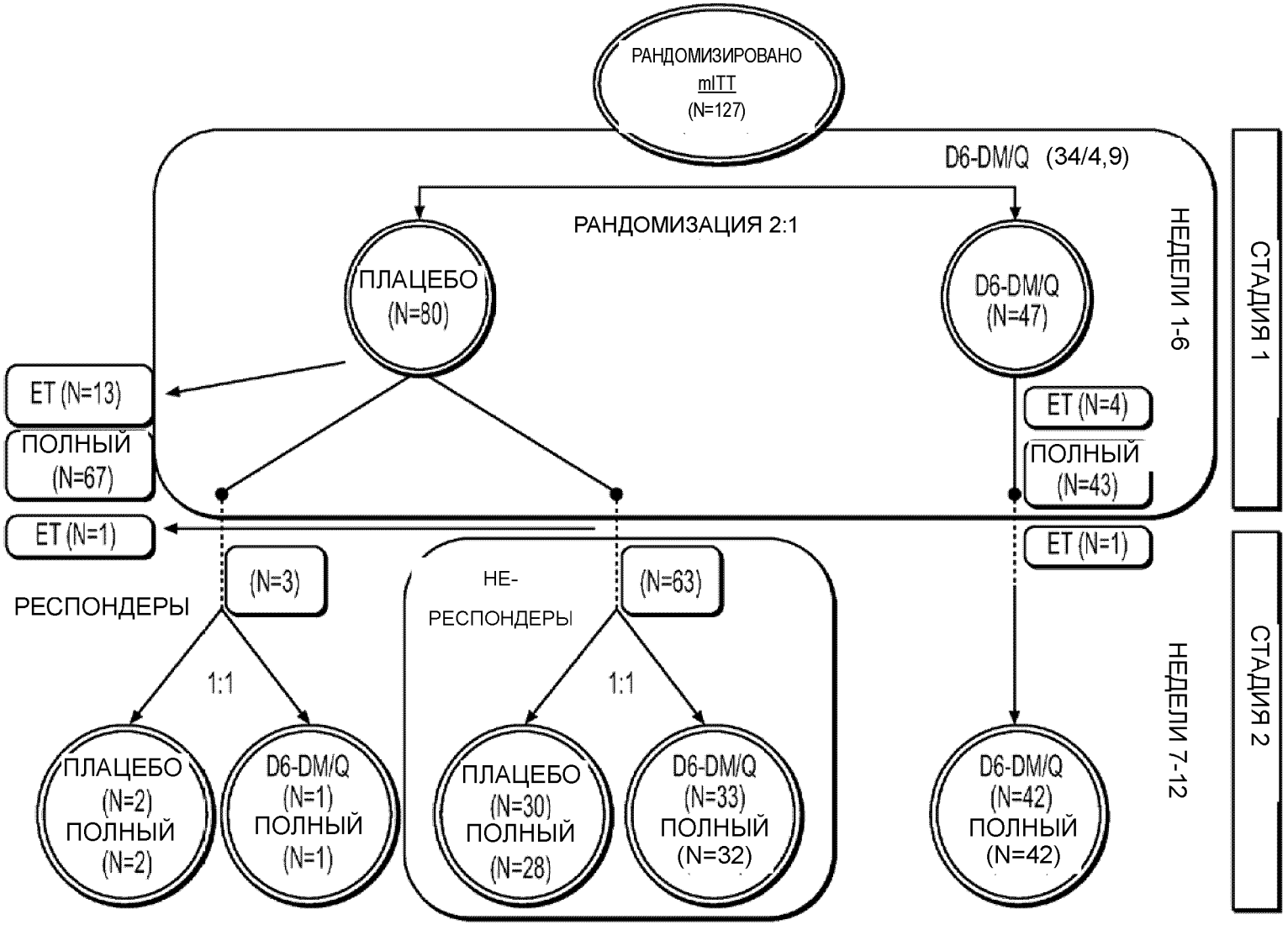
По доверенности



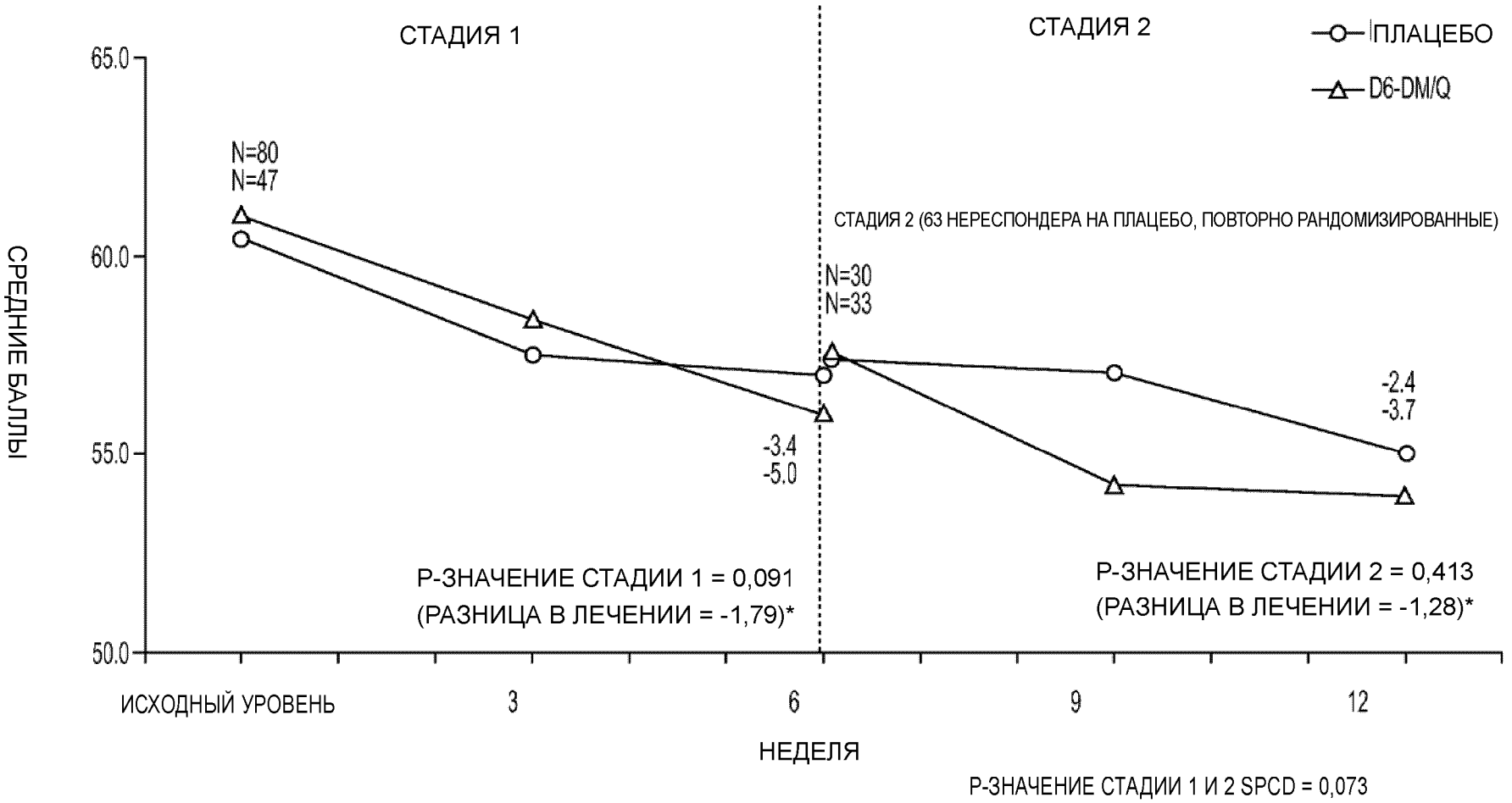
ФИГ. 1


СТРАТИФИКАЦИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА
РАНДОМИЗАЦИЯ ИСХОДНЫЙ УРОВЕНЬ/ВИЗИТ 1 (ДЕНЬ 1)
СТРАТИФИКАЦИЯ НА ОСНОВЕ ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ
ВИЗИТ ПОВТОРНОЙ РАНДОМИЗАЦИИ 4 (ДЕНЬ 43)*
ПЛАЦЕБО
РЕСПОНДЕРЫ
D6-DM/Q
M 24/4,9 24/4,9 34/4,9 34/4,9 34/4,9 34/4,9
E ПЛАЦЕБО 24/4,9 34/4,9 34/4,9 34/4,9 34/4,9
ПЛАЦЕБ
НЕРЕСПОНДЕРЫ
D6-DM/Q
