

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Current Therapy of Mental Disorders

ISSN 2306-4137

Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv / Sovrem. ter. psih. rasstrojstv

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 2/2026

Главный редактор **Мосолов С.Н.**,
заслуженный деятель науки РФ, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С. (Москва)
Александровский Ю.А. (Москва)
Алтынбеков С.А. (Казахстан)
Ангст Ж. (Швейцария)
Барденштейн Л.М. (Москва)
Биттер И. (Венгрия)
Гаранян Н.Г. (Москва)
Горобец Л.Н. (Москва)
Грюнзе Х. (Германия)
Звартау Э.Э. (Санкт-Петербург)
Иванов М.В. (Санкт-Петербург)
Казаковцев Б.А. (Москва)
Кибитов А.О. (Москва)
Кирилочев О.О. (Астрахань)
Краснов В.Н. (Москва)
Крок М.-А. (Франция)
Крупницкий Е.М. (Санкт-Петербург)
Мазо Г.Э. (Санкт-Петербург)
Малин Д.И. (Москва)
Незнанов Н.Г. (Санкт-Петербург)
Петрова Н.Н. (Санкт-Петербург)
Поюровский М. (Израиль)
Скрябин В.Ю. (Москва)
Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону)
Усов Г.М. (Омск)
Холмогорова А.Б. (Москва)
Цукарзи Э.Э. (Москва)
Шамрей В.К. (Санкт-Петербург)

EDITORIAL BOARD

Avedisova A.S. (Moscow)
Alexandrovsky Yu.A. (Moscow)
Altynbekov S.A. (Kazakhstan)
Angst J. (Switzerland)
Bardenstein L.M. (Moscow)
Bitter I. (Hungary)
Garanyan N.G. (Moscow)
Gorobets L.N. (Moscow)
Grunze H. (Germany)
Zvartau E.E. (St. Petersburg)
Ivanov M.V. (St. Petersburg)
Kazakovtsev B.A. (Moscow)
Kibitov A.O. (Moscow)
Kirilochev O.O. (Astrakhan)
Krasnov V.N. (Moscow)
Crocq M.-A. (France)
Krupitsky E.M. (St. Petersburg)
Mazo G.E. (St. Petersburg)
Malin D.I. (Moscow)
Neznanov N.G. (St. Petersburg)
Petrova N.N. (St. Petersburg)
Poyurovsky M. (Israel)
Skryabin V.Yu. (Moscow)
Soldatkin V.A. (Rostov-Don)
Usov G.M. (Omsk)
Kholmogorova A.B. (Moscow)
Tsugarzi E.E. (Moscow)
Shamrey V.K. (St. Petersburg)

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи
и охраны культурного наследия.

Рег. номер ПИ № ФС77-29837 от 5 октября 2007 г.

Учредитель: Мосолов С.Н.

Адрес для корреспонденции:

107076, Москва, ул. Потешная, д. 3

Московский НИИ психиатрии

проф. Мосолову С.Н.

Сайт: <https://ctmd.psypharma.ru>

Журнал входит во 2-й квартал рекомендованного ВАК РФ
перечня изданий для публикации материалов диссертаций,

«Белый список» научных журналов, индексируется в электронной поисковой
системе базы данных РИНЦ (Российский индекс научного цитирования,
<http://www.elibrary.ru>), Scopus, Directory of Open Access Journals (DOAJ),
<https://doaj.org> и представлен на сайте Российского общества психиатров
(<http://www.psychiatr.ru>)

Контент распространяется под лицензией CC-BY-NC-ND
(CC Attribution-NonCommercial-No Derivatives 4.0 International)

«С указанием авторства-Некоммерческая-Без производных версий 4.0
Международная».

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Мнение редакции журнала может не совпадать
с точкой зрения авторов статей.

В разделе «Новые лекарственные средства» может печататься информация
о лекарственных средствах, предоставленная фармацевтическими
компаниями.

Издатель: Индивидуальный предприниматель Мосолова Екатерина Сергеевна
Давыдовская улица, 4, к. 2, Москва, 121352

Дизайн/верстка **Королева С.И.**

Корректор: **Серебрякова С.А.**

Тираж 5000 экз. Заказ № 509

Отпечатано в ООО «Типография А1»

117105 Москва, Варшавское шоссе 28А, 4 этаж, офис № 414

СОДЕРЖАНИЕ/CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL RESEARCH

Опыт использования
информационных технологий
специалистами в области
психического здоровья: сравнение
результатов онлайн-опросов 2013
и 2025 годов

*Федотов И.А., Чумаков Е.М.,
Мартынихин И.А., Резников М.К.,
Незнанов Н.Г.* 2

Эсциталопрам и психотерапия
в лечении головной боли
напряжения, ассоциированной
с генерализованным тревожным
и паническим расстройствами

*Калинский П.П., Шепета Д.И.,
Бурлака О.П., Павлова А.А.* 15

Динамика метаболических
показателей у больных
шизофренией в процессе терапии
антипсихотиками второго и третьего
поколения

*Корнетова Е.Г., Галкин С.А.,
Корнетов А.Н., Петкун Д.А.,
Меднова И.А., Бохан Н.А.* 24

Mental Health Professionals'
Experiences of Using
the Informational Technologies:
A Comparison of 2013 and 2025
Online Survey Results

*Fedotov I.A., Chumakov E.M.,
Martynikhin I.A., Reznikov M.K.,
Neznanov N.G.* 2

Escitalopram and Psychotherapy
in the Treatment for Tension-
Type Headache Associated
with Generalized Anxiety and Panic
Disorders

*Kalinsky P.P., Shepeta D.I., Burlaka O.P.,
Pavlova A.A.* 15

Dynamics of Metabolic Indicators
in Patients with Schizophrenia During
Therapy with Second- and Third-
Generation Antipsychotics

*Kornetova E.G., Galkin S.A.,
Kornetov A.N., Petkun D.A.,
Mednova I.A., Bokhan N.A.* 24

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ И ОБЗОРЫ

GENERAL THERAPEUTIC ISSUES AND REVIEWS

Комбинированная терапия
антипсихотиками

Петрова Н.Н. 33

Влияние однонуклеотидных
вариантов гена ABCB1
на эффлюкс антипсихотиков
у пациентов с расстройствами
шизофренического спектра (обзор)

*Шнайдер Н.А., Абраменко А.А.,
Глуценко Е.И., Кайсинова Е.К.,
Ширукова А.М., Бойко И.Р.,
Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф.* 46

Анализ современных данных
о применении технологий
виртуальной реальности
и бинауральных ритмов в терапии
аффективных расстройств

Бикмеева А.А., Николаев Ю.М. 56

Возможности диагностики
метаболического синдрома
в психиатрической практике:
системный анализ российских
клинических рекомендаций

*Семенова Н.В., Гончаренко А.Ю.,
Козловский В.Л., Ляшковская С.В.,
Фрейзе В.В., Анохина М.В.* 64

Antipsychotic Polypharmacy
Treatment

Petrova N.N. 33

Influence of Single-Nucleotide
Variants of the ABCB1 Gene
on the Efflux of Antipsychotics
in Patients with Schizophrenia
Spectrum Disorders (Review)

*Shnyder N.A., Abramenko A.A.,
Glushchenko E.I., Kainisova E.K.,
Shirukova A.M., Boyko I.R.,
Neznanov N.G., Nasyrova R.F.* 46

Analysis of Modern Data on the Use
of Virtual Reality Technologies
and Binaural Beats in the Treatment
of Affective Disorders

Bikmeeva A.A., Nikolaev Yu.M. 56

Diagnostic Capabilities for metabolic
Syndrome in Psychiatric Practice:
A Systems Analysis of Russian
Clinical Guidelines

*Semenova N.V., Goncharenko A.Yu.,
Kozlovsky V.L., Lyashkovskaya S.V.,
Freize V.V., Anokhina M.V.* 64

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

NEW MEDICINES

Мультимодальный механизм
действия препарата маритупирдин
и спектр потенциальных
клинических эффектов

*Смолярчук Е.А., Иващенко А.В.,
Иващенко А.А., Иващенко И.А.,
Мосолова Е.С.* 75

Multimodal Mechanism of Action
of Maritupirdine and the Spectrum
of Its Potential Clinical Effects

*Smolyarchuk E.A., Ivashchenko A.V.,
Ivashchenko A.A., Ivashchenko I.A.,
Mosolova E.S.* 75

Опыт использования информационных технологий специалистами в области психического здоровья: сравнение результатов онлайн-опросов 2013 и 2025 годов

И.А. Федотов¹, Е.М. Чумаков², И.А. Мартынихин³, М.К. Резников⁴, Н.Г. Незнанов^{3,5}

¹ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ООО «Детский Доктор Плюс», Воронеж, Россия

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Цифровизация здравоохранения значительно расширяет границы возможностей врачей и меняет традиционные подходы к диагностике и терапии психических расстройств.

Цель исследования — сравнительный анализ динамики мнений опрошенных в 2013 и 2025 годах специалистов в области психического здоровья в России по основным направлениям внедрения информационных технологий (ИТ) в медицину.

Материалы и методы. Проведено сравнительное поперечное исследование с использованием данных онлайн-опросов специалистов в области психического здоровья в России (март 2013 года и январь–февраль 2025 года). В 2013 году в опросе приняли участие 284 человека (средний возраст 39,4 лет), в 2025 году — 409 респондентов (38,3 лет).

Результаты. С 2013 по 2025 год мнение об актуальности ИТ значимо не изменилось. В 2025 году по сравнению с 2013 годом респонденты чаще использовали ИТ для ведения медицинской документации, дистанционных консультаций и обучения. В 2025 году чаще стали искать справочную информацию «у постели больного» с помощью мобильных устройств, значительно увеличилось оснащение врачей компьютерами и доступом в Интернет, врачи более положительно оценивали возможности для электронного ведения документации. Среди специализированных приложений в 2025 году чаще всего использовали системы поддержки принятия решений и методики виртуальной реальности. При этом в 2025 году более 60 % респондентов не использовали искусственный интеллект и 55,5 % не вели профессиональный блог в соцсетях.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют в пользу большей интеграции ИТ в практическую деятельность опрошенных врачей-психиатров в России, особенно при ведении медицинской документации, также повышается роль телемедицины. Можно говорить об изменении образовательных трендов: растет востребованность дистанционных форматов обучения. Для дальнейшего внедрения цифровых технологий в отечественной психиатрии требуется комплексный подход, который включает образовательные инициативы, нормативное регулирование и активное участие профессионального сообщества.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: психиатрия, образование, телемедицина, информационные технологии

КОНТАКТЫ: Федотов Илья Андреевич, ilyafdtv@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2791-7180

Чумаков Егор Максимович, e.chumakov@spbu.ru, ORCID: 0000-0002-0429-8460

Мартынихин Иван Андреевич, ivan.martynikhin@gmail.com, ORCID: 0009-0006-2937-7639

Резников Максим Константинович, maxim@reznikov.pro, ORCID: 0000-0002-2419-2401

Незнанов Николай Григорьевич, nezn@bekhterev.ru, ORCID: 0000-0001-5618-4206

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Федотов И.А., Чумаков Е.М., Мартынихин И.А., Резников М.К., Незнанов Н.Г. Опыт использования информационных технологий специалистами в области психического здоровья: сравнение результатов онлайн-опросов 2013 и 2025 годов // Современная терапия психических расстройств. — 2026. — № 2. — С. 2–14. — DOI: 10.48612/psyph/ur67-vnun-9arb

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЗАЯВЛЕНИЕ ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА: авторы заявляют, что при создании настоящей статьи технологии искусственного интеллекта не использовались.

Mental Health Professionals' Experiences of Using the Informational Technologies: A Comparison of 2013 and 2025 Online Survey Results

I.A. Fedotov¹, E.M. Chumakov², I.A. Martynikhin³, M.K. Reznikov⁴, N.G. Neznanov^{3,5}

¹ Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

² Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

³ First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia

⁴ "Child Doctor Plus" Clinic, Voronezh, Russia

⁵ V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

Relevance. The digitalization of healthcare significantly expands the scope of possibilities for doctors and changes traditional approaches to the diagnosis and treatment of mental disorders.

Aim – to conduct a comparative analysis of the dynamics of opinions of mental health professionals in Russia who were surveyed in 2013 and 2025 in the main areas of information technology (IT) in medicine.

Materials and methods. A comparative cross-sectional study was conducted using data from online surveys of mental health professionals in Russia (March 2013 and January–February 2025). In 2013, a total of 284 people participated in the survey (average age – 39.4 years); in 2025, there were 409 respondents (38.3 years).

Results. In 2013 and 2025, opinions on the relevance of IT did not change significantly. In 2025, compared to 2013, respondents more often used IT for medical record keeping, remote consultations, and training. In 2025, respondents more often searched for reference information "at the patient's bedside" using mobile devices, the number of doctors who had computers and Internet access increased significantly, and doctors more positively assessed the possibilities for electronic record management. Among special applications, decision support systems and virtual reality techniques were most commonly used in 2025. At the same time, in 2025, more than 60 % of respondents did not use artificial intelligence, and 55.5 % did not maintain a professional blog on social media.

Conclusion. The data obtained indicate a greater integration of IT into the practical activities of the surveyed psychiatrists in Russia, especially in the maintenance of medical records, and the role of telemedicine is also increasing. We can talk about a change in educational trends: the demand for distance learning formats is growing. Further integration of digital technologies into national psychiatry requires a comprehensive approach that includes educational initiatives, regulatory measures, and active participation of the professional community.

KEYWORDS: psychiatry, education, telemedicine, information technologies

CONTACTS: Fedotov Ilya Andreevich, ilyafdtv@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2791-7180
Chumakov Egor Maksimovich, e.chumakov@spbu.ru, ORCID: 0000-0002-0429-8460
Martynikhin Ivan Andreevich, ivan.martynikhin@gmail.com, ORCID: 0009-0006-2937-7639
Reznikov Maxim Konstantinovich, maxim@reznikov.pro, ORCID: 0000-0002-2419-2401
Neznanov Nikolay Grigorevich, nezn@bekhterev.ru, ORCID: 0000-0001-5618-4206

CITATION: Fedotov I.A., Chumakov E.M., Martynikhin I.A., Reznikov M.K., Neznanov N.G. Mental health professionals' experiences of using the informational technologies: a comparison of 2013 and 2025 online survey results // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2026. – No. 2. – Pp. 2–14. – DOI: 10.48612/psyp/ur67-vnun-9arb [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

STATEMENT ON THE USE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE TECHNOLOGIES: authors declare that no artificial intelligence technologies were used in the creation of this article.

Введение

Цифровизация здравоохранения открывает новые возможности для врачей-психиатров независимо от их географического положения и тем самым меняет традиционные подходы к диагностике и терапии психических расстройств [1]. При этом влияние сетевой цифровизации на индивидуальное и общественное состояние психического здоровья требует отдельного анализа и взвешивания подхода [2]. Распоряжением Правительства РФ от 17.04.2024 № 959-р утверждены стратегические приоритеты в области цифровой трансформации здравоохранения, которые описывают важность внедрения информационных технологий (ИТ). Информационные технологии в психиатрии включают различные формы: телемедицинские консультации, компьютерные программы, виртуальную и дополненную реальность, приложения для смартфонов, использование мессенджеров для проведения вмешательств и др. [3]. Основными препятствиями на этом пути считают недостаточное научно-практическое обеспечение разработанных цифровых продуктов, отсутствие всего необходимого спектра методологических основ, нормативной базы и законодательного регулирования [3].

Развитие цифровизации в психиатрии чаще всего оценивают по динамике мнений пациентов о предлагаемых сервисах [4]. При этом большинство исследователей в данной области сходятся во мнении, что возможности современных вычислительных технологий в психиатрии достигли той стадии, когда их интеграция в психиатрическую практику не только вполне осуществима, но и крайне необходима [5].

Другим подходом к оценке динамики цифровизации в медицине является анализ результатов опросов медицинских работников. Например, такие опросы проводили разработчики приложений для медицинских работников [6], а также российские и международные профессиональные общественные объединения [7, 8]. При этом результаты этих опросов публиковались в средствах массовой информации, а не в научной литературе. Косвенно о цифровизации в отечественной психиатрии из научных источников можно судить по результатам проведенного в 2019 году исследования мнений врачей-психиатров о непрерывном медицинском образовании, в ходе которого были получены данные о недостаточной оснащенности рабочих мест персональными компьютерами, что могло препятствовать развитию цифровизации в реальной клинической практике

[9]. Российское общество психиатров (РОП) двукратно проводило опрос своих членов по основным вопросам, связанным с внедрением цифровых технологий в практическую и научную деятельность — в 2013 и в 2025 годах. Выбор этих временных точек был основан на консенсусной гипотезе о том, что в 2025 году произошли качественные изменения в уровне цифровизации, которые требуют повторного анализа. Сравнительный анализ результатов опросов позволит выявить основные тренды динамики мнений специалистов о происходящих изменениях, которые в дальнейшем можно использовать для целей планирования.

Цель исследования — провести сравнительный анализ динамики мнений опрошенных в 2013 и 2025 годах специалистов в области психического здоровья в России по основным направлениям внедрения ИТ в медицину. Гипотезой исследования явилось то, что изменения технологического обеспечения в медицине и появление новых ИТ (например, генеративного искусственного интеллекта (ИИ)), повлияло на реальную практику врачей-психиатров и их отношение к внедрению ИТ в медицину.

Материалы и методы

Процедура

Проведено сравнительное поперечное исследование с использованием данных двух онлайн-опросов. С учетом задачи оценки реальной ситуации на местах и необходимости учета мнений врачей о цифровизации в психиатрии по поручению президента РОП в марте 2013 года был проведен онлайн-опрос членов РОП — специалистов в области психического здоровья. Приглашение к участию в исследовании распространялось через объявление на официальном сайте РОП (psychiatr.ru) и путем рассылки по электронной почте. Опрос был анонимным и включал следующие разделы: оценка актуальности и частоты использования различных цифровых технологий в психиатрии, опыт электронного ведения медицинской документации, опыт применения телемедицинских технологий. Вопросы составлялись на основе наиболее актуальных тем процесса цифровизации здравоохранения в 2013 году и были представлены разными типами (единственный, множественный выбор ответа, оценка и пр.), в том числе открытыми вопросами (например, для дополнительных комментариев). Для оценки частоты использования различных технологий использовалась процентная оценка от 0 до 100 % с шагом в 25 %. В разработке опроса приняли участие специалисты, имеющие опыт применения цифровых технологий в психиатрии и признанные профессиональным сообществом (РОП) экспертами в данной области. Результаты опроса были представлены и обсуждены на XI Всероссийской школе молодых психиатров «Суздаль-2013», но не были опубликованы. В январе-феврале 2025 года по поручению президента РОП был проведен повторный опрос членов РОП. В опросе 2025 года был использован опросник 2013 года, дополненный разделом об ис-

пользовании ИИ и ведении социальных сетей. В 2025 году для распространения онлайн-опроса использовались те же ресурсы, что и в 2013 году, а приглашение к участию размещалось также в группах для общения врачей-психиатров в социальных сетях.

Оба проведенных опроса относились к неинтервенционным и неклиническим исследованиям, были анонимными и добровольными. Все участники были проинформированы о целях исследования, анонимности и добровольности участия. Все участники дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании перед его началом, что определялось через заполнение и отправку анкеты. Опрос не предусматривал сбора персональных данных, в том числе адресов и IP-адресов. Все результаты агрегированы и представлены в обобщенном виде. Индивидуальный респондент идентифицирован быть не мог. С учетом характера опросов авторы не запрашивали одобрения протокола исследования этическим комитетом перед проведением исследований.

Участники

В выборки для анализа были включены все полученные от респондентов анкеты. В 2013 году в опросе приняли участие 284 человека, их средний возраст составил 39,4 [37,8; 40,9] лет. Из них 89,1 % работали в государственных учреждениях здравоохранения, 6,3 % — в частных и 1,8 % совмещали работу в государственном и частном учреждении (2,8 % не дали ответа на данный вопрос). Респонденты представляли все федеральные округа РФ. В 2025 году были получены ответы от 409 респондентов со средним возрастом 38,3 [36,8; 39,8] лет ($p = 0,18$ по методике Краскала — Уоллиса в сравнении с выборкой 2013 года). Из них 61,1 % работали в государственных учреждениях, 23,7 % — в частных и 12,0 % совмещали работу в частных и государственных учреждениях (3,2 % не ответили на этот вопрос). Изменение структуры занятости специалистов с ростом доли работающих в частных учреждениях имело статистически значимый характер ($p < 0,0001$ по критерию χ^2 -квадрат) и было связано, скорее всего, с истинным увеличением доли специалистов в частной сети учреждений здравоохранения, поскольку в других онлайн-исследованиях распределение было схожим [10, 11]. Участники 2025 года также представляли все федеральные округа РФ. При этом 52,3 % респондентов в 2025 году указали, что работали в амбулаторном звене, 38,4 % работали в стационаре, 19,8 % преподавали в вузе или являлись научными работниками, 6,1 % обучались в ординатуре, что также соответствовало распределению рабочих мест респондентов других онлайн-опросов специалистов в области психического здоровья, проводимых РОП ранее [12, 13].

Статистическая обработка

Результаты двух онлайн-опросов анализировали с использованием статистического пакета MedCalc (MedCalc Software Ltd.). Нормальность распределений проверяли с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Нормальные распределения

представлены в работе в виде «арифметическое среднее (стандартное отклонение)», отличные от нормального распределения — в виде «арифметическое среднее или мода [95%-ный доверительный интервал]. Для сравнения использовали критерий χ^2 или точный критерий Фишера в соответствии с характеристиками таблиц сопряженности. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони. Статистическую значимость различий установили на уровне 0,05.

Результаты

Актуальность и частота использования различных цифровых технологий в психиатрии

Оценка респондентами важности использования ИТ в шести областях психиатрии представлена на рис. 1.

Результаты сравнения ответов респондентов на вопрос о частоте использования ИТ в шести основных областях практики представлены на рис. 2.

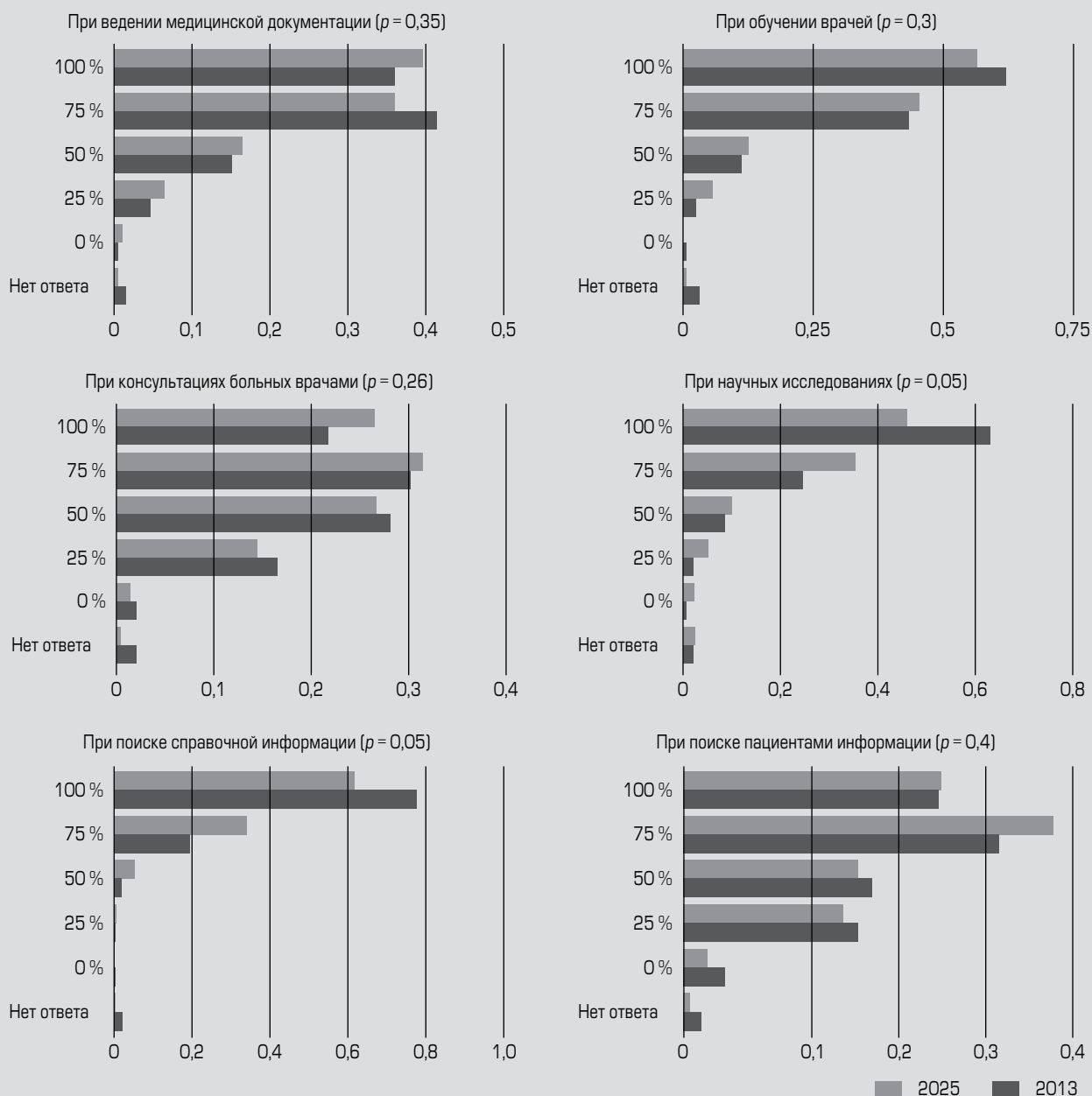


Рисунок 1. Сравнение ответов на вопрос «Насколько вам кажется НЕОБХОДИМЫМ использование информационных технологий в различных сферах научной и практической психиатрии?»

Figure 1. A comparison of answers to the question “To what extent do you think it is IMPORTANT to use information technologies in different spheres of scientific and practical psychiatry?”

Примечание. В скобках указана статистическая значимость различий частоты ответов респондентов в 2013 и 2025 годах по критерию χ^2 с поправкой Бонферрони.

Note. Statistical significance of differences in the frequency of respondents' answers in 2013 and 2025 according to the Chi-square test with Bonferroni correction is indicated in parentheses.

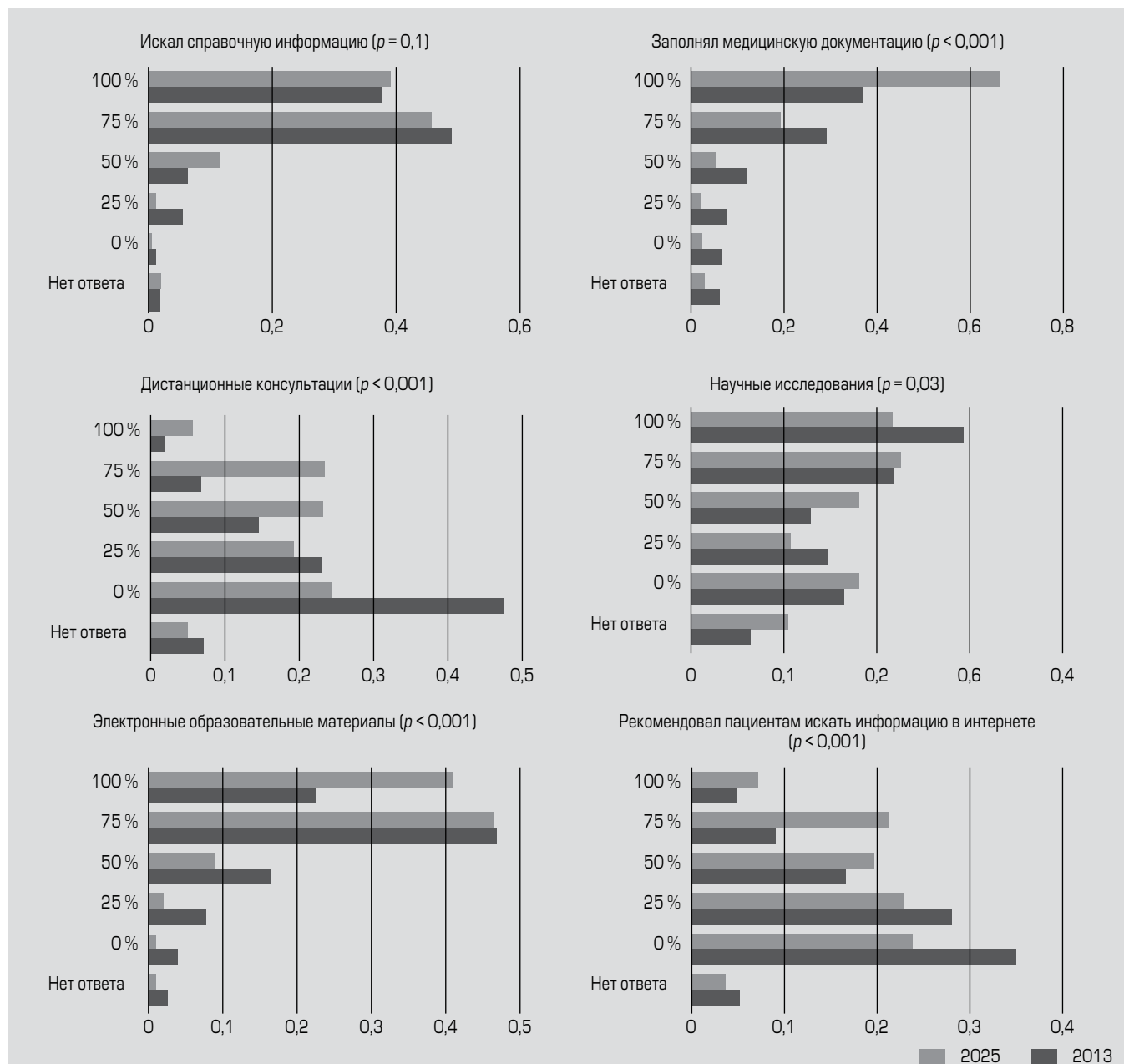


Рисунок 2. Сравнение ответов на вопрос «КАК ЧАСТО за последний год вы использовали на практике информационные технологии в своей работе?»

Figure 2. A comparison of answers to the question "HOW OFTEN in the last year have you used information technologies in practice in your work?"

Примечание. В скобках указана статистическая значимость различий частоты ответов респондентов в 2013 и 2025 гг. по критерию χ^2 с поправкой Бонферрони. Жирным шрифтом выделены пункты, которые имели статистическую значимость различий.

Note. Statistical significance of differences in the frequency of respondents' answers between 2013 and 2025 according to the Chi-square test with Bonferroni correction is indicated in parentheses. Items with statistically significant differences are highlighted in bold.

В 2025 году респонденты стали чаще использовать ИТ для заполнения медицинской документации, дистанционного консультирования больных и чаще рекомендовали пациентам искать информацию в интернете. Также в 2025 году на статистически значимом уровне увеличилась частота использования респондентами ИТ форм дистанционного образования.

В 2025 году по сравнению с 2013 годом респонденты чаще выбирали вебинары (67,5 % в 2025 году против 41,9 % в 2013 году, $p = 0,001$) и онлайн-презентации с интерактивным сопровождением (84,3 % против 76,1 %, $p = 0,006$), при этом электронные книги читали реже (79,0 % против 91,9 %, $p = 0,0001$). В целом в 2025 году 52,3 % опрошенных регулярно проходили

электронные образовательные модули (ЭОМ) и считали их полезными, 29,6 % проходили ЭОМ несколько раз, результатом были удовлетворены, но в привычку использование этих форм для совершенствования знаний не вошло, 13,4 % пробовали проходить ЭОМ, но не считали их удобными и полезными, и лишь 4,4 % указали, что никогда не проходили ЭОМ.

При оценке повседневного использования ИТ для поиска необходимой информации установлено, что если в 2013 году лишь 33,5 % респондентов делали это «у постели больного», то в 2025 году — уже 56,0 % ($p = 0,0001$), что, видимо, связано с большей доступностью мобильных устройств (в 2013 году лишь 57,0 % преимущественно выходили в интернет

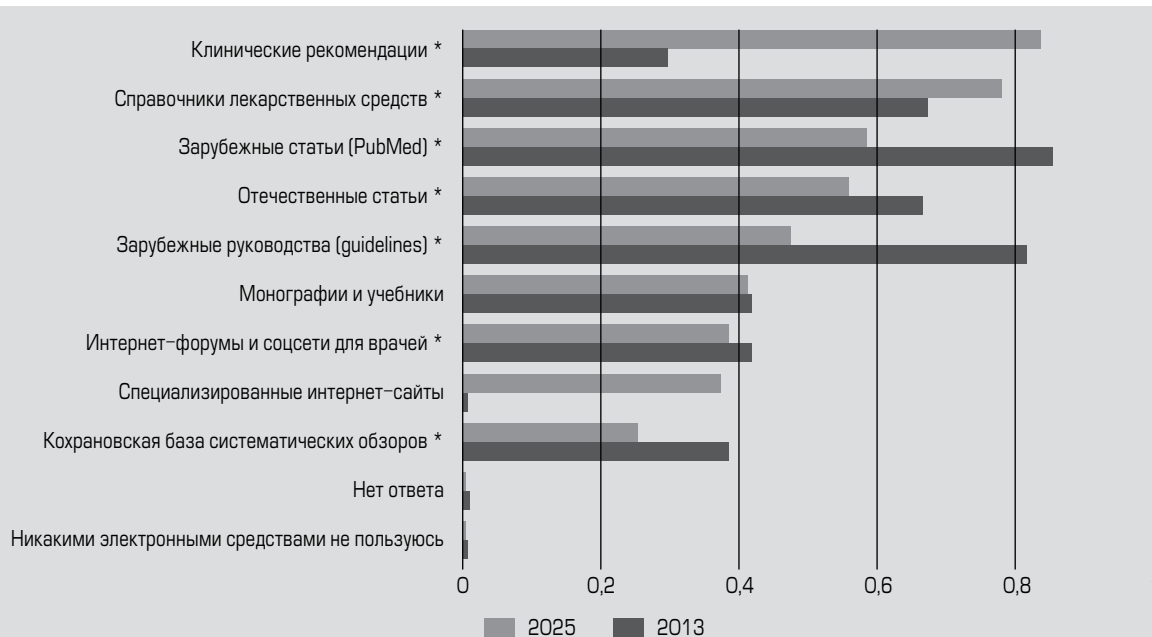


Рисунок 3. Источники информации для принятия решений в работе респондентами в 2013 и 2025 годах (множественный выбор ответов)

Figure 3. Sources of information for respondents' work decision-making in 2013 and 2025 (multiple choice responses).

Примечание. Звездочкой * обозначены статистически значимые различия ($p < 0,05$) по методике χ^2 — с поправкой Бонферрони.

Note. * — statistically significant differences ($p < 0.05$) according to the Chi-square test with Bonferroni correction.

со смартфонов, тогда как в 2025 году — уже 71,4 %, $p = 0,0001$).

Значительно изменился профиль наиболее часто используемых источников информации для принятия решений (рис. 3). В 2025 году опрошенные статистически значимо чаще указывали на использование клинических рекомендаций, зарубежных руководств, Кохрановской базы систематических обзоров и общение в группах специалистов в социальных сетях (самая значительная разница: 35,2 % в 2025 году против 0,7 % в 2013 году, $p = 0,0001$). Реже стали указывать на использование справочников лекарственных средств, зарубежных и отечественных публикаций. Частота использования учебников и монографий не изменилась (около 39 %).

По данным 2025 года, сайты профильных национальных медицинских исследовательских центров (НМИЦ) посещаются респондентами несколько реже, чем сайт РОП (для НМИЦ наиболее частый ответ — «редко», для сайта РОП — «несколько раз в месяц»). При этом наибольшее внимание привлекают разделы «Новости» (81 % опрошенных), «Юбилеи и некрологи», «Клинические рекомендации», «Обсуждения законопроектов» (по 54 % опрошенных). За анонсами выхода психиатрических журналов следит только около 30 %.

Частота использования респондентами 2025 года специализированных приложений, устройств и отдельных современных технологий в профессиональной деятельности представлена на рис. 4. Наиболее часто используемыми стали приложения поддержки

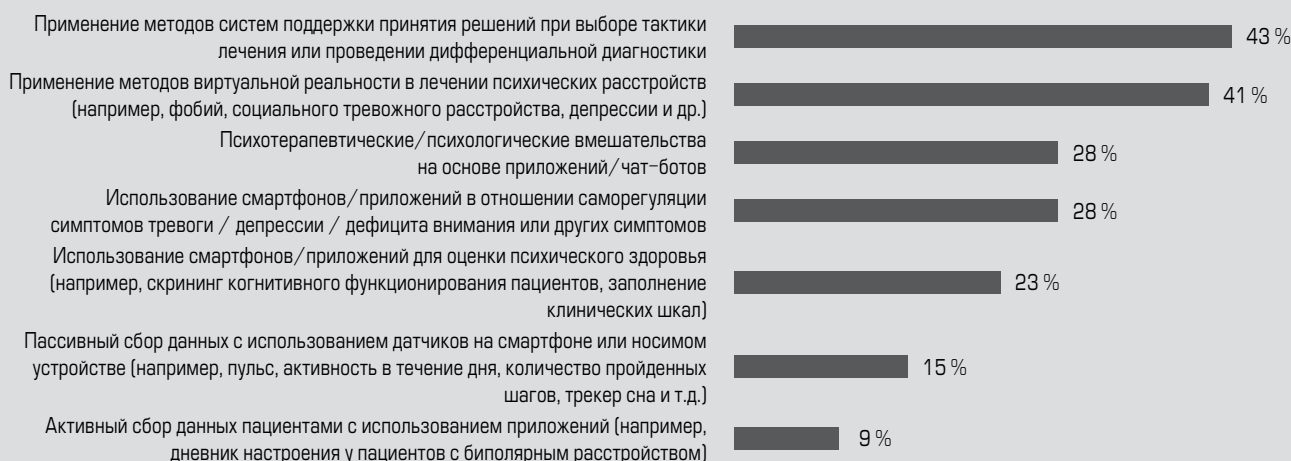


Рисунок 4. Частота использования в профессиональной деятельности специализированных приложений, устройств и отдельных современных технологий респондентами в 2025 году

Figure 4. Frequency of respondents' use of specialised applications, devices and selected modern technologies in their professional activities in 2025

принятия врачебных решений (43 %) и приложения виртуальной реальности для терапии (41 %). Приблизительно каждый четвертый опрошенный специалист в 2025 году использовал в своей деятельности приложения для психотерапевтических интервенций (чат-боты и т. п.), приложения для саморегуляции симптомов тревоги, а также приложения для оценки психических функций. Реже всего респонденты встречались с приложениями для пассивного (15 %) или активного отслеживания состояния пациентов (9 %) (например, дневников настроения).

Опыт электронного ведения медицинской документации

В целом в 2025 году значительно улучшилась ситуация с оснащением компьютерной техникой — 79 % респондентов ответили, что в их клинике каждый врач имеет персональный компьютер (в 2013 году таких было лишь 39 %), а один компьютер на несколько врачей использовался лишь в 18 % случаев (против 46 % в 2013 году, $p = 0,0001$). Постоянный доступ в интернет на рабочем месте был у 90,8 % респондентов в 2025 году против 66,9 % в 2013 году ($p = 0,0001$). Компьютеризация регистратуры и канцелярии, по данным полученных ответов, достигла в 2025 году 92,7 % против 77,2 % в 2013 году ($p = 0,0001$).

Возросла и суммарная оценка специалистов возможностей электронного ведения медицинской документации в их учреждениях: в 2025 году по 10-балльной шкале средняя оценка составила 6,2 [6,0; 6,4] против средней оценки 3,9 [3,6; 4,1] в 2013 году ($p = 0,0001$). При этом в 2025 году возросло число случаев, когда времени на заполнение медицинской документации у респондентов уходило больше, чем на работу с пациентом (41,8 % в 2025 году против 25 % в 2013 году, $p = 0,0001$). Возможно, это связано с внедрением обязательного заполнения информации в медицинских информационных системах (МИС): в 2025 году 55,3 % респондентов указали, что обязаны пользоваться МИС, в то время как в 2013 году — только 11,7 % ($p = 0,0001$).

