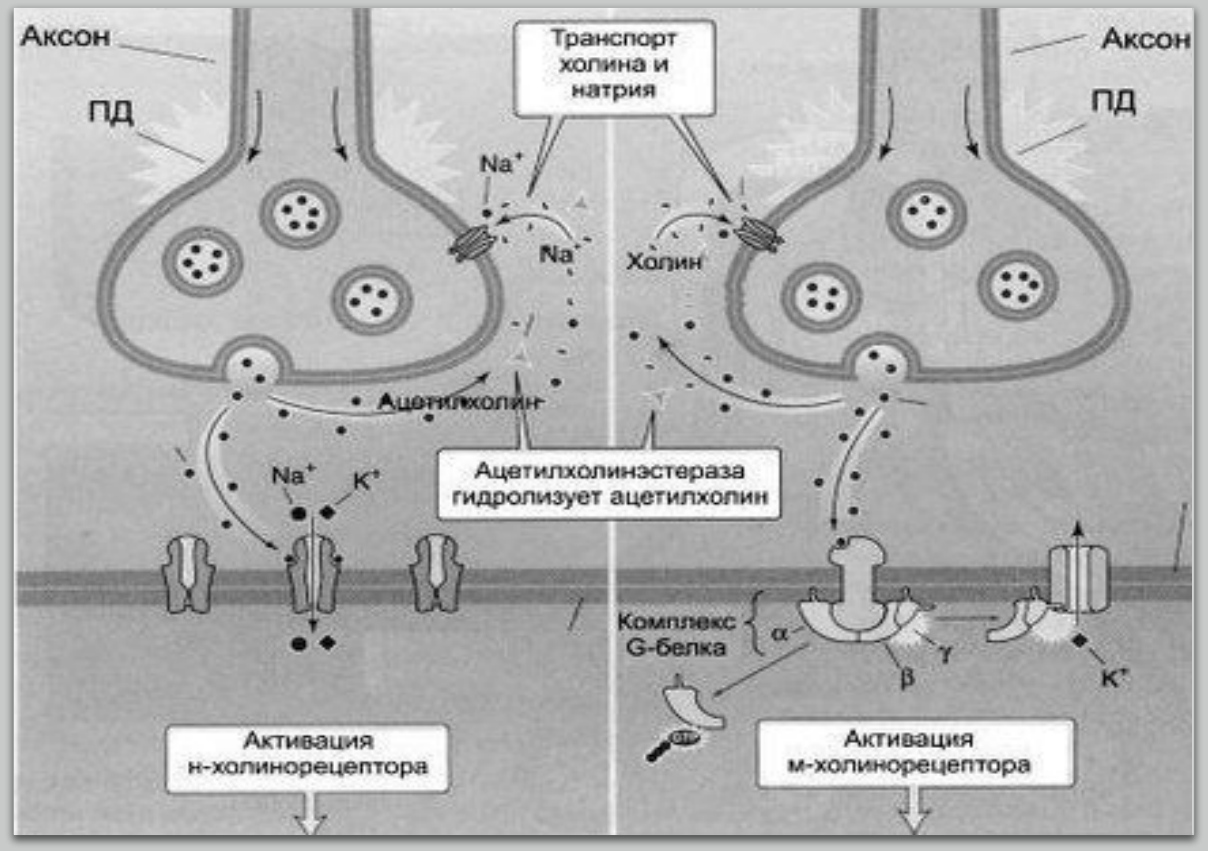
Эффективность и безопасность комбинации ксаномелин-троспиум в лечении шизофрении

Доклад подготовила: ст.гр. МЛ-506 - Пискарева Д.М.

Холинергические рецепторы в патогенезе шизофрении

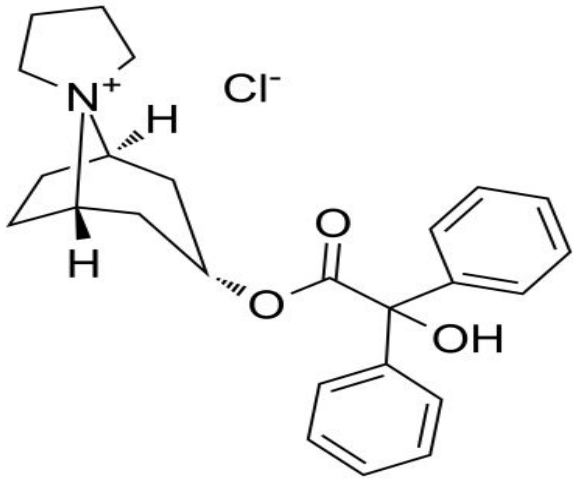
- Ацетилхолин может взаимодействовать с двумя основными типами рецепторов – мускариновыми ***(М-холинорецепторы)*** и никотиновыми ***(Н-холинорецепторы).***