M 24/4,9 24/4,9 34/4,9 34/4,9 34/4,9 34/4,9
E ПЛАЦЕБО 24/4,9 34/4,9 34/4,9 34/4,9 34/4,9
ПЛАЦЕБО
СКРИНИНГ
D6-DM/Q
M 24/4,9 24/4,9 34/4,9 34/4,9 34/4,9 34/4,9
E ПЛАЦЕБО 24/4,9 34/4,9 34/4,9 34/4,9 34/4,9
D6-DM/Q
M 34/4,9 34/4,9 34/4,9 34/4,9 34/4,9 34/4,9
E 34/4,9 34/4,9 34/4,9 34/4,9 34/4,9 34/4,9
ПЕРИОД СКРИНИНГ СТАДИЯ 1
ВИЗИТ СКРИНИНГ ИСХОДНЫ V3 V4*
ДЕНЬ -28 -7 1 22 43*
НЕДЕЛЯ НЕДЕЛЯ -4 НЕДЕЛЯ 1 НЕДЕЛЯ 2 НЕДЕЛЯ 3 НЕДЕЛЯ 4 НЕДЕЛЯ 5 НЕДЕЛЯ 6
СТАДИЯ 2
V6 V7
64 85
НЕДЕЛЯ 7 НЕДЕЛЯ 8 НЕДЕЛЯ 9 НЕДЕЛЯ 10 НЕДЕЛЯ 11 НЕДЕЛЯ 12