В динамике опросов увеличилась доля опрошенных, считающих возможным онлайн-оказание психиатрической и психологической помощи (66 % в 2013 году против 77 % в 2025 году), однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,1$). Возрос также условный процент амбулаторных пациентов, которых, по мнению опрошенных, можно перевести на дистанционный формат повторных встреч со специалистом (в 2013 году респонденты считали, в среднем, что это около 37 % пациентов, а в 2025 году — 45,8 %, $p = 0,02$). Кроме непосредственно повторных консультаций у лечащего врача опрошенные специалисты полагали возможным применение телемедицинских технологий для разбора сложных случаев (75 % в 2025 году и 63 % в 2013 году, $p = 0,0007$), а также для получения пациентами «второго мнения» (47 % в 2025 году против 21 % в 2013 году, $p = 0,0001$).

Более положительно опрошенные специалисты стали относиться к поиску пациентом информации о своем расстройстве в интернете (в 2013 году за использование такой практики высказывалось 51,8 % респондентов, в 2025 году — 66,7 %, $p = 0,005$). Также намного чаще опрошенные врачи стали рекомендовать пациентам использовать электронные дневники для контроля выраженности симптомов и побочных действий терапии (34,7 % в 2025 году против 5,6 % в 2013 году, $p = 0,0001$). В 2025 году по оценке опрошенных специалистов в среднем 53,5 % пациентов на первичном приеме уже занимались самодиагностикой психических расстройств с помощью обращения к материалам в интернете.

Использование ИИ и ведение социальных сетей

Большинство респондентов в 2025 году (более 60 %) совсем не использовали ИИ ни в практической, ни в научной деятельности (рис. 5). При этом в 2025 году уверенность опрошенных специалистов, что в перспективе ИИ сможет заменить врачей,

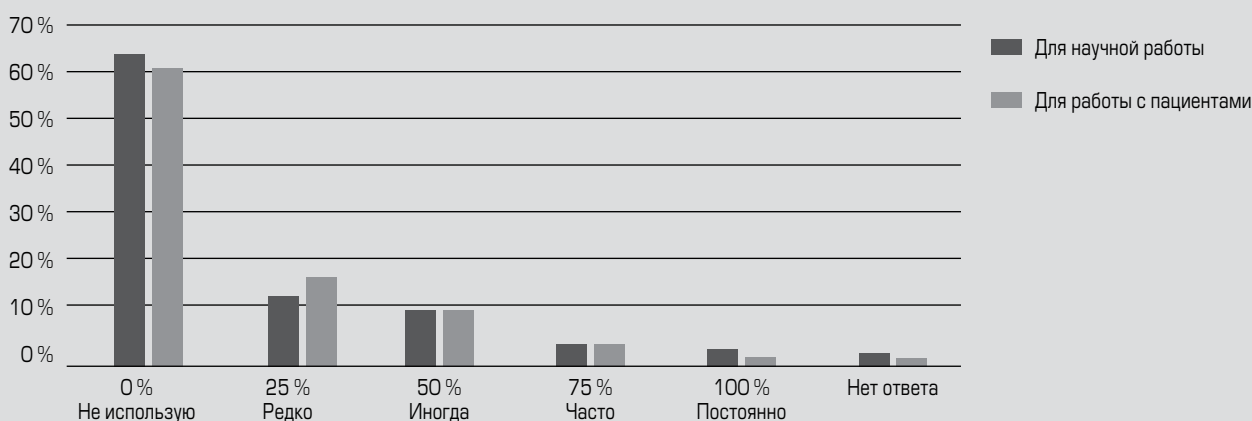


Рисунок 5. Ответы респондентов 2025 года на вопрос «Как часто вы используете технологии искусственного интеллекта (YandexGPT, GigaChat и т. п.) в своей деятельности?»

Figure 5. Responses of respondents in 2025 to the question “How often do you use Artificial Intelligence technologies (YandexGPT, GigaChat, etc.) in your work?”

увеличилась на статистически значимом уровне (26,2 % против 18,6 % в 2013 году, $p = 0,01$). Исходя из нынешних темпов научно-технического прогресса, большинство опрошенных (31,6 %) считали, что это произойдет в перспективе 15–20 лет.

Установлен низкий интерес опрошенных практикующих специалистов к ведению социальных сетей как части профессиональной деятельности. Большинство респондентов в 2025 году не вели профессиональный блог в социальных сетях (55,5 %), при этом 8,5 % вели блог, но забросили, и по 21,0 % респондентов вели его на момент исследования или планировали начать вести в ближайшее время. Мотивация для ведения личного блога на профессиональные темы включала заботу о психообразовании пациентов (48,9 % среди тех, кто вел блог), личный интерес в тематике (36,7 %), требование медицинской организации, где специалист работал (8,7 %), и развитие личного бренда (8,5 %).

Обсуждение

В статье впервые представлены результаты оценки динамики мнений опрошенных специалистов в области психического здоровья в России относительно текущей ситуации и перспектив цифровизации психиатрии, а также опыта использования современных технологий в профессиональной деятельности. Достоинством работы является то, что три раздела опроса были воспроизведены в динамике, что позволило провести прямые сравнения между данными 2013 и 2025 годов. Национальным ассоциациям — членам Всемирной психиатрической ассоциации (ВПА) рекомендуется обратить внимание на обучение врачей ИТ, привлечение внимания специалистов и пациентов к возможностям ИТ и вопросам регулирования использования лечебных и диагностических приложений [8]. Авторы исследования надеются, что представленные данные послужат этой цели.

Вопросу цифровизации психиатрии в последние годы уделяется большое внимание [14]. Однако процесс обучения психиатрии в мире до сих пор отстает от темпов развития современных цифровых технологий, обуславливая один из вызовов, стоящих перед реформированием профессионального образования в области психиатрии [15]. По данным опроса профессиональных ассоциаций членов ВПА, степень реализации образования и профессиональной подготовки в сфере ИТ была оценена как неудовлетворительная, а подобные темы отсутствовали в образовательных программах по психиатрии и общей медицине в большинстве опрошенных стран [8]. В проведенном нами исследовании подтверждено, что опрошенные специалисты в области психического здоровья в России высоко оценивают значимость ИТ для образования. Одним из направлений дальнейших исследований в этой области может быть оценка текущих образовательных стандартов и программ на предмет приобретения обучающимися реальных навыков, необходимых для работы в психиатрии в условиях постоянно развивающихся ИТ.

Респонденты как в 2013 году, так и в 2025 году указали на приоритетную важность использования ИТ

при ведении медицинской документации и для дистанционного непрерывного профессионального образования. При этом реальная практика в 2025 году стала более приближенной к оцениваемой респондентами ранее как желательной и важной, поскольку статистически значимо повысилась частота использования ИТ респондентами при заполнении медицинской документации и для дистанционного образования.

Еще одним направлением, где использовать ИТ начали чаще, стало дистанционное консультирование. Важно указать, что в мире доступность ИТ и их применение в психиатрии существенно различается в зависимости от региона, что показало недавнее исследование ВПА [8]. Например, в странах Северной и Южной Америки самый высокий уровень использования цифровых инструментов и программ был зафиксирован в области поддержания психического здоровья, профилактики и лечения психических расстройств, а также мониторинга результатов лечения, в то время как в остальных регионах мира такие направления ИТ в психиатрии, как лечение психических расстройств и мониторинг результатов лечения, имели существенно меньшее применение. Можно предположить, что эти различия могут быть объяснены разной доступностью и финансированием технологий, а не приоритетами того или иного региона.

По мнению авторов исследования, рост использования ИТ при ведении медицинской документации можно объяснить переходом на работу с МИС в лечебных учреждениях. Этот рост также объясняется значительным улучшением компьютерного оснащения и предоставления доступа в интернет на рабочих местах. Результаты настоящего исследования по использованию МИС и электронному ведению медицинской документации согласуются с результатами опроса врачей всех специальностей, проведенного в 2024 году разработчиками мобильного справочного приложения [6]. Однако вызывает настороженность то, что в 2025 году возросло число случаев, когда у некоторых опрошенных врачей времени на заполнение медицинской документации уходило больше, чем на работу с пациентом. Вероятно, это связано с ростом требований к ведению медицинской документации, что, согласно данным более раннего исследования РОП, относится к числу факторов риска профессионального выгорания у психиатров [11].

Можно предположить, что улучшение компьютеризации на рабочих местах к 2025 году связано и с ростом частоты использования дистанционных методов в профессиональном образовании. В 2025 году значительно изменились взгляды опрошенных специалистов в области психического здоровья на возможности использования ЭОМ: большинство из опрошенных (95,6 %) уже проходили такое обучение, 52,3 % считали его удобным и полезным. Другой причиной изменения отношения к использованию ЭОМ мог стать опыт использования дистанционных технологий в обучении во время пандемии COVID-19, когда такой опыт получили все специалисты здравоохранения в России. Массовый вынужденный переход на дистанционные форматы работы и обучения

в 2020–2021 годы мог стать мощным катализатором изменений, зафиксированных в опросе 2025 года [3]. Он мог сформировать у специалистов привычку к использованию онлайн-платформ для непрерывного образования, что объясняет значительный рост соответствующих показателей по сравнению с 2013 годом. Данные о роли опыта применения ИТ в формировании положительного отношения к ним подтверждают эту гипотезу [16]. С другой стороны, пандемия могла усилить «усталость от экранов» и частично объяснить снижение «технологического оптимизма». Вступившие в силу 1 марта 2026 года поправки к Закону об образовании ограничили дистанционное обучение медиков и фармацевтов, при этом баланс соотношения очных и дистанционных форматов в обучении специалистов может быть различным [15]. Важно отметить, что вводимые изменения в первую очередь касаются онлайн-обучения и не покрывают все виды применения ИТ в образовании в психиатрии.

Согласно результатам проведенных нами опросов, в динамике с 2013 по 2025 год в России улучшились показатели доверия к телемедицине, она все чаще используется. По мнению опрошенных в 2025 году врачей, около половины всех амбулаторных пациентов психоневрологических диспансеров можно перевести в онлайн-формат повторных консультаций. Результаты опроса специалистов Оренбургской области, оказывающих помощь пациентам с психическими расстройствами и расстройствами поведения, также продемонстрировали высокий интерес к телемедицинским технологиям среди врачей, уже имевших опыт участия в дистанционных консультациях. Вместе с тем среди специалистов, не имевших опыта телемедицины, выявлен низкий уровень информированности о ее возможностях и недоверие к новым технологиям [16], что обуславливает актуальность образовательных мероприятий, направленных на повышение навыков и знаний в области телепсихиатрии. Известно, что онлайн-консультирование уже широко применяется в частной психиатрической сети в России. На отечественной выборке продемонстрирована эффективность дистанционных краткосрочных психотерапевтических интервенций [17]. В России уже наработан опыт телемедицинских психиатрических консультаций во время пандемии COVID-19 [18], а также в рамках консультирования региональных центров с профильными национальными медицинскими исследовательскими центрами [19, 20]. Этот опыт может быть использован при более активном внедрении телемедицинских технологий в клиническую практику. Однако переход на более интенсивное использование телемедицинских услуг в сфере государственной психиатрической помощи потребует решения некоторых юридических и этических задач в области защиты персональных данных пациентов и защиты медицинской тайны при передаче информации онлайн.

Наибольшую частоту применения в 2025 году у опрошенных в настоящем исследовании показали приложения поддержки принятия врачебных решений (43 %) и методы виртуальной реальности в лечении психических расстройств. Интересно, что в междуна-

родной практике приложениям поддержки принятия врачебных решений уделяется меньшее внимание. Например, они не учитывались в недавно проведенном анализе ВПА в Европейском регионе [8]. Также не совсем объяснима и указанная респондентами частота практического использования виртуальной реальности с учетом ряда трудностей, с которыми приходится сталкиваться в процессе интеграции подобных программных продуктов в практическую психиатрию [21, 22]. Возможно, результаты настоящего исследования отражают некоторый разрыв между научными исследованиями и реальной клинической практикой. Частота использования мобильных приложений для диагностических целей и поведенческих интервенций в настоящем исследовании была ниже (25 %), чем в целом в Европейском регионе (76,9 %) [8]. Более детальное изучение практики применения приложений для поддержки принятия врачебных решений и методов виртуальной реальности в лечении психических расстройств с различиями по регионам позволило бы лучше понять специфику применения и доступ к этим технологиям в отечественной практике.

При повседневном поиске справочной информации внимание опрошенных специалистов России переключилось на клинические рекомендации и систематические обзоры, в то время как чтение первоисточников (статьи и монографии) стало менее популярным. Можно предположить, что это связано с увеличением количества поступающей информации и нехваткой у специалистов времени на ее подробный анализ. Также значительно возросла роль онлайн-чатов для общения врачей между собой как источника справочной информации для принятия решений, это направление также важно использовать.

Одним из самых перспективных для внедрения направлений ИТ в психиатрии является ИИ [14]. Результаты недавнего систематического обзора исследований применения ИИ в области психического здоровья свидетельствуют о том, что использование ИИ может улучшить раннее выявление психических расстройств, а также оптимизировать терапевтические вмешательства [23]. Несомненно, внедрение таких технологий потребует значительного изменения подходов к обучению специалистов [15]. По данным крупных опросов врачей всех специальностей в России, достаточными цифровыми компетенциями обладает только половина опрошенных [7]. Результаты настоящего исследования демонстрируют, что в обучении цифровым компетенциям следует добавить материалы по использованию ИИ, поскольку в 2025 году более 60 % опрошенных совсем не используют эти технологии, а именно в этой области ожидают наибольшие прорывы и изменения в ближайшие годы [2]. Можно говорить, что в профессиональном психиатрическом сообществе в мире в целом существует консенсус, что наиболее приоритетными направлениями дальнейшего развития в области ИТ в психиатрии являются сферы образования и профессиональной подготовки специалистов в области психического здоровья, а также формулирование рекомендаций по предоставлению медицинских

услуг посредством ИТ при соблюдении (выработке) рекомендаций по вопросам конфиденциальности и безопасности [8].

Цифровизация и широкая доступность информации имеет и другую сторону. По данным проведенного нами в 2025 году опроса, практически каждый второй пациент приходит на первичный прием с предположительным диагнозом психического расстройства на основе самодиагностики после ознакомления с информацией в интернете. Некоторые авторы этот феномен относят к «киберхондрии», что может усиливать симптоматику тревожно-фобических расстройств [24]. Известен интерес пациентов как к психообразовательному, так и к развлекательному контенту с тематикой, посвященной психическому здоровью [24]. Основными площадками получения информации постепенно становятся социальные сети [25]. Однако появляется все больше исследований, демонстрирующих высокую представленность недостоверной информации о психических расстройствах в структуре такого контента, в том числе от пользователей, не имеющих профильного образования [26]. В недавнем исследовании были оценены 32 русскоязычных приложения для контроля симптомов тревоги и депрессии. Средние оценки качества приложений по шкале Mobile App Rating Scale были высокими по разделу «функциональность» ($4,59 \pm 0,26$), приемлемыми по разделам «эстетичность» ($3,57 \pm 0,80$) и «вовлеченность» ($3,25 \pm 0,80$) и низкими по разделу «информативность» ($2,19 \pm 0,66$) [27]. Эти данные отражают актуальность проблемы низкого контроля качества информации, предоставляемой людям, интересующимся проявлениями психического нездоровья. Профессиональные сообщества могут участвовать в подготовке и продвижении качественной, научно-обоснованной информации с использованием ИТ для того, чтобы улучшить информирование пациентов.

Мнения специалистов в мире о самодиагностике в психиатрии разнятся: ведь она может иметь как потенциальные недостатки (например, может привести к неправильному диагнозу и отсрочить оказание помощи), но и потенциальные преимущества (например, возможность получить поддержку людей в сообществе, снижение самостигматизации) [28]. В проведенном нами опросе 2025 года преобладало положительное отношение респондентов к поиску пациентами информации о здоровье в интернете (66,7 %), причем этот показатель вырос по сравнению с 2013 годом (51,8 %). Возможным ответом на стремительно растущий запрос на получение информации в интернете людей, интересующихся своим психическим состоянием, может стать создание модерлируемых профессионалами и/или профессиональными организациями веб-страниц либо аккаунтов в социальных сетях с доступом к проверенным научным сведениям. С учетом полученных в настоящем исследовании данных о низком интересе практикующих специалистов к ведению социальных сетей как части профессиональной деятельности, возрастает роль профессиональных ассоциаций в предоставлении пациентам и людям, интересующимся тематикой психических расстройств, научной и современной информации.

Полученные данные свидетельствуют о неоднзначном влиянии цифровизации на лечебный процесс в отечественной практике. Среди несомненных преимуществ опрошенные специалисты отмечают расширение доступа к актуальным клиническим рекомендациям и системам поддержки принятия решений, что потенциально повышает качество и безопасность терапии [14]. Однако можно говорить и о росте в мире интереса к использованию полностью цифровых вмешательств для лечения психических расстройств, в частности, с использованием смартфонов и чат-ботов на базе генеративного ИИ [29]. Например, результаты исследования цифровых вмешательств в области психического здоровья как самостоятельного лечения по сравнению с комбинированным стандартным лечением продемонстрировало, что пациенты с исходно более тяжелым психическим состоянием, как правило, самостоятельно выбирают применение ИТ в сочетании с очным лечением и психотропными препаратами, что, по сути, расширяет доступность различных терапевтических интервенций для пациентов [30]. Кроме того, внедрение приложений для самоконтроля симптомов и виртуальной реальности открыло бы новые возможности для персонализированных интервенций, особенно при тревожно-фобических расстройствах. Растет интерес исследователей к возможности применения генеративного ИИ для эмоциональной и поведенческой поддержки пациентов, а также к разработке систем поддержки принятия решений [31]. Однако активное внедрение ИТ в практическое здравоохранение сталкивается с недостаточным законодательным регулированием, отсутствием нормативной базы, стандартов и регламентов проведения [3]. Другой проблемой является то, что лишь малая часть из уже имеющегося огромного числа приложений для смартфонов использует научно обоснованные методы диагностики и терапии [32]. В настоящем исследовании респонденты также указывали на негативные последствия внедрения ИТ в клиническую практику: увеличение времени на заполнение электронной документации (41,8 % в 2025 году) нередко сокращает непосредственное взаимодействие с пациентом, что может снижать терапевтический альянс. Часть опрошенных (около 13 %) высказывали опасения, что чрезмерная алгоритмизация принятия решений нивелирует клиническое мышление и интуицию врача, особенно у начинающих специалистов. Таким образом, ключевым вызовом внедрения ИТ в психиатрическую практику остается поиск баланса между эффективностью цифровых инструментов и сохранением гуманистического подхода в психиатрии.

Также при разработке и внедрении ИТ в психиатрии важно учитывать и возможные этические ограничения, риски, связанные с безопасностью пациента, и риски соблюдения конфиденциальности, особенно при использовании генеративного ИИ [30]. Широкое внедрение технологий ИИ, включая масштабные языковые модели (например, YandexGPT, GigaChat и др.), сопряжено с рядом этических проблем, которые требуют отдельного регулирования. Как показали результаты опроса 2025 года, более

60 % специалистов пока не используют ИИ в работе, и одной из причин может быть обоснованное недоверие к безопасности передаваемых данных. В психиатрии, где информация о пациенте относится к категории особо чувствительных, любая утечка при обработке запросов на сторонних серверах несет риски стигматизации и раскрытия медицинской тайны. Кроме того, отсутствие прозрачности в алгоритмах работы генеративных моделей («черный ящик») затрудняет врачебный контроль достоверности их рекомендаций и распределение ответственности за возможные ошибки [33]. Важным ограничением является также вопрос добровольного информированного согласия: пациенты не всегда осознают, что их обезличенные данные могут использоваться для обучения ИИ, а отказ от такой передачи технически сложно реализовать. Профессиональное сообщество должно быть заинтересовано в разработке четких этических стандартов и нормативных актов, регламентирующих применение генеративного ИИ в психиатрической практике, с обязательным требованием локального развертывания моделей для минимизации рисков утечек.

Ограничения исследования

В исследовании использован онлайн-формат опросника, который распространялся через электронные ресурсы, потому в нем приняли участие только активно использующие ИТ специалисты. С одной стороны, это априори исключает из результатов специалистов в области психического здоровья, не освоивших базовые цифровые компетенции и не имеющих интереса к цифровизации, но, с другой стороны, оценка затруднений таких специалистов нуждается в отдельном изучении. Сравнительно небольшой объем выборок и отсутствие в опросе 2013 года данных о должностях и половом составе респондентов (что не оценивалось и в 2025 году для сопоставимости) могли повлиять на неоднородность групп и ограничивают возможности для стратифицированного анализа. Анонимный дизайн и метод самоотчета, являясь этическим преимуществом, одновременно несут риски невозможности верификации профессионального статуса респондентов, а также подверженности ошибкам памяти (recall bias) и эффекту социальной желательности при оценке частоты использования ИТ. Добавление в 2025 году новых разделов опросника, хотя

и является методологически оправданным, делает невозможным динамический анализ по этим направлениям. Кроме того, значительные временные и контекстуальные различия между периодами сбора данных (включая влияние пандемии COVID-19) не позволяют однозначно атрибутировать наблюдаемые изменения исключительно технологическому прогрессу. Ввиду анонимности и открытого способа распространения ссылки у авторов опроса 2025 года нет возможности оценить характеристики специалистов, не ответивших на приглашение (non-response bias), что дополнительно ограничивает генерализацию выводов. С учетом описанных ограничений исследования полученные данные должны с осторожностью применяться для оценки общей ситуации в стране и не могут быть экстраполированы на всю генеральную совокупность психиатров России. Результаты исследования скорее характеризуют изменение динамики мнений в когорте активных пользователей ИТ. Более детальный анализ выявленных закономерностей является перспективной для продолжения исследования.

Заключение

Проведенное исследование впервые дало возможность оценить, как менялось мнение активно использующих ИТ специалистов в области психического здоровья в России о цифровизации психиатрии в период с 2013 по 2025 год. Можно сделать вывод, что информационные технологии все больше интегрируются в практическую деятельность, особенно при ведении медицинской документации, повышается роль телемедицины. Также меняются образовательные тренды: растет востребованность дистанционных форматов обучения. Таким образом, среди наиболее вовлеченной в цифровую среду части специалистов в области психического здоровья в России наблюдается усиление интеграции ИТ в практику, однако для дальнейшего внедрения цифровых технологий требуется комплексный подход, который включает образовательные инициативы, нормативное регулирование и активное участие профессионального сообщества. Полученные данные могут быть использованы для разработки стратегий по оптимизации использования цифровых технологий в психиатрической практике и адаптации образовательных программ к работе в условиях быстро меняющегося цифрового ландшафта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Незнанов Н.Г., Васильева А.В. Цифровизация в оказании помощи в области психического здоровья. Новые возможности для специалистов и пациентов // Национальное здравоохранение. – 2023. – № 4 (2). – С. 15–24. – <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2023.4.2.15-24>
2. Незнанов Н.Г., Коцюбинский А.П., Коцюбинский Д.А. Информационная психиатрия — новый подход к осмыслению воздействия цифрового информационного пространства на психическое здоровье индивидуума и социума. Сообщение 1 // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2025. – № 59 (1). – С. 18–30. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-1-984>
3. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Тихонова Ю.Г. Цифровые технологии в сфере психического здоровья: проблемы и перспективы // Национальное здравоохранение. – 2023. – № 4 (2). – С. 5–14. – <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2023.4.2.5-14>

REFERENCES

1. Neznanov N.G., Vasil'eva A.V. Cifrovizacija v okazanii pomoshhi v oblasti psihicheskogo zdorov'ja. Novye vozmozhnosti dlja specialistov i pacientov // Nacional'noe zdorovoohranenie. – 2023. – № 4 (2). – S. 15–24. – <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2023.4.2.15-24>
2. Neznanov N.G., Kocjubinskij A.P., Kocjubinskij D.A. Informacionnaja psihiatrija — novyj podhod k osmysleniju vozdejstvija cifrovogo informacionnogo prostranstva na psihicheskoe zdorov'e individuuma i sociuma. Soobshhenie 1 // Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva. – 2025. – № 59 (1). – S. 18–30. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-1-984>
3. Ivanec N.N., Kinkul'kina M.A., Tihonova Ju.G. Cifrovye tehnologii v sfere psihicheskogo zdorov'ja: problemy i perspektivy // Nacional'noe zdorovoohranenie. – 2023. – № 4 (2). – S. 5–14. – <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2023.4.2.5-14>

4. Jilani A.Q., Khan A., Saloni S. et al. Level of patient satisfaction with online psychiatric outdoor services // Consortium Psychiatricum. – 2023. – Vol. 4 (3). – Pp. 23–32. – <https://doi.org/10.17816/CP5597>
5. Васильченко К.Ф., Чумаков Е.М. Современное положение, вызовы и перспективы развития вычислительной психиатрии: нарративный обзор // Consortium Psychiatricum. – 2023. – Vol. 4 (3). – Pp. 33–42. – <https://doi.org/10.17816/CP11244>
6. Опрос Цифровизация в медицине. Справочник врача. – URL: <https://ict.moscow/analytics/tsifrovizatsiya-v-meditsine-opros-2024-goda/> (дата обращения 12.02.2026).
7. Результаты опроса врачей ПМСП о цифровизации медицинских организаций, оказывающих ПМСП — ФГБУ «НИИЦ ТПМ» Минздрава России. – URL: https://gncipm.ru/articles/center_news/rezultaty-oprosa-vrachej-pmsp-o-cifrovizacii-meditsinskih-organizacij-okazyvayushih-pmsp.html (дата обращения 12.02.2026).
8. Volpe U., Orsolini L., Ramalho R. et al. The Current status of global digital mental health implementation: Results and implications of a web-based survey from all WPA regions // Journal of Technology in Behavioral Science. – 2024. – October. – <https://doi.org/10.1007/s41347-024-00447-1>
9. Петрова Н.Н., Федотов И.А., Чумаков Е.М. Анализ динамики мнений врачей-психиатров о непрерывном медицинском образовании // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2019. – № 2. – С. 102–107. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-2-102-107>
10. Беззубцева М.В., Григорьева Н.С., Демкина А.Е. и др. Цифровизация здравоохранения в России: мониторинговое исследование цифровой грамотности медицинских работников. Цифровизация здравоохранения в России. 2022. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsifrovizatsiya-zdravooxraneniya-v-rossii-monitoringovoe-issledovanie-tsifrovoy-gramotnosti-meditsinskih-rabotnikov> (дата обращения 12.02.2026).
11. Чумаков Е.М., Гвоздецкий А.Н., Васильченко К.Ф. и др. Характеристика и факторы формирования профессионального выгорания молодых психиатров в России — результаты кросс-секционного исследования // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2022. – № 56 (1). – С. 63–78. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-1-63-78>
12. Незнанов Н.Г., Мартынихин И.А., Мосолов С.Н. Диагностика и терапия тревожных расстройств в Российской Федерации: результаты опроса врачей-психиатров // Современная терапия психических расстройств. – 2017. – № 2. – С. 2–13. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2017.41.6437>
13. Незнанов Н.Г., Мартынихин И.А., Мосолов С.Н. Диагностика шизофрении в России: результаты онлайн-опроса врачей-психиатров. Часть 1. Использование МКБ-10 // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – № 1. – С. 2–13. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.24.24.001>
14. Torous J., Lincardon J., Goldberg S.B. et al. The evolving field of digital mental health: Current evidence and implementation issues for smartphone apps, generative artificial intelligence, and virtual reality // World Psychiatry. – 2025. – Vol. 24 (2). – Pp. 156–174. – <https://doi.org/10.1002/wps.21299>
15. Bhugra D., Smith A., Ventriglio A. et al. World psychiatric association-Asian journal of psychiatry commission on psychiatric education in the 21st century // Asian J Psychiatr. – 2023. – Vol. 88. – Art. 103739. – <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2023.103739>
16. Чехонадский И.И., Шведова А.А., Скрипов В.С. и др. Телемедицинские технологии в психиатрии: мнение специалистов Оренбургской области // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2020. – № 3. – С. 89–92.
17. Краля О.В., Усов Г.М. Эффективность дистанционной краткосрочной психотерапии у пациентов со смешанным тревожно-депрессивным расстройством // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 4. – С. 34–39. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.46.73.004>
18. Chumakov E.M., Azarova L.A., Limankin O.V. Telemedicine in psychiatric care in the community and its satisfaction by outpatients during the COVID-19 outbreak in St. Petersburg, Russia // Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine. – 2021. – Vol. 16 (2). – Pp. 106–115. – <https://doi.org/10.21638/spbu11.2021.204>
19. Чехонадский И.И., Скрипов В.С., Семенова Н.В. и др. Возможности телемедицинских консультаций пациентов, страдающих психическими расстройствами // Профилактическая медицина. – 2021. – № 24 (9). – С. 74–78. – <https://doi.org/10.17116/profmed20212409174>
20. Агамамедова И.Н., Никитина Т.Е., Субботникова О.А. и др. Анализ телемедицинских консультаций, выполненных сотрудниками московского научно-исследовательского института психиатрии в течение 2019–2020 годов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2020. – № 30 (4). – С. 55–60.
21. Фрейзе В.В., Малышко Л.В., Грачев Г.И. и др. Перспективы использования технологий виртуальной реальности (VR) в терапии пациентов с психическими расстройствами (обзор зарубежной литературы) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2021. – № 55 (1). – С. 18–24. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-1-18-24>
22. Белова А.Н., Кузнецов А.Н., Сушин В.О. и др. Теленейрореабилитация при неврологических нарушениях и заболеваниях: возможности, эффективность и препятствия // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2024. – № 32 (1). – С. 159–170. – <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ364502>
4. Jilani A.Q., Khan A., Saloni S. et al. Level of patient satisfaction with online psychiatric outdoor services // Consortium Psychiatricum. – 2023. – Vol. 4 (3). – Pp. 23–32. – <https://doi.org/10.17816/CP5597>
5. Vasil'chenko K.F., Chumakov E.M. Sovremennoe polozhenie, vyzovy i perspektivy razvitiya vychislitel'noj psixiatrii: narrativnyj obzor // Consortium Psychiatricum. – 2023. – Vol. 4 (3). – Pp. 33–42. – <https://doi.org/10.17816/CP11244>
6. Opros Cifrovizacija v medicine. Spravochnik vracha. – URL: <https://ict.moscow/analytics/tsifrovizatsiya-v-meditsine-opros-2024-goda/> (дата обращения 12.02.2026).
7. Rezul'taty oprosa vrachej PMSP o cifrovizacii medicinskih organizacij, okazyvajushih PMSP — FGBU «NIC TPM» Minzdrava Rossii. – URL: https://gncipm.ru/articles/center_news/rezultaty-oprosa-vrachej-pmsp-o-cifrovizacii-meditsinskih-organizacij-okazyvayushih-pmsp.html (дата обращения 12.02.2026).
8. Volpe U., Orsolini L., Ramalho R. et al. The Current status of global digital mental health implementation: Results and implications of a web-based survey from all WPA regions // Journal of Technology in Behavioral Science. – 2024. – October. – <https://doi.org/10.1007/s41347-024-00447-1>
9. Petrova N.N., Fedotov I.A., Chumakov E.M. Analiz dinamiki mnenij vrachej-psixiatrov o nepreryvnom medicinskom obrazovanii // Obozrenie psixiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva. – 2019. – № 2. – S. 102–107. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-2-102-107>
10. Bezzubceva M.V., Grigor'eva N.S., Demkina A.E. i dr. Cifrovizacija zdravooxraneniya v Rossii: monitoringovoe issledovanie cifrovoj gramotnosti medicinskih rabotnikov. Cifrovizacija zdravooxraneniya v Rossii. 2022. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsifrovizatsiya-zdravooxraneniya-v-rossii-monitoringovoe-issledovanie-tsifrovoy-gramotnosti-meditsinskih-rabotnikov> (дата обращения 12.02.2026).
11. Chumakov E.M., Gvozdeckij A.N., Vasil'chenko K.F. i dr. Harakteristika i faktory formirovaniya professional'nogo vygoraniya molodyh psixiatrov v Rossii — rezul'taty kross-sekcionnogo issledovaniya // Obozrenie psixiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva. – 2022. – № 56 (1). – S. 63–78. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-1-63-78>
12. Neznanov N.G., Martynihin I.A., Mosolov S.N. Diagnostika i terapija trevozhnyh rasstrojstv v Rossijskoj Federacii: rezul'taty oprosa vrachej-psixiatrov // Sovremennaa Terapija Psicheskikh Rasstrojstv. – 2017. – № 2. – S. 2–13. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2017.41.6437>
13. Neznanov N.G., Martynihin I.A., Mosolov S.N. Diagnostika shizofrenii v Rossii: rezul'taty onlajn-oprosa vrachej-psixiatrov. Chast' 1. Ispol'zovanie MKB-10 // Sovremennaa Terapija Psicheskikh Rasstrojstv. – 2019. – № 1. – S. 2–13. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.24.24.001>
14. Torous J., Lincardon J., Goldberg S.B. et al. The evolving field of digital mental health: Current evidence and implementation issues for smartphone apps, generative artificial intelligence, and virtual reality // World Psychiatry. – 2025. – Vol. 24 (2). – Pp. 156–174. – <https://doi.org/10.1002/wps.21299>
15. Bhugra D., Smith A., Ventriglio A. et al. World psychiatric association-Asian journal of psychiatry commission on psychiatric education in the 21st century // Asian J Psychiatr. – 2023. – Vol. 88. – Art. 103739. – <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2023.103739>
16. Chehonadskij I.I., Shvedova A.A., Skripov V.S. i dr. Telemedicinskie tehnologii v psixiatrii: mnenie specialistov Orenburgskoj oblasti // Obozrenie psixiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva. – 2020. – № 3. – S. 89–92.
17. Kralja O.V., Usov G.M. Jeffektivnost' distancionnoj kratkosrochnoj psixoterapii u pacientov so smeshannym trevozhno-depressivnym rasstrojstvom // Sovremennaa Terapija Psicheskikh Rasstrojstv. – 2021. – № 4. – S. 34–39. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.46.73.004>
18. Chumakov E.M., Azarova L.A., Limankin O.V. Telemedicine in psychiatric care in the community and its satisfaction by outpatients during the COVID-19 outbreak in St. Petersburg, Russia // Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine. – 2021. – Vol. 16 (2). – Pp. 106–115. – <https://doi.org/10.21638/spbu11.2021.204>
19. Chehonadskij I.I., Skripov V.S., Semenova N.V. i dr. Vozmozhnosti telemedicinskih konsul'tacij pacientov, stradajushih psicheskimi rasstrojstvami // Profilakticheskaja medicina. – 2021. – № 24 (9). – S. 74–78. – <https://doi.org/10.17116/profmed20212409174>
20. Agamamedova I.N., Nikitina T.E., Subbotnikova O.A. i dr. Analiz telemedicinskih konsul'tacij, vypolnennyh sotrudnikami moskovskogo nauchno-issledovatel'skogo instituta psixiatrii v techenie 2019–2020 godov // Social'naja i klinicheskaja psixiatrija. – 2020. – № 30 (4). – S. 55–60.
21. Frejze V.B., Malysko L.V., Grachev G.I. i dr. Perspektivy ispol'zovaniya tehnologij virtual'noj real'nosti (VR) v terapii pacientov s psicheskimi rasstrojstvami (obzor zarubezhnoj literatury) // Obozrenie psixiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva. – 2021. – № 55 (1). – S. 18–24. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-1-18-24>
22. Belova A.N., Kuznecov A.N., Sushin V.O. i dr. Teleneyrореабилитация при неврологических нарушениях и заболеваниях: возможности, эффективность и препятствия // Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. – 2024. – № 32 (1). – S. 159–170. – <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ364502>

23. Dehbozorgi R., Zangeneh S., Khooshab E. et al. The application of artificial intelligence in the field of mental health: a systematic review // *BMC Psychiatry*. – 2025. – Vol. 25 (1). – Art. 132. – <https://doi.org/10.1186/s12888-025-06483-2>
24. Файнтух Е.Д., Холмогорова А.Б. Коммуникация на тему депрессии в Интернете – фактор психопатологии или ресурс для психотерапии? // *Современная терапия психических расстройств*. – 2021. – № 1. – С. 44–54. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.39.62.006>
25. Tudehope L., Harris N., Vorage L. et al. What methods are used to examine representation of mental ill-health on social media? A systematic review // *BMC Psychology*. – 2024. – Vol. 12 (1). – Art. 105. – <https://doi.org/10.1186/s40359-024-01603-1>.
26. Verma S., Sinha S.K. How evidence-based is the “hashtag ADHD test” (#adhdtest). A cross-sectional content analysis of TikTok videos on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) screening // *Australasian Psychiatry*. – 2025. – Vol. 33 (1). – Pp. 82–88. – <https://doi.org/10.1177/10398562241291956>
27. Бунова А.С., Шикова Д.В. Мобильные приложения для контроля симптомов тревоги и депрессии: поиск и оценка качества // *Профилактическая медицина*. – 2023. – № 26 (10). – С. 27–35. – <https://doi.org/10.17116/profmed20232610127>
28. David A.S., Deeley Q. Dangers of self-diagnosis in neuropsychiatry // *Psychological Medicine*. – 2024. – Vol. 54. – Pp. 1057–1060. – <https://doi.org/10.1017/S0033291724000308>
29. Wang L., Bhanushali T., Huang Z. et al. Evaluating generative AI in mental health: Systematic review of capabilities and limitations // *JMIR Ment Health*. – 2025. – Vol. 12. – e70014. – <https://doi.org/10.2196/70014>
30. Nelson B.W., Peiper N.C., Forman-Hoffman V.L. Digital mental health interventions as stand-alone vs. Augmented treatment as usual // *BMC Public Health*. – 2024. – Vol. 24 (1). – Art. 969. – <https://doi.org/10.1186/s12889-024-18412-1>
31. Wang X., Zhou Y., Zhou G. The application and ethical implication of generative AI in mental health: Systematic review // *JMIR Ment Health*. – 2025. – Vol. 12. – e70610. – <https://doi.org/10.2196/70610>
32. Korte M. The impact of the digital revolution on human brain and behavior: Where do we stand? // *Dialogues Clin Neurosci*. – 2020. Vol. 22 (2). – Pp. 101–111. – <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.2/mkorte>
33. Hall C.L., Gomez Bergin A.D., Rennick-Egglestone S. Research into digital health intervention for mental health: 25-year retrospective on the ethical and legal challenges // *J Med Internet Res*. – 2024. – Vol. 26. – e58939. – <https://doi.org/10.2196/58939>
23. Dehbozorgi R., Zangeneh S., Khooshab E. et al. The application of artificial intelligence in the field of mental health: a systematic review // *BMC Psychiatry*. – 2025. – Vol. 25 (1). – Art. 132. – <https://doi.org/10.1186/s12888-025-06483-2>
24. Fajntuh E.D., Holmogorova A.B. Kommunikacija na temu depresii v Internetu – faktor psihopatologije ili resurs dlja psihoterapii? // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2021. – № 1. – S. 44–54. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.39.62.006>
25. Tudehope L., Harris N., Vorage L. et al. What methods are used to examine representation of mental ill-health on social media? A systematic review // *BMC Psychology*. – 2024. – Vol. 12 (1). – Art. 105. – <https://doi.org/10.1186/s40359-024-01603-1>.
26. Verma S., Sinha S.K. How evidence-based is the “hashtag ADHD test” (#adhdtest). A cross-sectional content analysis of TikTok videos on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) screening // *Australasian Psychiatry*. – 2025. – Vol. 33 (1). – Pp. 82–88. – <https://doi.org/10.1177/10398562241291956>
27. Bunova A.S., Shikova D.V. Mobil'nye prilozhenija dlja kontrolja simptomov trevgovi i depresii: poisk i ocenka kachestva // *Profilaktičeskaja medicina*. – 2023. – № 26 (10). – S. 27–35. – <https://doi.org/10.17116/profmed20232610127>
28. David A.S., Deeley Q. Dangers of self-diagnosis in neuropsychiatry // *Psychological Medicine*. – 2024. – Vol. 54. – Pp. 1057–1060. – <https://doi.org/10.1017/S0033291724000308>
29. Wang L., Bhanushali T., Huang Z. et al. Evaluating generative AI in mental health: Systematic review of capabilities and limitations // *JMIR Ment Health*. – 2025. – Vol. 12. – e70014. – <https://doi.org/10.2196/70014>
30. Nelson B.W., Peiper N.C., Forman-Hoffman V.L. Digital mental health interventions as stand-alone vs. Augmented treatment as usual // *BMC Public Health*. – 2024. – Vol. 24 (1). – Art. 969. – <https://doi.org/10.1186/s12889-024-18412-1>
31. Wang X., Zhou Y., Zhou G. The application and ethical implication of generative AI in mental health: Systematic review // *JMIR Ment Health*. – 2025. – Vol. 12. – e70610. – <https://doi.org/10.2196/70610>
32. Korte M. The impact of the digital revolution on human brain and behavior: Where do we stand? // *Dialogues Clin Neurosci*. – 2020. Vol. 22 (2). – Pp. 101–111. – <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.2/mkorte>
33. Hall C.L., Gomez Bergin A.D., Rennick-Egglestone S. Research into digital health intervention for mental health: 25-year retrospective on the ethical and legal challenges // *J Med Internet Res*. – 2024. – Vol. 26. – e58939. – <https://doi.org/10.2196/58939>

Эсциталопрам и психотерапия в лечении головной боли напряжения, ассоциированной с генерализованным тревожным и паническим расстройствами

Современная терапия психических расстройств. —
2026. — № 2. — С. 15–23.
DOI: 10.48612/psyph/p49r-bg9p-r4zv

П.П. Калинин, Д.И. Шепета, О.П. Бурлака, А.А. Павлова

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Владивосток, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Высокая коморбидность головной боли напряжения (ГБН) с тревожными расстройствами значительно утяжеляет течение заболевания. До настоящего времени недостаточно изучен вопрос о сравнительной эффективности фармакотерапии, психотерапии и комплексного применения медикаментозной и психотерапевтической коррекции при данном сочетанном синдроме.