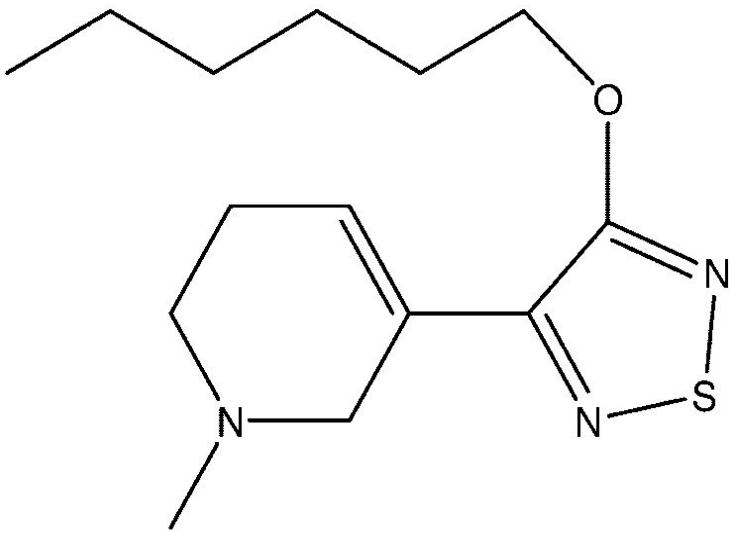
- М1-рецепторы - кора головного мозга и гиппокампальная извилина
- М2-рецепторы – ствол ГМ + мозжечок
- М4-рецепторы - черная субстанция среднего мозга, гиппокамп

KarXT

- Комбинация – ксаномелин-троспиум (KarXT).
- Цель исследования - определить профиль эффективности, безопасности и переносимости KarXT у взрослых пациентов с диагнозом шизофрения DSM-5 в острой фазе.



Троспия хлорид – антагонист мускариновых холинорецепторов. ***Не проникает через ГЭБ!***



Ксаномелин - агонист мускариновых холинорецепторов рецепторов.

Дизайн исследования

Исследование представляло собой ***двойное слепое плацебо-контроллируемое исследование (фаза 2).*** Соответствующие критериям пациенты были случайно распределены в соотношении 1:1 для перорального приема дважды в день либо комбинации ксаномелина и троспия хлорида либо плацебо.

Пациенты были разделены на 2 группы:

- Группа, получавшая лечение новой комбинацией - включала 90 пациентов
- Группа, получавшая плацебо – 92 пациента

<u>Изначальный балл по шкале PANSS</u> составил 97.7 и 96.6 в исследуемой и

Критерии включения в исследование

- **Возраст:** 18-60 лет, включительно
- **Установленный по DSM-5** диагноз «шизофрения»
- В данный момент испытуемый находится в стадии **обострения или рецидива** (продолжительность не менее 2 месяцев)
- Полученный балл по **шкале PANSS** составляет **80-120**
- Балл по CGI-S ≥ 4 (умеренный или высокий балл)*
- **Индекс массы тела:** ≥ 18 и ≤ 40 кг/ м2.