ФИГ. 2

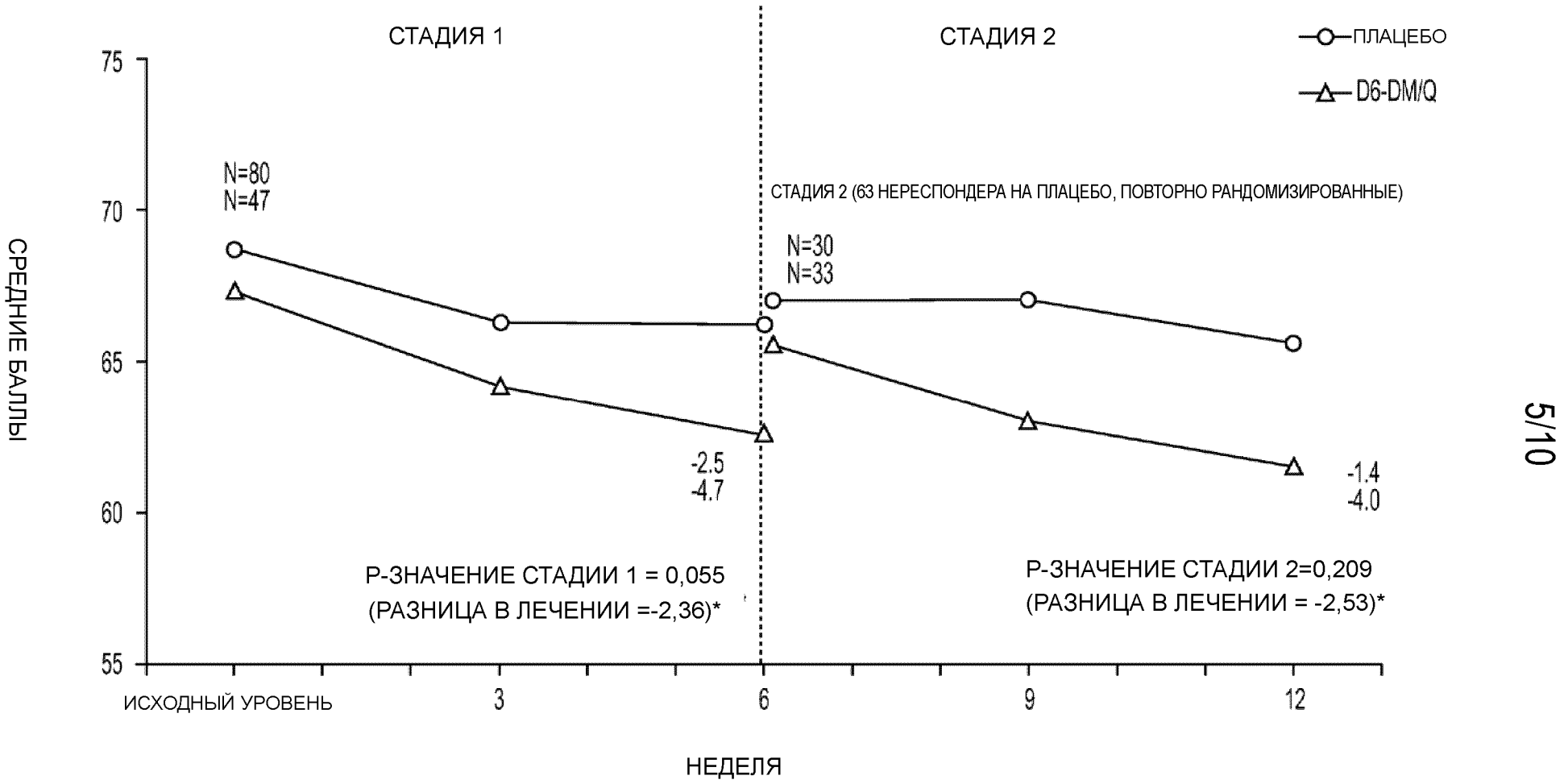

РАНДОМИЗИРОВАНО
mITT
(N=127)
D6-DM/Q (34/4,9)
РАНДОМИЗАЦИЯ 2:1
ПЛАЦЕБО
(N=80)
D6-DM/Q
(N=47)
НЕДЕЛИ 1-6
СТАДИЯ 1
ET (N=13)
ПОЛНЫЙ
(N=67)
ET (N=4)
ПОЛНЫЙ
(N=43)
ET (N=1)
ET (N=1)
РЕСПОНДЕРЫ
(N=3)
НЕ-
РЕСПОНДЕРЫ
(N=63)
1:1
1:1
ПЛАЦЕБО
(N=2)
ПОЛНЫЙ
(N=2)
D6-DM/Q
(N=1)
ПОЛНЫЙ
(N=1)
ПЛАЦЕБО
(N=30)
ПОЛНЫЙ
(N=28)
D6-DM/Q
(N=33)
ПОЛНЫЙ
(N=32)
D6-DM/Q
(N=42)
ПОЛНЫЙ
(N=42)
НЕДЕЛИ 7-12
СТАДИЯ 2