Цель настоящей работы — провести сравнительный анализ эффективности монофармакотерапии эсциталопрамом, комбинированной терапии (эсциталопрам в сочетании с психотерапией) и монопсихотерапии у пациентов с ГБН, коморбидной с генерализованным тревожным и паническим расстройствами.

Материалы и методы. В проспективное рандомизированное сравнительное исследование включено 60 пациентов с эпизодически частой и хронической ГБН, коморбидной с генерализованным тревожным и паническим расстройствами. Пациенты распределены на три группы по 20 человек: группа 1 (комбинированная терапия: эсциталопрам 10 мг/сут + психотерапия); группа 2 (фармакотерапия: только эсциталопрам); группа 3 (психотерапия). Эффективность лечения оценивали с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), шкалы реактивной и личностной тревожности Спилбергера — Ханина и опросника качества жизни (Short Form-36 Health Survey, SF-36) в четырех временных точках: исходно, через 14 дней, 1 месяц и 3 месяца от начала терапии.

Результаты. Комбинированная терапия продемонстрировала наилучшие результаты: полную приверженность к лечению, наиболее быстрый клинический эффект (к 14-му дню) и максимальную редукцию симптоматики к 3-му месяцу наблюдения. В группе монофармакотерапии клинический эффект возникал через месяц терапии, при этом 3 пациента (15 %) отказались от терапии в первые 2 недели в связи с нежелательными реакциями, а 4 пациента преждевременно прекратили терапию после улучшения состояния. В группе психотерапии зарегистрирована полная приверженность к терапии, однако регресс тревожно-депрессивной симптоматики достигался медленно, при этом количество панических атак практически не изменялось.

Заключение. Комбинированная терапия (эсциталопрам + психотерапия) является предпочтительным методом лечения пациентов с ГБН, ассоциированной с коморбидными тревожными расстройствами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: головная боль напряжения, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, коморбидность, эсциталопрам, психотерапия

КОНТАКТЫ: Калинин Павел Павлович, kalinsky59@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5590-9700

Шепета Дмитрий Иванович, shepetadi@mail.ru, ORCID: 0009-0003-6456-6011

Бурлака Ольга Павловна, olgamed.76@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2922-5468

Павлова Арина Александровна, arina.pavlova.2011@mail.ru, ORCID: 0009-0004-7611-7210

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Калинин П.П., Шепета Д.И., Бурлака О.П., Павлова А.А. Эсциталопрам и психотерапия в лечении головной боли напряжения, ассоциированной с генерализованным тревожным и паническим расстройствами // Современная терапия психических расстройств. — 2026. — № 2. — С. 15–23. — DOI: 10.48612/psyph/p49r-bg9p-r4zv

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЗАЯВЛЕНИЕ ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА: авторы заявляют, что при создании настоящей статьи технологии искусственного интеллекта не использовались.

Escitalopram and Psychotherapy in the Treatment for Tension-Type Headache Associated with Generalized Anxiety and Panic Disorders

P.P. Kalinsky, D.I. Shepeta, O.P. Burlaka, A.A. Pavlova

Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vladivostok, Russia

SUMMARY

Relevance. The high comorbidity of tension-type headache (TTH) with anxiety disorders significantly worsens the course of the disease. To date, the comparative effectiveness of pharmacotherapy, psychotherapy, and the combined use of medication and psychotherapy for this combined syndrome has been insufficiently studied.

Aim — to conduct a comparative analysis of the effectiveness of escitalopram monotherapy, combination therapy (escitalopram in combination with psychotherapy) and psychotherapy in patients with TTH comorbid with generalized anxiety and panic disorders.

Materials and Methods. A prospective comparative randomized study included 60 patients with frequent episodic and chronic TTH comorbid with generalized anxiety and panic disorders. Patients were divided into three groups of 20 people: Group 1 (combination therapy: escitalopram 10 mg/day + psychotherapy); Group 2 (pharmacotherapy: only escitalopram); Group 3 (psychotherapy). The treatment efficacy was assessed using a visual analogue scale (VAS), the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), the Spielberger–Khanin Reactive and Trait Anxiety Scale, and the Short Form–36 Health Survey (SF–36) quality of life questionnaire at four time points: baseline, 14 days, 1 month, and 3 months after the start of therapy.

Results. Combination therapy demonstrated the best results: complete adherence to treatment, the most rapid clinical response (by day 14), and maximum symptom reduction by the third month of observation. In the monotherapy group, the clinical response occurred after one month of therapy, although three patients (15 %) discontinued therapy within the first two weeks due to adverse reactions, and four patients discontinued therapy prematurely after improvement. The psychotherapy group demonstrated complete adherence to treatment, but regression of anxiety and depressive symptoms was achieved slowly, while the number of panic attacks remained virtually unchanged.

Conclusion. Combination therapy (escitalopram + psychotherapy) is the preferred treatment for patients with TTH associated with comorbid anxiety disorders.

KEYWORDS: tension headache, generalized anxiety disorder, panic disorder, comorbidity, escitalopram, psychotherapy

CONTACTS: Kalinsky Pavel Pavlovich, kalinsky59@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5590-9700
Shepeta Dmitry Ivanovich, shepetadi@mail.ru, ORCID: 0009-0003-6456-6011
Burlaka Olga Pavlovna, olgamed.76@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2922-5468
Pavlova Arina Alexandrovna, arina.pavlova.2011@mail.ru, ORCID: 0009-0004-7611-7210

CITATION: Kalinsky P.P., Shepeta D.I., Burlaka O.P., Pavlova A.A. Escitalopram and psychotherapy in the treatment for tension-type headache associated with generalized anxiety and panic disorders // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2026. — No. 2. — Pp. 15–23 — DOI: 10.48612/psyph/p49n-bg9p-r4zv [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

STATEMENT ON THE USE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE TECHNOLOGIES: authors declare that no artificial intelligence technologies were used in the creation of this article.

Введение

Головная боль напряжения (ГБН) представляет собой наиболее распространенную форму первичной цефалгии, демонстрируя парадоксальную эпидемиологическую картину: при практически повсеместной встречаемости в популяции она остается состоянием, значительно недооцененным в плане терапевтических подходов [1]. Согласно эпидемиологическим данным, эпизодическая ГБН встречается у 30–50 % взрослого населения, в то время как хроническая форма диагностируется у 2–5 % популяции [2]. Столь высокая распространенность сочетается со сложным, многофакторным патогенезом, который включает как периферические механизмы, так и центральную сенситизацию. Однако ключевая роль в хронификации болевого синдрома отводится психоэмоциональным факторам, формирующим устойчивый патологический паттерн [3].

Особого внимания заслуживает высокая коморбидность ГБН с тревожными расстройствами. Метаанализы показывают, что генерализованное тревожное расстройство (ГТР) диагностируется у значительной части таких пациентов, достигая 21,5 % в некоторых выборках, а частота панических атак варьируется от 10 до 17 % [4, 5]. Патогенетически эта связь не случайна: она обусловлена общими нейробиологическими механизмами, включая дисфункцию серотонинергической системы и гиперактивацию лимбической системы, что приводит к взаимному усилению симптомов [3–5].

В российском контексте клинических рекомендаций пациенты с хронической ГБН нуждаются в скрининге с целью выявления тревожных расстройств, при которых симптомы ГТР проявляются в виде постоянного внутреннего напряжения, бессонницы и соматических болей, включая головные боли [6]. Панические атаки в этой группе пациентов часто маскируются под вегетативные кризы, усугубляя цефалгию за счет гипервентиляции и сосудистых изменений [3, 7]. Наличие ГТР и панического расстройства (ПР) не только утяжеляет течение цефалгии, но и способствует ее хронификации, формируя порочный круг «боль — тревога — мышечное напряжение — боль», где тревога проявляется не только эмоциональным напряжением, но и соматическими жалобами [3]. Коморбидная патология сопровождается более высокой интенсивностью болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале, выраженной дезадаптацией и значительным снижением качества жизни пациентов, что подчеркивает необходимость комплексного междисциплинарного подхода к терапии [6].

Хорошо известно, что антидепрессанты обладают не только психотропным, но и выраженным противо-болевым действием при ГБН, которое проявляется быстрее, чем антидепрессивный эффект, часто уже в 1–2-ю недели терапии [8]. В качестве профилактической терапии пациентам с частой эпизодической и хронической ГБН для уменьшения частоты и интенсивности головной боли рекомендуется применять

амитриптилин, кломипрамин, венлафаксин и миртазапин [9]. Однако применение амитриптилина ограничивается холинолитическими побочными эффектами, седативным действием и необходимостью постепенного титрования дозы. Венлафаксин повышает риск развития гипертензии и может вызвать синдром отмены. Миртазапин вызывает седацию и увеличение массы тела, а кломипрамин приводит к возникновению холинолитических эффектов. Указанные выше побочные действия снижают приверженность к лечению [1, 10]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) можно рассматривать в качестве альтернативы при непереносимости препаратов первого ряда — они обеспечивают устойчивый эффект в уменьшении интенсивности головной боли и улучшении показателей качества жизни по сравнению со стандартным неврологическим ведением [3, 11].

Применение эсциталопрама при ГБН обусловлено его фармакологическим профилем как высокоселективного ингибитора обратного захвата серотонина. Эсциталопрам обладает высоким сродством к первичному месту связывания транспортера серотонина, а также способностью к аллостерической модуляции, что обеспечивает более полное ингибирование обратного захвата нейромедиатора. Препарат особо показан при коморбидных тревожно-депрессивных расстройствах, эмоциональной лабильности или психогенных компонентах цефалгии, поскольку нормализует эмоциональный фон, уменьшает мышечное напряжение в перикраниальной зоне, разрывает порочный круг стресса и усиления болевого синдрома. В клинической практике эсциталопрам назначают в дозах 5–10 мг в сутки с возможным повышением до 20 мг и постепенным титрованием для минимизации начальных побочных эффектов. Терапевтический эффект в отношении цефалгии развивается немного позже, чем у пациентов, принимавших амитриптилин (через 2–4 недели регулярного приема), но при этом выраженность побочных эффектов значительно меньше [12, 13].

Хотя прямые крупные рандомизированные исследования монотерапии эсциталопрамом при ГБН ограничены, накопленные клинические данные указывают на возможность применения препарата в неврологической практике для профилактики хронической ГБН, особенно когда ведущим фактором служит психоэмоциональное напряжение [14]. Российские исследования показали эффективность комбинированной терапии эсциталопрамом с центральными анальгетиками у пациентов с частой эпизодической и хронической ГБН, где такая схема приводит к достоверному повышению порога болевой чувствительности, снижению частоты и интенсивности приступов, а также к улучшению качества жизни без значимых побочных реакций, типичных для трициклических антидепрессантов [15].

Наряду с фармакотерапией хронических болевых синдромов (в том числе и головных болей) изучаются и психотерапевтические подходы при терапии болевых синдромов с коморбидными психическими расстройствами [16, 17]. Многочисленные исследования подтверждают эффективность когнитивно-

поведенческой терапии (КПТ), релаксации и других психотерапевтических техник, снижающих число дней с головной болью [18, 19].

Таким образом, несмотря на доказанную эффективность как фармакотерапии СИОЗС, так и психотерапевтических вмешательств при ГБН и коморбидных тревожных расстройствах, вопрос о сравнительных преимуществах этих подходов остается недостаточно изученным. Особый интерес представляет анализ приверженности к лечению, частоты отказов (в том числе ранних, связанных с побочными эффектами, и поздних, обусловленных самостоятельным прекращением приема при улучшении), а также долгосрочной устойчивости достигнутых результатов.

Цель настоящей работы — сравнительный анализ эффективности монотерапии эсциталопрамом, комбинированной терапии (эсциталопрам в сочетании с психотерапией) и психотерапии у пациентов с ГБН, коморбидной с генерализованным тревожным и паническим расстройствами.

Материалы и методы

В проспективное рандомизированное сравнительное открытое исследование включено 60 человек, из них 18 мужчин и 42 женщины, средний возраст $35,7 \pm 5,9$ года. Все пациенты предъявляли жалобы на приступы головной боли, которые соответствовали критериям ГБН (Международная классификация головных болей 3-го пересмотра, МКГБ-3 [20]). У всех включенных в исследование диагностировано ГТР в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), а у 15 женщин наряду с ГТР диагностировано паническое расстройство (F41.0 по МКБ-10) с рекуррентными паническими атаками. Среди обследованных преобладали женщины, что было статистически значимо ($p < 0,05$). Критериями включения в исследование являлись возраст от 18 до 65 лет, верифицированный диагноз эпизодической частой или хронической головной боли напряжения согласно критериям МКГБ-3, диагноз ГТР и/или панического расстройства, а также добровольное информированное согласие. Критериями исключения служили другие формы первичных или вторичных цефалгий, тяжелые соматические или неврологические заболевания, психические расстройства психотического уровня, зависимость от психоактивных веществ, прием антидепрессантов, анксиолитиков или антипсихотиков в течение последних трех месяцев, беременность, лактация и индивидуальная непереносимость эсциталопрама. Пациентов распределяли по трем группам методом простой случайной рандомизации с использованием таблицы случайных чисел. Распределение проводил независимый исследователь, не участвовавший в лечении и оценке результатов. Были сформированы три группы по 20 человек. Первая группа — 20 человек (5 мужчин и 15 женщин), из них с диагнозом «эпизодическая частая ГБН» — 14, «хроническая ГБН» — 6 человек. 5 женщин из группы предъявляли дополнительно жалобы на эпизоды панических атак. Средний возраст $36,1 \pm 5,9$ года, продолжительность заболевания

5,9 ± 3,4 года, интенсивность головной боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) 6,1 ± 0,9 балла. Все пациенты, включенные в первую группу, получали эсциталопрам утром по 10 мг (торговое название «Селектра», производитель Актавис лтд., Мальта) в сочетании с психотерапевтической коррекцией [12]. Вторая группа — 20 пациентов (7 мужчин и 13 женщин), из них с диагнозом «эпизодическая частая ГБН» — 16, «хроническая ГБН» — 4 человека. У четырех женщин диагностировались эпизоды панических атак. Средний возраст 35,2 ± 5,6 года, продолжительность заболевания 6,0 ± 3,3 года, интенсивность головной боли по ВАШ 5,9 ± 1,1 балла. Пациентам второй группы проводили монотерапию эсциталопрамом утром по 10 мг (торговое название «Селектра», производитель Актавис лтд., Мальта) [12]. Третья группа — 20 пациентов (6 мужчин и 14 женщин), диагноз «эпизодическая частая ГБН» — 17, «хроническая ГБН» — 3 человека. У пяти пациентов периодически возникали эпизоды панических атак. Средний возраст 35,7 ± 6,1 года, продолжительность заболевания 5,8 ± 3,8 года, интенсивность головной боли по ВАШ 5,9 ± 1,0 балла. Пациентам третьей группы проводили только психотерапевтическую коррекцию без медикаментозной терапии. Статистически значимых различий между группами по возрасту, полу, длительности заболевания, исходной интенсивности боли, показателям тревоги, депрессии, тревожности и качества жизни не выявлено.

Психотерапевтическая коррекционная программа представляла собой интегративный 6-недельный курс, специально разработанный для терапии пациентов с ГБН с коморбидными тревожными расстройствами. Методика базировалась на современных представлениях о нейропластической природе хронической боли и сочетала компоненты КПТ и терапии переосмысления боли (Pain Reprocessing Therapy) [3, 21, 22]. Ключевой стратегией психотерапевтического курса являлось изменение отношения к боли с «врага и поломки» на «сигнал о хроническом напряжении» [23].

Программа включала шесть последовательных встреч, целью которых было:

1) формирование осознанности: обучение пациентов наблюдению за связью «ситуация → мысли → эмоции → мышечное напряжение → боль» с ведением дневника (соматическое отслеживание) [24];

2) когнитивная реструктуризация: выявление и оспаривание автоматических мыслей, запускающих тревогу, с формированием более адаптивных когнитивных паттернов [22];

3) контекстуальная переоценка боли (экзистенциально-поведенческий подход): снижение угрожающей значимости болевых ощущений через анализ их защитной функции. Данный компонент соответствует принципам экспозиционной терапии и снижения кинезиофобии [21];

4) телесно-ориентированные методы: обучение навыкам «сканирования-таяния» мышечного напряжения и диафрагмальному дыханию для прерывания вегетативного ответа на стресс. Рекомендации UCSF Pain Management Center по регуляции вегетативной нервной системы при хронической боли [21];

5) поведенческая активация: выявление и коррекция поведенческих паттернов, поддерживающих хроническое напряжение. Исследование Day и соавт. (2024) показало, что поведенческая активация, когнитивная терапия и медитация осознанности обеспечивают клинически значимые улучшения при хронической боли [25];

6) профилактика рецидивов: создание индивидуализированного «протокола безопасности» на трех уровнях (мысль, тело, поведение) для предотвращения будущих эпизодов ГБН [26].

Исследование и информационный листок одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 7 от 15.03.2024). Все пациенты добровольно подписали информированное согласие.

Эффективность оценивали в четырех временных точках: исходно, через 14 дней, 1 месяц и 3 месяца от начала терапии. Использовали следующие шкалы: ВАШ (0–10 баллов) [27], госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) (тревога и депрессия) [28], шкала тревожности Спилбергепа (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) (реактивная и личностная тревожность) [29], опросник качества жизни SF-36 (Short Form-36 Health Survey) (психический и физический компоненты качества жизни) [30].

Первичным критерием эффективности было снижение интенсивности боли по ВАШ на 50 % и более от исходного уровня через 3 месяца. Вторичными критериями служили динамика показателей HADS, STAI, SF-36, доля пациентов с клинически значимым улучшением и приверженность лечению (завершение полного 3-месячного курса).

Статистический анализ выполнен с использованием *t*-критерия Стьюдента для независимых и парных выборок, однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с *post-hoc* тестом Тьюки для межгрупповых сравнений и критерия χ^2 для качественных переменных. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Нормальность распределения проверена критерием Шапиро — Уилка; все показатели (ВАШ, HADS, STAI, SF-36) распределены нормально ($p > 0,05$).

Результаты

Через 3 месяца терапии снижение интенсивности боли по ВАШ на 50 % и более от исходного уровня (первичный критерий эффективности) достигли 18 из 20 пациентов (90 %) в группе комбинированной терапии, 8 из 20 (40 %) в группе монофармакотерапии и 12 из 20 (60 %) в группе психотерапии. Размер эффекта (разность долей респондеров) составил: 50 % для сравнения первой и второй групп, 30 % для сравнения первой и третьей групп. Различия между группой комбинированной терапии и двумя другими группами статистически значимы ($p < 0,05$ для обоих сравнений, критерий χ^2).

Сравнительная динамика показателей психометрических шкал по терапевтическим группам

в ключевые временные точки (исходно, 1 месяц, 3 месяца) представлена в табл. 1.

В группе комбинированной терапии уже через 14 дней показатели тревоги и депрессии по HADS достигли субклинического уровня ($8,7 \pm 1,5$ и $8,8 \pm 1,6$ балла соответственно), в группах монофармакотерапии и психотерапии субклинический уровень зафиксирован только к 3-му месяцу ($7,1 \pm 1,5$ и $6,7 \pm 1,4$ балла). Аналогичная тенденция отмечена для реактивной тревожности: в группе комбинированной терапии снижение до низкого уровня (< 30 баллов) произошло к 1-му месяцу ($25,5 \pm 2,7$), в других группах — только к 3-му месяцу ($26,5 \pm 3,0$ и $24,5 \pm 3,8$). Качество жизни (SF-36) в группе комбинированной терапии превысило популяционную норму (50 баллов) уже к 1-му месяцу ($51,3 \pm 3,9$ балла) и продолжало расти; в группе психотерапии норма была достигнута к 3-му месяцу ($50,1 \pm 4,3$ балла), в группе монофармакотерапии оставалась ниже нормы ($45,2 \pm 4,4$ балла).

По всем показателям на сроках 1 и 3 месяца выявлены статистически значимые различия между

группой комбинированной терапии и группой монофармакотерапии, а также между группой комбинированной терапии и группой психотерапии ($p < 0,05$) для всех сравнений, ANOVA с post-hoc тестом Тьюки). Различия между группой монофармакотерапии и группой психотерапии не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). Внутри каждой группы динамика всех показателей от исходного уровня к 3-му месяцу была статистически значимой ($p < 0,01$, парный t -критерий).

В группах комбинированной терапии и психотерапии все 20 пациентов (100 %) завершили полный 3-месячный курс. В группе монофармакотерапии полный курс завершили 13 пациентов (65 %). Причинами преждевременного прекращения терапии чаще всего были ранние нежелательные явления в первые 7–14 дней (3 пациентки, 15 %) и самостоятельная отмена препарата после улучшения состояния на 3-м месяце (4 пациента, 23,5 % продолжавших терапию). После отмены препарата у всех пациентов наблюдался возврат симптоматики.

Таблица 1. Сравнительная динамика показателей в группах ($M \pm SD$)

Table 1. Comparative dynamics of indicators in groups ($M \pm SD$)

Показатель	Временная точка	Группа 1 (комбинированная терапия)	Группа 2 (эсциталопрам)	Группа 3 (психотерапия)
ВАШ, баллы	Исходно	$6,1 \pm 1,1$	$5,9 \pm 1,2$	$6,0 \pm 1,1$
	1 месяц	$2,9 \pm 0,7$	$3,5 \pm 1,0$	$3,6 \pm 1,1$
	3 месяца	$1,6 \pm 0,8$	$2,4 \pm 0,9^*$	$2,7 \pm 0,8^*$
HADS — тревога	Исходно	$11,1 \pm 0,8$	$11,2 \pm 1,0$	$11,5 \pm 1,2$
	1 месяц	$5,9 \pm 1,2$	$7,8 \pm 1,6^*$	$7,8 \pm 1,4^*$
	3 месяца	$4,8 \pm 1,1$	$7,1 \pm 1,5^*$	$7,0 \pm 1,3^*$
HADS — депрессия	Исходно	$11,7 \pm 0,9$	$11,4 \pm 0,9$	$11,3 \pm 1,3$
	1 месяц	$5,4 \pm 1,3$	$7,3 \pm 1,7^*$	$7,5 \pm 1,5^*$
	3 месяца	$4,3 \pm 1,2$	$6,8 \pm 1,6^*$	$6,7 \pm 1,4^*$
STAI — реактивный	Исходно	$38,6 \pm 4,2$	$39,1 \pm 4,5$	$38,9 \pm 4,3$
	1 месяц	$25,5 \pm 2,7$	$31,2 \pm 3,9^*$	$31,1 \pm 3,7^*$
	3 месяца	$23,5 \pm 3,1$	$26,5 \pm 3,0^*$	$24,5 \pm 3,8$
STAI — личностный	Исходно	$42,1 \pm 3,5$	$42,8 \pm 3,9$	$41,5 \pm 3,7$
	1 месяц	$26,7 \pm 3,8$	$36,5 \pm 3,8^{**}$	$33,2 \pm 3,6^*$
	3 месяца	$22,9 \pm 1,8$	$28,2 \pm 1,7^{**}$	$29,8 \pm 3,5^{**}$
SF-36 (психологический компонент), баллы	Исходно	$38,2 \pm 4,5$	$37,5 \pm 4,8$	$38,8 \pm 4,6$
	1 месяц	$51,3 \pm 3,9$	$43,8 \pm 4,3^{**}$	$47,5 \pm 4,2^*$
	3 месяца	$55,8 \pm 4,1$	$45,2 \pm 4,4^{**}$	$50,1 \pm 4,3^{**}$

Примечания. ВАШ — визуально-аналоговая шкала (0–10 баллов); HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии (0–21 балл); STAI — шкала тревожности Спилбергера — Ханина (20–80 баллов); SF-36 — опросник качества жизни (0–100 баллов, выше — лучше). Данные представлены как среднее (M) \pm стандартное отклонение (SD).

* $p < 0,05$ по сравнению с первой группой; ** $p < 0,01$ по сравнению с первой группой (ANOVA с post-hoc тестом Тьюки). Различия между второй и третьей группами не достигли статистической значимости ($p > 0,05$).

Подробная динамика показателей для каждой группы по всем визитам (исходно, 14 дней, 1 месяц, 3 месяца) представлена в табл. 2–4.

Notes. VAS — visual analogue scale (0–10 points); HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale (0–21 points); STAI — Spielberger–Hanin Anxiety Inventory (20–80 points); SF-36 — quality of life questionnaire (0–100 points, higher is better). Data are presented as mean (M) \pm standard deviation (SD).

* $p < 0.05$ compared to Group 1; ** $p < 0.01$ compared to Group 1 (ANOVA with post-hoc Tukey test). Differences between Group 2 and Group 3 did not reach statistical significance ($p > 0.05$).

Detailed dynamics of indicators for each group across all visits (baseline, 14 days, 1 month, 3 months) are presented in tables 2–4.

Таблица 2. Результаты психометрического обследования первой группы**Table 2.** Results of the psychometric examination of the first group

Показатель	Исходный	14-й день	1 месяц	3 месяца
ВАШ	6,1 ± 1,1	3,8 ± 1,2	2,9 ± 0,7	1,6 ± 0,8
STAI — реактивный	38,6 ± 4,2	29,6 ± 3,8	25,5 ± 2,7	23,5 ± 3,1
STAI — личностный	42,1 ± 3,5	33,5 ± 4,3	26,7 ± 3,8	22,9 ± 1,8
HADS — тревога	11,1 ± 0,8	8,7 ± 1,5	5,9 ± 1,2	4,8 ± 1,1
HADS — депрессия	11,7 ± 0,9	8,8 ± 1,6	5,4 ± 1,3	4,3 ± 1,2
SF-36 (психологический компонент)	38,2 ± 4,5	45,6 ± 4,2	51,3 ± 3,9	55,8 ± 4,1

Примечания. ВАШ — визуально-аналоговая шкала (0–10 баллов); STAI — шкала тревожности Спилбергера — Ханина (реактивная и личностная тревожность, 20–80 баллов); HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии (0–21 балл); SF-36 — опросник качества жизни (психологический компонент, 0–100 баллов, выше — лучше). Данные представлены как среднее (*M*) ± стандартное отклонение (*SD*). Статистически значимые различия между группами (с указанием $p < 0,05$) и сравнительная динамика приведены в сводной таблице основного текста.

Notes. VAS — visual analogue scale (0–10 points); STAI — Spielberger–Hanin Anxiety Inventory (reactive and trait anxiety, 20–80 points); HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale (0–21 points); SF-36 — quality of life questionnaire (psychological component, 0–100 points, higher is better). Data are presented as mean (*M*) ± standard deviation (*SD*). Statistically significant differences between groups (indicated by $p < 0.05$) and comparative dynamics are presented in the summary table of the main text.

Таблица 3. Результаты психометрического обследования второй группы**Table 3.** Results of the psychometric examination of the second group

Показатель	Исходный	14-й день	1 месяц	3 месяца
ВАШ	5,9 ± 1,2	4,7 ± 1,1	3,5 ± 1,0	2,4 ± 0,9
STAI — реактивный	39,1 ± 4,5	35,8 ± 4,2	31,2 ± 3,9	26,5 ± 3,0
STAI — личностный	42,8 ± 3,9	40,1 ± 4,0	36,5 ± 3,8	28,2 ± 1,7
HADS — тревога	11,2 ± 1,0	10,2 ± 0,9	7,8 ± 1,6	7,1 ± 1,5
HADS — депрессия	11,4 ± 0,9	10,4 ± 0,8	7,3 ± 1,7	6,8 ± 1,6
SF-36 (психологический компонент)	37,5 ± 4,8	40,2 ± 4,5	43,8 ± 4,3	45,2 ± 4,4

Таблица 4. Результаты психометрического обследования третьей группы**Table 4.** Results of the psychometric examination of the third group

Показатель	Исходный	14-й день	1 месяц	3 месяца
ВАШ	6,0 ± 1,1	4,3 ± 1,2	3,6 ± 1,1	2,7 ± 0,8
STAI — реактивный	38,9 ± 4,3	33,2 ± 4,0	31,1 ± 3,7	24,5 ± 3,8
STAI — личностный	41,5 ± 3,7	37,8 ± 3,9	33,2 ± 3,6	29,8 ± 3,5
HADS — тревога	11,5 ± 1,2	10,4 ± 1,3	7,8 ± 1,4	7,0 ± 1,3
HADS — депрессия	11,3 ± 1,3	10,2 ± 1,2	7,5 ± 1,5	6,7 ± 1,4
SF-36 (психологический компонент)	38,8 ± 4,6	43,1 ± 4,4	47,5 ± 4,2	50,1 ± 4,3

Обсуждение

Проведенное сравнительное рандомизированное исследование позволило выявить существенные различия в эффективности терапии и приверженности лечению при разных терапевтических стратегиях у пациентов с ГБН, коморбидной с тревожными расстройствами.

В группе комбинированной терапии отмечались наилучшие результаты: 100%-ная приверженность

лечению, наиболее быстрый клинический эффект (уже к 14-му дню) и максимальная редукция симптоматики к 3-му месяцу наблюдения. Полученные данные подчеркивают синергический эффект сочетания фармакотерапии и психотерапии [3]. Психотерапевтический компонент, включающий когнитивную реструктуризацию и элементы PRT, обеспечивает немедленную эмоциональную поддержку, помогает преодолеть адаптационный период к СИОЗС и формирует устойчивые навыки саморегуляции

[21, 22]. Это согласуется с выводами о преимуществах сочетания психотерапии и медикаментозной коррекции [32, 33]. Особенно важно, что комбинированная терапия показала высокую эффективность у пациентов с паническими атаками, а психотерапия при таких состояниях оказалась недостаточно эффективной.

При проведении монотерапии эсциталопрамом мы столкнулись с ожидаемыми проблемами: ранние отказы (15 %) из-за побочных эффектов адаптационного периода соответствуют известным данным о переносимости СИОЗС [12, 34]. У пациентов, продолживших терапию, эффект развивался медленнее, чем в группе комбинированной терапии, что объясняется отсутствием психотерапевтической поддержки. Вторая часто встречающаяся проблема — это самостоятельное преждевременное прекращение терапии при улучшении состояния. Из 17 пациентов, продолживших терапию, 4 человека (23,5 %) на 3-м месяце наблюдения самостоятельно прекратили прием препарата, после чего клинические проявления заболевания возобновились. Самостоятельная отмена препарата подтверждает проблему поддержания терапевтических достижений, активно обсуждаемую в литературе [26]. При этом у пациентов в рамках настоящего исследования (65 % исходной группы) наблюдалась значимая положительная динамика, что подтверждает эффективность эсциталопрама у пациентов с ГБН, коморбидной с тревожными расстройствами, при условии соблюдения режима терапии [15].

Обратим внимание на то, что одним из нежелательных явлений, отмечаемых при приеме препаратов из группы СИОЗС, являются диспепсические нарушения. Известно, что лактоза — одно из наиболее широко используемых вспомогательных веществ в фармацевтической промышленности, она содержится в 20 % рецептурных и в 65 % безрецептурных препаратов [35–37]. Существуют данные о появлении симптомов лактозной непереносимости даже при употреблении небольших доз лактозы, что свидетельствует о значительной вариабельности индивидуальной переносимости [38, 39]. В этой связи в рамках настоящего исследования для медикаментозной терапии применяли эсциталопрам, не содержащий лактозу [12].

Группа с использованием только психотерапевтических вмешательств продемонстрировала высокую приверженность терапии (100 %) и устойчивую положительную динамику, однако эффект развивался медленнее, чем в группе комбинированной терапии, и был менее выражен в подгруппе пациентов с паническим расстройством. Это согласуется с данными о том, что для психотерапии панических атак необходимо более длительное время и специфические протоколы, а на начальных этапах также может потребоваться фармакологическая поддержка [21]. Высокая приверженность в этой группе соответствует данным систематических обзоров о высокой приемлемости психотерапевтических вмешательств [40]. Вместе

с тем отметим, что квалифицированная психотерапевтическая коррекция в полном объеме не всегда возможна из-за низкой доступности, особенно в небольших городах, и дополнительной финансовой нагрузки, в связи с чем выбор психофармакотерапии зачастую представляется предпочтительным.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, дизайн был открытым, что исключает «ослепление» пациентов и исследователей, оценивавших результаты; это могло повлиять на субъективные оценки, особенно в группах психотерапии. Во-вторых, размер выборки ($n = 60$) ограничивает статистическую мощность и не позволяет проводить стратифицированный анализ подгрупп. Расчет размера выборки априори не проводился (пилотное исследование). В-третьих, период наблюдения составил только 3 месяца, что недостаточно для оценки долгосрочной устойчивости достигнутых результатов и частоты рецидивов. Кроме того, отсутствие формальной проверки терапевтического альянса и стандартизации психотерапевтических сессий (помимо протокола) могло внести дополнительную вариабельность. Наконец, в группе монофармакотерапии наблюдался высокий процент отказов, что привело к несопоставимому количеству завершивших курс пациентов к 3-му месяцу, что могло исказить сравнение. Для преодоления этих ограничений необходимы дальнейшие рандомизированные двойные слепые исследования с большей выборкой и более длительным периодом наблюдения. Полученные результаты в целом соответствуют данным метаанализов, демонстрирующих больший эффект комбинированной терапии при тревожных расстройствах и ГБН по сравнению с монотерапией [3, 40].

Заключение

Комбинированная терапия (эсциталопрам в сочетании с психотерапевтической коррекцией, включающей компоненты когнитивной реструктуризации, терапии переосмысления боли и релаксационных техник) демонстрирует наилучшие результаты у пациентов с ГБН, коморбидной с тревожными расстройствами. Психотерапия служит ключевым фактором, повышающим приверженность терапии и помогающим преодолеть адаптационный период к фармакотерапии и обеспечивающим синергическое усиление эффекта.