Конечные точки

Первичные

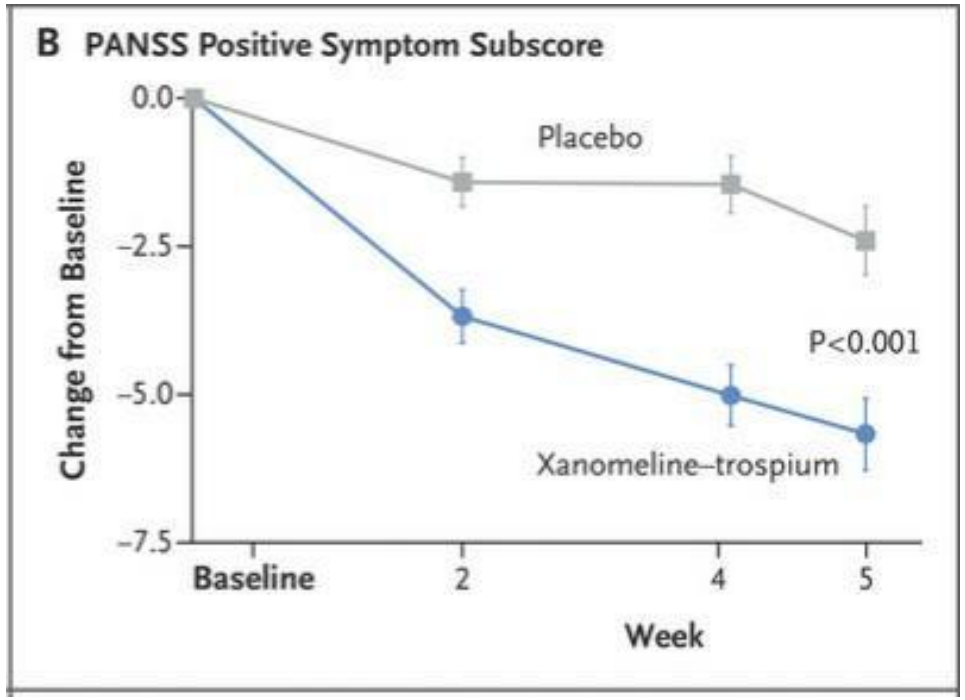
Снижение общего балла по шкале PANSS к концу 5 недели исследования

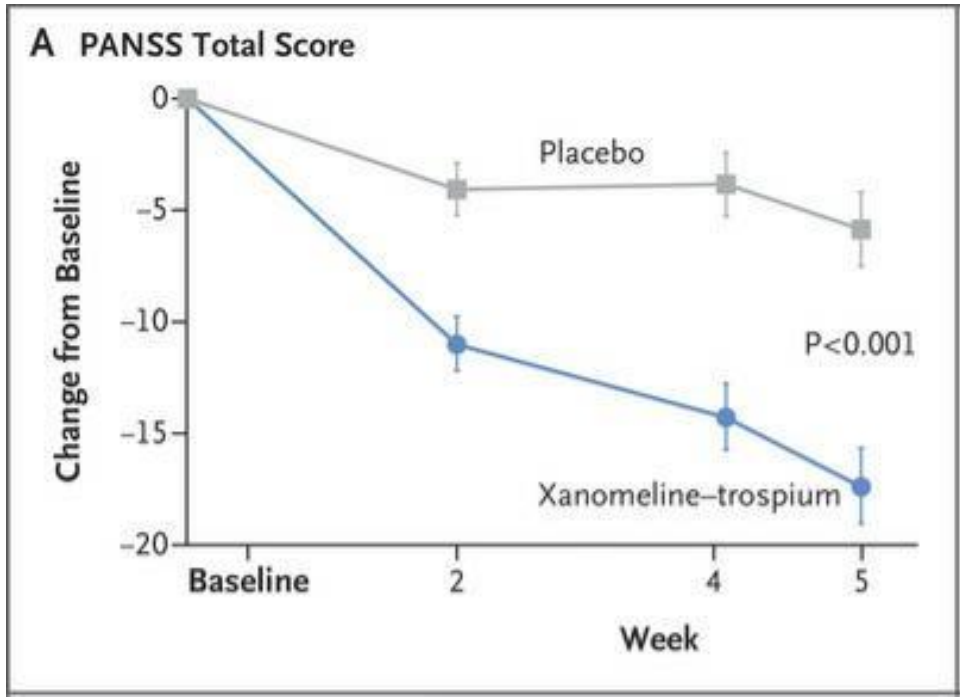
Вторичные

- Снижение по шкале CGI-S
- Дифференцированное снижение по шкалам продуктивных и негативных симптомов PANSS от исходного уровня к концу 5 недели исследования
- Снижение балла по модифицированной шкале PANSS Marder