ФИГ. 3



*ИСПОЛЬЗОВАНА СРЕДННЯЯ РАЗНИЦА LS ЛЕЧЕНИЯ

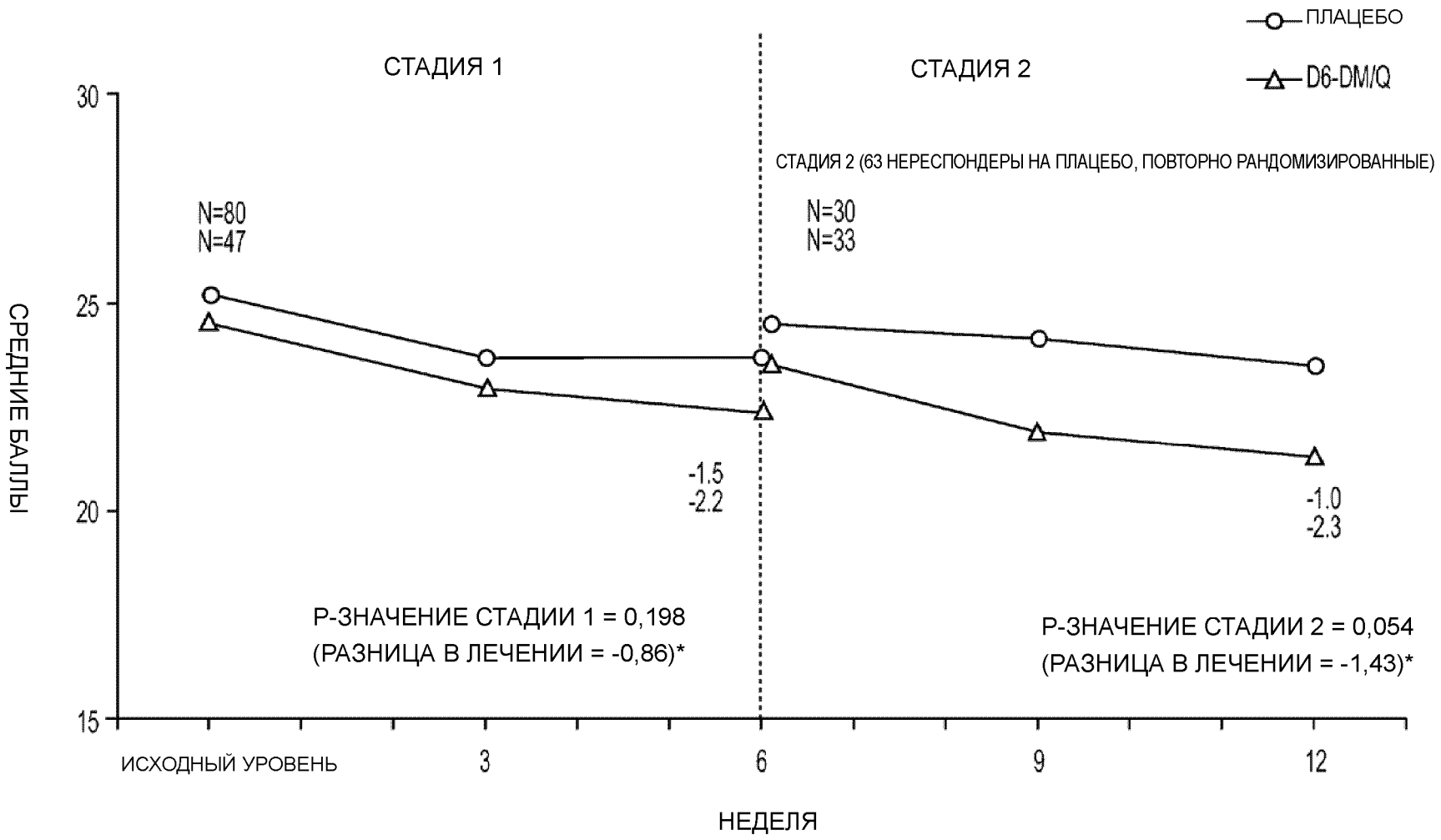
ФИГ. 4



*ИСПОЛЬЗОВАНА СРЕДННЯЯ РАЗНИЦА LS ЛЕЧЕНИЯ