Полученные данные обосновывают целесообразность комбинированного подхода как предпочтительного метода лечения пациентов с ГБН, коморбидной с тревожными расстройствами, особенно при наличии панических атак. Выбирать стратегию нужно персонализированно, с учетом индивидуальных особенностей пациента, его предпочтений, клинической картины и готовности к длительной терапии. При проведении фармакотерапии требуется усиленный контроль в адаптационном периоде и разъяснительная работа о необходимости завершения полного курса лечения для предотвращения рецидивов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Азимова Ю.Э., Алферова В.В., Амелин А.В. и др. Клинические рекомендации «Головная боль напряжения» // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2022. – № 122 (2–3). – С. 4–28. – <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220234>
2. Ashina S., Mitsikostas D.D., Lee M.J. et al. Tension-type headache // *Nat Rev Dis Primers*. – 2021. – Vol. 7 (1). – P. 24. – <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00257-2>
3. Ашибокова К.М., Петелин Д.С., Воскресенская О.Н. и др. Междисциплинарный подход (невролог и психиатр) в терапии хронической головной боли напряжения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2025. – № 17 (2). – С. 15–21. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-2-15-21>
4. Ravvys S.G., Carnahan N., Harte N. et al. Depression and anxiety in adults with chronic headache conditions: A systematic review and meta-analysis // *J Pain*. – 2026. – Vol. 39 (2026). – <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2025.105610>
5. Karimi L., Wijeratne T., Crewther S.G. et al. The migraine-anxiety comorbidity among migraineurs: A systematic review // *Front Neurol*. – 2021. – Vol. 11 (613372). – <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.613372>
6. Клинические рекомендации. Генерализованное тревожное расстройство // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/457_3 (дата обращения 12.04.2026).
7. Клинические рекомендации. Паническое расстройство // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/456_3 (дата обращения 12.04.2026).
8. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. – 568 с.
9. Клинические рекомендации. Головная боль напряжения (ГБН) // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/162_3 (дата обращения 12.04.2026).
10. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина. – Вып. III. – М.: Эко, 2002.
11. Ашибокова К.М., Петелин Д.С., Воскресенская О.Н. и др. Персонализированный подход к терапии хронической головной боли напряжения и коморбидных психических расстройств // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2025. – № 125 (2). – С. 51–57. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202512502151>
12. Общая характеристика лекарственного препарата Селектра, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, ЛП-№(O12351)-(РГ-РУ) от 05.11.2025 // Реестр ОХЛП и ЛВ ЕАЭС. – URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1a1858b4-ae14-4b15-81dd-63ad206835ea (дата обращения 20.06.2026).
13. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – 8-е изд., перераб. и доп. – М.: Здоровье человека, 2006. – 998 с.
14. Осипова В.В. Головные боли. В: Боль (практическое руководство для врачей). – М.: Изд-во РАМН, 2011. – 512 с.
15. Амелин А.В., Бабаян Л.Э., Мятлева М.И. и др. Новые перспективы лечения головной боли напряжения // *Consilium Medicum*. – 2015. – № 9. – С. 78–83.
16. Петелин Д.С., Истомина Н.С., Цапко Д.С. и др. Подходы к психотерапии хронической скелетно-мышечной боли // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – № 3 (14). – С. 68–73. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-68-73>
17. Петелин Д.С., Исаева П.С., Ксенофонтова М.В. и др. Хроническая боль, коморбидная психическим расстройствам: обзор литературы и клиническое наблюдение // Клинический разбор в общей медицине. – 2024. – № 8 (5). – С. 62–70. – <https://doi.org/10.47407/kr2024.5.8.00461>
18. Yuan L., Pantila K., Niu X.-Y. et al. Efficacy of psychological treatment for tension-type headache: A systematic review and meta-analysis // *The Journal of Headache and Pain*. – 2025. – Vol. 27 (1). – P. 1. – <https://doi.org/10.1186/s10194-025-02237-3>
19. Turakulova D., Mirdzhuraev E., Adambaev Z. et al. Tension-type headache: Diagnosis and the effectiveness of cognitive-behavioral therapy // *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. – 2025. – Vol. 15 (9). – Pp. 2958–2963. – <https://doi.org/10.5923/j.ajmms.2025150924>
20. Международная классификация головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3). Адаптированная русскоязычная версия // Российское общество по изучению головной боли (РОИГБ). – 2018. URL: <https://painrussia.ru/upload/pdf/%D0%9C%D0%9A%D0%93%D0%91-3.pdf> (дата обращения 12.04.2026).
21. Ashar Y.K., Gordon A., Schubiner H. et al. Effect of pain reprocessing therapy vs placebo and usual care for patients with chronic back pain: A randomized clinical trial // *JAMA Psychiatry*. – 2022. – Vol. 79 (1). – Pp. 13–23. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.2669>
22. Pinteas S. Mind over chronic pain: A meta-analysis of cognitive restructuring in chronically ill adults // *J Psychosom Res*. – 2024. – Vol. 184 (111837). – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2024.111837>
23. Zhu M., Wong S.Y., Zhong C.C. et al. Which type and dosage of mindfulness-based interventions are most effective for chronic pain? A systematic review and network meta-analysis // *J Psychosom Res*. – 2025. – Vol. 191 (112061). – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2025.112061>
1. Azimova Ju.Je., Alferova V.V., Amelin A.V. i dr. Klinicheskie rekomendacii «Golovnaja bol' naprjazhenija» // *Zhurnal nevrologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2022. – № 122 (2–3). – S. 4–28. – <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220234>
2. Ashina S., Mitsikostas D.D., Lee M.J. et al. Tension-type headache // *Nat Rev Dis Primers*. – 2021. – Vol. 7 (1). – P. 24. – <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00257-2>
3. Ashibokova K.M., Petelin D.S., Voskresenskaja O.N. i dr. Mezhdisciplinarnyj podhod (nevrolog i psixiatr) v terapii hronicheskoj golovnoj boli naprjazhenija // *Nevrologija, nejropsixiatrija, psixosomatika*. – 2025. – № 17 (2). – S. 15–21. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-2-15-21>
4. Ravvys S.G., Carnahan N., Harte N. et al. Depression and anxiety in adults with chronic headache conditions: A systematic review and meta-analysis // *J Pain*. – 2026. – Vol. 39 (2026). – <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2025.105610>
5. Karimi L., Wijeratne T., Crewther S.G. et al. The migraine-anxiety comorbidity among migraineurs: A systematic review // *Front Neurol*. – 2021. – Vol. 11 (613372). – <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.613372>
6. Klinicheskie rekomendacii. Generalizovannoe trevozhnoe rasstrojstvo // *Ministerstvo zdravoohranenija Rossijskoj Federacii: oficialnyj sajt*. – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/457_3 (data obrashhenija 12.04.2026).
7. Klinicheskie rekomendacii. Panicheskoe rasstrojstvo // *Ministerstvo zdravoohranenija Rossijskoj Federacii: oficialnyj sajt*. – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/456_3 (data obrashhenija 12.04.2026).
8. Mosolov S.N. Klinicheskoe primenenie sovremennyh antidepressantov. – SPb.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 1995. – 568 s.
9. Klinicheskie rekomendacii. Golovnaja bol' naprjazhenija (GBN) // *Ministerstvo zdravoohranenija Rossijskoj Federacii: oficialnyj sajt*. – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/162_3 (data obrashhenija 12.04.2026).
10. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniju lekarstvennyh sredstv (formuljarnaja sistema) / pod red. A.G. Chuchalina. – Vyp. III. – M.: Jeho, 2002.
11. Ashibokova K.M., Petelin D.S., Voskresenskaja O.N. i dr. Personalizirovannij podhod k terapii hronicheskoj golovnoj boli naprjazhenija i komorbidnyh psicheskikh rasstrojstv // *Zhurnal nevrologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2025. – № 125 (2). – S. 51–57. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202512502151>
12. Obshhnaja harakteristika lekarstvennogo preparata Selekttra, tabletki, pokrytye ple-nochnoj obolochkoj, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, LP-№(O12351)-(RG-RU) ot 05.11.2025 // *Reestr OHLP i LV EAeS*. – URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1a1858b4-ae14-4b15-81dd-63ad206835ea (data obrashhenija 20.06.2026).
13. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniju lekarstvennyh sredstv (formuljarnaja sistema) / pod red. A.G. Chuchalina, Ju.B. Belousova, V.V. Jasneceva. – 8-e izd., pererab. i dop. – M.: Zdorov'e cheloveka, 2006. – 998 s.
14. Osipova V.V. Golovnyje boli. V: Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlja vrachej). – M.: Izd-vo RAMN, 2011. – 512 s.
15. Amelin A.V., Babajan L.Je., Mjatljeva M.I. i dr. Novye perspektivy lechenija golovnoj boli naprjazhenija // *Consilium Medicum*. – 2015. – № 9. – S. 78–83.
16. Petelin D.S., Istomina N.S., Capko D.S. i dr. Podhody k psixoterapii hronicheskoj skeletno-myshečnoj boli // *Nevrologija, nejropsixiatrija, psixosomatika*. – 2022. – № 3 (14). – S. 68–73. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-68-73>
17. Petelin D.S., Isaeva P.S., Ksenofontova M.V. i dr. Hronicheskaja bol', komorbidnaja psicheskim rasstrojstvam: obzor literatury i klinicheskoe nabljudenie // *Klinicheskij razbor v obshhej medicine*. – 2024. – № 8 (5). – S. 62–70. – <https://doi.org/10.47407/kr2024.5.8.00461>
18. Yuan L., Pantila K., Niu X.-Y. et al. Efficacy of psychological treatment for tension-type headache: A systematic review and meta-analysis // *The Journal of Headache and Pain*. – 2025. – Vol. 27 (1). – P. 1. – <https://doi.org/10.1186/s10194-025-02237-3>
19. Turakulova D., Mirdzhuraev E., Adambaev Z. et al. Tension-type headache: Diagnosis and the effectiveness of cognitive-behavioral therapy // *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. – 2025. – Vol. 15 (9). – Pp. 2958–2963. – <https://doi.org/10.5923/j.ajmms.2025150924>
20. Mezhdunarodnaja klassifikacija golovnyh bolej 3-go peresmotra (MKGB-3). Adaptirovannaja russkojazychnaja versija // *Rossijskoe obshhestvo po izucheniju golovnoj boli (ROIGB)*. – 2018. URL: <https://painrussia.ru/upload/pdf/%D0%9C%D0%9A%D0%93%D0%91-3.pdf> (data obrashhenija 12.04.2026).
21. Ashar Y.K., Gordon A., Schubiner H. et al. Effect of pain reprocessing therapy vs placebo and usual care for patients with chronic back pain: A randomized clinical trial // *JAMA Psychiatry*. – 2022. – Vol. 79 (1). – Pp. 13–23. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.2669>
22. Pinteas S. Mind over chronic pain: A meta-analysis of cognitive restructuring in chronically ill adults // *J Psychosom Res*. – 2024. – Vol. 184 (111837). – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2024.111837>
23. Zhu M., Wong S.Y., Zhong C.C. et al. Which type and dosage of mindfulness-based interventions are most effective for chronic pain? A systematic review and network meta-analysis // *J Psychosom Res*. – 2025. – Vol. 191 (112061). – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2025.112061>

24. Zhu S., Xu Y., Wang L., Chen J., Luo A. Efficacy of cognitive behavioral therapy for kinesiophobia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Journal of Pain Research*. – 2025. – Vol. 18. – Pp. 3919–3932. – <https://doi.org/10.2147/JPR.S526179>
25. Day M.A., Ciol M.A., Mendoza M.E. et al. The effects of telehealth-delivered mindfulness meditation, cognitive therapy, and behavioral activation for chronic low back pain: A randomized clinical trial // *BMC Med*. – 2024. – Vol. 22 (1). – P. 156. – <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03383-2>
26. Dorfman C.S., Heapy A.A., de C Williams A.C. et al. Maintenance of treatment gains from psychological treatments for chronic pain: what (little) we know, and the urgent need to extend it // *Pain*. – 2025. – Vol. 166 (9). – Pp. 1969–1973. – <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003552>
27. Москалева П.В., Шнайдер Н.А., Петрова М.М. и др. Шкалы и опросники для диагностики головной боли напряжения // *Российский журнал боли*. – 2020. – № 18 (4). – С. 8–18. – <https://doi.org/10.17116/pain2020180418>
28. Морозова М.А., Потанин С.С., Бениашвили А.Г. и др. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции // *Профилактическая медицина*. – 2023. – № 26 (4). – С. 7–14. – <https://doi.org/10.17116/profmed2023260417>
29. Тихомирова Т.Н., Павлова А.А., Исмагуллина В.И. и др. Адаптация русскоязычной версии Шкалы личностной тревожности (STAI-T) на выборке студентов вузов // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология*. – 2025. – № 15 (4). – С. 610–632.
30. Mahler D.A., Mackowiak J.I. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with COPD // *Chest*. – 1995. – Vol. 107 (6). – Pp. 1585–1589. – <https://doi.org/10.1378/chest.107.6.1585>
31. Acikgoz M., Piri Cinar B., Celebi U. et al. Illness perception and quality of life in patients with migraine and tension-type headache // *Neurol Res*. – 2023. – Vol. 45 (4). – Pp. 370–380. – <https://doi.org/10.1080/01616412.2022.2148512>
32. Головачева В.А., Парфенов В.А., Головачева А.А. Хроническая боль в шее и сочетанная головная боль напряжения: единый эффективный подход к лечению // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2024. – № 3 (16). – С. 45–52. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-4-76-84>
33. Ci J., Zhang Y., Li X., et al. Efficacy differences of acute-phase strategies for adult depression: A network meta-analysis // *Journal of Affective Disorders*. – 2026. – Vol. 405 (2026). – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2026.121545>
34. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G., et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis // *Lancet*. – 2018. – Vol. 391 (10128). – Pp. 1357–1366. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
35. Mill D., Dawson J., Johnson J. L. Managing acute pain in patients who report lactose intolerance: The safety of an old excipient re-examined // *Ther Adv Drug Saf*. – 2018. – Vol. 9. – Pp. 227–235. – <https://doi.org/10.1177/2042098617751498>
36. Audicana Berasategui M.T., Barasona Villarejo M.J., Corominas Sánchez M. et al. Potential hypersensitivity due to the food or food additive content of medicinal products in Spain // *J Investig Allergol Clin Immunol*. – 2011. – Vol. 21. – Pp. 496–506. – PMID: 22312932
37. Zdrojewicz Z., Zyskowska K., Wasiuk S. Lactose in drugs and lactose intolerance—Realities and myths // *Pediatr. i Med. Rodz*. – 2018. – Vol. 14. – Pp. 261–266. – <https://doi.org/10.15557/PiMR.2018.0027>
38. Eadala P., Waud J.P., Matthews S.B. et al. Quantifying the 'hidden' lactose in drugs used for the treatment of gastrointestinal conditions. *Aliment* // *Pharmacol Ther*. – 2009. – Vol. 29. – Pp. 677–687. – <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03889.x>
39. Pawar S., Kumar A. Issues in the formulation of drugs for oral use in children // *Pediatr Drugs*. – 2002. – Vol. 4. – Pp. 371–379. – <https://doi.org/10.2165/00128072-200204060-00004>
40. Dudeney J., Sharpe L., McDonald S. et al. Are psychological interventions efficacious for adults with migraine? A systematic review and meta-analysis // *Headache*. – 2022. – Vol. 62 (4). – Pp. 405–419. – <https://doi.org/10.1111/head.14260>
24. Zhu S., Xu Y., Wang L., Chen J., Luo A. Efficacy of cognitive behavioral therapy for kinesiophobia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Journal of Pain Research*. – 2025. – Vol. 18. – Pp. 3919–3932. – <https://doi.org/10.2147/JPR.S526179>
25. Day M.A., Ciol M.A., Mendoza M.E. et al. The effects of telehealth-delivered mindfulness meditation, cognitive therapy, and behavioral activation for chronic low back pain: A randomized clinical trial // *BMC Med*. – 2024. – Vol. 22 (1). – P. 156. – <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03383-2>
26. Dorfman C.S., Heapy A.A., de C Williams A.C. et al. Maintenance of treatment gains from psychological treatments for chronic pain: what (little) we know, and the urgent need to extend it // *Pain*. – 2025. – Vol. 166 (9). – Pp. 1969–1973. – <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003552>
27. Moskaleva P.V., Shnajder N.A., Petrova M.M. i dr. Shkaly i oprosniki dlja diagnostiki glavnoj boli naprjazhenija // *Rossijskij zhurnal boli*. – 2020. – № 18 (4). – S. 8–18. – <https://doi.org/10.17116/pain2020180418>
28. Morozova M.A., Potanin S.S., Beniashvili A.G. i dr. Validacija russkojazyčnoj versii Gospital'noj shkaly trevogi i depressii v obshhej populjacii // *Profilaktičeskaja medicina*. – 2023. – № 26 (4). – S. 7–14. – <https://doi.org/10.17116/profmed2023260417>
29. Tihomirova T.N., Pavlova A.A., Ismatullina V.I. i dr. Adaptacija russkojazyčnoj versii Shkaly lichnostnoj trevozhnosti (STAI-T) na vyborke studentov vuzov // *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Psihologija*. – 2025. – № 15 (4). – S. 610–632.
30. Mahler D.A., Mackowiak J.I. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with COPD // *Chest*. – 1995. – Vol. 107 (6). – Pp. 1585–1589. – <https://doi.org/10.1378/chest.107.6.1585>
31. Acikgoz M., Piri Cinar B., Celebi U. et al. Illness perception and quality of life in patients with migraine and tension-type headache // *Neurol Res*. – 2023. – Vol. 45 (4). – Pp. 370–380. – <https://doi.org/10.1080/01616412.2022.2148512>
32. Golovacheva V.A., Parfenov V.A., Golovacheva A.A. Hroničeskaja bol' v shee i sochetannaja glavnojaja bol' naprjazhenija: edinyj jeffektivnyj podhod k lečeniju // *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika*. – 2024. – № 3 (16). – S. 45–52. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-4-76-84>
33. Ci J., Zhang Y., Li X., et al. Efficacy differences of acute-phase strategies for adult depression: A network meta-analysis // *Journal of Affective Disorders*. – 2026. – Vol. 405 (2026). – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2026.121545>
34. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G., et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis // *Lancet*. – 2018. – Vol. 391 (10128). – Pp. 1357–1366. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
35. Mill D., Dawson J., Johnson J. L. Managing acute pain in patients who report lactose intolerance: The safety of an old excipient re-examined // *Ther Adv Drug Saf*. – 2018. – Vol. 9. – Pp. 227–235. – <https://doi.org/10.1177/2042098617751498>
36. Audicana Berasategui M.T., Barasona Villarejo M.J., Corominas Sánchez M. et al. Potential hypersensitivity due to the food or food additive content of medicinal products in Spain // *J Investig Allergol Clin Immunol*. – 2011. – Vol. 21. – Pp. 496–506. – PMID: 22312932
37. Zdrojewicz Z., Zyskowska K., Wasiuk S. Lactose in drugs and lactose intolerance—Realities and myths // *Pediatr. i Med. Rodz*. – 2018. – Vol. 14. – Pp. 261–266. – <https://doi.org/10.15557/PiMR.2018.0027>
38. Eadala P., Waud J.P., Matthews S.B. et al. Quantifying the 'hidden' lactose in drugs used for the treatment of gastrointestinal conditions. *Aliment* // *Pharmacol Ther*. – 2009. – Vol. 29. – Pp. 677–687. – <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03889.x>
39. Pawar S., Kumar A. Issues in the formulation of drugs for oral use in children // *Pediatr Drugs*. – 2002. – Vol. 4. – Pp. 371–379. – <https://doi.org/10.2165/00128072-200204060-00004>
40. Dudeney J., Sharpe L., McDonald S. et al. Are psychological interventions efficacious for adults with migraine? A systematic review and meta-analysis // *Headache*. – 2022. – Vol. 62 (4). – Pp. 405–419. – <https://doi.org/10.1111/head.14260>

Динамика метаболических показателей у больных шизофренией в процессе терапии антипсихотиками второго и третьего поколения

Е.Г. Корнетова¹, С.А. Галкин¹, А.Н. Корнетов^{1, 2}, Д.А. Петкун¹, И.А. Меднова¹, Н.А. Бохан¹

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

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Исследования показывают, что ряд широко применяемых антипсихотиков второго поколения ассоциируется с высоким риском метаболических нарушений. В связи с этим появление антипсихотиков с отличающимся фармакологическим профилем, относящихся к третьему поколению, вселяет осторожный оптимизм относительно метаболических последствий антипсихотической терапии, в том числе на отдаленных этапах. Уже сейчас имеются данные о том, что данная группа препаратов потенциально характеризуется нейтральным или даже благоприятным влиянием на многие метаболические параметры.

Цель исследования — провести сравнительный анализ динамики антропометрических и лабораторных показателей метаболических нарушений у больных шизофренией на фоне терапии антипсихотиками второго и третьего поколения.

Материал и методы. Обследовано 186 пациентов в возрасте 18–60 лет с диагнозом шизофрении, которые были разделены на группы в зависимости от принимаемой фармакотерапии. При госпитализации и перед выпиской (после четырех недель терапии) была проведена комплексная оценка метаболических показателей: индекса массы тела, обхвата талии, суммарной жировой складки, общего процента жира, процента висцерального жира, а также концентрации глюкозы, триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, низкой плотности и очень низкой плотности. Для сравнения переменных использовались критерии χ^2 , Краскела — Уоллиса и Вилкоксона.

Результаты. При оценке динамики метаболических показателей у пациентов с шизофренией на фоне терапии антипсихотиками второго поколения было обнаружено статистически значимое увеличение большинства показателей ($p < 0,05$), за исключением липопротеинов высокой ($p = 0,505$) и низкой плотности ($p = 0,548$). В группах пациентов, принимавших антипсихотики третьего поколения, а также на фоне комбинированной терапии каких-либо значимых изменений обнаружено не было (все значения $p > 0,05$). При прямом межгрупповом сравнении различия показателей между визитами выявлены статистически значимые различия между группой антипсихотиков второго поколения и двумя другими группами ($p < 0,05$ после поправки Бонферрони).

Заключение. Полученные данные обосновывают целесообразность более широкого использования антипсихотиков третьего поколения в клинической практике, особенно у пациентов с исходными факторами риска или при развитии метаболических побочных эффектов на фоне терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, метаболический синдром, метаболические нарушения, антипсихотики, терапия

КОНТАКТЫ: Корнетова Елена Георгиевна, ekornetova@outlook.com, ORCID: 0000-0002-5179-9727
Галкин Станислав Алексеевич, s01091994@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7709-3917
Корнетов Александр Николаевич, alkornetov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2342-7504
Петкун Дмитрий Александрович, substantia_p@mail.ru, ORCID: 0009-0008-1878-5084
Меднова Ирина Андреевна, irinka145@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8057-3305
Бохан Николай Александрович, bna@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1052-855X

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Корнетов А.Н., Петкун Д.А., Меднова И.А., Бохан Н.А. Динамика метаболических показателей у больных шизофренией в процессе терапии антипсихотиками второго и третьего поколения // Современная терапия психических расстройств. — 2026. — № 2. — С. 24–31. — DOI: 10.48612/psyph/v6rv-t85a-ukg6

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЗАЯВЛЕНИЕ ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА: авторы заявляют, что при создании настоящей статьи технологии искусственного интеллекта не использовались.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: Исследование выполнено в рамках госзадания № 075-00491-25-00 «Персонализированная терапия больных расстройствами шизофренического и аффективного спектра на основе клинически верифицированных констелляций маркеров их морфологического, биохимического и когнитивного фенотипов».

Dynamics of Metabolic Indicators in Patients with Schizophrenia During Therapy with Second- and Third-Generation Antipsychotics

E.G. Kornetova¹, S.A. Galkin¹, A.N. Kornetov^{1,2}, D.A. Petkun¹, I.A. Mednova¹, N.A. Bokhan¹

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

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russia

SUMMARY

Relevance. Studies show that a number of widely used second-generation antipsychotics are associated with high risk of metabolic disturbances. Therefore, the emergence of antipsychotics with a different pharmacological profile, belonging to the third generation, inspires cautious optimism regarding the metabolic consequences of antipsychotic therapy, including in the long-term stages. There is already evidence that this group of drugs is potentially characterized by a neutral or even beneficial effect on many metabolic parameters.

The **aim** – to conduct a comparative analysis of the dynamics of anthropometric and laboratory indicators of metabolic disturbances in patients with schizophrenia during therapy with second- and third-generation antipsychotics.

Material and methods. A total of 186 patients aged 18–60 years with a diagnosis of schizophrenia were examined and divided into groups depending on the therapy being taken. Upon hospitalization and before discharge (after 4 weeks of therapy), patients underwent a comprehensive assessment of metabolic parameters: body mass index, waist circumference, total skinfold thickness, total body fat percentage, visceral fat percentage, as well as glucose, triglyceride, total cholesterol, high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and very-low-density lipoprotein levels. The χ^2 , Kruskal–Wallis and Wilcoxon tests were used to compare variables.

Results. When assessing the dynamics of metabolic parameters in patients with schizophrenia during therapy with second-generation antipsychotics, a statistically significant increase was found in most parameters ($p < 0.05$), with the exception of high-density lipoprotein ($p = 0.505$) and low-density lipoprotein ($p = 0.548$). In the groups of patients taking third-generation antipsychotics, as well as during combination therapy, no significant changes were found (all p values > 0.05). In a direct between-group comparison of the change in measures between visits, statistically significant differences were found between the second-generation antipsychotics group and the two other groups ($p < 0.05$ after Bonferroni correction).

Conclusion. The obtained data support the wider use of third-generation antipsychotics in clinical practice, particularly in patients with underlying risk factors or those who develop metabolic side effects during therapy.

KEYWORDS: schizophrenia, metabolic syndrome, metabolic disorders, antipsychotics, therapy

CONTACTS: Kornetova Elena Georgievna, ekornetova@outlook.com, ORCID: 0000-0002-5179-9727
Galkin Stanislav Alekseevich, s01091994@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7709-3917
Kornetov Alexander Nickolaevich, alkornetov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2342-7504
Petkun Dmitry Alexandrovich, substantia_p@mail.ru, ORCID: 0009-0008-1878-5084
Mednova Irina Andreevna, irinka145@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8057-3305
Bokhan Nickolay Alexandrovich, bna@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1052-855X

CITATION: Kornetova E.G., Galkin S.A., Kornetov A.N., Petkun D.A., Mednova I.A., Bokhan N.A. Dynamics of metabolic indicators in patients with schizophrenia during therapy with second- and third-generation antipsychotics // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2026. – No. 2. – Pp. 24–31. – DOI: 10.48612/psyph/v6rv-t85a-ukg6 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

STATEMENT ON THE USE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE TECHNOLOGIES: authors declare that no artificial intelligence technologies were used in the creation of this article.

FUNDING: The study was carried out within the framework of the State Assignment No. 075-00491-25-00 "Personalized therapy for patients with schizophrenia and affective spectrum disorders based on clinically verified constellations of markers of their morphological, biochemical and cognitive phenotypes".

Введение

Значительное превышение уровня смертности у пациентов с шизофренией по сравнению с общей популяцией представляет одну из наиболее острых проблем в психиатрии [1, 2]. Важно подчеркнуть, что до 60 % этого избыточного риска смерти обусловлено соматическими причинами, в первую очередь — метаболическими нарушениями [3–5], к которым относятся сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия и артериальная гипертензия. Распространенность метаболического синдрома у пациентов с шизофренией достигает 40 %, что в 2–3 раза превышает риск популяционных показатели [6, 7]. При этом риск развития сахарного диабета 2-го типа повышен в 3–4 раза [8].

Вклад наследственности [9] и поведенческих факторов (таких как низкая физическая активность [10], несбалансированное питание [11] и курение [12]) в развитие этих состояний признается значимым. Применительно к шизофрении в ряде исследований ставится вопрос о метаболической уязвимости, проявляющейся первичной инсулинорезистентностью

еще до начала шизофренического процесса или у лекарственно наивных пациентов с первым ее эпизодом [7, 13–15]. Более широко известна ятрогенная составляющая метаболических побочных эффектов, основным источником которой служат антипсихотики [16–19]. Многие препараты этого класса способны вызывать быстрые и выраженные нарушения углеводного и липидного обмена уже в первые недели и месяцы лечения, что способствует раннему формированию инсулинорезистентности, абдоминального ожирения и дислипидемии.

Исторически внедрение антипсихотиков второго поколения (атипичных нейролептиков — клозапина, оланзапина, кветиапина и др.) связывали с ожиданием не только меньшего риска экстрапирамидных расстройств по сравнению с конвенциональными препаратами (например, галоперидолом), но и их более благоприятного метаболического профиля. Однако клинические исследования показали, что ряд широко применяемых атипичных антипсихотиков, напротив, ассоциируется с высоким и очень высоким риском метаболических нарушений [20–24]. Это связано с их

комплексным влиянием на рецепторные системы (серотониновые, гистаминовые, адренергические), регулирующие аппетит, чувство насыщения, липолиз и секрецию инсулина.

В связи с этим появление антипсихотиков с отличающимся фармакологическим профилем, условно относящихся к третьему поколению, вселяет обоснованный, но осторожный оптимизм относительно метаболических последствий антипсихотической терапии, в том числе на отдаленных этапах. К ним относятся, в частности, арипипразол и брекспипразол, являющиеся частичными агонистами дофаминовых D_2 -рецепторов и серотониновых $5\text{-HT}_1\text{A}$ -рецепторов [25, 26]. Выбор именно этих двух препаратов в качестве репрезентантов третьего поколения обусловлен их ключевой фармакологической особенностью — частичным агонизмом к D_2 -рецепторам, обеспечивающим стабилизацию дофаминергической передачи. Карипразин, также относящийся к третьему поколению, обладает отличным рецепторным профилем (высокое сродство к D_3 -рецепторам и сложный частично агонистический механизм в отношении $5\text{-HT}_2\text{B}$ -рецепторов), что ассоциируется с потенциальными метаболическими эффектами, включая влияние на массу тела и липидный обмен, и требует отдельного изучения, в связи с чем он не был включен в настоящее исследование. Уникальный профиль фармакологической активности арипипразола и брекспипразола не только обеспечивает эффективный контроль позитивных и негативных симптомов психоза, но и потенциально характеризуется нейтральным или даже благоприятным влиянием на многие метаболические параметры (массу тела, уровни глюкозы и липидов крови) [26, 27].

Цель исследования — провести сравнительный анализ динамики антропометрических и лабораторных показателей метаболических нарушений у больных шизофренией на фоне терапии антипсихотиками второго и третьего поколения.

Материалы и методы

Настоящее исследование представляет собой проспективное когортное наблюдательное исследование. Выборка ($n = 186$) была сформирована из числа пациентов, поступивших на лечение в клинику НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (отделение эндогенных расстройств) в период с 2023 по 2025 г. **Критерии включения:** диагноз шизофрении (F20) в соответствии с критериями МКБ-10; возраст от 18 до 60 лет; согласие на участие в исследовании. **Пациенты исключались из исследования по следующим критериям:** наличие в анамнезе коморбидного психического расстройства; злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами; соматическое заболевание в стадии обострения; умственная отсталость или деменция; прием конвенциональных (типичных) антипсихотиков. Пациенты, выбывшие из исследования ($n = 0$), отсутствовали, пропущенных данных не зафиксировано.

Тяжесть психопатологической симптоматики у пациентов оценивали с использованием классической трехфакторной модели Шкалы позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, сокр. PANSS) [28] в русскоязычной версии

SCI-PANSS [29]. Возраст пациентов, возраст манифестации и продолжительность заболевания были получены путем интервьюирования пациентов и изучения их медицинских карт.

При госпитализации по решению лечащего врача пациентам назначали соответствующее действующим клиническим рекомендациям лечение, включавшее прием антипсихотиков второго поколения (оланзапин, рисперидон, клозапин, кветиапин), третьего (арипипразол, брекспипразол) поколения или комбинированную терапию (антипсихотики второго + третьего поколения: рисперидон + арипипразол, кветиапин + арипипразол, оланзапин + арипипразол, клозапин + арипипразол, рисперидон + брекспипразол) [30]. Соответственно, при госпитализации и перед выпиской (после четырех недель терапии) пациентам была проведена комплексная оценка метаболических показателей. Первичным исходом исследования была выбрана динамика (изменение, дельта) метаболических параметров. Пациенты находились на стационарном лечении и имели схожий режим питания и уровень физической активности.

В качестве антропометрических показателей был рассчитан индекс массы тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$), измеряли обхват талии (см), суммарную жировую складку (мм), общий процент жира и уровень висцерального жира (усл. ед.). Обхват талии определяли посередине между нижними краями ребер и гребнем подвздошной кости с помощью сантиметровой ленты. Суммарную жировую складку измеряли с помощью электронного калипера, включая показатели жировых складок плеча, спины, живота и голени. Общий процент жира и процент висцерального жира определяли на основе биоимпедансного анализа с помощью медицинского прибора Omron BF508 (Япония).

В качестве лабораторных показателей измеряли концентрацию глюкозы (ммоль/л), триглицеридов (ТГ) (ммоль/л), общего холестерина (ммоль/л), а также липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (ммоль/л), низкой плотности (ЛПНП) (ммоль/л) и очень низкой плотности (ЛПОНП) (ммоль/л), используя стандартные биохимические методы, в образцах сыворотки крови. Взятие крови проводили натощак после 12-часового голодания, между 8 и 9 часами утра, путем антекубитальной венепункции в пробирки (BD Vacutainer) с активатором свертывания крови (КАТ).

Полученные данные были проанализированы с помощью программы Statistica 12 и R 4.5.2. Соответствие распределения выборки нормальному закону оценивали по критерию Шапиро — Уилка. Учитывая отсутствие нормального распределения (распределение признаков отличалось от нормального), все расчеты проводили с помощью непараметрических методов. Для дискретных переменных были получены частотные распределения — n (%). Для всех непрерывных переменных были рассчитаны медианы, нижние и верхние квартили — $Me [Q_1; Q_3]$. Для сравнения дискретных переменных применяли критерий χ^2 . Для сравнения непрерывных переменных между тремя группами на исходном уровне был использован критерий Краскела — Уоллиса. Для внутригруппового сравнения показателей при госпитализации и после лечения применяли критерий

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики групп**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of the groups

Параметры		Группа 1 (n = 77)	Группа 2 (n = 44)	Группа 3 (n = 65)	p
Пол	Мужчины, n (%)	33 (42,9)	25 (56,8)	33 (50,8)	0,314
	Женщины, n (%)	44 (57,1)	19 (43,2)	32 (49,2)	
Возраст (лет), Me [Q ₁ ; Q ₃]		35 [28; 44]	33 [25; 43]	35 [29; 43]	0,825
Возраст манифестации (лет), Me [Q ₁ ; Q ₃]		23 [19; 29]	21 [18; 26]	24 [19; 29]	0,195
Длительность заболевания (лет), Me [Q ₁ ; Q ₃]		11 [4; 17]	9 [3; 14]	9 [3; 15]	0,497
Длительность базисной терапии (лет), Me [Q ₁ ; Q ₃]		4 [2; 14]	4 [2; 10]	6 [2; 11]	0,202
PANSS (балл)	Позитивные симптомы, Me [Q ₁ ; Q ₃]	20 [15; 22]	18 [16; 21]	19 [16; 22]	0,817
	Негативные симптомы, Me [Q ₁ ; Q ₃]	24 [20; 27]	23 [20; 25]	23 [21; 27]	0,412
	Общие психопатологические симптомы, Me [Q ₁ ; Q ₃]	50 [44; 56]	48 [44; 52]	48 [44; 53]	0,353
	Общий балл, Me [Q ₁ ; Q ₃]	96 [82; 106]	91 [82; 97]	92 [82; 100]	0,189
Общая антипсихотическая нагрузка CPZeq (мг/сут)		300 [200; 425]	200 [100; 300]	409 [309; 547]	0,001

знаковых рангов Вилкоксона. Для прямого межгруппового сравнения динамики показателей (дельта) использовали критерий Краскела — Уоллиса с последующим post-hoc-анализом критерием Данна (с поправкой Бонферрони на множественные сравнения).

Все пациенты, включенные в исследование, давали добровольное информированное согласие. Исследование было рассмотрено и одобрено локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 157/5.2022 от 18 ноября 2022 г.).

Результаты

Исходя из профиля антипсихотической терапии, выборка пациентов с шизофренией была разделена на три группы: группа 1 (n = 77) — пациенты, принимавшие антипсихотики второго поколения в качестве монотерапии (клозапин (n = 5), оланзапин (n = 14), кветиапин (n = 23), рисперидон (n = 35)); группа 2 (n = 44) — пациенты, принимавшие антипсихотики третьего поколения в качестве монотерапии (арипипразол (n = 35), брекспипразол (n = 9)) и группа 3 (n = 65) — пациенты, получавшие комбинированную терапию антипсихотиками второго (клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон) и третьего (арипипразол, брекспипразол) поколения. Основные демографические и клинические характеристики групп на момент включения в исследование представлены в табл. 1.

Приведенные в табл. 1 демографические и клинические характеристики групп пациентов были сопоставимы между собой (p > 0,05). Исключение составила лишь величина общей антипсихотической нагрузки в перерасчете на хлорпромазиновый эквивалент (CPZeq) (p = 0,001), что ожидаемо связано с включением в группу 3 пациентов, получавших комбинированную терапию. На момент госпитализации все метаболические показатели (антропометрические и лабораторные) также были сопоставимы между группами, статистически значимых различий не выявлено (p > 0,05 для всех сравнений).

При оценке динамики метаболических показателей у пациентов с шизофренией на фоне терапии антипсихотиками второго поколения было обнаружено статистически значимое увеличение всех показателей (p < 0,05), за исключением ЛПВП и ЛПНП (табл. 2).

Таблица 2. Динамика метаболических показателей у пациентов на фоне терапии антипсихотиками второго поколения, Me [Q₁; Q₃]**Table 2.** Dynamics of metabolic parameters in patients during therapy with second-generation antipsychotics, Me [Q₁; Q₃]

Показатели	При госпитализации	После 4-й недели терапии	p
<i>Антропометрические показатели</i>			
ИМТ	26 [23; 30]	27 [24; 32]	< 0,001*
Обхват талии (см)	92 [80; 104]	94 [82; 106]	0,001*
Суммарная жировая складка (мм)	89 [66; 110]	92 [71; 115]	< 0,001*
Общий процент жира	33,9 [26,5; 42,5]	34,9 [26,7; 44,5]	0,023*
Уровень висцерального жира (усл. ед.)	7 [4; 10]	8 [5; 11]	0,020*
<i>Лабораторные показатели</i>			
Глюкоза (ммоль/л)	4,9 [4,5; 5,5]	5,3 [4,6; 5,7]	0,001*
Общий холестерин (ммоль/л)	4,3 [3,8; 5,5]	4,8 [4,0; 5,6]	0,002*
ТГ (ммоль/л)	1,3 [0,9; 1,9]	1,7 [1,2; 2,3]	< 0,001*
ЛПВП (ммоль/л)	1,1 [0,8; 1,3]	1,1 [0,8; 1,2]	0,505
ЛПНП (ммоль/л)	2,7 [2,1; 3,5]	2,6 [2,2; 3,8]	0,548
ЛПОНП (ммоль/л)	0,6 [0,4; 0,8]	0,8 [0,6; 1,1]	< 0,001*

Примечание. Звездочкой * обозначена разница в показателях, имеющая уровень p < 0,05.

Note. Asterisk (*) indicates a difference in parameters with a significance level of p < 0.05.

Таблица 3. Динамика метаболических показателей у пациентов на фоне терапии антипсихотиками третьего поколения, $Me [Q_1; Q_3]$ **Table 3.** Dynamics of metabolic parameters in patients during therapy with third-generation antipsychotics, $Me [Q_1; Q_3]$

Показатели	При госпитализации	После 4-й недели терапии	<i>p</i>
<i>Антропометрические показатели</i>			
ИМТ	25 [22; 30]	26 [23; 30]	0,108
Обхват талии (см)	87 [79; 100]	87 [79; 100]	0,209
Суммарная жировая складка (мм)	97 [57; 116]	98 [58; 116]	0,168
Общий процент жира	28 [22; 42]	28 [22; 40]	0,180
Уровень висцерального жира (усл. ед.)	7 [5; 10]	7 [5; 10]	0,753
<i>Лабораторные показатели</i>			
Глюкоза (ммоль/л)	5,4 [5,2; 5,8]	5,4 [5; 5,6]	0,308
Общий холестерин (ммоль/л)	4,6 [3,6; 5,3]	4,7 [3,8; 5,5]	0,589
ТГ (ммоль/л)	1,3 [1; 1,7]	1,3 [0,8; 1,6]	0,499
ЛПВП (ммоль/л)	0,9 [0,6; 1,1]	1,1 [0,6; 1,3]	0,402
ЛПНП (ммоль/л)	2,6 [2,1; 3,5]	2,9 [2,3; 3,2]	0,779
ЛПОНП (ммоль/л)	0,6 [0,4; 0,9]	0,6 [0,3; 1,1]	0,499

Таблица 4. Динамика метаболических показателей у пациентов на фоне комбинированной терапии, $Me [Q_1; Q_3]$ **Table 4.** Dynamics of metabolic parameters in patients during combined therapy, $Me [Q_1; Q_3]$

Показатели	При госпитализации	После 4-й недели терапии	<i>p</i>
<i>Антропометрические показатели</i>			
ИМТ	26 [23; 30]	26 [23; 31]	0,521
Обхват талии (см)	92 [78; 100]	91 [78; 100]	0,247
Суммарная жировая складка (мм)	94 [83; 118]	95 [82; 120]	0,563
Общий процент жира	32 [25; 40]	31 [25; 40]	0,958
Уровень висцерального жира (усл. ед.)	9 [6; 11]	9 [6; 12]	0,286
<i>Лабораторные показатели</i>			
Глюкоза (ммоль/л)	5,4 [4,9; 5,9]	5,3 [4,9; 5,7]	0,577
Общий холестерин (ммоль/л)	4,5 [3,9; 5,2]	4,5 [4,0; 5,2]	0,583
ТГ (ммоль/л)	1,3 [0,8; 1,6]	1,5 [1,1; 1,9]	0,195
ЛПВП (ммоль/л)	1,3 [1,0; 1,5]	1,0 [0,9; 1,4]	0,347
ЛПНП (ммоль/л)	2,7 [2,2; 3,7]	2,7 [2,2; 3,5]	0,480
ЛПОНП (ммоль/л)	0,6 [0,3; 0,9]	0,7 [0,4; 0,9]	0,754

В группах пациентов, принимавших антипсихотики третьего поколения (табл. 3), а также на фоне комбинированной терапии (табл. 4) каких-либо значимых изменений обнаружено не было ($p > 0,05$).

Дополнительно был проведен сравнительный анализ величин изменений (дельта = значение после лечения — значение при госпитализации) между группами (табл. 5).

Наибольшие положительные дельты (ухудшение) зафиксированы в группе 1, тогда как в группах 2 и 3 изменения были минимальными или отсутствовали. Статистически значимые межгрупповые различия выявлены для дельт: ИМТ, обхвата талии, суммарной жировой складки, глюкозы, ТГ и ЛПОНП ($p < 0,05$ критерий Краскела — Уоллиса с post-hoc-анализом). Таким образом, дельты в группе 1 статистически значимо отличались от групп 2 и 3 ($p < 0,05$), в то время как между группами 2 и 3 значимых различий не обнаружено ($p > 0,05$).