Результаты

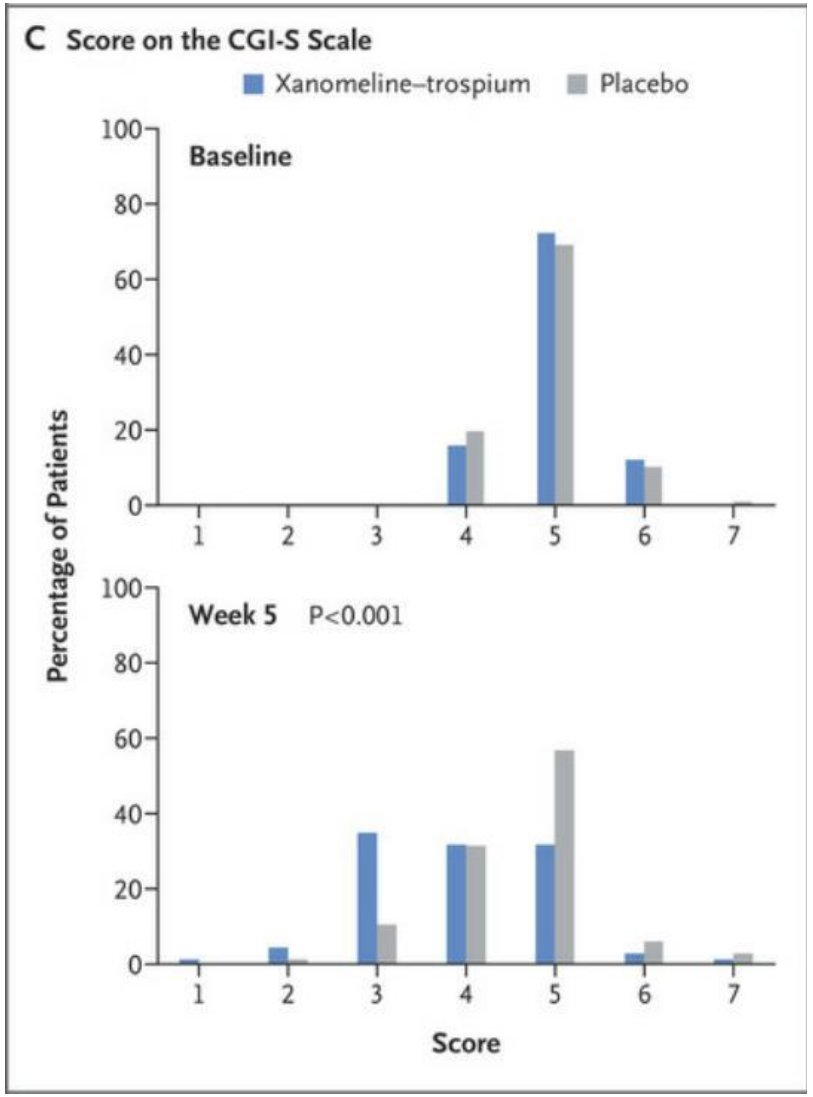
Как показал анализ, изменение по шкале PANSS к 5-й неделе составило ***-17,4 балла в группе KarXT*** и ***-5,9 балла в группе плацебо*** (разница -11,6 балла; 95% ДИ - 16,1 - -7,1; P<0,001).