Р-ЗНАЧЕНИЕ СТАДИИ 1 И 2 SPCD = 0,025

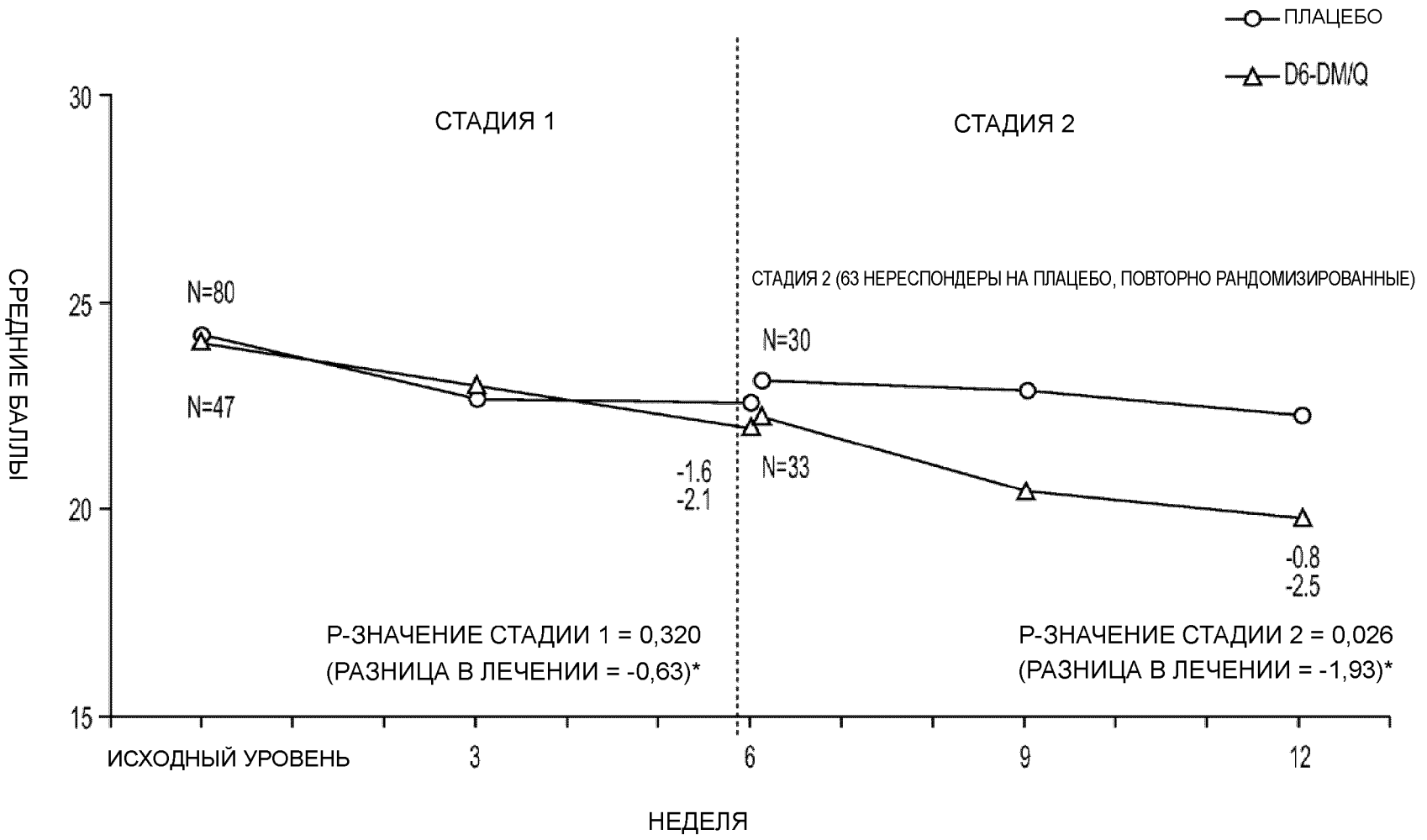
ФИГ. 5



*ИСПОЛЬЗОВАНА СРЕДННЯЯ РАЗНИЦА LS ЛЕЧЕНИЯ

Р-ЗНАЧЕНИЕ СТАДИИ 1 И 2 SPCD = 0,027