Обсуждение

Проведенное проспективное когортное наблюдательное исследование динамики ключевых метаболических показателей у пациентов с шизофренией на фоне терапии антипсихотиками второго и третьего поколения позволило выявить существенные различия, подтверждающие гипотезу о более благоприятном метаболическом профиле антипсихотиков третьего поколения. Это согласуется с данными, полученными как в клинических, так и в доклинических (на животных моделях) работах [25–27, 31].

Полученные результаты наглядно демонстрируют, что уже в течение первых четырех недель терапии антипсихотиками второго поколения наблюдается статистически значимое ухудшение широкого спектра метаболических показателей. У пациентов этой группы зафиксирован рост ИМТ, увеличение обхвата талии, суммарной жировой складки, общего процента жира и висцерального жира. Данные изменения антропометрических параметров сопровождались негативной динамикой лабораторных показателей: повышением уровня глюкозы, общего холестерина, триглицеридов и ЛПОНП. Представленные результаты полностью согласуются с данными ряда исследований [16–18, 21, 32], включая проведенное нами ранее [18, 24], указывающих на высокий метаболический риск, ассоциированный с большинством антипсихотиков второго поколения. Выявленная динамика указывает на повышение вероятности развития инсулинорезистентности и дислипидемии атерогенного типа (повышение ТГ и ЛПОНП при стабильном уровне ЛПНП), что служит прямым фактором риска метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний [33]. Обращает на себя внимание, что повышение уровня глюкозы, хотя и оставалось в пределах референсных значений, может отражать ранние метаболические сдвиги, характерные для формирующейся инсулинорезистентности.

В группе пациентов, получавших терапию антипсихотиками третьего поколения (арипипразол, брекспипразол), не было обнаружено статистически значимых изменений ни по одному из изучаемых

Таблица 5. Межгрупповое сравнение дельт метаболических показателей, $Me [Q_1; Q_3]$ **Table 5.** Intergroup comparison of deltas of metabolic parameters, $Me [Q_1; Q_3]$

Показатели	Группа 1 (n = 77)	Группа 2 (n = 44)	Группа 3 (n = 65)
<i>Антропометрические показатели</i>			
ИМТ	0,2 [0,1; 0,7]	0 [-0,1; 0,3]	-0,05 [-0,3; 0,5]
Обхват талии (см)	1 [0; 2]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
Суммарная жировая складка (мм)	1 [0; 3]	1 [0; 1]	0 [-2; 1]
Общий процент жира	0,1 [0; 0,9]	0,1 [-0,2; 0,8]	-0,1 [-0,4; 0,6]
Уровень висцерального жира (усл. ед.)	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
<i>Лабораторные показатели</i>			
Глюкоза (ммоль/л)	0,1 [0; 0,6]	0 [-0,4; 0,2]	-0,1 [-0,4; 0,4]
Общий холестерин (ммоль/л)	0,2 [0,1; 0,9]	0 [-0,1; 0,2]	-0,2 [-0,5; 0,3]
ТГ (ммоль/л)	0,3 [0,1; 0,8]	0 [-0,2; 0,8]	0 [-0,3; 0,3]
ЛПВП (ммоль/л)	-0,1 [-0,3; 0,2]	0 [-0,1; 0,2]	-0,1 [-0,2; 0,1]
ЛПНП (ммоль/л)	0,02 [0; 0,7]	-0,1 [-0,6; 0,4]	-0,3 [-0,9; 0,4]
ЛПОНП (ммоль/л)	0,2 [0,01; 0,4]	-0,1 [-0,1; 0,5]	-0,1 [-0,2; 0,2]

антропометрических и лабораторных параметров. Отсутствие отрицательной динамики массы тела, состава тела и липидного профиля в сочетании со стабильным уровнем глюкозы подтверждает нейтральный метаболический профиль антипсихотиков третьего поколения, описанный в ряде исследований [25–27]. Этот эффект связывают с уникальным фармакологическим профилем данных препаратов, который, в отличие от антипсихотиков прошлых поколений, не оказывает существенного воздействия на гистаминовые (H_1) и серотониновые ($5-HT_2C$) рецепторы, играющие ключевую роль в регуляции аппетита, липогенеза и секреции инсулина [26].

Особый интерес представляют результаты группы пациентов, находившихся на комбинированной терапии. Несмотря на наличие в схеме лечения антипсихотика второго поколения с потенциально неблагоприятным метаболическим профилем, значимого ухудшения показателей также не наблюдалось. Этот факт позволяет выдвинуть гипотезу о возможном протективном или модифицирующем влиянии арипипразола/брексипразола на метаболические побочные эффекты антипсихотической терапии. Данное предположение еще требует дальнейшей проверки, однако оно согласуется с известными данными о применении арипипразола в качестве корректора метаболических нарушений, индуцированных другими антипсихотиками [34, 35], а также утверждением S.M. Stahl [36] о том, что комбинация арипипразола с антипсихотиками второго поколения группы «пинов», например, клозапин, оланзапин, кветиапин, рассматривается как стратегия для балансировки дофаминовой активности и снижения выраженности нежелательных явлений, включая метаболические. Возможные механизмы могут включать конкурентное взаимодействие на уровне рецепторных систем или опосредованное влияние на энергетический гомеостаз.

При интерпретации результатов необходимо учитывать ряд ограничений. Во-первых, распределение пациентов по группам лечения не было рандомизированным, а определялось клиническим решением лечащего врача, что потенциально могло внести смещение. Второе ограничение связано с коротким сроком наблюдения (4 недели), хотя этого достаточно для выявления ранних изменений, что актуально для рутинной психиатрической практики. Долгосрочные метаболические последствия, особенно при комбинированной терапии, требуют изучения в проспективных исследованиях с длительным периодом наблюдения, что будет предметом наших дальнейших работ. Кроме того, в исследуемые группы вошли пациенты на различных препаратах (оланзапин, рисперидон и др.), которые обладают разной степенью метаболического риска. Более детальный анализ по конкретным антипсихотикам мог бы дать более точные данные. Наконец, мы признаем риск, связанный с множественными сравнениями. Это означает, что данные результаты следует интерпретировать как гипотезогенерирующие, требующие подтверждения в независимых выборках с планированием первичного исхода a priori. Тем не менее ключевой вывод о нейтральном метаболическом профиле антипсихотиков третьего поколения базируется на отсутствии значимых изменений по всем показателям.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о более благоприятном метаболическом профиле антипсихотиков третьего поколения (арипипразол, брекспипразол) по сравнению с широко используемыми антипсихотиками второго поколения. Их применение как в виде монотерапии, так и в комбинации позволяет контролировать психопатологическую

симптомаტიку без статистически значимого усугубления кардиометаболического риска в течение четырех недель терапии. Полученные данные обосновывают целесообразность дальнейшего изучения и более широкого использования антипсихотиков с нейтральным метаболическим профилем в клини-

ческой практике, особенно у пациентов с исходными факторами риска или при развитии метаболических побочных эффектов на фоне терапии. Для подтверждения протективного эффекта комбинированной терапии необходимы дополнительные рандомизированные контролируемые исследования.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Correll C.U., Solmi M., Croatto G. et al. Mortality in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors // *World Psychiatry*. – 2022. – Vol. 21, no. 2. – Pp. 248–271. – <https://doi.org/10.1002/wps.20994>
- Dickerson F., Khan S., Origoni A. et al. Risk factors for natural cause mortality in schizophrenia // *JAMA Netw Open*. – 2024. – Vol. 7, no. 9. – <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.32401>
- Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Корнетов А.Н. и др. Фенотипы шизофрении // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2025. – № 2. – С. 15–32. – [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-15-32](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-15-32)
- Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В. Содержание незастерифицированных жирных кислот и некоторых адипокинов в сыворотке крови у пациентов с первым эпизодом шизофрении и характер их изменений при антипсихотической терапии // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2024. – № 1. – С. 51–61. – [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1\(122\)-51-61](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1(122)-51-61)
- Peritogiannis V., Ninou A., Samakouri M. Mortality in Schizophrenia-Spectrum Disorders: Recent Advances in Understanding and Management // *Healthcare (Basel)*. – 2022. – Vol. 10, no. 12. – Art. 2366. – <https://doi.org/10.3390/healthcare10122366>
- Петрова Н.Н. Метаболический синдром в клинической психиатрической практике // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2024. – № 8. – С. 13–20. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202412408113>
- Алфимов П.В., Рывкин П.В., Ладьяженский М.Я., Мосолов С.Н. Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы) // *Современная терапия психических расстройств*. – 2014. – № 3. – С. 8–14.
- Dong K., Wang S., Qu C. et al. Schizophrenia and type 2 diabetes risk: a systematic review and meta-analysis // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1395771. – <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1395771>
- Holt R.I., Peveler R.C., Byrne C.D. Schizophrenia, the metabolic syndrome and diabetes // *Diabet Med*. – 2004. – Vol. 21, no. 6. – Pp. 515–523. – <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01199.x>
- Vancampfort D., Probst M., Knapen J. et al. Associations between sedentary behaviour and metabolic parameters in patients with schizophrenia // *Psychiatry Res*. – 2012. – Vol. 200, no. 2–3. – Pp. 73–78. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.03.046>
- Yoca G., Anil Yağcıoğlu A.E., Eni N. et al. A follow-up study of metabolic syndrome in schizophrenia // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. – 2020. – Vol. 270, no. 5. – Pp. 611–618. – <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01016-x>
- Li Z., Wang S., Chen Y. et al. Smoking affects the patterns of metabolic disorders and metabolic syndrome in patients with first-episode drug-naïve schizophrenia: a large sample study based on the Chinese Han population // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2021. – Vol. 24, no. 10. – Pp. 798–807. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyab038>
- Dasgupta A., Singh O.P., Rout J.K. et al. Insulin resistance and metabolic profile in anti-psychotic naïve schizophrenia patients // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2010. – Vol. 34, no. 7. – Pp. 1202–1207. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.06.011>
- Petruzzelli M.G., Margari M., Pescechera A. et al. Hyperprolactinemia and insulin resistance in drug naïve patients with early onset first episode psychosis // *BMC Psychiatry*. – 2018. – Vol. 18, no. 1. – Art. 246. – <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1827-3>
- Yang W., Zheng L., Zheng B. et al. A Meta-Analysis of Abnormal Glucose Metabolism in First-Episode Drug-Naïve Schizophrenia // *Psychiatr Danub*. – 2020. – Vol. 32, no. 1. – Pp. 46–54. – <https://doi.org/10.24869/psyd.2020.46>
- Иванов М.В., Становая В.В., Зайцева М.М. Риск формирования эндокринной дисфункции и метаболических нарушений у больных шизофренией в процессе терапии антипсихотиками второго поколения // *Психиатрия*. – 2025. – № 1. – С. 39–47. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-1-39-47>
- Петрова Н.Н., Семенова Н.В. Метаболический синдром и антипсихотическая терапия шизофрении // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2024. – № 11. – С. 165–170. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124111165>
- Иванова С.А., Корнетова Е.Г., Бойко А.С. и др. Метаболический синдром у больных шизофренией: клинико-конституциональные особенности и молекулярные маркеры. – Томск: Интегральный переплет, 2021. – 158 с.
- Mosolov S.N., Rvykin P.V., Serditov O.V. et al. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2008. – № 3. – С. 75–90.
- Correll C.U., Solmi M., Croatto G. et al. Mortality in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors // *World Psychiatry*. – 2022. – Vol. 21, no. 2. – Pp. 248–271. – <https://doi.org/10.1002/wps.20994>
- Dickerson F., Khan S., Origoni A. et al. Risk factors for natural cause mortality in schizophrenia // *JAMA Netw Open*. – 2024. – Vol. 7, no. 9. – <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.32401>
- Kornetova E.G., Galkin S.A., Kornetov A.N. i dr. Fenotip shizofrenii // *Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii*. – 2025. – № 2. – S. 15–32. – [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-15-32](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-15-32)
- Ozorin A.S., Govorin N.V., Saharov A.V. Soderzhanie nejesterificirovannykh zhirnykh kislot i nekotorykh adipokinov v syvorotke krovi u pacientov s pervym jepizodom shizofrenii i harakter ih izmenenij pri antipsihoticheskoj terapii // *Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii*. – 2024. – № 1. – S. 51–61. – [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1\(122\)-51-61](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1(122)-51-61)
- Peritogiannis V., Ninou A., Samakouri M. Mortality in Schizophrenia-Spectrum Disorders: Recent Advances in Understanding and Management // *Healthcare (Basel)*. – 2022. – Vol. 10, no. 12. – Art. 2366. – <https://doi.org/10.3390/healthcare10122366>
- Petrova N.N. Metabolicheskij sindrom v klinicheskoi psihiatricheskoi praktike // *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2024. – № 8. – S. 13–20. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202412408113>
- Alfimov P.V., Rvykin P.V., Ladyzhenskij M.Ja., Mosolov S.N. Metabolicheskij sindrom u bol'nykh shizofreniej (obzor literatury) // *Sovremennaja Terapija Psihicheskix Rasstrojstv*. – 2014. – № 3. – S. 8–14.
- Dong K., Wang S., Qu C. et al. Schizophrenia and type 2 diabetes risk: a systematic review and meta-analysis // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1395771. – <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1395771>
- Holt R.I., Peveler R.C., Byrne C.D. Schizophrenia, the metabolic syndrome and diabetes // *Diabet Med*. – 2004. – Vol. 21, no. 6. – Pp. 515–523. – <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01199.x>
- Vancampfort D., Probst M., Knapen J. et al. Associations between sedentary behaviour and metabolic parameters in patients with schizophrenia // *Psychiatry Res*. – 2012. – Vol. 200, no. 2–3. – Pp. 73–78. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.03.046>
- Yoca G., Anil Yağcıoğlu A.E., Eni N. et al. A follow-up study of metabolic syndrome in schizophrenia // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. – 2020. – Vol. 270, no. 5. – Pp. 611–618. – <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01016-x>
- Li Z., Wang S., Chen Y. et al. Smoking affects the patterns of metabolic disorders and metabolic syndrome in patients with first-episode drug-naïve schizophrenia: a large sample study based on the Chinese Han population // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2021. – Vol. 24, no. 10. – Pp. 798–807. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyab038>
- Dasgupta A., Singh O.P., Rout J.K. et al. Insulin resistance and metabolic profile in anti-psychotic naïve schizophrenia patients // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2010. – Vol. 34, no. 7. – Pp. 1202–1207. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.06.011>
- Petruzzelli M.G., Margari M., Pescechera A. et al. Hyperprolactinemia and insulin resistance in drug naïve patients with early onset first episode psychosis // *BMC Psychiatry*. – 2018. – Vol. 18, no. 1. – Art. 246. – <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1827-3>
- Yang W., Zheng L., Zheng B. et al. A Meta-Analysis of Abnormal Glucose Metabolism in First-Episode Drug-Naïve Schizophrenia // *Psychiatr Danub*. – 2020. – Vol. 32, no. 1. – Pp. 46–54. – <https://doi.org/10.24869/psyd.2020.46>
- Ivanov M.V., Stanovaja V.V., Zajceva M.M. Risk formirovanija jendokrinnoj disfunkcii i metabolicheskix narushenij u bol'nykh shizofreniej v processe terapii antipsihotikami vtorogo pokolenija // *Psihiatrija*. – 2025. – № 1. – S. 39–47. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-1-39-47>
- Petrova N.N., Semenova N.V. Metabolicheskij sindrom i antipsihoticheskaja terapija shizofrenii // *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2024. – № 11. – S. 165–170. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124111165>
- Ivanova S.A., Kornetova E.G., Bojko A.S. i dr. Metabolicheskij sindrom u bol'nykh shizofreniej: kliniko-konstitucional'nye osobennosti i molekularnye markery. – Tomsk: Integral'nyj pereplet, 2021. – 158 s.
- Mosolov S.N., Rvykin P.V., Serditov O.V. i dr. Metabolicheskie pobochnye jeffekty sovremennoj antipsihoticheskoj farmakoterapii // *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. – 2008. – № 3. – S. 75–90.

20. Carli M., Kolachalam S., Longoni B. et al. Atypical Antipsychotics and Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Differences // *Pharmaceuticals* (Basel). – 2021. – Vol. 14, no. 3. – Art. 238. – <https://doi.org/10.3390/ph14030238>
21. Panati D., Sudhakar T.P., Swetha P., Sayeli V.K. A comparative study on metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated using first-generation and second-generation antipsychotics // *Arch Ment Health*. – 2020. – Vol. 21, no. 1. – Pp. 4–11. – https://doi.org/10.4103/AMH.AMH_4_20
22. Малин Д.И., Булатова Д.Р., Рывкин П.В. Оценка рациональности применения психофармакотерапии у больных параноидной шизофренией на этапе стационарного лечения // *Современная терапия психических расстройств*. – 2022. – № 2. – С. 27–32. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.68.83.003>
23. Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Меднова И.А. и др. Метаболические последствия антипсихотической терапии: мнение психиатров // *Современная терапия психических расстройств*. – 2025. – № 3. – С. 23–28. – <https://doi.org/10.48612/psypH/6rr5-31p2-nbp2>
24. Kornetova E.G., Kornetov A.N., Mednova I.A. et al. Changes in body fat and related biochemical parameters associated with atypical antipsychotic drug treatment in schizophrenia patients with or without metabolic syndrome // *Front Psychiatry*. – 2019. – Vol. 10. – Art. 803. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00803>
25. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Антипсихотик третьего поколения арипипразол: эффективность и безопасность при расстройствах шизофренического спектра (анализ современных данных) // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2023. – № 2. – С. 17–34.
26. Mucci F., Arone A., Gurrieri R. et al. Third-generation antipsychotics: The quest for the key to neurotrophism // *Life* (Basel). – 2025. – Vol. 15, no. 3. – Art. 391. – <https://doi.org/10.3390/life15030391>
27. Rahimi Darehbagh R., Ghanizadeh A., Seyedoshohadaei S.A. Assessing the metabolic impact of aripiprazole versus risperidone in the treatment of schizophrenia: A randomized double-blind controlled clinical trial // *BMC Psychiatry*. – 2025. – Vol. 25, no. 1. – Art. 1097. – <https://doi.org/10.1186/s12888-025-07496-7>
28. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 1987. – Vol. 13, no. 2. – Pp. 261–276. – <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
29. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 238 с.
30. Шизофрения. Взрослые. Клинические рекомендации / Д.И. Малин, Н.В. Масленников, С.Н. Мосолов и др. – М.: Минздрав РФ, 2024. – 217 с.
31. Horska K., Ruda-Kucerova J., Drazanova E. et al. Aripiprazole-induced adverse metabolic alterations in poly:C neurodevelopmental model of schizophrenia in rats // *Neuropharmacology*. – 2017. – Vol. 123. – Pp. 148–158. – <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.06.003>
32. Моритц А.А., Рерих Д.С., Иванов М.В. Перспективы применения биоимпедансометрии в мониторинге метаболических нарушений у больных шизофренией // *Современная терапия психических расстройств*. – 2025. – № 3. – С. 44–52. – <https://doi.org/10.48612/psypH/787x-859p-1v7v>
33. International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. – Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
34. Parabiaghi A., Tettamanti M., D'Avanzo B., Barbato A. Metabolic syndrome and drug discontinuation in schizophrenia: A randomized trial comparing aripiprazole olanzapine and haloperidol // *Acta Psychiatr Scand*. – 2016. – Vol. 133, no. 1. – Pp. 63–75. – <https://doi.org/10.1111/acps.12468>
35. Wei T., Jiang L., Zhang R. et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of combined aripiprazole on glycolipid metabolism in schizophrenia // *Front Psychiatry*. – 2025. – Vol. 15. – Art. 1496986. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1496986>
36. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications. – Fifth edition. – Cambridge: Cambridge university press, 2021.
20. Carli M., Kolachalam S., Longoni B. et al. Atypical Antipsychotics and Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Differences // *Pharmaceuticals* (Basel). – 2021. – Vol. 14, no. 3. – Art. 238. – <https://doi.org/10.3390/ph14030238>
21. Panati D., Sudhakar T.P., Swetha P., Sayeli V.K. A comparative study on metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated using first-generation and second-generation antipsychotics // *Arch Ment Health*. – 2020. – Vol. 21, no. 1. – Pp. 4–11. – https://doi.org/10.4103/AMH.AMH_4_20
22. Malin D.I., Bulatova D.R., Ryvkin P.V. Ocenka racionalnosti primenenija psihofarmakoterapii u bol'nyh paranojdnoj shizofrenijej na jetape stacionarnogo lechenija // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2022. – № 2. – С. 27–32. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.68.83.003>
23. Kornetova E.G., Galkin S.A., Mednova I.A. i dr. Metabolicheskie posledstvija antipsihoticheskoj terapii: mnenie psihiatrov // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2025. – № 3. – С. 23–28. – <https://doi.org/10.48612/psypH/6rr5-31p2-nbp2>
24. Kornetova E.G., Kornetov A.N., Mednova I.A. et al. Changes in body fat and related biochemical parameters associated with atypical antipsychotic drug treatment in schizophrenia patients with or without metabolic syndrome // *Front Psychiatry*. – 2019. – Vol. 10. – Art. 803. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00803>
25. Bykov Ju.V., Bekker R.A. Antipsihotik tret'ego pokolenija aripiprazol: jeffektivnost' i bezopasnost' pri rasstrojstvah shizofreničeskogo spektra (analiz sovremennyh dannyh) // *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*. – 2023. – № 2. – С. 17–34.
26. Mucci F., Arone A., Gurrieri R. et al. Third-generation antipsychotics: The quest for the key to neurotrophism // *Life* (Basel). – 2025. – Vol. 15, no. 3. – Art. 391. – <https://doi.org/10.3390/life15030391>
27. Rahimi Darehbagh R., Ghanizadeh A., Seyedoshohadaei S.A. Assessing the metabolic impact of aripiprazole versus risperidone in the treatment of schizophrenia: A randomized double-blind controlled clinical trial // *BMC Psychiatry*. – 2025. – Vol. 25, no. 1. – Art. 1097. – <https://doi.org/10.1186/s12888-025-07496-7>
28. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 1987. – Vol. 13, no. 2. – Pp. 261–276. – <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
29. Mosolov S.N. Shkaly psihometricheskoi ocenki simptomatiki shizofrenii i koncepcija pozitivnyh i negativnyh rasstrojstv. – M.: Novyj cvet, 2001. – 238 s.
30. Shizofrenija. Vzroslye. Klinicheskie rekomendacii / D.I. Malin, N.V. Maslenikov, S.N. Mosolov i dr. – M.: Minzdrav RF, 2024. – 217 s.
31. Horska K., Ruda-Kucerova J., Drazanova E. et al. Aripiprazole-induced adverse metabolic alterations in poly:C neurodevelopmental model of schizophrenia in rats // *Neuropharmacology*. – 2017. – Vol. 123. – Pp. 148–158. – <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.06.003>
32. Moritc A.A., Rerih D.S., Ivanov M.V. Perspektivy primenenija bioimpedansometrii v monitoringe metabolicheskikh narushenij u bol'nyh shizofrenijej // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2025. – № 3. – С. 44–52. – <https://doi.org/10.48612/psypH/787x-859p-1v7v>
33. International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. – Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
34. Parabiaghi A., Tettamanti M., D'Avanzo B., Barbato A. Metabolic syndrome and drug discontinuation in schizophrenia: A randomized trial comparing aripiprazole olanzapine and haloperidol // *Acta Psychiatr Scand*. – 2016. – Vol. 133, no. 1. – Pp. 63–75. – <https://doi.org/10.1111/acps.12468>
35. Wei T., Jiang L., Zhang R. et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of combined aripiprazole on glycolipid metabolism in schizophrenia // *Front Psychiatry*. – 2025. – Vol. 15. – Art. 1496986. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1496986>
36. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications. – Fifth edition. – Cambridge: Cambridge university press, 2021.

Комбинированная терапия антипсихотиками

Современная терапия психических расстройств. — 2026. — № 2. — С. 33–44. DOI: 10.48612/psyph/zm82-1zpn-ft34

Н.Н. Петрова

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Комбинированная терапия антипсихотиками является распространенной практикой лечения психозов, прежде всего шизофрении, несмотря на недостаточный объем научно обоснованных данных высокого качества для рационального выбора вариантов такой терапии.

Цель данного нарративного обзора — интеграция современных научных данных о распространенности, принципах и вариантах комбинированной терапии антипсихотиками, ее эффективности и безопасности, фармакологических механизмах взаимодействия препаратов.

Методы. Поиск релевантных публикаций проводили в электронных базах данных PubMed, Scopus, eLIBRARY.RU. Для формирования поисковых запросов использовали комбинацию ключевых слов: *antipsychotics*, *antipsychotic polypharmacy*, *combined treatment*, *combined therapy*, *psychotic disorders*, а также их русскоязычные эквиваленты. Критериями включения являлись рандомизированные клинические исследования, метаанализы и систематические обзоры, релевантные полнотекстовые статьи о комбинированной терапии антипсихотиками. Критериями исключения были статьи низкого качества (ошибки в методологии, недостоверные данные, предвзятость или слабая аргументация), нерцензируемые публикации. Терминология статьи соответствует используемой во включенных в обзор публикациях.

Результаты. В обзоре раскрыто понятие комбинированной терапии антипсихотиками и приведены данные о распространенности различных вариантов ее применения. Частота назначения политерапии антипсихотическими препаратами при лечении психозов колеблется от 20 до 40 %. Комбинированную терапию можно применять для повышения эффективности профилактики рецидива и повторной госпитализации по сравнению с монотерапией антипсихотиками. Некоторые варианты комбинированной терапии могут уменьшать нежелательные явления психофармакотерапии, например, увеличение массы тела, нарушение обмена веществ и повышение уровня пролактина. С учетом фармакологического профиля препаратов предполагается эффективность применения комбинации карипразина с клозапином, особенно у пациентов с преимущественно негативными симптомами, обсуждаются фармакологические механизмы взаимодействия антипсихотиков.

Заключение. Политерапия антипсихотиками независимо от их класса широко используется в реальной клинической практике по многим причинам и, по данным ряда исследователей, обладает определенными преимуществами в снижении частоты госпитализаций и тяжести психопатологической симптоматики. Любая схема применения антипсихотиков должна включать препараты, которые дополняют друг друга, благоприятно влияют на эффективность, соответствуют обоснованным терапевтическим целям и позволяют избежать фармакокинетических и фармакодинамических рисков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антипсихотики, комбинированная терапия, лечение психозов, карипразин

КОНТАКТ: Петрова Наталия Николаевна, petrova_nn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4096-6208

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Петрова Н.Н. Комбинированная терапия антипсихотиками // Современная терапия психических расстройств. — 2026. — № 2. — С. 33–44. — DOI: 10.48612/psyph/zm82-1zpn-ft34

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЗАЯВЛЕНИЕ ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА: автор заявляет, что при создании настоящей статьи технологии искусственного интеллекта не использовались.

Antipsychotic Polypharmacy Treatment

N.N. Petrova

Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

Relevance. Antipsychotic combination therapy is a common treatment for psychoses, particularly schizophrenia, despite a lack of high-quality scientific evidence to rationally select treatment options. The aim of this narrative review was to integrate current scientific data on the prevalence, principles, and options of antipsychotic combination therapy, its efficacy and safety, and the pharmacological mechanisms of drug interactions.

Methods. A search for relevant publications was conducted in the electronic databases PubMed, Scopus, and eLIBRARY.RU. A combination of keywords was used to generate search queries: *antipsychotics*, *antipsychotic polypharmacy*, *combined treatment*, *combined therapy*, *psychotic disorders*, and their Russian-language equivalents. Inclusion criteria were randomized clinical trials, meta-analyses, systematic reviews, and relevant full-text articles on antipsychotic combination therapy. Exclusion criteria were low-quality articles (errors in methodology, unreliable data, bias or weak argumentation) and non-peer-reviewed publications. The terminology used in this article corresponds to that used in the included publications.

Results. This review describes the concept and presents data on the prevalence of various antipsychotic combination therapy options. The frequency of antipsychotic polytherapy in the treatment of psychosis ranges from 20 to 40 % and can be used to increase the effectiveness of relapse prevention and rehospitalization compared to antipsychotic monotherapy. Some combination therapy options can reduce the adverse effects of psychopharmacotherapy, such as weight gain, metabolic disorders, and increased prolactin levels. Given the pharmacological profile of the drugs, the combination of cariprazine and clozapine is expected to be effective, especially in patients with predominantly negative symptoms. The pharmacological mechanisms of antipsychotic interactions are discussed.

Conclusion. Antipsychotic polytherapy, regardless of class, is widely used in real-world clinical practice for many reasons and offers certain advantages in reducing the frequency of hospitalizations and the severity of psychopathological symptoms. Any antipsychotic regimen should include drugs that complement each other, have a favorable effect on efficacy, meet valid therapeutic goals, and avoid pharmacokinetic and pharmacodynamic risks.

KEYWORDS: antipsychotics, combination therapy, treatment of psychosis, cariprazine

CONTACT: Petrova Natalia Nikolaevna, petrova_nn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4096-6208

CITATION: Petrova N.N. Antipsychotic polypharmacy treatment // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current therapy of Mental disorders]. — 2026. — No. 2. — Pp. 33–44. — DOI: 10.48612/psyph/zm82-1zpn-ft34 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: author declares no conflict of interest.

STATEMENT ON THE USE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE TECHNOLOGIES: author declares that no artificial intelligence technologies were used in the creation of this article.

Введение

Принято считать, что применение одного антипсихотического препарата — наиболее предпочтительный метод психофармакотерапии психоза. Монотерапия антипсихотиком остается «золотым стандартом» в современной доказательной психиатрии. Главная цель такого подхода — добиться максимального терапевтического эффекта при минимизации рисков для пациента. Есть данные, что переход с антипсихотической политерапии на монотерапию ассоциирован со снижением тяжести различных нежелательных явлений, включая двигательные нарушения и метаболические побочные эффекты [1]. Однако антипсихотическая полипрагазия традиционно использовалась в клинической практике перед началом либо вместо лечения клозапином [2, 3].

К. Matsui с соавт. (2019) в систематическом обзоре и метаанализе шести рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием 341 пациента рассмотрели переход от одновременного приема двух антипсихотических препаратов к монотерапии. Пациенты, получавшие клозапин, были включены в три исследования. Было выявлено, что продолжение комбинированной терапии значительно эффективнее, чем переход на монотерапию в случае прекращения участия в исследовании по любым причинам. В то же время значительные различия в динамике психопатологических симптомов и массы тела, нейрокогнитивных функций, частоте рецидивов и экстрапирамидных симптомов между двумя группами отсутствовали. При этом качество доказательств было низким или очень низким. Отмечено, что с учетом низкого или очень низкого общего качества доказательств полученные результаты следует считать предварительными и неубедительными [4].

В. Galling с соавт. в систематическом обзоре и метаанализе РКИ (2017) показали, что вопрос об одновременном назначении нескольких антипсихотиков остается спорным, поскольку этот подход довольно затратный, а эффективность и безопасность его не доказаны [5]. Авторы установили, что полное исчезновение симптоматики шизофрении в результате комбинированной антипсихотической терапии было достигнуто быстрее, чем при монотерапии (16 исследований, $N = 694$, стандартизированная разность средних (standardized mean difference, SMD) = $-0,53$, 95%-ный доверительный интервал (ДИ): от $-0,87$ до $-0,19$, $p = 0,002$). Однако этот результат наблюдался при проведении открытых и сомнительных (малодостоверных) исследований (в обоих $p < 0,001$), а в двойных слепых и более достоверных исследованиях такой исход не был выявлен ($p = 0,120$ и $0,226$ соответственно). Различий по достижению терапевтического ответа и прекращению терапии обнаружено не было. Такие же результаты были получены при проведении исследований как с применением аугментации клозапином, так и без нее. Негативная симптоматика лучше купировалась при комбинированной терапии (18 исследований, $N = 931$, $SMD = -0,38$ 95%-ный ДИ: от $-0,63$ до $-0,13$, $p < 0,003$), но это было выявлено только в исследованиях с добавлением арипипразола (8 исследований, $N = 532$, $SMD = -0,41$, 95%-ный ДИ: от $-0,79$ до $-0,03$,

$p = 0,036$). Было обнаружено несколько побочных эффектов: комбинированная терапия с применением D2-антагонистов приводила к повышению уровня пролактина ($p = 0,015$), в то время как действие арипипразола заключалось в уменьшении уровня пролактина ($p < 0,001$) и снижении массы тела ($p = 0,030$). Авторы сделали вывод, что доказательство эффективности использования антипсихотической политерапии при шизофрении требует проведения двойных слепых / высококачественных достоверных исследований [5].

Комбинированная антипсихотическая терапия, представляющая собой одновременное применение двух и более антипсихотиков, остается распространенной практикой лечения психозов, прежде всего шизофрении, несмотря на недостаток научно обоснованных данных высокого качества для рационального выбора вариантов такой терапии.

Цель данного нарративного обзора — интегрировать современные научные данные о распространенности, принципах и вариантах комбинированной терапии антипсихотиками, ее эффективности и безопасности.

Методы

Стратегия поиска литературы

В основу статьи положен гибридный метод обзора литературы, который сочетает систематическую методологию поиска исследований с качественным описанием. Поиск релевантных публикаций проводили в электронных базах данных PubMed, Scopus, eLIBRARY.RU. Для формирования поисковых запросов использовали комбинацию ключевых слов: *antipsychotics, antipsychotic polypharmacy, combined treatment, combined therapy, psychotic disorders*, а также их русскоязычные эквиваленты.

Критерии соответствия и процесс отбора публикаций

Критериями включения являлись РКИ, метаанализы и систематические обзоры, релевантные полнотекстовые статьи о комбинированной терапии антипсихотиками. Критериями исключения были статьи низкого качества (ошибки в методологии, недостоверные данные, предвзятость или слабая аргументация) и нерцензуемые публикации. Терминология статьи соответствует используемой во включенных в обзор публикациях. В обзор вошли статьи на английском и русском языке. После первичного скрининга по названиям и аннотациям оценивали соответствие публикаций обозначенным выше критериям. В итоге после дополнительного поиска по цитируемой литературе были отобраны статьи, которые легли в основу данного обзора.

Анализ и синтез данных

С учетом нарративного характера обзора количественный анализ не проводили. Реализация систематического обзора на текущий момент была затруднена в связи с методологической гетерогенностью имеющихся исследований. Нарративный формат позволяет интегрировать разнородные данные.

Результаты

Распространенность комбинированной терапии антипсихотиками

Частота применения политерапии антипсихотическими препаратами при лечении людей с психическими расстройствами колеблется в диапазоне 20–40 % [6], частота использования комбинированной терапии антипсихотиками в западных странах составляет 20–30 % [7, 8].

Согласно известным нам данным, в амбулаторной практике частота комбинированной антипсихотической терапии достигала 60 % [9].

Распространенность полифармакотерапии антипсихотическими препаратами среди датских пациентов с шизофренией снизилась за последние десятилетия, хотя в 2024 году каждый третий пациент с шизофренией по-прежнему получал полифармакотерапию антипсихотическими препаратами. Примерно 50 % пациентов с шизофренией, применявших политерапию антипсихотическими препаратами в 2024 году, не получали лечения с использованием потенциально научно обоснованных комбинаций, включая клозапин и/или частичные агонисты дофаминовых рецепторов. Лечение с применением нескольких антипсихотических препаратов было связано как с более высокими общими дозами антипсихотиков, так и с показателями более тяжелого течения заболевания по сравнению с монотерапией антипсихотиками [10].

Практика применения нескольких антипсихотических препаратов одновременно распространена у пациентов с двойным диагнозом (коморбидность психического расстройства и зависимости от психоактивных веществ) во время госпитализации. На примере 907 пациентов было установлено, что при поступлении 74,1 % получали антипсихотические препараты, причем политерапия охватывала различные категории психических расстройств, что указывает на потенциальное использование препаратов не по назначению. Пациенты с аффективными расстройствами или расстройствами личности реже получали комбинированную терапию антипсихотическими препаратами при поступлении по сравнению с пациентами, имеющими диагноз психоза [11].

В общенациональном ретроспективном поперечном исследовании изучалась распространенность политерапии антипсихотическими препаратами среди пациентов судебно-психиатрических учреждений Гренландии [12]. Под политерапией авторы понимали одновременное назначение двух или более антипсихотических препаратов. В исследуемую группу вошли 74 пациента в возрасте 41,4 года (61 мужчина). Все включенные в исследование пациенты имели расстройства шизофренического спектра. Распространенность политерапии составила 35 %, причем была выявлена сильная связь с назначением клозапина, оланзапина и арипипразола, а также антипсихотиков первого поколения. Авторы сделали вывод, что тяжесть и сложность психических заболеваний делают пациентов судебно-психиатрических учреждений подверженными

высокому риску применения комбинированной терапии [12].

В исследовании S. Ochi с соавт. (2025) основное внимание уделялось различиям в частоте назначения психотропных препаратов между учреждениями, где клозапин был доступен для пациентов, и учреждениями, где клозапин был недоступен, с учетом наличия резистентности. По сравнению с группой, где клозапин был недоступен, в группе доступного препарата значительно выше были показатели монотерапии антипсихотиками (58,3 % против 50,7 %). Показатель монотерапии антипсихотиками в группе доступного клозапина у пациентов с резистентностью (63,3 %) был значительно выше, чем в аналогичной группе без резистентности (54,5 %), в группе без клозапина с резистентностью (49,6 %) и в группе без клозапина без резистентности (50,9 %). Авторы сделали вывод, что доступность клозапина после выписки из стационара — важный фактор лечения пациентов с шизофренией [13].

Почему прибегают к комбинированной терапии антипсихотиками?

M. Højlund с соавт. (2024) провели поиск в базах данных MEDLINE и Embase с 1 января 2009 года по 30 апреля 2024 года любых оригинальных исследований (наблюдательных и интервенционных), сообщающих о распространенности политерапии антипсихотическими препаратами, независимо от возраста или диагноза. Было проанализировано 517 исследований с 599 отдельными временными точками, в которых сообщалось о 4 459 149 пациентах (средний возраст 39,5 лет [диапазон 6,4–86,3]). Большинство исследований включали пациентов с расстройствами шизофренического спектра (52 %). В целом 24,8 % (95%-ный ДИ 22,9–26,7) пациентов получали политерапию антипсихотическими препаратами, при этом этот показатель колебался в широких пределах от 33,2 % (30,6–36,0) у пациентов с расстройствами шизофренического спектра до 5,2 % (4,0–6,8) у людей с деменцией. Распространенность политерапии антипсихотическими препаратами варьировалась в зависимости от региона: от 15,4 % (95%-ный ДИ 12,9–18,2) в Северной Америке до 38,6 % (27,7–50,6) в Африке. Общая распространенность политерапии антипсихотиками значительно возросла с 1970 по 2023 год (коэффициент регрессии $\beta = 0,019$, 95%-ный ДИ 0,009–0,029; $p = 0,0002$) и была выше у взрослых, чем у детей и подростков (27,4 % против 7,0%, $p < 0,0001$), а также среди стационарных пациентов, чем среди амбулаторных (31,4 % против 19,9 %, $p < 0,0001$). По сравнению с монотерапией политерапия антипсихотиками была связана с повышенным риском рецидива (относительный риск (ОР) 1,42, 95%-ный ДИ 1,04–1,93; $p = 0,028$), госпитализации в психиатрическую больницу (ОР 1,24, 95%-ный ДИ 1,12–1,38; $p < 0,0001$), ухудшением общего функционирования и большим количеством побочных эффектов, включая экстрапирамидные симптомы, дистонию и применение антихолинергических препаратов, более высокий риск смерти от всех причин. Таким

образом, за последние 50 лет во всем мире увеличилась распространенность комбинированной терапии антипсихотическими препаратами, особенно среди пациентов с расстройствами шизофренического спектра. При этом такая терапия связана с большей тяжестью заболевания и худшими исходами, чем монотерапия, с более высоким уровнем побочных эффектов, включая смерть от всех причин [14]. J. Tiihonen и H. Taipale (2024) представили критический анализ систематического обзора и метаанализа, проведенного M. Nøjlund с соавт. (2024) [14], утверждая, что имеет место классическое искажение результатов из-за тяжести заболевания, когда именно тяжесть заболевания, а не сама поли-терапия, влияет на исходы [15].