Результаты

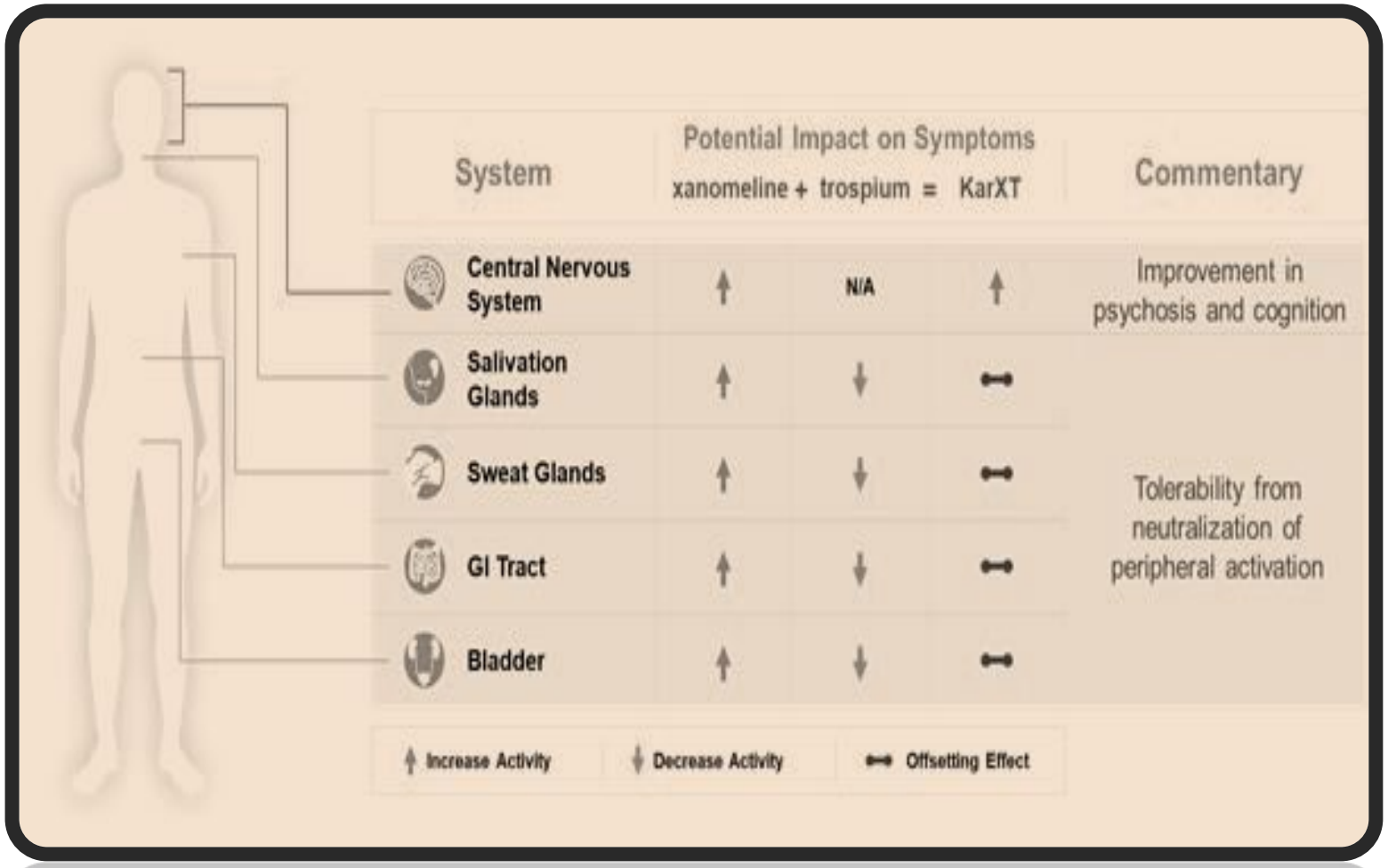
- Между группами пациентов ***не было существенных различий*** по <u>шкале CGI-S</u>.
- Согласно анализу безопасности, терапия KarXT была связана с такими побочными эффектами, как констипация, тошнота, сухость во рту, рвота и одышка.
- Частота выявления сонливости, увеличения веса и экстрапирамидных симптомов ***не различалась между группами***.



Заключение

- KarXT приводил к большему, чем при приеме плацебо, снижению по баллам сразу по нескольким шкалам.
- Лечение комбинацией ксаномелина и троспия хлорида приводило к различным холинергическим и антихолинергическим побочным явлениям.

Необходимы более длительные и масштабные исследования для установления эффективности и безопасности применения KarXTпри лечении шизофрении.