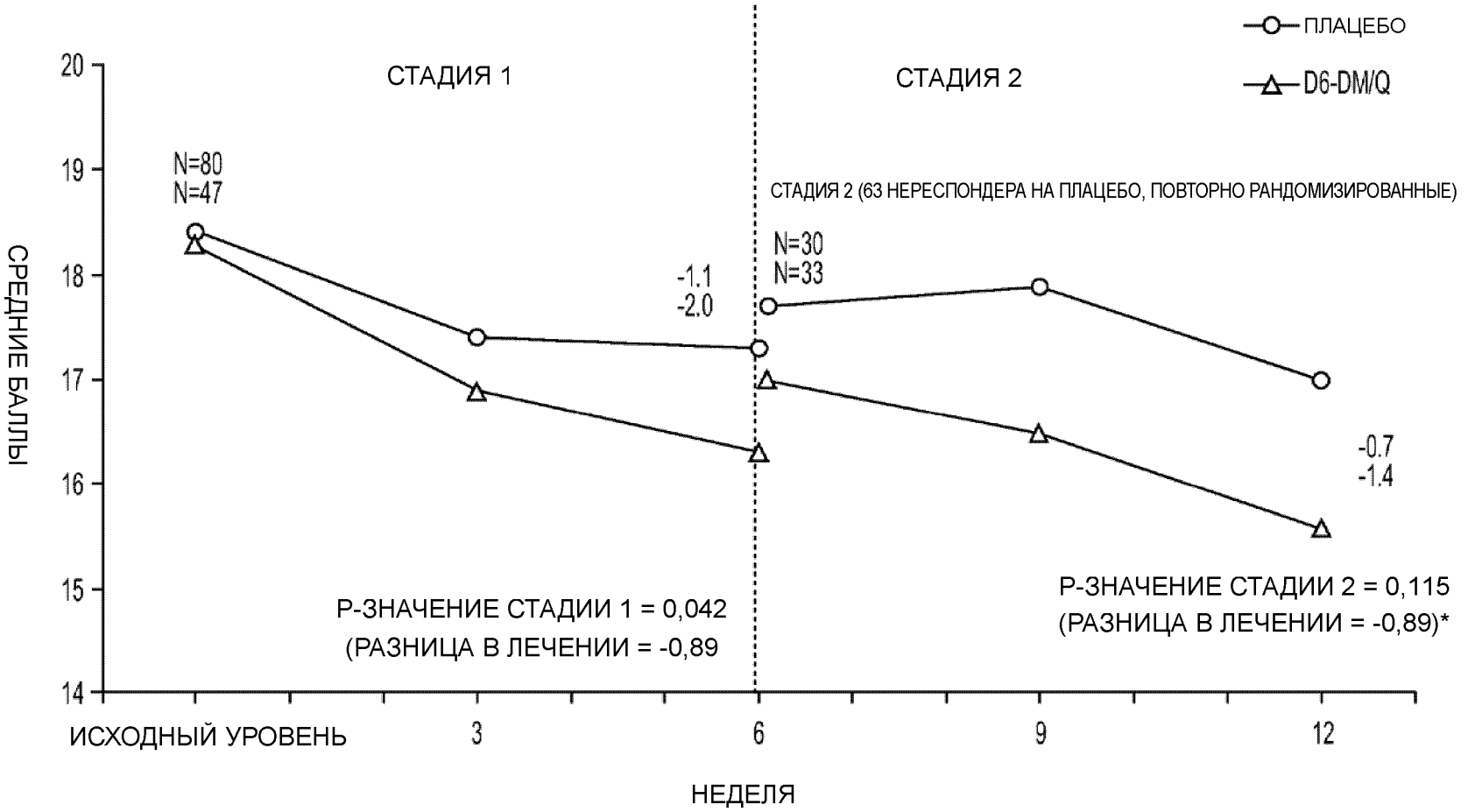
ФИГ. 6



*ИСПОЛЬЗОВАНА СРЕДННЯЯ РАЗНИЦА LS ЛЕЧЕНИЯ

Р-ЗНАЧЕНИЕ СТАДИИ 1 И 2 SPCD = 0,024