Поли-терапия с применением антипсихотических препаратов часто используется в реальной клинической практике, хотя и не рекомендуется клиническими руководствами, для достижения терапевтического эффекта при недостаточной эффективности монотерапии антипсихотиком и для преодоления резистентности. Число терапевтически резистентных больных стабильно составляет около 30 % [16]. Согласно РКИ и большим наблюдательным исследованиям, от 10 до 60 % пациентов с шизофренией не реагируют или дают только частичный ответ на монотерапию антипсихотиком, что указывает на необходимость применения дифференцированных подходов к лечению этой подгруппы пациентов с шизофренией, выходящих за рамки традиционных стратегий лечения [17].

Комбинированную терапию можно применять в определенных клинических ситуациях, в частности, когда монотерапия клозапином оказалась неэффективной или когда клозапин противопоказан. Добавление антипсихотика к клозапину должно быть следующим шагом, когда у пациентов наблюдается частичный ответ. Ряд исследований показал благоприятные эффекты сочетания антипсихотика с клозапином и другим антипсихотиком, причем добавление антипсихотика к уже принимаемому клозапину оказалось полезным в случаях с адекватной терапией предшествующим антипсихотическим препаратом в течение как минимум 4–6 недель [18–20].

J. Tiihonen с соавт. (2019) продемонстрировали потенциальные возможности применения двух антипсихотиков с разными рецепторными профилями при лечении шизофрении. В общенациональном когортном исследовании риск повторной госпитализации в психиатрическую клинику использовали в качестве маркера рецидива среди 62 250 пациентов с шизофренией, получавших 29 различных типов антипсихотической монотерапии и полифармакотерапии в период с 1 января 1996 года по 31 декабря 2015 года в Финляндии. Наименьший риск повторной госпитализации в психиатрический стационар был ассоциирован с лечением комбинацией клозапина и частичного агониста — арипипразола. Среди пациентов с первым эпизодом шизофрении различия между клозапином в сочетании с арипипразолом и монотерапией клозапином были особенно заметны. На агрегированном уровне любая поли-терапия антипсихотическими препаратами была связана с 7–13%-ным более низким риском повторной госпи-

тализации в психиатрическое отделение по сравнению с любой монотерапией [21].

Эффективность и переносимость поли-терапии антипсихотическими препаратами при расстройствах шизофренического спектра изучали M.W.H. Lochmann van Bennekom с соавт. (2024) в систематическом обзоре и метаанализе [22]. Авторы проанализировали индивидуальные данные 599 пациентов, полученные из 10 исследований, опубликованных до 1 сентября 2022 г. Обнаружили, что у пациентов с более высокими исходными общими баллами по шкале позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) вероятность достижения ответа по общему баллу PANSS была значительно выше у тех, кто получал комбинированную антипсихотическую терапию, чем у тех, кто получал монотерапию антипсихотиком. Анализ результатов по субшкалам PANSS показал, что этот эффект в большей степени обусловлен улучшением позитивных симптомов. У пациентов с менее тяжелым рефрактерным заболеванием и преимущественно негативными симптомами комбинированная терапия, по-видимому, не более эффективна, чем монотерапия [22].

В рамках общенационального исследования на основе данных медицинского страхования оценили сравнительную эффективность монотерапии антипсихотическими препаратами и полифармакотерапии у пациентов с шизофренией, получающих лечение клозапином [23]. Данные были собраны из базы данных Агентства по обзору медицинского страхования в Южной Корее в период с января 2010 года по декабрь 2019 года. Монотерапия клозапином была связана с самым низким риском прекращения лечения как при индивидуальном, так и при групповом сравнении. Данное ретроспективное наблюдательное популяционное исследование показывает, что комбинированная терапия с клозапином более эффективна в снижении риска психиатрической госпитализации при сравнении групп антипсихотиков с монотерапией клозапином [23].

Таким образом, комбинированную терапию антипсихотиками можно применять с целью повышения эффективности профилактики рецидива и повторной госпитализации по сравнению с антипсихотической монотерапией.

Целью систематического обзора C. Lawrence с соавт. (2025) была оценка доказательств эффективности и переносимости комбинированной терапии антипсихотиками по сравнению с монотерапией антипсихотиками в стандартных дозах при лечении шизофрении [24]. В обзор было включено 14 исследований. В двух исследованиях было продемонстрировано клинически значимое улучшение при применении комбинированной терапии по сравнению со стандартным лечением. Не было получено четких доказательств того, что поли-терапия переносится хуже, чем монотерапия антипсихотиками в стандартной дозе [24].

С точки зрения эффективности представляется вероятным, что комбинированная терапия будет назначаться пациентам с преобладающими и стойкими негативными симптомами и пациентам

с резидуальными продуктивными симптомами, например, пациентам с хроническими слуховыми вербальными галлюцинациями, которые лишь частично купируются антипсихотической монотерапией. Это относится и к коррекции когнитивных нарушений у пациентов с шизофренией [25, 26].

Исследование Н. Taipale с соавт. (2023) посвящено вопросу сравнительной безопасности политерапии антипсихотическими препаратами. Авторы использовали финский регистр выписки из больниц для выявления всех людей с диагнозом шизофрении, которые были госпитализированы в период с 1972 по 2014 год и были живы на 1 января 1996 года. Авторы обнаружили, что монотерапия антипсихотиками применялась в 45,9 % случаев в течение периода наблюдения, политерапия антипсихотиками — в 33,8 % случаев, а отказ от приема антипсихотических препаратов наблюдался в 20,3 % случаев. Во всех категориях дозировок не было существенных различий между моно- и политерапией по количеству госпитализаций по сердечно-сосудистым и другим непсихиатрическим причинам. Монотерапия антипсихотиками в трех самых высоких категориях дозировок была связана с более высоким риском госпитализации по непсихиатрическим причинам, чем политерапия в тех же дозировках. Самая высокая категория дозировок антипсихотиков при монотерапии ассоциировалась с более высоким риском госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, чем политерапия в аналогичной дозировке. Не было выявлено ни одной категории дозировок, при которой монотерапия антипсихотическими препаратами по сравнению с соответствующей дозировкой политерапии была бы связана со значительным снижением риска госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний или по непсихиатрическим причинам. Все категории дозировок моно- и политерапии антипсихотическими препаратами ассоциировались со снижением риска госпитализации по психиатрическим причинам по сравнению с неиспользованием антипсихотических препаратов. Таким образом, результаты показывают, что монотерапия антипсихотиками не связана с более низким риском госпитализации по поводу серьезных проблем со здоровьем по сравнению с политерапией антипсихотиками [27].

По мнению R.W. Buchanan и J. Kreyenbuhl (2023), результаты исследования Н. Taipale служат частью новой совокупности доказательств, ставящих под сомнение убеждение о том, что политерапия антипсихотиками менее безопасна, чем монотерапия антипсихотиками. Однако в исследовании Н. Taipale не рассматривали относительную частоту менее серьезных с медицинской точки зрения побочных эффектов, которые могут не приводить к госпитализации или смерти, но все же доставляют неудобства человеку, принимающему эти препараты (например, экстрапирамидные симптомы, седация и ухудшение когнитивного функционирования). Важный вопрос, возникающий в результате исследования, заключается в следующем: каков основной механизм кажущейся большей безопасности

политерапии высокими дозами антипсихотических препаратов по сравнению с монотерапией высокими дозами антипсихотических препаратов? Авторы предполагают, что это связано с дозировками отдельных препаратов, составляющих терапевтическую комбинацию, которые были ниже, чем дозировка одного препарата в монотерапии высокими дозами. Авторы также отмечают, что в других областях медицины руководства по лечению фактически рекомендуют одновременное применение препаратов с различными механизмами действия для улучшения ответа на лечение. Появление ряда новых антипсихотических препаратов с механизмами действия, не ограничивающимися полным антагонизмом дофаминовых D2-рецепторов (например, арипипразол, карипразин) расширяет возможности использования комбинаций антипсихотических препаратов с различными механизмами действия. Данные о том, что полифармакотерапия высокими дозами антипсихотических препаратов была связана со снижением риска госпитализации по поводу различных сопутствующих заболеваний по сравнению с монотерапией высокими дозами антипсихотических препаратов, а также что полифармакотерапия низкими и высокими дозами антипсихотических препаратов была связана со снижением риска психиатрической госпитализации, вносят важный вклад в переосмысление роли полифармакотерапии антипсихотическими препаратами в лечении пациентов с шизофренией [28].

Вероятно, проблема заключается не в комбинированной терапии как таковой, а скорее в комбинации отдельных препаратов и их дозах. На примере пациентов с параноидной шизофренией, проходящих лечение в условиях дневного стационара, было показано, что сама политерапия антипсихотиками не была определяющим фактором в отношении приверженности терапии и побочных эффектов [9]. Некоторые варианты комбинированной терапии могут уменьшать нежелательные явления психофармакотерапии, например, увеличение массы тела, нарушение обмена веществ и повышение уровня пролактина [29].

В ретроспективном поперечном фармакоэпидемиологическом исследовании изучались схемы лечения и предикторы политерапии антипсихотическими препаратами среди 934 пациентов с диагнозом психотического расстройства в университетской психиатрической клинике в Восточной Турции в период с 2001 по 2021 год [30]. Применение более двух антипсихотиков было выявлено в 37,7 % случаев и значительно чаще встречалось у мужчин, лиц в возрасте 55–65 лет, пациентов с шизофренией. Атипичные антипсихотики назначались в 95,25 % случаев, а наиболее распространенным вариантом применения были комбинации двух атипичных антипсихотиков (52,5 %). Наиболее часто назначаемыми препаратами были оланзапин (33,04 %), рисперидон (27,88 %) и кветиапин (19,58 %). При шизоаффективном расстройстве наиболее часто применяли как антипсихотическую политерапию, так и комбинацию антипсихотиков с другими психотропными препаратами. Наличие бредовой

симптоматики, амбулаторное наблюдение и сопутствующие заболевания также были ассоциированы с комбинированной терапией [30].

S. Hjorth (2021) предложил ряд практических рекомендаций по применению комбинированной антипсихотической терапии [31]:

- рассматривайте возможность применения комбинированной антипсихотической терапии у пациентов с более чем двумя неудачными попытками монотерапии (проводившейся в достаточных дозах и с достаточной продолжительностью), включая попытку применения клозапина;

- опирайтесь на рациональное фармакологическое обоснование комбинированной антипсихотической терапии, обращайтесь на фармакодинамическую цель. Следует сочетать препараты с комплементарными профилями воздействия на нейрорецепторы, учитывать фармакокинетику;

- следите за общими дозами антипсихотиков и стремитесь снизить суммарную дозу;

- клозапин — наиболее изученный препарат для проведения комбинированной терапии, в связи с чем его следует рассматривать в первую очередь;

- анализируйте возможность сочетания в рамках планируемой антипсихотической политерапии препаратов длительного и короткого действия;

- устанавливайте период достаточной длительности для оценки результатов комбинированного лечения.

Выбор антипсихотиков для комбинированной терапии

В рамках фармакодинамически обоснованных и взаимосвязанных причин назначения комбинированной терапии антипсихотиками обычно упоминается стремление повысить эффективность и распространить клинический эффект терапии на наиболее устойчивые симптомы, а также намерение скорректировать дозу антипсихотических препаратов в зависимости от нежелательных явлений. Причины, ориентированные на определенные терапевтические мишени, включают попытку оптимизировать занятость D2-рецепторов и/или достичь общего более благоприятного ответа на лечение (по показателям эффективности и/или нежелательных явлений) за счет фармакологического воздействия на другие группы и/или подтипы рецепторов [32].

Каждый антипсихотик имеет уникальный спектр нейрохимической активности, который определяется различиями в степени сродства препаратов к нейрохимическим мишеням (в первую очередь постсинаптическим рецепторам), что следует учитывать при выборе рациональных схем комбинированной терапии [33]. Рациональная тактика проведения комбинированной терапии предполагает, что спектры нейрохимического действия препаратов, входящих в состав комбинации, не должны совпадать.

Общая фармакокинетика (длительность периода полувыведения и пути метаболизма, в частности) может существенно отражаться на концентрации препарата в крови и приводить к лекарственным взаимодействиям, повышающим риск нежелательных лекарственных реакций [34].

Какие антипсихотики чаще используют в рамках комбинированной терапии?

В литературе в рамках комбинированной терапии нередко упоминаются антипсихотические препараты первого и второго поколений, такие как галоперидол, оланзапин, рисперидон, кветиапин и клозапин. Кроме того, первый из антипсихотических препаратов третьего поколения — арипипразол — по-видимому, часто используется в качестве дополнения ко многим вышеупомянутым препаратам и первого, и второго поколения [35, 36].

Описан ряд клинических случаев, которые позволяют предположить, что включение карипразина в комбинированную терапию также целесообразно [37–40].

Комбинированная терапия с применением более высоких суммарных доз антипсихотиков и, следовательно, полной занятостью рецепторов-мишеней (например, D2-рецепторов), по крайней мере препаратами-антагонистами, будут усиливать побочные эффекты. И наоборот, благоприятного влияния на переносимость препаратов можно достичь за счет добавления к клозапину, рисперидону, оланзапину или галоперидолу частичных агонистов дофаминовых рецепторов, что может снизить тяжесть нежелательных явлений, связанных с метаболическим синдромом и развитием гиперпролактинемии [40–44].

После двух и более неудачных попыток монотерапии стойких резидуальных симптомов шизофрении независимо от их характера рекомендуется применение клозапина [45]. Препараты, обладающие выраженным сродством и антагонизмом или частичным агонизмом к D2-рецепторам, обычно используются для снижения тяжести продуктивных симптомов, однако негативные/когнитивные симптомы, как правило, хуже поддаются лечению даже при применении клозапина. С фармакологической точки зрения частичные агонисты, относящиеся к классу антипсихотиков третьего поколения, такие как арипипразол или карипразин, должны повышать эффективность клозапина. Поскольку оба препарата имеют длительный период полувыведения (у карипразина больше, чем у арипипразола), комбинация соответствует фармакокинетической цели, состоящей в сочетании препаратов короткого и длительного действия.

Учитывая основной фармакологический профиль карипразина, можно предположить, что его комбинация с клозапином будет эффективна [31, 38, 39], особенно у пациентов с преимущественно негативными симптомами [46].

Частичный агонист D2- и D3-рецепторов (а также 5-HT_{1A}-рецепторов) карипразин может оказаться эффективным компонентом комбинированной терапии благодаря компенсации относительного слабого взаимодействия с указанными рецепторами таких препаратов, как клозапин и кветиапин. Особенно это касается первичных негативных симптомов с учетом выраженного сродства карипразина к D3-рецепторам и длительный период полувыведения препарата [47–50].

Другие комбинации антипсихотиков, такие как клозапин с рисперидоном и оланзапин с рисперидоном,

по-видимому, фармакологически менее обоснованы [51]. Хотя низкое сродство клозапина к D2-рецепторам может быть дополнено более высоким аффинитетом рисперидона к D2-рецепторам, препарат (вместе со своим активным метаболитом палипери- доном) чаще вызывает экстрапирамидные симптомы (ЭПС) и гиперпролактинемия. Более того, поскольку оба препарата обладают выраженным антагонизмом к альфа-1-адренорецепторам и H1-гистаминовым рецепторам, комбинация клозапина с рисперидоном может привести к острой ортостатической гипотензии, а также к повышению риска развития гиперсенсибилизации. Аналогичные аргументы применимы также к комбинации оланзапина с рисперидоном, поскольку любые возможные преимущества дополнительной блокады D2-рецепторов потенциально нивелируются более высокой вероятностью развития побочных эффектов (например, повышение уровня пролактина и риска развития экстрапирамидных симптомов (ЭПС)) [52–54].

Среди еще более сомнительных или с фармакологической точки зрения даже бесполезных комбинаций антипсихотиков можно отметить комбинации клозапина с кветиапином и арипипразола с карипразином.

Клозапин и кветиапин — это относительно слабые антагонисты D2-рецепторов, которые обладают рядом других фармакологических свойств (например, антагонизмом к альфа-1, M1-холиновым, H1-гистаминовым рецепторам). Таким образом, вероятное отсутствие фармакологического потенциала для повышения эффективности, а также возможное усиление нежелательных явлений (например, седативного эффекта, риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и изменения интервала QTc) делает применение такой комбинации нецелесообразным [55].

Фармакологические профили карипразина и арипипразола в целом совпадают, за исключением того, что карипразин обладает гораздо более высо-

ким сродством к D3-рецепторам [56]. Отсюда следует, что такая комбинация в целом лишена смысла. Важно отметить, что при применении карипразина образуется активный метаболит очень длительного действия, который обладает практически таким же профилем и сродством к рецепторам, как исходный препарат. В равновесном состоянии карипразин можно считать пероральным препаратом «длительного действия», который дополнительно способствует соблюдению режима терапии и предупреждению рецидивов [57, 58].

Применение частичного агониста дофаминовых рецепторов из класса антипсихотиков третьего поколения в комбинации, например, карипразина с клозапином, представляется наиболее целесообразным, поскольку удовлетворяет критерию сочетания двух препаратов со взаимодополняющими фармакодинамическими, а также фармакокинетическими профилями (см. таблицу) [46]. Описаны и потенциальные фармакогенетические предпосылки для использования комбинации клозапина и карипразина [59].

Обсуждение

В последние несколько десятилетий распространенность полифармации в психиатрии растет [60]. Значительная частота антипсихотической политерапии в реальной клинической практике может быть следствием попыток преодоления терапевтической резистентности и недостаточной эффективности антипсихотической монотерапии [35].

Почти 25 лет назад политерапия антипсихотическими препаратами подвергалась критике за более высокую стоимость, недоказанную эффективность и большее количество побочных эффектов [61]. Однако в последние годы антипсихотическая полипрагмазия стала относительно приемлемой с точки зрения как практикующих врачей, так и научных исследователей [5, 62, 63].

Таблица. Характеристика комбинированной терапии антипсихотиками

Table. Characteristics of antipsychotic combination therapy

Общая оценка	Комбинация АПП	Примечания
Целесообразно	CLZ + CAR CLZ + ARI OLA + CAR QUE + CAR	Комплементарные профили ФД и ФК обеспечивают потенциальное повышение эффективности, а также улучшение профиля НЯ; применение комбинации препаратов короткого и длительного действия способствует улучшению соблюдения режима лечения
Возможно, но есть недостатки	RIS + CAR HAL + CAR	Возможно некоторое улучшение, но при сложных ФД взаимодействиях — трудности оптимизации доз для достижения эффективности и приемлемого профиля безопасности
	CLZ + RIS OLA + RIS	Сомнительное повышение эффективности; увеличение частоты развития и тяжести НЯ
Нецелесообразно	CLZ + QUE ARI + CAR	Существенное совпадение профилей ФК и ФД

Примечания. CLZ — клозапин, CAR — карипразин, ARI — арипипразол, OLA — оланзапин, QUE — кветиапин, RIS — рисперидон, ФК — фармакокинетика, ФД — фармакодинамика, НЯ — нежелательные явления.

Notes. CLZ — clozapine, CAR — cariprazine, ARI — aripiprazole, OLA — olanzapine, QUE — quetiapine, RIS — risperidone, ФК — pharmacokinetics, ФД — pharmacodynamics.

P. Kasteridis с соавт. (2019) сравнили эффективность антипсихотической поли- и монотерапии у 17 255 пациентов, используя данные первичных медицинских карт о незапланированных госпитализациях (по всем причинам), посещениях отделений неотложной помощи и смертности в качестве показателей исхода. Было установлено, что политерапия не была связана с повышенным риском всех трех исходов. Авторы предположили, что когда врачи считали применение антипсихотической политерапии необходимым, это не влияло на использование медицинских услуг и смертность [64].

K. Hatta с соавт. (2019) сообщили о реальном опыте лечения 1 543 пациентов с острым психозом, в том числе 87,6 % пациентов с шизофренией в Японии. Среди всех пациентов 42,8, 15,7 и 3,6 % ответили на первый, второй и третий антипсихотик соответственно. Для остальных 552 пациентов частота терапевтического ответа на фоне политерапии составила 89,8 %. По сравнению с остальными пациентами побочные эффекты у пациентов, получавших комбинированную терапию антипсихотиками, встречались не чаще. Авторы пришли к выводу, что антипсихотическая политерапия может быть вариантом лечения в острой фазе для пациентов, которые не реагируют ни на первый, ни на второй антипсихотик [65].

Основную проблему политерапии антипсихотиками видели в повышении риска развития побочных эффектов в связи с чрезмерно высокими суммарными дозами препаратов (в хлорпромазиновых эквивалентах) и риском лекарственных взаимодействий [14]. Важно правильно использовать политерапию антипсихотиками, чтобы нивелировать эти риски для достижения лучших результатов лечения, основываясь на соотношении фармакологических и клинических эффектов комплексной антипсихотической терапии [66].

S.K. Lin (2020) проанализировал ряд репрезентативных исследований с участием большого числа пациентов и сравнил поли- и монотерапию антипсихотиками за десятилетие. Результаты показали, что определенная доля пациентов может получить пользу от политерапии антипсихотиками без негативных последствий [67].

В исследовании S. Crutzen с соавт. (2026) использовались данные из натуралистического продольного когортного исследования (PHAMOUS, 2013–2021, 5 107 пациентов). Потенциальное избыточное лечение определялось как доза антипсихотического препарата, равная или превышающая эквивалент 5 мг рисперидона, или политерапия антипсихотиками в сочетании с высокой субъективной тяжестью побочных эффектов. Одна треть пациентов на протяжении всего исследования получала потенциально избыточное лечение, при этом частота применения дозы, превышающей эквивалент 5 мг рисперидона, снизилась, распространенность политерапии антипсихотиками увеличилась, а субъективная тяжесть побочных эффектов уменьшилась. Более высокая доза препаратов и политерапия были связаны с большей субъективной тяжестью побочных эффектов. Авторы сделали вывод, что для констатации

избыточного лечения следует учитывать клинический анамнез, количество рецидивов, предпочтения пациента, общее состояние его здоровья, предыдущие попытки снижения дозы антипсихотических препаратов и тяжесть заболевания [68].

P.M. Llorca с соавт. (2026) в своем исследовании отмечают, что ряд предыдущих исследований показали определенные преимущества политерапии антипсихотиками перед монотерапией в отношении эффективности и прекращения лечения по любым причинам. В общенациональном исследовании авторы оценили воспроизводимость и надежность этих результатов. Основная цель заключалась в сравнении частоты повторных госпитализаций в психиатрические учреждения при применении поли- и монотерапии антипсихотиками у пациентов с психозами. В исследование было включено 234 959 взрослых пациентов со средним периодом наблюдения 7 лет, имевших как минимум одну госпитализацию в психиатрическое учреждение в период с 1 января 2014 года по 31 декабря 2020 года. Первичным результатом было время до повторной госпитализации в психиатрическое учреждение. Лечение антипсихотическими препаратами было связано со снижением риска повторной госпитализации в психиатрическое отделение на 20–50 % по сравнению с отсутствием лечения. Повторная госпитализация оставалась распространенным явлением (71,6 %). Медианная суммарная продолжительность повторной госпитализации составила 67 дней, и 21,8 % пациентов имели более четырех госпитализаций. Среди 71,1 % пациентов, получавших антипсихотическую политерапию, несколько комбинаций продемонстрировали явные преимущества. Комбинации с клозапином (с рисперидоном или амисульпридом) и комбинации «локсапин — амисульприд» снижали риск повторной госпитализации. Комбинации с кветиапином также снижали риск на 10–20 % по сравнению с монотерапией кветиапином. Таким образом, эти результаты, установленные на большой когорте, подтверждают ранее полученные данные о том, что антипсихотическая политерапия снижает риск повторной госпитализации и может быть полезна для определенных субпопуляций пациентов с психотическими расстройствами [69].

Комплексная антипсихотическая терапия может быть альтернативой монотерапии в таких клинических ситуациях, как недоступность, неэффективность или непереносимость клозапина, частичный ответ на клозапин, противопоказания к клозапину, противодействие побочным эффектам другого антипсихотика.

На сегодняшний день разрыв между результатами доказательной медицины и реальной практикой врача достаточно велик. Результаты новых исследований позволяют рекомендовать комбинированную антипсихотическую терапию пациентам, которым не помогли минимум три курса монотерапии антипсихотиками, включая терапию клозапином. При этом следует учитывать дозы препаратов, например, часто в комбинации используют более низкие дозы каждого из препаратов по сравнению с тем,

как если бы они применялись по отдельности. Следует учитывать, что большинство пациентов, проходящих курс комбинированной антипсихотической терапии, способны в дальнейшем благополучно перейти к монотерапии антипсихотиком, тем самым снизив затраты на лечение [70].

Ограничения и направления будущих исследований

Основное ограничение представленного анализа связано с ограниченной доказательной базой комбинированной антипсихотической терапии, при этом монотерапия антипсихотиками считается стандартом лечения. Проводимые клинические исследования носят преимущественно наблюдательный характер и отличаются неоднородностью выборок. Для преодоления указанных ограничений и укрепления доказательной базы необходимо проведение РКИ, оценивающих эффективность и безопасность различных комбинаций антипсихотиков в различных дозировках с учетом особенностей фармакологического действия препаратов.

Заключение

Монотерапия антипсихотиком остается стандартом лечения психоза, однако все больше данных, полученных преимущественно в обсервационных исследованиях, свидетельствуют о том, что определенные комбинации антипсихотиков могут иметь благоприятный эффект у некоторых пациентов. Политерапия антипсихотиками независимо от их класса широко используется в реальной клинической практике по многим причинам и может способствовать снижению частоты госпитализаций и тяжести психопатологической симптоматики. Любая схема применения антипсихотиков должна включать препараты, которые дополняют друг друга, благоприятно влияют на эффективность, соответствуют обоснованным терапевтическим целям и позволяют избежать фармакокинетических и фармакодинамических рисков. Комбинированная терапия антипсихотиками, включающая антипсихотики третьего поколения, может быть особенно целесообразной в сочетании с применением клозапина при терапевтически резистентной шизофрении. Нужно учесть, что при комбинированной терапии не следует откладывать назначение клозапина при терапевтической резистентности.

ЛИТЕРАТУРА

- Shakir M., van Harten P.N., Hoogendoorn A.W., Willems A.E., Tenback D.E. Switching a combination of first- and second-generation antipsychotic polypharmacy to antipsychotic monotherapy in long-term inpatients with schizophrenia and related disorders. The SwAP trial II: Results on side effects // *Schizophr Res.* – 2024. – Vol. 274. – Pp. 105–112. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2024.09.007>
- Correll C.U., Shaikh L., Gallego J.A. et al. Antipsychotic polypharmacy: A survey study of prescriber attitudes, knowledge and behavior // *Schizophr Res.* – 2011. – Vol. 131. – Pp. 58–62.
- Nielsen J., Dahm M., Lublin H. et al. Psychiatrists' attitude towards and knowledge of clozapine treatment // *J Psychopharmacol.* – 2010. – Vol. 24. – Pp. 965–71.
- Matsui K., Tokumasu T., Takekita Y., Inada K., Kanazawa T., Kishimoto T., Takasu S., Tani H., Tarutani S., Hashimoto N., Yamada H., Yamanouchi Y., Takeuchi H. Switching to antipsychotic monotherapy vs. staying on antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *Schizophr Res.* – 2019. – Vol. 209. – Pp. 50–57. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.05.030>
- Galling B., Roldan A., Hagi K., Rietschel L., Walyzada F., Zheng W. et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis // *World Psychiatry.* – 2017. – Vol. 16. – Pp. 77–89. – <https://doi.org/10.1002/wps.20387>
- Gallego J.A., Bonetti J., Zhang J. et al. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: A systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009 // *Schizophr Res.* – 2012. – Vol. 138. – Pp. 18–28.
- Correll C.U., Gallego J.A. Antipsychotic polypharmacy: A comprehensive evaluation of relevant correlates of a long-standing clinical practice // *Psychiatr Clin North Am.* – 2012. – Vol. 35. – Pp. 661–81. – <https://doi.org/10.1016/j.psc.2012.06.007>
- Fleischhacker W.W., Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 17. – Pp. 1083–93. – <https://doi.org/10.1017/S1461145712000399>
- Дорофейкова М.В., Петрова Н.Н. Антипсихотическая полипрагмазия при шизофрении в клинической практике (мультицентровое кросс-секционное натуралистическое обсервационное исследование) // *Современная терапия психических расстройств.* – 2016. – № 3. – С. 16–19.
- Højlund M., Rohde C., Gasse C., Hallas J., Fink-Jensen A., Correll C.U., Köhler-Forsberg O. Antipsychotic polypharmacy in patients with schizophrenia between 1999 and 2024 in Denmark: Prevalence, time trends, and combinations // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2025. – Vol. 100. – Pp. 4–12. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2025.08.580>
- Jobe L.B., Mårtensson S., Düring S.W. Polypharmacy in antipsychotic pharmacological treatment among patients with dual diagnosis in Denmark // *Nord J Psychiatry.* – 2024. – Vol. 78 (2). – Pp. 112–119. – <https://doi.org/10.1080/08039488.2023.2277820>
- Lassen S., Heintz T., Pedersen T., Jentz C., Nathanielsen N., Heilmann P., Sørensen L.U. Nationwide study on antipsychotic polypharmacy among forensic psychiatric patients // *Int J Circumpolar Health.* – 2023. – Vol. 82 (1). – Art. 2218654. – <https://doi.org/10.1080/22423982.2023.2218654>

REFERENCES

- Shakir M., van Harten P.N., Hoogendoorn A.W., Willems A.E., Tenback D.E. Switching a combination of first- and second-generation antipsychotic polypharmacy to antipsychotic monotherapy in long-term inpatients with schizophrenia and related disorders. The SwAP trial II: Results on side effects // *Schizophr Res.* – 2024. – Vol. 274. – Pp. 105–112. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2024.09.007>
- Correll C.U., Shaikh L., Gallego J.A. et al. Antipsychotic polypharmacy: A survey study of prescriber attitudes, knowledge and behavior // *Schizophr Res.* – 2011. – Vol. 131. – Pp. 58–62.
- Nielsen J., Dahm M., Lublin H. et al. Psychiatrists' attitude towards and knowledge of clozapine treatment // *J Psychopharmacol.* – 2010. – Vol. 24. – Pp. 965–71.
- Matsui K., Tokumasu T., Takekita Y., Inada K., Kanazawa T., Kishimoto T., Takasu S., Tani H., Tarutani S., Hashimoto N., Yamada H., Yamanouchi Y., Takeuchi H. Switching to antipsychotic monotherapy vs. staying on antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *Schizophr Res.* – 2019. – Vol. 209. – Pp. 50–57. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.05.030>
- Galling B., Roldan A., Hagi K., Rietschel L., Walyzada F., Zheng W. et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis // *World Psychiatry.* – 2017. – Vol. 16. – Pp. 77–89. – <https://doi.org/10.1002/wps.20387>
- Gallego J.A., Bonetti J., Zhang J. et al. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: A systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009 // *Schizophr Res.* – 2012. – Vol. 138. – Pp. 18–28.
- Correll C.U., Gallego J.A. Antipsychotic polypharmacy: A comprehensive evaluation of relevant correlates of a long-standing clinical practice // *Psychiatr Clin North Am.* – 2012. – Vol. 35. – Pp. 661–81. – <https://doi.org/10.1016/j.psc.2012.06.007>
- Fleischhacker W.W., Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 17. – Pp. 1083–93. – <https://doi.org/10.1017/S1461145712000399>
- Dorofeykova M.V., Petrova N.N. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia in clinical practice (multicenter cross-sectional naturalistic observational study) // *Sovremennaya Terapiya Psichicheskikh Rasstrojstv.* – 2016. – № 3. – S. 16–19.
- Højlund M., Rohde C., Gasse C., Hallas J., Fink-Jensen A., Correll C.U., Köhler-Forsberg O. Antipsychotic polypharmacy in patients with schizophrenia between 1999 and 2024 in Denmark: Prevalence, time trends, and combinations // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2025. – Vol. 100. – Pp. 4–12. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2025.08.580>
- Jobe L.B., Mårtensson S., Düring S.W. Polypharmacy in antipsychotic pharmacological treatment among patients with dual diagnosis in Denmark // *Nord J Psychiatry.* – 2024. – Vol. 78 (2). – Pp. 112–119. – <https://doi.org/10.1080/08039488.2023.2277820>
- Lassen S., Heintz T., Pedersen T., Jentz C., Nathanielsen N., Heilmann P., Sørensen L.U. Nationwide study on antipsychotic polypharmacy among forensic psychiatric patients // *Int J Circumpolar Health.* – 2023. – Vol. 82 (1). – Art. 2218654. – <https://doi.org/10.1080/22423982.2023.2218654>

13. Ochi S, Kodaka F, Hasegawa N, Tsuboi T, Ohi K, Igarashi S, Fukumoto K, Iga J.I., Muraoka H., Iida H., Tagata H., Kashiwagi H., Numata S., Yamagata H., Takeshima M., Ichihashi K., Hashimoto N., Nagasawa T., Nakamura T., Matsumoto J., Yamada H., Hori H., Ueno S.I., Inada K., Hashimoto R., Yasui-Furukori N. Associations between clozapine availability, the diagnosis of treatment-resistant schizophrenia subgroups, antipsychotic monotherapy, and concomitant psychotropics among patients with schizophrenia: A real-world nationwide study // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2025. – Vol. 11, no. 28 (4). – Art. pyaf011. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaf011>
14. Højlund M., Köhler-Forsberg O., Gregersen A.T., Rohde C., Mellentin A.I., Anhøj S.J., Kemp A.F., Fuglsang N.B., Wiuff A.C., Nissen L., Sørensen M.A., Madsen N.M., Wagner C.B., Agharazi A., Søndergaard C., Sandmark M., Reinhart J., Correll C.U. Prevalence, correlates, tolerability-related outcomes, and efficacy-related outcomes of antipsychotic polypharmacy: A systematic review and meta-analysis // *Lancet Psychiatry.* – 2024. – Vol. 11 (12). – Pp. 975–989. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(24\)00314-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(24)00314-6)
15. Tiihonen J., Taipale H. The challenges of antipsychotic polypharmacy // *Lancet Psychiatry.* – 2024. – Vol. 11 (12). – Pp. 945–946. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(24\)00367-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(24)00367-5)
16. Мосолов С.Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 132–136.
17. Pae C.U. Antipsychotic Polypharmacy in treatment of schizophrenia; should or should not? // *Chonnam Med J.* – 2020. – Vol. 56 (3). – Pp. 157–165. – <https://doi.org/10.4068/cmj.2020.56.3.157>
18. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Оленева Е.В., Алфимов П.В. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении // *Биологические методы терапии психических расстройств. Докладная медицина – клинической практике. М.: Социально-политическая мысль, 2012.* – С. 102–117.
19. Paton C., Whittington C., Barnes T.R. Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis // *J Clin Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 27. – Pp. 198–204. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318036bfbf>
20. Taylor D.M., Smith L., Gee S.H., Nielsen J. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic – a meta-analysis // *Acta Psychiatr Scand.* – 2012. – Vol. 125. – Pp. 15–24. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01792.x>
21. Tiihonen J., Taipale H., Mehtälä J., Vattulainen P., Correll C.U., Tanskanen A. Association of antipsychotic polypharmacy vs monotherapy with psychiatric rehospitalization among adults with schizophrenia // *JAMA Psychiatry.* – 2019. – Vol. 76 (5). – Pp. 499–507. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4320>
22. Lochmann van Bennekom M.W.H., Int'Hout J., Gijssman H.J., Akdede B.B.K., Yağcıoğlu A.E.A., Barnes T.R.E., Galling B., Gueorguieva R., Kasper S., Kreinin A., Nielsen J., Nielsen R.E., Remington G., Repo-Tiihonen E., Schmidt-Kraepelin C., Shafiq S.S., Xiao L., Correll C.U., Verkes R.J. Efficacy and tolerability of antipsychotic polypharmacy for schizophrenia spectrum disorders. A systematic review and meta-analysis of individual patient data // *Schizophr Res.* – 2024. – Vol. 272. – Pp. 1–11. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2024.07.035>
23. Joo S.W., Kim H., Jo Y.T., Ahn S., Choi Y.J., Choi W., Park S., Lee J. Comparative effectiveness of antipsychotic monotherapy and polypharmacy in schizophrenia patients with clozapine treatment: A nationwide, health insurance data-based study // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2022. – Vol. 59. – Pp. 36–44. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.03.010>
24. Lawrence C., Roberts C., Galides C., Chamberlain S.R., Hou R. Antipsychotic polypharmacy and high-dose antipsychotic therapy compared to antipsychotic monotherapy at standard doses in schizophrenia – A systematic review // *J Psychopharmacol.* – 2025. – Vol. 39 (2). – Pp. 132–140. – <https://doi.org/10.1177/02698811241303652>
25. Suokas J.T., Suvisaari J.M., Haukka J., Korhonen P., Tiihonen J. Description of long-term polypharmacy among schizophrenia outpatients // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* – 2013. – Vol. 48. – Pp. 631–8. – <https://doi.org/10.1007/s00127-012-0586-6>
26. Drake R.J., Addington J., Viswanathan A.C., Lewis S.W., Cotter J., Yung A.R. et al. How age and gender predict illness course in a first-episode nonaffective psychosis cohort // *J Clin Psychiatry.* – 2016. – Vol. 77. – e283–289. – <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09369>
27. Taipale H., Tanskanen A., Tiihonen J. Safety of antipsychotic polypharmacy versus monotherapy in a nationwide cohort of 61,889 patients with schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 2023. – Vol. 180 (5). – Pp. 377–385. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220446>
28. Buchanan R.W., Kreyenbuhl J. An argument for antipsychotic polypharmacy // *Am J Psychiatry.* – 2023. – Vol. 180 (5). – Pp. 334–336. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20230180>
29. Lähteenvuo M., Tiihonen J. Antipsychotic polypharmacy for the management of schizophrenia: Evidence and recommendations // *Drugs.* – 2021. – Vol. 81 (11). – Pp. 1273–1284. – <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01556-4>
30. Dağdemir E., Ceyhan H.A., Okutucu F.T. Antipsychotic treatment patterns and predictors of polypharmacy in psychotic disorders: 20-year real-world data from a tertiary center // *Ir J Med Sci.* – 2025. – <https://doi.org/10.1007/s11845-025-04228-4>
31. Hjorth S. The more, the merrier.? Antipsychotic polypharmacy treatment strategies in schizophrenia from a pharmacology perspective // *Front Psychiatry.* – 2021. – Vol. 12. – Art. 760181. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.760181>
32. Gallego J.A., Nielsen J., de Hert M., Kane J.M., Correll C.U. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy // *Expert Opin Drug Saf.* – 2012. – Vol. 11. – Pp. 527–42. – <https://doi.org/10.1517/14740338.2012.683523>
13. Ochi S, Kodaka F, Hasegawa N, Tsuboi T, Ohi K, Igarashi S, Fukumoto K, Iga J.I., Muraoka H., Iida H., Tagata H., Kashiwagi H., Numata S., Yamagata H., Takeshima M., Ichihashi K., Hashimoto N., Nagasawa T., Nakamura T., Matsumoto J., Yamada H., Hori H., Ueno S.I., Inada K., Hashimoto R., Yasui-Furukori N. Associations between clozapine availability, the diagnosis of treatment-resistant schizophrenia subgroups, antipsychotic monotherapy, and concomitant psychotropics among patients with schizophrenia: A real-world nationwide study // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2025. – Vol. 11, no. 28 (4). – Art. pyaf011. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaf011>
14. Højlund M., Köhler-Forsberg O., Gregersen A.T., Rohde C., Mellentin A.I., Anhøj S.J., Kemp A.F., Fuglsang N.B., Wiuff A.C., Nissen L., Sørensen M.A., Madsen N.M., Wagner C.B., Agharazi A., Søndergaard C., Sandmark M., Reinhart J., Correll C.U. Prevalence, correlates, tolerability-related outcomes, and efficacy-related outcomes of antipsychotic polypharmacy: A systematic review and meta-analysis // *Lancet Psychiatry.* – 2024. – Vol. 11 (12). – Pp. 975–989. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(24\)00314-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(24)00314-6)
15. Tiihonen J., Taipale H. The challenges of antipsychotic polypharmacy // *Lancet Psychiatry.* – 2024. – Vol. 11 (12). – Pp. 945–946. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(24\)00367-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(24)00367-5)
16. Mosolov S.N. Rezistentnost' k psihofarmakoterapii i metody ee preodolenija // *Psihiatrija i psihofarmakoterapija.* – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 132–136.
17. Pae C.U. Antipsychotic Polypharmacy in treatment of schizophrenia; should or should not? // *Chonnam Med J.* – 2020. – Vol. 56 (3). – Pp. 157–165. – <https://doi.org/10.4068/cmj.2020.56.3.157>
18. Mosolov S.N., Cukarzi Je.Je., Oleneva E.V., Alifimov P.V. Sovremennye metody preodolenija terapevtscheskoj rezistentnosti pri shizofrenii // *Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv. Dokazatel'naja medicina – klinicheskoi praktike. M.: Social'no-politicheskaja mysl', 2012.* – С. 102–117.
19. Paton C., Whittington C., Barnes T.R. Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis // *J Clin Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 27. – Pp. 198–204. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318036bfbf>
20. Taylor D.M., Smith L., Gee S.H., Nielsen J. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic – a meta-analysis // *Acta Psychiatr Scand.* – 2012. – Vol. 125. – Pp. 15–24. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01792.x>
21. Tiihonen J., Taipale H., Mehtälä J., Vattulainen P., Correll C.U., Tanskanen A. Association of antipsychotic polypharmacy vs monotherapy with psychiatric rehospitalization among adults with schizophrenia // *JAMA Psychiatry.* – 2019. – Vol. 76 (5). – Pp. 499–507. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4320>
22. Lochmann van Bennekom M.W.H., Int'Hout J., Gijssman H.J., Akdede B.B.K., Yağcıoğlu A.E.A., Barnes T.R.E., Galling B., Gueorguieva R., Kasper S., Kreinin A., Nielsen J., Nielsen R.E., Remington G., Repo-Tiihonen E., Schmidt-Kraepelin C., Shafiq S.S., Xiao L., Correll C.U., Verkes R.J. Efficacy and tolerability of antipsychotic polypharmacy for schizophrenia spectrum disorders. A systematic review and meta-analysis of individual patient data // *Schizophr Res.* – 2024. – Vol. 272. – Pp. 1–11. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2024.07.035>
23. Joo S.W., Kim H., Jo Y.T., Ahn S., Choi Y.J., Choi W., Park S., Lee J. Comparative effectiveness of antipsychotic monotherapy and polypharmacy in schizophrenia patients with clozapine treatment: A nationwide, health insurance data-based study // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2022. – Vol. 59. – Pp. 36–44. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.03.010>
24. Lawrence C., Roberts C., Galides C., Chamberlain S.R., Hou R. Antipsychotic polypharmacy and high-dose antipsychotic therapy compared to antipsychotic monotherapy at standard doses in schizophrenia – A systematic review // *J Psychopharmacol.* – 2025. – Vol. 39 (2). – Pp. 132–140. – <https://doi.org/10.1177/02698811241303652>
25. Suokas J.T., Suvisaari J.M., Haukka J., Korhonen P., Tiihonen J. Description of long-term polypharmacy among schizophrenia outpatients // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* – 2013. – Vol. 48. – Pp. 631–8. – <https://doi.org/10.1007/s00127-012-0586-6>
26. Drake R.J., Addington J., Viswanathan A.C., Lewis S.W., Cotter J., Yung A.R. et al. How age and gender predict illness course in a first-episode nonaffective psychosis cohort // *J Clin Psychiatry.* – 2016. – Vol. 77. – e283–289. – <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09369>
27. Taipale H., Tanskanen A., Tiihonen J. Safety of antipsychotic polypharmacy versus monotherapy in a nationwide cohort of 61,889 patients with schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 2023. – Vol. 180 (5). – Pp. 377–385. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220446>
28. Buchanan R.W., Kreyenbuhl J. An argument for antipsychotic polypharmacy // *Am J Psychiatry.* – 2023. – Vol. 180 (5). – Pp. 334–336. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20230180>
29. Lähteenvuo M., Tiihonen J. Antipsychotic polypharmacy for the management of schizophrenia: Evidence and recommendations // *Drugs.* – 2021. – Vol. 81 (11). – Pp. 1273–1284. – <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01556-4>
30. Dağdemir E., Ceyhan H.A., Okutucu F.T. Antipsychotic treatment patterns and predictors of polypharmacy in psychotic disorders: 20-year real-world data from a tertiary center // *Ir J Med Sci.* – 2025. – <https://doi.org/10.1007/s11845-025-04228-4>
31. Hjorth S. The more, the merrier.? Antipsychotic polypharmacy treatment strategies in schizophrenia from a pharmacology perspective // *Front Psychiatry.* – 2021. – Vol. 12. – Art. 760181. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.760181>
32. Gallego J.A., Nielsen J., de Hert M., Kane J.M., Correll C.U. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy // *Expert Opin Drug Saf.* – 2012. – Vol. 11. – Pp. 527–42. – <https://doi.org/10.1517/14740338.2012.683523>