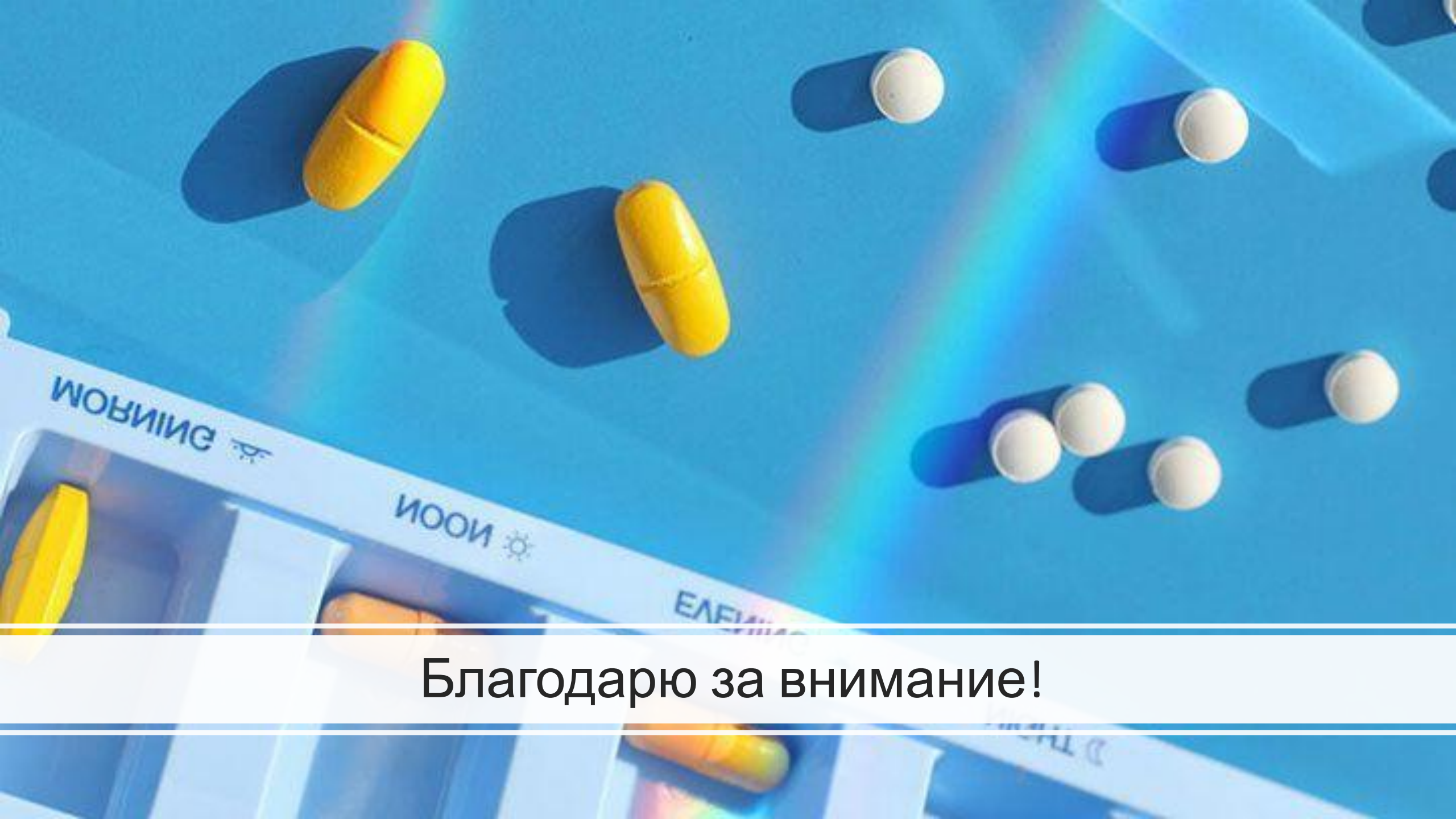
System	Potential Impact on Symptoms: xanomeline	+ trospium	= KarXT	Commentary
Central Nervous System	↑	N/A	↑	Improvement in psychosis and cognition
Salivation Glands	↑	↓	⊸	Tolerability from neutralization of peripheral activation
Sweat Glands	↑	↓	⊸	
GI Tract	↑	↓	⊸	
Bladder	↑	↓	⊸	

↑ Increase Activity ↓ Decrease Activity ⊸ Offsetting Effect

Список литературных источников

The New England Journal of Medicine, February 25, 2021, pp. 717-726 – «Muscarinic Cholinergic Receptor Agonist and Peripheral Antagonist for Schizophrenia» Stephen K. Brannan et al.

1. Cuello A.C. Basal Forebrain Cholinergic Neurons // Encyclopedia of Psychopharmacology – Springer Berlin Heidelberg, 2010. – P. 201-201.
2. Wess J., Eglen R.M., Gautam D. Muscarinic acetylcholine receptors: mutant mice provide new insights for drug development // Nature reviews Drug discovery. – 2015. – Vol. 6. – № 9. – P. 721-733.
3. Krishna R. Patel, Jessica Cherian, Kunj Gohil, Dylan Atkinson - Schizophrenia: Overview and Treatment Options. – 2014. - P T. 2014 Sep; 39(9): 638–645.



Благодарю за внимание!