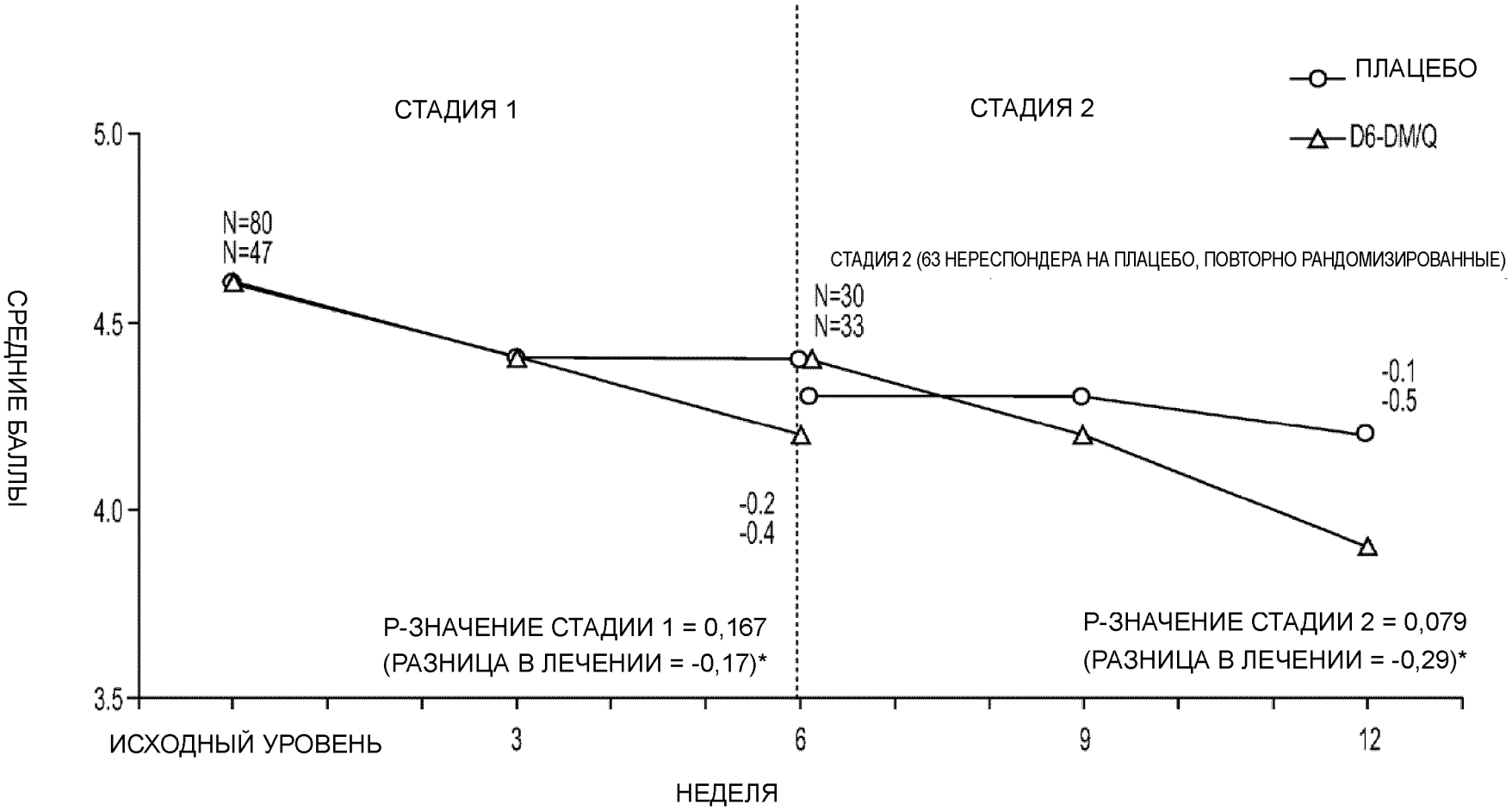
ФИГ. 7



*ИСПОЛЬЗОВАНА СРЕДННЯЯ РАЗНИЦА LS ЛЕЧЕНИЯ

Р-ЗНАЧЕНИЕ СТАДИИ 1 И 2 SPCD = 0,009

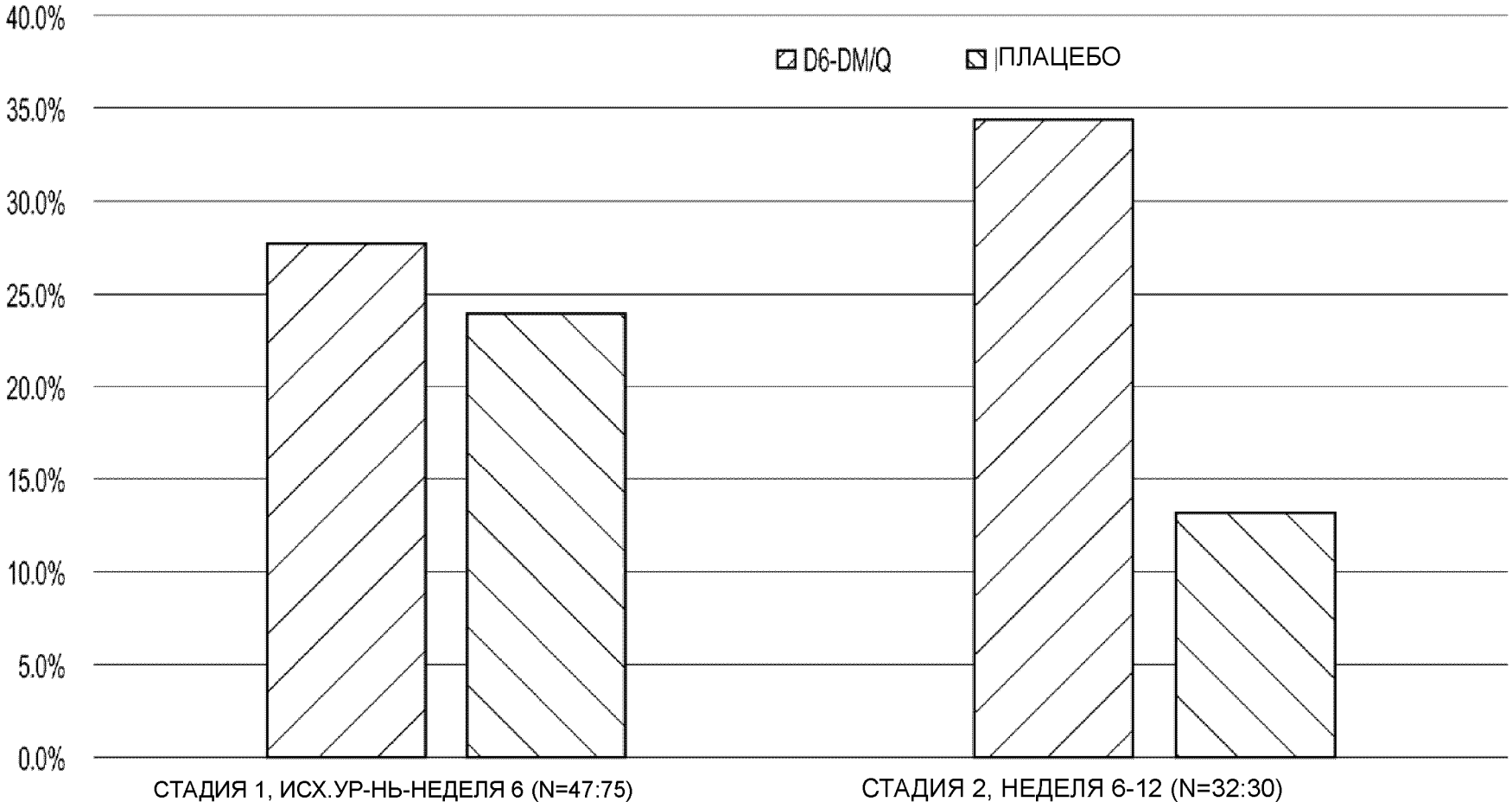
ФИГ. 8



*ИСПОЛЬЗОВАНА СРЕДННЯЯ РАЗНИЦА LS ЛЕЧЕНИЯ

Р-ЗНАЧЕНИЕ СТАДИИ 1 И 2 SPCD = 0,026

ФИГ. 9



ПРИМЕЧАНИЕ: N=D6-DM/Q:ПЛАЦЕБО

ФИГ. 10