33. Попов М.Ю., Козловская П.В. Является ли «эквивалентная хлорпромазиновая» доза в психофармакотерапии отражением хорошей клинической практики? // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2016. – № 2. – С. 15–20.
34. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рыкин П.В., Сычев Д.А. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – № 1. – С. 2–35. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
35. Malandain L., Thibaut F., Grimaldi-Bensouda L., Falissard B., Abenham L., Nordon C. et al. Correlates and predictors of antipsychotic drug polypharmacy in real-life settings: Results from a nationwide cohort study // Schizophr Res. – 2018. – Vol. 192. – Pp. 213–8. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.05.015>
36. Azorin J.M., Simon N. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: evolving evidence and rationale // Expert Opin Drug Metab Toxicol. – 2020. – Vol. 16. – Art. 117586. – <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1821646>
37. Aubel T. Cariprazine: Patients with treatment-resistant schizophrenia // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2021. – Vol. 17. – Pp. 2327–32. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S315653>
38. de Berardis D., Rapini G., Olivieri L., Giardini A., Lauretis I., Serroni N. et al. Cariprazine add-on in inadequate clozapine response: A report on two cases // Clin Psychopharmacol Neurosci. – 2021. – Vol. 19. – Pp. 174–8. – <https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.1.174>
39. Muller H.H.O., Moeller S. Decline in psychotic symptoms in addition to cardiac and metabolic safety with cariprazine after poor response to previous antipsychotic treatments – A series of two cases // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2021. – Vol. 17. – Pp. 1089–93. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S303817>
40. Rodriguez C.J., Sahlsten S.J., Hjorth S. Case report: Cariprazine in a patient with schizophrenia, substance abuse, and cognitive dysfunction // Front Psychiatry. – 2021. – Vol. 12. – Art. 727666. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.727666>
41. Кидяева А.В., Насырова Р.Ф. Роль карипразина в профилактике и коррекции кардиометаболических нарушений антипсихотической фармакотерапии // Современная терапия психических расстройств. – 2024. – № 3. – С. 51–57. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.75.87.005>
42. Reynolds G.P. High dose antipsychotic polypharmacy and dopamine partial agonists – time to rethink guidelines? // J Psychopharmacol. – 2021. – Vol. 35. Art. 2698811211026456. – <https://doi.org/10.1177/02698811211026456>
43. Buhagiar K., Templeton G., Blyth H., Dey M., Giacco D. Mortality risk from long-term treatment with antipsychotic polypharmacy vs monotherapy among adults with serious mental illness: A systematic review and meta-analysis of observational studies // Schizophr Res. – 2020. – Vol. 223. – Art. 1828. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.08.026>
44. Halaris A., Wuest J. Metabolic syndrome reversal with cariprazine // J Clin Psychopharmacol. – 2019. – Vol. 39. – Pp. 413–6. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001074>
45. Labad J., Montalvo I., Gonzalez-Rodriguez A., Garcia-Rizo C., Crespo-Facorro B., Monreal J.A. et al. Pharmacological treatment strategies for lowering prolactin in people with a psychotic disorder and hyperprolactinaemia: A systematic review and meta-analysis // Schizophr Res. – 2020. – Vol. 222. – Art. 8896. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.04.031>
46. de Bartolomeis A., Ciccarelli M., Vellucci L., Fornaro M., Iasevoli F., Barone A. Update on novel antipsychotics and pharmacological strategies for treatment-resistant schizophrenia // Expert Opin Pharmacother. – 2022. – Vol. 23, no. 18. – Pp. 2035–2052. – <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2145884>
47. Клинические рекомендации. Шизофрения / Российское общество психиатров. – 2024. – ID: 451. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/451_3 [дата обращения 06.03.2026].
48. Nemeth G., Laszlovszky I., Czobor P., Szalai E., Sztatmari B., Harsanyi J. et al. Cariprazine vs. risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: A randomised, double-blind, controlled trial // Lancet. – 2017. – Vol. 389. – Pp. 1103–13. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30060-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0)
49. McIntyre R.S., Daniel D.G., Earley W.R., Patel M., Laszlovszky I., Goetghebuer P. et al. Effects of Cariprazine on attentional processes in patients with schizophrenia: Post hoc analysis from a randomized, controlled phase 3 study // 172nd Annual Meeting of American Psychiatric Association. – San Francisco, CA, 2019.
50. Nakamura T., Kubota T., Iwakaji A., Imada M., Kapas M., Morio Y. Clinical pharmacology study of cariprazine (MP-214) in patients with schizophrenia (12-week treatment) // Drug Des Devel Ther. – 2016. – Vol. 10. – Art. 32738. – <https://doi.org/10.2147/DDDT.S95100>
51. Булатова Д.Р., Малин Д.И. Аугментации клоzapина другими антипсихотиками при резистентной шизофрении [анализ рандомизированных контролируемых исследований] // Современная терапия психических расстройств. – 2025. – № 4. – С. 28–37. – <https://doi.org/10.48612/psyph/mkbu-d67z-puxb>
52. Sobow T., Magierski R., Kloszewska I. Risperidone as adjunctive therapy in clozapine treatment of refractory schizophrenia: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials // Postepy Psychiatrii i Neurologii. – 2009. – Vol. 18. – Pp. 333–7.
53. Porcelli S., Balzarro B., Serretti A. Clozapine resistance: augmentation strategies // Eur Neuropsychopharmacol. – 2012. – Vol. 22. – Pp. 165–82. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.08.005>
33. Popov M.Ju., Kozlovskaja P.V. Javljaetsja li «ekvivalentnaja hlorgromazinovaja» doza v psihofarmakoterapii otrazheniem horoshej klinicheskoj praktiki? // Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva. – 2016. – № 2. – S. 15–20.
34. Mosolov S.N., Malin D.I., Ryvkin P.V., Sychev D.A. Lekarstvennyje vzaimodejstvija preparatov, primenjaemyh v psichiatricheskoj praktike // Sovremennaja Terapija Psichiceskih Rasstrojstv. – 2019. – № 1. – S. 2–35. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
35. Malandain L., Thibaut F., Grimaldi-Bensouda L., Falissard B., Abenham L., Nordon C. et al. Correlates and predictors of antipsychotic drug polypharmacy in real-life settings: Results from a nationwide cohort study // Schizophr Res. – 2018. – Vol. 192. – Pp. 213–8. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.05.015>
36. Azorin J.M., Simon N. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: evolving evidence and rationale // Expert Opin Drug Metab Toxicol. – 2020. – Vol. 16. – Art. 117586. – <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1821646>
37. Aubel T. Cariprazine: Patients with treatment-resistant schizophrenia // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2021. – Vol. 17. – Pp. 2327–32. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S315653>
38. de Berardis D., Rapini G., Olivieri L., Giardini A., Lauretis I., Serroni N. et al. Cariprazine add-on in inadequate clozapine response: A report on two cases // Clin Psychopharmacol Neurosci. – 2021. – Vol. 19. – Pp. 174–8. – <https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.1.174>
39. Muller H.H.O., Moeller S. Decline in psychotic symptoms in addition to cardiac and metabolic safety with cariprazine after poor response to previous antipsychotic treatments – A series of two cases // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2021. – Vol. 17. – Pp. 1089–93. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S303817>
40. Rodriguez C.J., Sahlsten S.J., Hjorth S. Case report: Cariprazine in a patient with schizophrenia, substance abuse, and cognitive dysfunction // Front Psychiatry. – 2021. – Vol. 12. – Art. 727666. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.727666>
41. Kidjaeva A.V., Nasyrova R.F. Rol' kariprazina v profilaktike i korrekcii kardiometabolicheskih naruszenij antipsichoticheskoj farmakoterapii // Sovremennaja Terapija Psichiceskih Rasstrojstv. – 2024. – № 3. – S. 51–57. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.75.87.005>
42. Reynolds G.P. High dose antipsychotic polypharmacy and dopamine partial agonists – time to rethink guidelines? // J Psychopharmacol. – 2021. – Vol. 35. Art. 2698811211026456. – <https://doi.org/10.1177/02698811211026456>
43. Buhagiar K., Templeton G., Blyth H., Dey M., Giacco D. Mortality risk from long-term treatment with antipsychotic polypharmacy vs monotherapy among adults with serious mental illness: A systematic review and meta-analysis of observational studies // Schizophr Res. – 2020. – Vol. 223. – Art. 1828. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.08.026>
44. Halaris A., Wuest J. Metabolic syndrome reversal with cariprazine // J Clin Psychopharmacol. – 2019. – Vol. 39. – Pp. 413–6. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001074>
45. Labad J., Montalvo I., Gonzalez-Rodriguez A., Garcia-Rizo C., Crespo-Facorro B., Monreal J.A. et al. Pharmacological treatment strategies for lowering prolactin in people with a psychotic disorder and hyperprolactinaemia: A systematic review and meta-analysis // Schizophr Res. – 2020. – Vol. 222. – Art. 8896. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.04.031>
46. de Bartolomeis A., Ciccarelli M., Vellucci L., Fornaro M., Iasevoli F., Barone A. Update on novel antipsychotics and pharmacological strategies for treatment-resistant schizophrenia // Expert Opin Pharmacother. – 2022. – Vol. 23, no. 18. – Pp. 2035–2052. – <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2145884>
47. Klinicheskie rekomendacii. Shizofrenija / Rossijskoe obshhestvo psichiatrov. – 2024. – ID: 451. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/451_3 [data obrashhenija 06.03.2026].
48. Nemeth G., Laszlovszky I., Czobor P., Szalai E., Sztatmari B., Harsanyi J. et al. Cariprazine vs. risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: A randomised, double-blind, controlled trial // Lancet. – 2017. – Vol. 389. – Pp. 1103–13. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30060-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0)
49. McIntyre R.S., Daniel D.G., Earley W.R., Patel M., Laszlovszky I., Goetghebuer P. et al. Effects of Cariprazine on attentional processes in patients with schizophrenia: Post hoc analysis from a randomized, controlled phase 3 study // 172nd Annual Meeting of American Psychiatric Association. – San Francisco, CA, 2019.
50. Nakamura T., Kubota T., Iwakaji A., Imada M., Kapas M., Morio Y. Clinical pharmacology study of cariprazine (MP-214) in patients with schizophrenia (12-week treatment) // Drug Des Devel Ther. – 2016. – Vol. 10. – Art. 32738. – <https://doi.org/10.2147/DDDT.S95100>
51. Bulatova D.R., Malin D.I. Augmentacii klozapina drugimi antipsichotikami pri rezistentnoj shizofrenii [analiz rандомизированных контролируемых исследований] // Sovremennaja Terapija Psichiceskih Rasstrojstv. – 2025. – № 4. – S. 28–37. – <https://doi.org/10.48612/psyph/mkbu-d67z-puxb>
52. Sobow T., Magierski R., Kloszewska I. Risperidone as adjunctive therapy in clozapine treatment of refractory schizophrenia: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials // Postepy Psychiatrii i Neurologii. – 2009. – Vol. 18. – Pp. 333–7.
53. Porcelli S., Balzarro B., Serretti A. Clozapine resistance: augmentation strategies // Eur Neuropsychopharmacol. – 2012. – Vol. 22. – Pp. 165–82. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.08.005>

54. Siskind D.J., Lee M., Ravindran A., Zhang G., Ma E., Motamarri B. et al. Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *Aust N Z J Psychiatry*. – 2018. – Vol. 52. – Art. 75167. – <https://doi.org/10.1177/0004867418772351>
55. Genc Y., Taner E., Candansayar S. Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine-quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: A single-blind randomized study // *Adv Ther*. – 2007. – Vol. 24. – Pp. 1–13. – <https://doi.org/10.1007/BF02849987>
56. Frankel J.S., Schwartz T.L. Brexpiprazole and Cariprazine: Distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2017. – Vol. 7. – Pp. 29–41. – <https://doi.org/10.1177/2045125316672136>
57. Kiss B., Nemethy Z., Fazekas K., Kurko D., Gyertyan I., Saghy K. et al. Preclinical pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of the major metabolites of cariprazine // *Drug Des Devel Ther*. – 2019. – Vol. 13. – Art. 322948. – <https://doi.org/10.2147/DDDT.S188760>
58. Correll C.U., Jain R., Meyer J.M., Periclou A., Carrothers T., Barabassy A. et al. Relationship between the timing of relapse and plasma drug levels following discontinuation of Cariprazine treatment in patients with schizophrenia: Indirect comparison with other second-generation antipsychotics after treatment discontinuation // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2019. – Vol. 15. – Art. 253750. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S210340>
59. Кидяева А.В., Шумилова А.С., Насырова Р.Ф. Фармакогенетические аспекты применения комбинации карипразина и клозапина у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией // *Современная терапия психических расстройств*. – 2026. – № 1. – С. 57–64. – <https://doi.org/10.48612/psyp/aez2-rv9r-kzu9>
60. Wastesson J.W., Morin L., Tan E.C.K., Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: A narrative review // *Expert Opin Drug Saf*. – 2018. – Vol. 17, no. 12. – Pp. 1185–1196. – <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1546841>
61. Stahl S.M. Antipsychotic polypharmacy: Evidence based or eminence based? // *Acta Psychiatr Scand*. – 2002. – Vol. 106, no. 5. – Pp. 321–2. – <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2002.2e011.x>
62. Stahl S.M. Antipsychotic polypharmacy: Never say never, but never say always // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2012. – Vol. 125. – Pp. 349–351. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01841.x>
63. Moore B.A., Morrisette D.A., Meyer J.M., Stahl S.M. Drug information update. Unconventional treatment strategies for schizophrenia: Polypharmacy and heroic dosing // *BJ Psych Bull*. – 2017. – Vol. 41, no. 3. – Pp. 164–168. – <https://doi.org/10.1192/pb.bp.115.053223>
64. Kasteridis P., Ride J., Gutacker N., Aylott L., Dare C., Doran T., Gilbody S., Goddard M., Gravelle H., Kendrick T., Mason A., Rice N., Siddiqi N., Williams R., Jacobs R. Association between antipsychotic polypharmacy and outcomes for people with serious mental illness in England // *Psychiatr Serv*. – 2019. – Vol. 1, no. 70 (8). – Pp. 650–656. – <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201800504>
65. Hatta K., Otachi T., Sudo Y., Kuga H., Takebayashi H., Hayashi H. et al. A comparison between augmentation with olanzapine and increased risperidone dose in acute schizophrenia patients showing early non-response to risperidone // *Psychiatry Res*. – 2012. – Vol. 198. – Pp. 194–201. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.01.006>
66. Kim J.J., Pae C.U., Han C., Bahk W.M., Lee S.J., Patkar A.A., Masand P.S. Exploring hidden issues in the use of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia // *Clin Psychopharmacol Neurosci*. – 2021. – Vol. 19 (4). – Pp. 600–609. – <https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.4.600>
67. Lin S.K. Antipsychotic Polypharmacy: A Dirty Little Secret or a Fashion? // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2020. – Vol. 1, no. 23 (2). – Pp. 125–131. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz068>
68. Crutzen S., Gangadin S., Hua K.H., Visser E., Jörg F., van der Meer L., Pijnenborg G.H.M., Veling W., Castelein S. Trends in antipsychotic polypharmacy and potential overtreatment with antipsychotics: A naturalistic cohort study of people in long-term care // *Schizophr Bull*. – 2026. – Vol. 16, no. 52 (1). – sbaf041. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaf041>
69. Llorca P.M., Falissard B., Baloché E., Bourmane R., Schmidt A., Cals-Maurette M., Panes A., Nuss P. Real-world effectiveness of antipsychotic polytherapy on rehospitalization in psychotic disorders: A French nationwide cohort analysis // *Compr Psychiatry*. – 2026. – Vol. 148. – Art. 152704. – <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2026.152704>
70. Петрова Н.Н., Дорофеева М.В. Антипсихотическая полипрагмазия: за и против // *Современная терапия психических расстройств*. – 2016. – № 1. – С. 11–17.
54. Siskind D.J., Lee M., Ravindran A., Zhang G., Ma E., Motamarri B. et al. Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *Aust N Z J Psychiatry*. – 2018. – Vol. 52. – Art. 75167. – <https://doi.org/10.1177/0004867418772351>
55. Genc Y., Taner E., Candansayar S. Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine-quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: A single-blind randomized study // *Adv Ther*. – 2007. – Vol. 24. – Pp. 1–13. – <https://doi.org/10.1007/BF02849987>
56. Frankel J.S., Schwartz T.L. Brexpiprazole and Cariprazine: Distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2017. – Vol. 7. – Pp. 29–41. – <https://doi.org/10.1177/2045125316672136>
57. Kiss B., Nemethy Z., Fazekas K., Kurko D., Gyertyan I., Saghy K. et al. Preclinical pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of the major metabolites of cariprazine // *Drug Des Devel Ther*. – 2019. – Vol. 13. – Art. 322948. – <https://doi.org/10.2147/DDDT.S188760>
58. Correll C.U., Jain R., Meyer J.M., Periclou A., Carrothers T., Barabassy A. et al. Relationship between the timing of relapse and plasma drug levels following discontinuation of Cariprazine treatment in patients with schizophrenia: Indirect comparison with other second-generation antipsychotics after treatment discontinuation // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2019. – Vol. 15. – Art. 253750. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S210340>
59. Kidjaeva A.V., Shumilova A.S., Nasyrova R.F. Farmakogeneticheskie aspekty primeneniya kombinacii kariprazina i klozapina u pacientov s terapevicheski rezistentnoj shizofreniej // *Sovremennaa Terapiia Psichiceskikh Rasstrojstv*. – 2026. – № 1. – С. 57–64. – <https://doi.org/10.48612/psyp/aez2-rv9r-kzu9>
60. Wastesson J.W., Morin L., Tan E.C.K., Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: A narrative review // *Expert Opin Drug Saf*. – 2018. – Vol. 17, no. 12. – Pp. 1185–1196. – <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1546841>
61. Stahl S.M. Antipsychotic polypharmacy: Evidence based or eminence based? // *Acta Psychiatr Scand*. – 2002. – Vol. 106, no. 5. – Pp. 321–2. – <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2002.2e011.x>
62. Stahl S.M. Antipsychotic polypharmacy: Never say never, but never say always // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2012. – Vol. 125. – Pp. 349–351. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01841.x>
63. Moore B.A., Morrisette D.A., Meyer J.M., Stahl S.M. Drug information update. Unconventional treatment strategies for schizophrenia: Polypharmacy and heroic dosing // *BJ Psych Bull*. – 2017. – Vol. 41, no. 3. – Pp. 164–168. – <https://doi.org/10.1192/pb.bp.115.053223>
64. Kasteridis P., Ride J., Gutacker N., Aylott L., Dare C., Doran T., Gilbody S., Goddard M., Gravelle H., Kendrick T., Mason A., Rice N., Siddiqi N., Williams R., Jacobs R. Association between antipsychotic polypharmacy and outcomes for people with serious mental illness in England // *Psychiatr Serv*. – 2019. – Vol. 1, no. 70 (8). – Pp. 650–656. – <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201800504>
65. Hatta K., Otachi T., Sudo Y., Kuga H., Takebayashi H., Hayashi H. et al. A comparison between augmentation with olanzapine and increased risperidone dose in acute schizophrenia patients showing early non-response to risperidone // *Psychiatry Res*. – 2012. – Vol. 198. – Pp. 194–201. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.01.006>
66. Kim J.J., Pae C.U., Han C., Bahk W.M., Lee S.J., Patkar A.A., Masand P.S. Exploring hidden issues in the use of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia // *Clin Psychopharmacol Neurosci*. – 2021. – Vol. 19 (4). – Pp. 600–609. – <https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.4.600>
67. Lin S.K. Antipsychotic Polypharmacy: A Dirty Little Secret or a Fashion? // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2020. – Vol. 1, no. 23 (2). – Pp. 125–131. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz068>
68. Crutzen S., Gangadin S., Hua K.H., Visser E., Jörg F., van der Meer L., Pijnenborg G.H.M., Veling W., Castelein S. Trends in antipsychotic polypharmacy and potential overtreatment with antipsychotics: A naturalistic cohort study of people in long-term care // *Schizophr Bull*. – 2026. – Vol. 16, no. 52 (1). – sbaf041. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaf041>
69. Llorca P.M., Falissard B., Baloché E., Bourmane R., Schmidt A., Cals-Maurette M., Panes A., Nuss P. Real-world effectiveness of antipsychotic polytherapy on rehospitalization in psychotic disorders: A French nationwide cohort analysis // *Compr Psychiatry*. – 2026. – Vol. 148. – Art. 152704. – <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2026.152704>
70. Petrova N.N., Dorofeykova M.V. Antipsihoticheskaia polipragmazija: za i protiv // *Sovremennaa Terapiia Psichiceskikh Rasstrojstv*. – 2016. – № 1. – С. 11–17.

Влияние однонуклеотидных вариантов гена *ABCB1* на эффлюкс антипсихотиков у пациентов с расстройствами шизофренического спектра (обзор)

Н.А. Шнайдер^{1, 2}, А.А. Абраменко¹, Е.И. Глущенко¹, Е.К. Кайсинова¹, А.М. Ширукова¹, И.Р. Бойко¹, Н.Г. Незнанов¹, Р.Ф. Насырова¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО Центр коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

Комплексный анализ роли однонуклеотидных вариантов (ОНВ) гена *ABCB1*, кодирующего эффлюксный транспортер Р-гликопротеин (Р-gp), участвующий в выведении антипсихотиков (АП) из головного мозга в кровь, важен для оценки межличностных различий терапевтического ответа. Знание молекулярных основ резистентности к АП и их нежелательных реакций (НР) служит необходимым шагом на пути к персонализированному подходу к терапии расстройств шизофренического спектра (РШС). Цель настоящего описательного обзора — обновить сведения о роли ОНВ гена *ABCB1* и их вкладе в межличностные различия ответа на АП у пациентов с РШС. Проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках в базах eLIBRARY.RU, PubMed, Google Scholar за период 2020–2025 гг. В качестве источников информации о структуре гена *ABCB1* и основных характеристик ОНВ использовались общедоступные международные биоинформатические базы данных Генокарта, SNPedia, NCBI Gene, UniProt. Представлена информация о 24 ОНВ гена *ABCB1*, из них: 4 высокофункциональных (rs1882478, rs2235047, rs2235048 и rs6949448); 15 низкофункциональных (rs9282564, rs10280101, rs1128503, rs1202186, rs2032583, rs2091766, rs12720067, rs2235035, rs2235040, rs2235046, rs2235067, rs3789243, rs4148739, rs4148740 и rs7787082); 4 нефункциональных (rs1045642, rs2235015, rs10248420 и rs11983225); 1 ОНВ (rs2032582), влияние которого на функциональную активность Р-gp (повышение или понижение) зависит от вариативной аллели. Вариативные аллели некоторых ОНВ гена *ABCB1* могут играть существенную роль в формировании межличностных различий ответа на АП у пациентов с РШС, но пока клиническая значимость показана только для четырех наиболее изученных нефункциональных и низкофункциональных ОНВ rs1045642, rs1128503, rs2032582, rs2235048. Дальнейшие исследования должны быть направлены на разработку стратегий клинических интерпретаций фармакогенетического тестирования с учетом полигенного вклада в фармакокинетику АП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фармакогенетика, антипсихотик, ген *ABCB1*, вариативная аллель, однонуклеотидный вариант, генетический полиморфизм, транспортный белок, Р-гликопротеин, эффлюкс антипсихотиков, терапевтическая резистентность, нейротоксичность, фармакогенетическое тестирование

КОНТАКТЫ: Шнайдер Наталья Алексеевна, naschnaider@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2840-837X

Абраменко Анастасия Александровна, anasabramenko@yandex.ru, ORCID: 0009-0005-8777-1055

Глущенко Екатерина Ильинична, glushenkoelena@mail.ru, ORCID: 0009-0008-8273-6025

Кайсинова Евгения Константиновна, eugeniakaisinova@yandex.ru, ORCID: 0009-0002-0242-5937

Ширукова Асият Мухтаровна, asiyatshirukova@yandex.ru, ORCID: 0009-0004-6045-3906

Бойко Ирина Романовна, boykoir@inbox.ru, ORCID: 0009-0008-0357-6060

Незнанов Николай Григорьевич, spbinstb@bekhterev.ru, ORCID: 0000-0001-5618-4206

Насырова Регина Фаритовна, regina_nmrgrp@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1874-9434

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Шнайдер Н.А., Абраменко А.А., Глущенко Е.И., Кайсинова Е.К., Ширукова А.М., Бойко И.Р., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф. Влияние однонуклеотидных вариантов гена *ABCB1* на эффлюкс антипсихотиков у пациентов с расстройствами шизофренического спектра (обзор) // Современная терапия психических расстройств. — 2026. — № 2. — С. 46–55. — DOI: 10.48612/psyph/f215-71p5-phkz

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЗАЯВЛЕНИЕ ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА: авторы заявляют, что при создании настоящей статьи технологии искусственного интеллекта не использовались.

Influence of Single-Nucleotide Variants of the ABCB1 Gene on the Efflux of Antipsychotics in Patients with Schizophrenia Spectrum Disorders (Review)

N.A. Shnayder^{1,2}, A.A. Abramenko¹, E.I. Glushchenko¹, E.K. Kaisinova¹, A.M. Shirukova¹, I.R. Boyko¹, N.G. Neznanov¹, R.F. Nasyrova¹

¹ Federal State Budgetary Institution «V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

² Shared Core Facilities "Molecular and Cell Technologies", Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia

SUMMARY

A comprehensive analysis of the role of single nucleotide variants (SNVs) of the ABCB1 gene, encoding the efflux transporter P-glycoprotein (P-gp), involved in the removal of antipsychotics (APs) from the brain into the blood, is important for assessing interindividual differences in therapeutic response. Understanding the molecular basis of resistance to APs and adverse drug reactions (ADRs) is a necessary step toward a personalized approach to the treatment of schizophrenia spectrum disorders (SSDs). To update information about the role of SNVs of the ABCB1 gene and their contribution to interindividual differences in AP response in patients with SSDs. The aim of this descriptive review was a search of full-text publications in Russian and English in eLIBRARY.RU, PubMed, and Google Scholar databases for the period 2020–2025. Publicly available international bioinformatics databases Genokarta, SNPedia, NCBI Gene, and UniProt were used as sources of information on the structure of the ABCB1 gene and the main characteristics of SNVs. A total of 24 SNVs of the ABCB1 gene were presented, including: 4 highly functional (rs1882478, rs2235047, rs2235048, and rs6949448); 15 low-functional (rs9282564, rs10280101, rs1128503, rs1202186, rs2032583, rs2091766, rs12720067, rs2235035, rs2235040, rs2235046, rs2235067, rs3789243, rs4148739, rs4148740 and rs7787082); 4 non-functional (rs1045642, rs2235015, rs10248420 and rs11983225); 1 SNV (rs2032582), the effect of which on the functional activity of P-gp (increase or decrease) depends on the variable allele. Variable alleles of some SNVs of the ABCB1 gene may play a significant role in shaping interindividual differences in response to APs in patients with SSDs, but so far clinical significance has been shown only for the four most studied non-functional and low-functional SNVs rs1045642, rs1128503, rs2032582, rs2235048.

KEYWORDS: pharmacogenetics, antipsychotic, ABCB1 gene, minor allele, single-nucleotide variant, genetic polymorphism, transport protein, P-glycoprotein, antipsychotic efflux, therapeutic resistance, neurotoxicity, pharmacogenetic testing

CONTACTS: Shnayder Natalia Alekseevna, naschnaider@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2840-837X
Abramenko Anastasia Alexandrovna, anasabramenko@yandex.ru, ORCID: 0009-0005-8777-1055
Glushchenko Ekaterina Ilyinichna, glushenkoelena@mail.ru, ORCID: 0009-0008-8273-6025
Kaisinova Evgenia Konstantinovna, eugeniakaisinova@yandex.ru, ORCID: 0009-0002-0242-5937
Shirukova Asiyat Mukhtarovna, asiyatshirukova@yandex.ru, ORCID: 0009-0004-6045-3906
Boyko Irina Romanovna, boykoir@inbox.ru, ORCID: 0009-0008-0357-6060
Neznanov Nikolay Grigoryevich, spbinstb@bekhterev.ru, ORCID: 0000-0001-5618-4206
Nasyrova Regina Faritovna, regina_nmrpcn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1874-9434

CITATION: Shnayder N.A., Abramenko A.A., Glushchenko E.I., Kaisinova E.K., Shirukova A.M., Boyko I.R., Neznanov N.G., Nasyrova R.F., The influence of single-nucleotide variants of the ABCB1 gene on the efflux of antipsychotics in patients with schizophrenia spectrum disorders (review). // Sovrem. ter. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2026. – No. 2. – Pp. 46–55. – DOI: 10.48612/psyph/f215-71p5-phkz [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

STATEMENT ON THE USE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE TECHNOLOGIES: authors declare that no artificial intelligence technologies were used in the creation of this article.

Введение

Расстройства шизофренического спектра (РШС) представляют собой тяжелые инвалидизирующие психические расстройства. Основой их фармакотерапии служат антипсихотики (АП) [1], терапевтический ответ на которые имеет межиндивидуальную вариабельность. Резистентность к АП у пациентов с РШС варьируется от 15,4 до 75,6 % [2–4], а развитие неврологических АП-индуцированных нежелательных реакций (НР) может усиливать позитивную и негативную симптоматику [5, 6].

Почему один пациент хорошо реагирует на стандартную дозу АП, а у другого развиваются НР? Одним из механизмов этого феномена служит функциональная активность Р-гликопротеина (Р-гр) — транспортного белка, кодируемого геном ABCB1 (MDR1; OMIM: 171050, хромосома 7q21.12). Экспрессируясь в эндотелиоцитах гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [7], Р-гр активно регулирует выведение многих АП и других лекарственных средств (ЛС) из головного мозга в кровь, напрямую влияя на их эффективность и нейротоксичность. Р-гр относится

к суперсемейству АВС АТФ (аденозинтрифосфат)-зависимых транспортных белков и играет ключевую роль в защите органов и тканей, выполняя функцию эффлюксного насоса для АП [8]. Его экспрессия и функциональная активность напрямую влияют на концентрацию АП в головном мозге и, следовательно, на их эффективность и нейротоксичность [9]. Несмотря на то что в эффлюксе АП участвуют и другие белки-транспортёры (например, BCRP и MRP1), Р-гр является наиболее изучаемым, поскольку выводит большинство АП первой и последующих генераций [8].

Одной из причин межиндивидуальных различий ответа на АП служит генетический полиморфизм — любое разнообразие последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), которое встречается в популяции с частотой не менее 1 % [10]. К генетическим полиморфизмам относят делецию (потерю одного или нескольких нуклеотидов в последовательности); инсерцию (вставку одного или нескольких нуклеотидов в ДНК); экспансию (повтор последовательности нуклеотидов); одонуклеотидные варианты (ОНВ), включая синонимичную (например,

замена гуанина (G) аденином (A) или цитозина (C) тиминном (T)) и несинонимичную (например, замена цитозина (C) аденином (A)) замену одного нуклеотида альтернативным, которые приводят или не приводят к изменению аминокислотной последовательности в белке Р-гр.

Однонуклеотидные варианты в гене *ABCB1* представляют исследовательский и практический интерес, поскольку они распространены в геноме человека [11], могут значительно изменять активность и/или продукцию Р-гр, предопределяя тем самым индивидуальные различия ответа на АП. Генетически детерминированные изменения продукции, сборки и активности Р-гр зависят не только от характера ОНВ (полнофункциональный, низкофункциональный, нефункциональный или высокофункциональный), но и от локализации ОНВ в гене *ABCB1* (промотор, экзон, интрон или терминатор) [12].

Ген *ABCB1* содержит 28 экзонов (кодирующих участков), 28 интронов (некодирующих участков) [13], промотор (располагается перед геном и запускает транскрипцию — считывание информации с ДНК) и терминатор (находится после конца гена и останавливает транскрипцию) [13, 14]. В гене *ABCB1* могут присутствовать минорные (вариативные) аллели (ОНВ), приводящие к изменению строения и структуры Р-гр и/или изменению продукции Р-гр. Зная расположение и характер ОНВ в гене *ABCB1*, можно прогнозировать изменения транспортной активности Р-гр и ожидаемый ответ на конкретный АП у конкретного пациента с РШС [8].

В фармакогенетике АП используются ассоциативное генетическое исследование, анализ сцепления (линкадный анализ) и полногеномное ассоциативное исследование [15], которые позволяют уточнить локализацию и характер ОНВ [16]. Например, если ОНВ находится в промоторе, замена нуклеотида тиминном (Т) может привести к образованию стоп-кодона и Р-гр не будет синтезироваться («нулевой» ОНВ). Или, наоборот, новая нуклеотидная последовательность будет усиливать связывание транскрипционного фактора с геном *ABCB1*, усиливая транскрипцию. В таком случае Р-гр будет синтезироваться больше, чем в норме. Однонуклеотидный вариант, расположенный в экзоне, может привести к изменению строения белка и, как следствие, к его активности. Наличие ОНВ в интронах ассоциируется с изменением уровня экспрессии гена *ABCB1*, способствует пропуску экзона и включению интрона, некорректному вырезанию интрона, нарушению экспрессии соседних генов. Это может влиять как на продукцию, так и на структуру и сборку белка, в итоге изменяются активность Р-гр и скорость эффлюкса АП через ГЭБ. Наличие ОНВ в терминаторе может приводить к нарушению окончания транскрипции и повышению продукции Р-гр, повышению активности Р-гр и ускорению выведения АП через ГЭБ из головного мозга в кровь, снижая терапевтический ответ [17].

У гена *ABCB1*, как и у других генов, есть две аллели. Если обе аллели являются распространенными (также известными как нормальные, мажорные или «дикого типа»), то гомозиготный генотип рас-

ценивается как полнофункциональный (активность Р-гр соответствует норме). Гетерозиготный генотип, когда одна аллель остается распространенной, а вторая заменяется вариативной (также известную как минорная), может способствовать умеренному изменению активности Р-гр (промежуточный фенотип). При гомозиготном генотипе по вариативной аллели, когда изменения произошли в обеих аллелях, «компенсирующей» нормальной аллели у пациента нет, поэтому клинические проявления (фенотипы) будут выражены ярче и определяются как «ультрабыстрые»/«быстрые» или «медленные» в зависимости от повышения или снижения продукции и/или активности Р-гр в эндотелиоцитах ГЭБ, что ассоциировано с клинически значимыми межиндивидуальными различиями ответа на АП [18].

Для того чтобы ответить на ранее поставленный нами вопрос: «Почему один пациент хорошо реагирует на стандартную дозу АП, а у другого развиваются НР?», в России и за рубежом используют фармакогенетическое тестирование (ФГТ) для идентификации носителей вариативных аллелей (аллелей с измененной функцией) в гене *ABCB1*. Однако, с одной стороны, обновление информации, представленной на доступных интернет-ресурсах консорциумов по клинической фармакогенетике, может запаздывать, что признают эксперты Голландской рабочей группы по фармакогенетике (Dutch Pharmacogenetics Working Group — DPWG). С другой стороны, доступ к популярным интернет-ресурсам международных консорциумов (например, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) и DPWG) в последнее время становится все более ограниченным для российских пользователей в связи со сложившейся геополитической ситуацией по решению Роскомнадзора России.

Это объясняет актуальность и своевременность настоящего нарративного обзора.

Цель — обновить сведения о роли ОНВ гена *ABCB1* и их вкладе в межиндивидуальные различия ответа на АП у пациентов с РШС. Для этого проведен поиск доступных англоязычных и русскоязычных полнотекстовых публикаций о локализации вариативных аллелей ОНВ гена *ABCB1* и их ассоциации с развитием терапевтической резистентности и неврологических НР у пациентов, принимающих АП, в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Cochrane Library, Google Scholar за период 2020–2025 гг. с использованием ключевых слов: антипсихотик, ген *ABCB1*, ген *MDR1*, эффлюксный транспортер, Р-гликопротеин, нежелательная лекарственная реакция, терапевтическая резистентность, нейротоксичность, фармакогенетическое тестирование (antipsychotic, gene *ABCB1*, gene *MDR1*, efflux transporter, P-glycoprotein, adverse drug reaction, therapeutic resistance, neurotoxicity, pharmacogenetic testing). В качестве источников информации о структуре гена *ABCB1*, белка Р-гр и характеристик ОНВ также использовались открытые международные биоинформатические базы Генокарта [<https://www.genokarta.ru/>], SNPedia [<https://snpedia.com/>], NCBI Gene [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>], UniProt [<https://www.uniprot.org/>].

Локализация ОНВ гена *ABCB1*

Нами проанализирована информация о 24 ОНВ гена *ABCB1*, из них: 4 высокофункциональных (повышают активность Р-гр в составе гаплотипов, что может приводить к терапевтической резистентности при приеме АП); 15 низкофункциональных (умеренно снижают активность Р-гр при гомозиготном генотипе и значительно снижают активность Р-гр в составе гаплотипов, повышая риск неврологических НР); 4 нефункциональных ОНВ (значительно снижают активность Р-гр при гетерозиготном и гомозиготном генотипе, приводя к избыточному терапевтическому ответу); 1 ОНВ (влияние на активность Р-гр зависит от аллели: минорная аллель Т является высокофункциональной, а аллель А — нефункциональной).

По локализации в гене *ABCB1* ОНВ распределены на: экзонные (в кодирующих частях гена) (табл. 1) и интронные (в регулирующих частях гена) (табл. 2). Также ОНВ ранжированы в зависимости от изменения активности Р-гр у носителей гомозиготных генотипов или в зависимости от гаплотипа. Экзонные ОНВ уменьшают или увеличивают активность Р-гр в результате изменения его структуры или сборки, что приводит к изменению скорости эффлюкса АП через ГЭБ. Интронные ОНВ изменяют сплайсинг (процесс вырезания определенных нуклеотидных последовательностей из молекул РНК и их последующего соединения, сохраняющихся в «зрелой» молекуле) матричной рибонуклеиновой кислоты

(мРНК) и/или экспрессию гена *ABCB1* (преобразование наследственной информации от гена в функциональный продукт — РНК или белок), тем самым опосредованно влияя на продукцию и активность Р-гр на мембранах эндотелиоцитов ГЭБ. Особую сложность при клинической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования (ФГТ) вызывают ОНВ, чей эффект зависит от характера вариативной аллели (низкофункциональная или высокофункциональная, например, для rs2032582) [19]. В целом клинический эффект ранее изученных ОНВ зависит от биохимических последствий замены нуклеотидов в ДНК и от локализации ОНВ в структуре гена *ABCB1*.

Влияние ОНВ на функциональную активность Р-гр в зависимости от локализации в гене *ABCB1*

Высокофункциональные экзонные ОНВ оказывают прямое влияние на структуру и транспортную функцию Р-гр. Ярким примером служит высокофункциональный ОНВ rs2032582 (2677G>T) в экзоне 21, приводящий к замене аминокислоты аланина (Ala) серином (Ser), в отличие от низкофункционального ОНВ rs2032582 в этом же экзоне, приводящего к замене аланина (Ala) треонином (Thr). M. Schaefer et al. [20] показали, что у носителей минорной аллели 2677T активность Р-гр значительно увеличивается за счет увеличения его максимальной транспортной

Таблица 1. Низкофункциональные и нефункциональные однонуклеотидные варианты, расположенные в экзонах гена *ABCB1* [<https://snpedia.com/>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, <https://www.genokarta.ru/>]

Table 1. Low-functional and non-functional single-nucleotide variants located in the exons of the *ABCB1* gene [<https://snpedia.com/>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, <https://www.genokarta.ru/>]

ОНВ, RS ID	Локализация ОНВ в гене <i>ABCB1</i> (GRCh38)	Замена аминокислоты в белке	Изменение функции белка
Синонимичная замена (варианты, изменяющие вторичную структуру матричной РНК и приводящие к снижению ее стабильности и снижению экспрессии гена <i>ABCB1</i>)			
rs9282564	61A>G Экзон 2 (7:87600124)	Asn>Asp (влияет на аминокислотный состав в белке Р-гр)	Низкофункциональная аллель G. Транспортная активность Р-гр умеренно и значительно снижена у носителей гетерозиготного (AG) и гомозиготного (GG) генотипов соответственно
rs1128503	1236C>T Экзон 12 (7:87550285)	Gly>Gly (не влияет на аминокислотный состав в белке Р-гр)	Низкофункциональная аллель T. Транспортная активность Р-гр умеренно снижена у носителей гомозиготного генотипа TT и значительно снижена у носителей гаплотипа T-T (rs1128503, rs2032582 и rs1045642)
rs2032582	2677G>A Экзон 21 (7:87531302)	Ala>Thr (влияет на аминокислотный состав в белке Р-гр)	Нефункциональная аллель A. Транспортная активность Р-гр умеренно и значительно снижена у носителей гетерозиготного (GA) и гомозиготного генотипов соответственно
rs1045642	3435C>T Экзон 26 (7:87509329)	Ile>Ile (не влияет на аминокислотный состав в белке Р-гр)	Низкофункциональная аллель T. Транспортная активность Р-гр умеренно снижена у носителей гомозиготного генотипа TT и значительно снижена у носителей гаплотипа T-T (rs1128503, rs2032582 и rs1045642)

Примечания. ОНВ — однонуклеотидный вариант; RS ID — Reference SNV cluster ID (уникальный идентификатор ОНВ, присваиваемый в базе данных dbSNP (Database of Single Nucleotide Polymorphisms); GRCh38 — Genome Reference Consortium human 38 (референсная сборка генома человека 38); Asn — аспарагин; Asp — аспарагиновая кислота; Gly — глицин; Ala — аланин; Thr — треонин; Ile — изолейцин; Р-гр — Р-гликопротеин.

Notes. ОНВ — single nucleotide variant; RS ID — Reference SNV Cluster ID (a unique identifier for single nucleotide variant assigned in the dbSNP database (Database of Single Nucleotide Polymorphisms)); GRCh38 — Genome Reference Consortium human 38; Asn — asparagine; Asp — aspartic acid; Gly — glycine; Ala — alanine; Thr — threonine; Ile — isoleucine; P-gp — P-glycoprotein.

Таблица 2. Низкофункциональные и нефункциональные однонуклеотидные варианты, расположенные в интронах гена ABCB1 [https://snpedia.com/, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/, https://www.genokarta.ru/]**Table 2.** Low-functional and non-functional single-nucleotide variants located in the introns of the ABCB1 gene [https://snpedia.com/, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/, https://www.genokarta.ru/]

ОНВ, RS ID	Локализация ОНВ в гене ABCB1 (GRCh38)	Замена аминокислоты в белке	Изменение функции белка
Несинонимичная замена (вариант, изменяющий сплайсинг мРНК и регуляцию экспрессии гена ABCB1)			
rs10280101	C>A Интрон 1 (7:87524269)	Не влияет на аминокислотный состав P-гр	Низкофункциональная аллель С. Транспортная активность P-гр умеренно снижена у носителей гомозиготного генотипа AA и значительно снижена у носителей гаплотипа A-C-T (rs10280101, rs12720067 и rs11983225)
rs2235015	T>G Интрон 2 (7:87570248)	Не влияет на аминокислотный состав P-гр	Нефункциональная аллель G. Транспортная активность P-гр умеренно и значительно снижена у носителей гетерозиготного (TG) и гомозиготного (GG) генотипов соответственно
Синонимичная замена (вариант, изменяющий сплайсинг мРНК и регуляцию экспрессии гена ABCB1)			
rs2235035	C>T Интрон 2 (7:87549770)	Не влияет на аминокислотный состав P-гр	Низкофункциональная аллель Т. Транспортная активность P-гр умеренно снижена у носителей гомозиготного генотипа TT и значительно снижена в сцеплении этого варианта с ОНВ 3435C>T (rs1045642) за счет выраженного снижения экспрессии гена ABCB1
rs2235040	C>T Интрон 3 (7:87536434)	Не влияет на аминокислотный состав P-гр	Нефункциональная аллель Т. Транспортная активность P-гр умеренно и значительно снижена у носителей гетерозиготного (CT) и гомозиготного (TT) генотипов соответственно
rs2091766	C>T Интрон 3 (7:87545188)	Не влияет на аминокислотный состав P-гр	Нефункциональная аллель Т. Транспортная активность P-гр умеренно снижена у носителей гомозиготного генотипа TT и значительно снижена в сцеплении этого варианта с ОНВ 3435T (rs1045642) за счет выраженного снижения экспрессии гена ABCB1
rs12720067	T>C Интрон 11 (7:87540040)	Не влияет на аминокислотный состав P-гр	Низкофункциональная аллель С. Транспортная активность P-гр умеренно снижена у носителей гомозиготного генотипа CC и значительно снижена у носителей гаплотипа A-C-T (rs10280101, rs12720067 и rs11983225)
rs7787082	C>T Интрон 13 (7:87527735)	Не влияет на аминокислотный состав P-гр	Нефункциональная аллель Т. Транспортная активность P-гр умеренно и значительно снижена у носителей гетерозиготного (CT) и гомозиготного (TT) генотипов соответственно
rs11983225	T>C Интрон 15 (7:87532204)	Не влияет на аминокислотный состав P-гр	Низкофункциональная аллель Т. Транспортная активность P-гр умеренно снижена у носителей гомозиготного генотипа CC и значительно снижена у носителей гаплотипа A-C-T (rs10280101, rs12720067 и rs11983225)
rs4148739	T>C Интрон 16 (7:87531733)	Не влияет на аминокислотный состав P-гр	Нефункциональная аллель С. Транспортная активность P-гр умеренно и значительно снижена у носителей гетерозиготного (TC) и гомозиготного (CC) генотипов соответственно
rs4148740	C>T Интрон 19 (7:87522787)	Не влияет на аминокислотный состав P-гр	Нефункциональная аллель Т. Транспортная активность P-гр умеренно и значительно снижена у носителей гетерозиготного (CT) и гомозиготного (TT) генотипов соответственно
rs10248420	T>C Интрон 20 (7:87535670)	Не влияет на аминокислотный состав P-гр	Нефункциональная аллель С. Транспортная активность P-гр умеренно и значительно снижена у носителей гетерозиготного (TC) и гомозиготного (CC) генотипов соответственно
rs2235046	A>G Интрон 21 (7:87544750)	Не влияет на аминокислотный состав P-гр	Низкофункциональная аллель G. Транспортная активность P-гр умеренно снижена у носителей гомозиготного генотипа GG и значительно снижена в сцеплении этого варианта с ОНВ 3435T (rs1045642) за счет выраженного снижения экспрессии гена ABCB1
rs2032583	C>T Интрон 22 (7:87531245)	Не влияет на аминокислотный состав P-гр	Низкофункциональная аллель Т. Транспортная активность P-гр умеренно снижена у носителей гомозиготного генотипа TT и значительно снижена у носителей гаплотипа T-T-T (rs1128503, rs2032582, rs1045642, rs2032583)
rs3789243	C>T Интрон 25 (7:87591570)	Не влияет на аминокислотный состав P-гр	Низкофункциональная аллель Т. Транспортная активность P-гр умеренно снижена у носителей гомозиготного генотипа TT и значительно снижена у носителей гаплотипа G-T-C (rs3789243-rs2032582-rs1045642)
rs1202186	A>G Интрон 27 (7:87583942)	Не влияет на аминокислотный состав P-гр	Нефункциональная аллель G. Транспортная активность P-гр умеренно и значительно снижена у носителей гетерозиготного (AG) и гомозиготного (GG) генотипов соответственно
rs2235067	C>T Интрон 27 (7:87520606)	Не влияет на аминокислотный состав P-гр	Нефункциональная аллель Т. Транспортная активность P-гр умеренно и значительно снижена у носителей гетерозиготного (CT) и гомозиготного (TT) генотипов соответственно

скорости, а Y. Yamasaki et al. [21] продемонстрировали, что активность P-гр повышается в результате изменения структуры этого белка, но без изменения его продукции. Высокофункциональные интронные ОНВ, не изменяющие аминокислотную последовательность в белке P-гр, имели прогностическую роль только в составе гаплотипов. В частности, rs12720067 (T>C в интроне 26, 7:87540040), rs2235048 (T>C в интроне 11, 7:87509195), rs6949448 (C>T в интроне 26, 7:87512498) и rs1882478 (T>C в интроне 27, 7:87507702) изменяли сплайсинг мРНК и регуляцию экспрессии гена *ABCB1*, приводя к значительному повышению продукции и транспортной активности P-гр только у носителей гаплотипа T-T-T-C-C rs1882478-rs2235048-rs2235047-rs1045642-rs6949448 [22].

Нефункциональные и низкофункциональные экзонные ОНВ (см. табл. 1), приводящие к изменению последовательности аминокислот в белке P-гр, снижают его транспортную активность в результате нарушения его первичной структуры и/или сборки (вторичной структуры). А нефункциональные и низкофункциональные экзонные и интронные ОНВ, которые не приводят к изменению аминокислотного состава в белке P-гр (например, rs1128503, rs1045642), могут модулировать его функцию (см. табл. 1, 2). S. Hoffmeyer et al. [23] показали, такие ОНВ ассоциированы со снижением продукции P-гр и замедлением эффлюкса АП из головного мозга, что может приводить к избыточному терапевтическому ответу на АП и повышению риска развития неврологических НР. Однако клиническая роль вариативных аллелей rs1128503 и rs1045642 нуждается в уточнении [24].

Интронные низкофункциональные и нефункциональные ОНВ (см. табл. 2) снижают активность P-гр опосредованно (через регуляторные процессы). Например, rs2235015 и rs2235035 нарушают донорные и акцепторные сайты сплайсинга, а также сайты сплайсинга регуляторных белков (SR-белков и hnRNP) в интронных энхансерах (генетических регуляторных элементах, усиливающих активность гена) и сайленсерах (генетических регуляторных элементов, благодаря которым ослабляется или блокируется активность гена) [25]. Это приводит к пропуску экзонов (кодирующих участков гена) и включению псевдоэкзонов (участков гена, которые обычно не кодируют белок, но могут ошибочно «считываться», как если бы это был экзон) при сплайсинге, что влияет на уровень зрелой мРНК [26] и количество продуцируемого зрелого белка P-гр на мембранах эндотелиоцитов ГЭБ. Этот механизм подчеркивает важность включения интронных ОНВ в панели ФГТ для гена *ABCB1* [26].

Влияние гаплотипов гена *ABCB1* на функциональную активность P-гр

Терапевтический ответ на АП у носителей вариативных аллелей гена *ABCB1* может быть двунаправленным и зависит от изменения активности и/или продукции P-гр [3, 27]. Снижение активности P-гр обусловлено (сливается) P-гр обусловлено преимущественно гомозиготным и в меньшей мере гетеро-

зиготным носительством нескольких низкофункциональных и нефункциональных аллелей (гаплотипов), что ассоциировано со значительным или умеренным снижением эффлюкса АП через ГЭБ. С одной стороны, это потенцирует терапевтический ответ, а с другой стороны — увеличивает риск неврологических НР и псевдорезистентности (из-за избыточного терапевтического ответа в виде усиления позитивных и/или негативных симптомов РШС). Например, носительство гаплотипа T-T-T (rs1045642, rs2032582 и rs1128503) в гене *ABCB1* ассоциировано со значительным снижением активности P-гр, выраженным замедлением эффлюкса оланзапина и его кумуляцией в центральной нервной системе (ЦНС). Пациентам с таким гаплотипом может потребоваться меньшая доза препарата для достижения оптимального терапевтического эффекта и минимизации риска неврологических НР [28]. У китайских пациентов с параноидной шизофренией эти ОНВ (rs1045642, rs2032582, rs1128503) сами по себе не показали клинической значимости, но у носителей гаплотипа T-T-T (rs1128503, rs2032582, rs1045642) выявлен статистически значимо лучший терапевтический ответ на оланзапин по сравнению с носителями других гаплотипов [29].

Результаты исследований влияния ОНВ гена *ABCB1* на межиндивидуальные различия при терапии клозапином противоречивы. В одном из исследований выявлена ассоциация между носительством вариативных аллелей ОНВ rs7787082 (аллель 87527735G) и rs10248420 (аллель 87535670A) со снижением выраженности психотических симптомов по шкале Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) при приеме клозапина, но не с изменением уровня АП в плазме по данным терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ), что подчеркивает роль фармакогенетики *ABCB1* в прогнозировании эффективности этого АП [30]. В другом исследовании в когорте пациентов с РШС, принимающих клозапин, была выявлена ассоциация «рисковых» минорных аллелей (87527735G для rs7787082 и 87535670A для rs10248420) с изменением терапевтического ответа в результате снижения эффлюкса АП через ГЭБ, кумуляции АП в ЦНС и аггравации симптомов психотического расстройства [31].

В исследовании ассоциации ОНВ гена *ABCB1* с нейроэндокринными НР при приеме оланзапина и арипипразола у носителей гаплотипа A-C-T (rs10280101, rs12720067, rs11983225) найдены достоверно более высокие уровни пролактина в крови по сравнению с носителями других гаплотипов. Это может объяснять межиндивидуальные различия в профиле нейроэндокринных НР, связанных с гиперпролактинемией, при терапии АП благодаря достижению высокой концентрации АП в головном мозге при значительном снижении их эффлюкса из головного мозга в кровь с участием P-гр [32].

Резюмируя, можно заключить, что нефункциональными ОНВ, представляющими наибольший исследовательский и клинический интерес, являются rs1128503, rs2032582 и rs1045642. Например, Д.В. Иващенко и соавт. (2021) [24] показали, что носители вариативной (минорной) аллели 3435T

(rs1045642) отличались более высоким общим показателем по Шкале оценки побочных эффектов университета Кентукки на 14-й день АП-терапии острого психотического эпизода у подростков по сравнению с гомозиготными носителями распространенной (нормальной) аллели 3435С. Авторы [24] продемонстрировали, что носительство вариативной аллели 3435Т, с одной стороны, было связано с большей эффективностью АП при терапии острого психотического эпизода, а с другой стороны, увеличивало риск НР. Это позволяет предположить, что вариативная аллель 3435Т может модулировать транспорт психотропных средств через ГЭБ. Другие исследователи [33] показали, что гомозиготный генотип 2677GG чаще встречался у пациентов с ожидаемым терапевтическим ответом на АП и, вероятно, большим риском НР в некоторых регионах мира. Противоречивость исследований последнего десятилетия, а также дефицит исследований, направленных именно на изучение связи ранее идентифицированных ОНВ с резистентностью к АП и неврологическими НР, подчеркивает актуальность и необходимость продолжения целенаправленных исследований в этой области.

Обсуждение

Психофармакогенетика — динамично развивающаяся область медицинских знаний, помогающая понять генетические основы межличностных различий реакции на АП у пациентов с РШС. Ее практическим воплощением является ФГТ как научно обоснованная диагностическая стратегия для оптимизации подбора и дозирования АП [34, 35], которая действует по методу «равновесия», интегрируя все доступные данные: от клинических рекомендаций и персонализированной информации о пациенте (индивидуальный профиль симптомов, реакция на АП в прошлом, анамнез НР, наследственность и предпочтения пациента) к принципам «прецизионной» медицины, опирающейся на расширяющуюся базу фармакогенетических данных [36–39]. Однако практическая и экономическая эффективность ФГТ и его прямое влияние на клинические исходы лечения РШС остаются предметом дискуссий и нуждаются в проведении крупномасштабных исследований [40]. Пока ФГТ не упоминается в качестве стандартного метода диагностики или инструмента для подбора АП в действующих российских клинических рекомендациях по лечению шизофрении [41]. Основным препятствием для внедрения ФГТ в практику психиатров, включая идентификацию ОНВ гена *ABCB1*, является их недостаточная осведомленность о клинической значимости конкретных вариативных аллелей генов, кодирующих ключевые транспортные белки и ферменты метаболизма, важных для персонализации терапии РШС, и о доступности ФГТ для пациентов, получающих АП [42–44].

Вариативные аллели гена *ABCB1* несомненно имеют клиническую значимость, так как могут помочь персонализированно подойти к фармакотерапии РШС [45]. Исследование их носительства посредством ФГТ помогает оценить относительный риск резистентности и/или АП-индуцированных НР [46].

Например, в исследовании I.R. Vouko et al. [47] частота встречаемости нефункционального гомозиготного (3435ТТ) и гетерозиготного (3435СТ) генотипов для rs1045642 гена *ABCB1* у пациентов с РШС и АП-индуцированными НР составила 19,7 и 57,7 % соответственно. Авторы [47] отметили, что частота нефункциональной аллели Т этого ОНВ у пациентов европеоидной расы с психическими расстройствами, проживающих в Северо-Западном регионе России, составила 97,1 %, что было выше популяционной частоты в странах Северной Европы. Это объясняет актуальность рассматриваемой проблемы, хотя следует признать, что терапевтический ответ на АП носит мультифакторный характер и зависит не только от генетически детерминированного изменения их транспорта, но и от метаболизма, а также от влияния других модифицируемых (политерапия, длительность терапии, и др.) и немодифицируемых (пол, возраст, и др.) факторов риска.

Оптимальным выбором служат комбинаторные панели ФГТ, включающие ОНВ генов, ответственных за транспорт и метаболизм АП [48], результаты которых важно фиксировать в статических документах. Однако в разных лабораториях клиническая интерпретация «перевода» идентифицированного у пациента с РШС генотипа/гаплотипа в фенотип может отличаться и меняться по мере развития научного консенсуса в области психофармакогенетики и обновления знаний психиатров. В этом обзоре авторы описывают последствия переосмысления фенотипа пациентов с РШС после проведения ФГТ на примере идентификации «рисковых» генотипов и гаплотипов для вариативных аллелей гена *ABCB1*.

Основным ограничением этого обзора является недостаточная изученность многих ОНВ гена *ABCB1* у пациентов с РШС, получающих АП. Пока не изучена роль ОНВ, расположенных в промоторе и терминаторе гена *ABCB1*, хотя, теоретически, локализация в данных регионах гена может играть существенную роль в транскрипции и последующей продукции Р-гр. При изучении ОНВ гена *ABCB1* исследователи в основном принимают во внимание три «классических» ОНВ (rs1045642, rs1128503 и rs2032582). Клиническая роль других ОНВ гена *ABCB1*, представленных в настоящем обзоре, нуждается в дальнейшем изучении. Особую сложность при клинической интерпретации ФГТ вызывают ОНВ, клинический эффект которых зависит от вариативной аллели (например, rs2032582). Ассоциация между носительством гаплотипа А-С-Т (rs10280101, rs12720067, rs11983225) и уровнем пролактина представлена на основании единственного исследования [32], что серьезно ограничивает выводы.

Многие ОНВ гена *ABCB1* могут играть существенную роль в формировании межличностных различий ответа на АП у пациентов с РШС, но пока клиническая значимость показана только для четырех наиболее изученных низкофункциональных и нефункциональных ОНВ (rs1045642, rs1128503, rs2032582, rs2235048). Например, в клинических рекомендациях СРІС [49] рекомендации уровня С (низкий) при приеме АП у пациентов с РШС имеют rs1045642 (клозапин, оланзапин,

рисперидон), rs1128503 (арипипразол, рисперидон), rs2032582, rs7787082 (клозапин), rs10248420 (клозапин). Однако доступ к интернет-ресурсу CPIC (<https://www.clinpgx.org>) ограничен для российских пользователей с 2025 г., что может затруднить обновление знаний психиатров по вопросам ФГТ. Доступ к интернет-ресурсу группы DPWG (<https://www.clinpgx.org/page/dpwg>), которая разрабатывает доказательные рекомендации для адаптации дозировок ЛС на основе ФГТ и публикует pdf-документы, содержащие пары ген-ЛС, также ограничен для российских пользователей, хотя информация о рекомендациях DPWG доступна на сайте Королевской нидерландской ассоциации фармацевтов (KNMP) [50]. Однако пока этот ресурс предоставляет информацию только о гене *ABCG2*, но не для *ABCB1*. Кроме того, эти документы оперативно не отслеживаются на предмет возможных изменений/обновлений результатов новых исследований, а доступ к сайту заблокирован для российских пользователей с 2025 г. Тем не менее публикации руководств DPWG используются за рубежом для получения упреждающей информации о ФГТ, если это необходимо.

Перспективным является переход от изучения отдельных ОНВ к оценке гаплотипов и разработке полигенных шкал прогнозирования терапевтического ответа на АП и риск НР [43]. Это позволит учесть аддитивный вклад множества ОНВ в функциональную активность Р-гр, особенно при политерапии. В данном контексте аддитивный эффект подразумевает, что совокупное влияние ОНВ приближается к сумме их индивидуальных вкладов в изменение функциональной активности Р-гр, в отличие от синергического эффекта, который бы превосходил суммирование [51]. Например, рискметр панели РТАР-РГх [9, 52], предложенный Р.Ф. Насыровой и соавт. как практический инструмент для интеграции данных о множе-

ственных генетических вариантах и их совокупном влиянии на относительный риск развития неврологических НР, перспективен для облегчения перехода от анализа единичных ОНВ к комплексной оценке генетического профиля пациентов с РШС. Однако инструмент клинически пока не валидизирован.

Психиатры, назначающие АП, должны быть осведомлены о доказательной базе современной психофармакогенетики, чтобы обеспечить их безопасное и эффективное назначение конкретному пациенту с РШС [53]. Хотя ФГТ для уточнения генетически детерминированного изменения скорости эффлюкса АП не заменяет существующие терапевтические стратегии, оно может стать ценным диагностическим инструментом для принятия клинических решений более чем в 50 % случаев (например, гомозиготные и гетерозиготные носители нефункциональной аллели 3435T rs1045642 гена *ABCB1* составили 77,4 % в когорте пациентов с РШС, проживающих в Северо-Западном федеральном округе [47]). Фармакогенетическое тестирование может помочь улучшить подбор и дозирование конкретных АП и достичь оптимального баланса между их эффективностью и безопасностью [8].

Заключение

Настоящий обзор демонстрирует роль ОНВ гена *ABCB1* в формировании межиндивидуального ответа на АП у пациентов с РШС, но их клиническая значимость наиболее очевидна при рассмотрении в составе гаплотипов, а не изолированно. Фармакогенетическое тестирование гена *ABCB1* является перспективным инструментом персонализации применения АП в долгосрочной перспективе, но пока клиническая значимость показана только для четырех ОНВ (rs1045642, rs1128503, rs2032582, rs2235048).

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Mosolov S.N., Cukarzi Э.Э. Психофармакотерапия шизофрении // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 299–328.
- Siskind D., Orr S., Sinha S. et al. Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: Systematic review and meta-analysis // Br J Psychiatry. – 2022. – Vol. 220 (3). – Pp. 115–120. – <https://doi.org/10.1192/bjp.2021.61>
- Chan S.K.W., Chan H.Y.V., Honer W.G., et al. Predictors of treatment-resistant and clozapine-resistant schizophrenia: A 12-year follow-up study of first-episode schizophrenia-spectrum disorders // Schizophr Bull. – 2021. – Vol. 47 (2). – Pp. 485–494. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa145>
- Mosolov S.N., Yaltonskaya P.A. Primary and secondary negative symptoms in schizophrenia // Frontiers in Psychiatry. – 2022. – Vol. 12. – Art. 766692. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.766692>
- Vaiman E.E., Shnayder N.A., Novitsky M.A. et al. Candidate genes encoding dopamine receptors as predictors of the risk of antipsychotic-induced parkinsonism and tardive dyskinesia in schizophrenic patients // Biomedicines. – 2021. – Vol. 9 (8). – Art. 879. – <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080879>
- Mosolov S.N. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – № 13 (1). – С. 132–136.
- Горбачев В.И., Брагина Н.В. Гематоэнцефалический барьер с позиции анестезиолога-реаниматолога. Обзор литературы. Часть 1 // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2020. – № 3. – С. 35–45. – <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-3-35-45>
- Nasyrova R.F., Shnayder N.A., Osipova S.M. et al. Genetic predictors of antipsychotic efflux impairment via blood-brain barrier: role of transport proteins // Genes (Basel). – 2023. – Vol. 14 (5). – Art. 1085. – <https://doi.org/10.3390/genes14051085>
- Mosolov S.N., Cukarzi Je.Je. Psihofarmakoterapija shizofrenii // Psihijatrija: nacionalnoe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznanova, Ju.A. Aleksandrovskogo. – M.: GJeOTAR-Media, 2018. – S. 299–328.
- Siskind D., Orr S., Sinha S. et al. Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: Systematic review and meta-analysis // Br J Psychiatry. – 2022. – Vol. 220 (3). – Pp. 115–120. – <https://doi.org/10.1192/bjp.2021.61>
- Chan S.K.W., Chan H.Y.V., Honer W.G., et al. Predictors of treatment-resistant and clozapine-resistant schizophrenia: A 12-year follow-up study of first-episode schizophrenia-spectrum disorders // Schizophr Bull. – 2021. – Vol. 47 (2). – Pp. 485–494. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa145>
- Mosolov S.N., Yaltonskaya P.A. Primary and secondary negative symptoms in schizophrenia // Frontiers in Psychiatry. – 2022. – Vol. 12. – Art. 766692. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.766692>
- Vaiman E.E., Shnayder N.A., Novitsky M.A. et al. Candidate genes encoding dopamine receptors as predictors of the risk of antipsychotic-induced parkinsonism and tardive dyskinesia in schizophrenic patients // Biomedicines. – 2021. – Vol. 9 (8). – Art. 879. – <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080879>
- Mosolov S.N. Rezistentnost' k psihofarmakoterapii i metody ee preodolenija // Psihijatrija i psihofarmakoterapija. – 2002. – № 13 (1). – S. 132–136.
- Gorbachev V.I., Bragina N.V. Gematojencefalicheskiy bar'jer s pozicii anesteziologa-reanimatologa. Obzor literatury. Chast' 1 // Vestnik intensivnoj terapii imeni A.I. Saltanova. – 2020. – № 3. – S. 35–45. – <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-3-35-45>
- Nasyrova R.F., Shnayder N.A., Osipova S.M. et al. Genetic predictors of antipsychotic efflux impairment via blood-brain barrier: role of transport proteins // Genes (Basel). – 2023. – Vol. 14 (5). – Art. 1085. – <https://doi.org/10.3390/genes14051085>

9. Rosenhagen M.C., Uhr M. The clinical impact of ABCB1 polymorphisms on the treatment of psychiatric diseases // *Curr Pharm Des.* – 2011. – Vol. 17 (26). – Pp. 2843–51. – <https://doi.org/10.2174/138161211797440140>
10. Майборода А.А. Генетический полиморфизм: теория и практика // *Байкальский медицинский журнал.* – 2014. – № 131 (8). – С. 125–129.
11. Trost B., Loureiro L.O., Scherer S.W. Discovery of genomic variation across a generation // *Hum Mol Genet.* – 2021. – Vol. 30 (R2). – Pp. 174–186. – <https://doi.org/10.1093/hmg/ddab209>
12. Khan A., Barapatre A.R., Babar N. et al. Genomic medicine and personalized treatment: A narrative review. // *Ann Med Surg (Lond).* – 2025. – Vol. 87(3). – Pp. 1406–1414. – <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002965>
13. GeneCards: База данных генов человека. URL: <https://www.genecards.org/> [дата обращения 12.02.2026].
14. Xu L., Wang Y. Combined influence of ABCB1 genetic polymorphism and DNA methylation on aspirin resistance in Chinese ischemic stroke patients // *Acta Neurol Belg.* – 2022. – Vol. 122 (4). – Pp. 1057–1064. – <https://doi.org/10.1007/s13760-021-01714-1>
15. Lu H., Gao J., Shao Z. et al. A comprehensive gene-centric pleiotropic association analysis for 14 psychiatric disorders with GWAS summary statistics // *BMC Med.* – 2021. – Vol. 19 (1). – Art. 314. – <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02186-z>
16. Голоенко И.М., Обьедков В.Г., Голубева Т.С. и др. Актуальность фармакогенетического тестирования при антипсихотической терапии шизофрении // *Молекулярная и прикладная генетика.* – 2023. – № 34. – С. 121–132.
17. Иващенко Д.В., Кравченко А.А., Хоанг Ш.З. и др. Фармакогенетические факторы безопасности галоперидола у подростков с острыми психотическими эпизодами // *Фарматека.* – 2023. – № 30 (4/5). – С. 121–126. – <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.4-5.121-126>
18. Докукина Т.В., Гилеп А.А., Голубева Т.С. и др. Совершенствование фармакогенетического тестирования с целью персонализации терапии – доктрина мирового развития здравоохранения // *Медицинские новости.* – 2017. – № 5. – С. 45–49.
19. Ammour A., Aberkane M., Boudjema A. et al. The Frequencies distribution of CYP3A5 rs776746 and ABCB1 rs1045642 polymorphisms in the west Algerian population and relationships with pharmacogenetics // *Afr Health Sci.* – 2024. – Vol. 24 (1). – Pp. 307–312. – <https://doi.org/10.4314/ahs.v24i1.36>
20. Schaefer M., Roots I., Gerloff T. In-vitro transport characteristics discriminate wild-type ABCB1 (MDR1) from ALA893SER and ALA893THR polymorphisms // *Pharmacogenet Genomics.* – 2006. – Vol. 16 (12). – Pp. 855–861. – <https://doi.org/10.1097/O1.fpc.0000230113.03710.34>
21. Yamasaki Y., Moriwaki T., Ogata S. et al. Influence of MDR1 gene polymorphism (2677G>T) on expression and function of P-glycoprotein at the blood-brain barrier: Utilizing novel P-glycoprotein humanized mice with mutation // *Pharmacogenet Genomics.* – 2022. – Vol. 2 (8). – Pp. 288–292. – <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000481>
22. Magarbeh L., Hassel C., Choi M. et al. ABCB1 gene variants and antidepressant treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis including results from the CAN-BIND-1 study // *Clin Pharmacol Ther.* – 2023. – Vol. 114 (1). – Pp. 88–117. – <https://doi.org/10.1002/cpt.2854>
23. Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O. et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2000. – Vol. 97 (7). – Pp. 3473–8. – <https://doi.org/10.1073/pnas.97.7.3473>
24. Иващенко Д.В., Бурумская Н.И., Шиманов П.В. и др. Ассоциации CYP2D6, ABCB1 2677G>T/A и 3435C>T с эффективностью и безопасностью фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков в течение 28 дней // *Качественная клиническая практика.* – 2021. – № 3. – С. 39–49. – <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-3-39-49>
25. Leschziner G.D., Andrew T., Pirmohamed M., Johnson M.R. ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: A critical review and recommendations for future research // *Pharmacogenomics J.* – 2007. – Vol. 7 (3). – Pp. 154–179. – <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500413>
26. Zhang Q., Ai Y., Abdel-Wahab O. Molecular impact of mutations in RNA splicing factors in cancer // *Mol Cell.* – 2024. – Vol. 84 (19). – Pp. 3667–3680. – <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2024.07.019>
27. Soranzo N., Cavalleri G.L., Weale M.E. et al. Identifying candidate causal variants responsible for altered activity of the ABCB1 multidrug resistance gene // *Genome Res.* – 2004. – Vol. 14 (7). – Pp. 1333–44. – <https://doi.org/10.1101/gr.1965304>
28. Zubiatur P., Soria-Chacartegui P., Villalpalos-García G. et al. The pharmacogenetics of treatment with olanzapine // *Pharmacogenomics.* – 2021. – Vol. 22 (14). – Pp. 939–958. – <https://doi.org/10.2217/pgs-2021-0051>
29. Yan P., Song M., Gao B. et al. Association of the genetic polymorphisms of metabolizing enzymes, transporters, target receptors and their interactions with treatment response to olanzapine in Chinese Han schizophrenia patients // *Psychiatry Res.* – 2020. – Vol. 293. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113470>
30. Park S.I., Kim S., Park K. et al. Predictors of clozapine concentration and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia // *PLoS One.* – 2025. – Vol. 20 (3). – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0319037>
9. Rosenhagen M.C., Uhr M. The clinical impact of ABCB1 polymorphisms on the treatment of psychiatric diseases // *Curr Pharm Des.* – 2011. – Vol. 17 (26). – Pp. 2843–51. – <https://doi.org/10.2174/138161211797440140>
10. Majboroda A.A. Geneticheskij polimorfizm: teorija i praktika // *Bajkal'skij medicinskij zhurnal.* – 2014. – № 131 (8). – С. 125–129.
11. Trost B., Loureiro L.O., Scherer S.W. Discovery of genomic variation across a generation // *Hum Mol Genet.* – 2021. – Vol. 30 (R2). – Pp. 174–186. – <https://doi.org/10.1093/hmg/ddab209>
12. Khan A., Barapatre A.R., Babar N. et al. Genomic medicine and personalized treatment: A narrative review. // *Ann Med Surg (Lond).* – 2025. – Vol. 87(3). – Pp. 1406–1414. – <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002965>
13. GeneCards: База данных генов человека. URL: <https://www.genecards.org/> [дата обращения 12.02.2026].
14. Xu L., Wang Y. Combined influence of ABCB1 genetic polymorphism and DNA methylation on aspirin resistance in Chinese ischemic stroke patients // *Acta Neurol Belg.* – 2022. – Vol. 122 (4). – Pp. 1057–1064. – <https://doi.org/10.1007/s13760-021-01714-1>
15. Lu H., Gao J., Shao Z. et al. A comprehensive gene-centric pleiotropic association analysis for 14 psychiatric disorders with GWAS summary statistics // *BMC Med.* – 2021. – Vol. 19 (1). – Art. 314. – <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02186-z>
16. Goloenko I.M., Ob#edkov V.G., Golubeva T.S. i dr. Aktual'nost' farmakogeneticheskogo testirovanija pri antipsihoticheskoj terapii shizofrenii // *Molekularnaja i prikladnaja genetika.* – 2023. – № 34. – С. 121–132.
17. Ivashhenko D.V., Kravchenko A.A., Hoang Sh.Z. i dr. Farmakogeneticheskie faktory bezopasnosti galoperidola u podrostkov s ostrymi psihoticheskimi jepizodami // *Farmateka.* – 2023. – № 30 (4/5). – С. 121–126. – <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.4-5.121-126>
18. Dokukina T.V., Gilep A.A., Golubeva T.S. i dr. Sovershenstvovanie farmakogeneticheskogo testirovanija s cel'ju personalizacii terapii – doktrina mirovogo razvzitja zdravoohranjenja // *Medicinskie novosti.* – 2017. – № 5. – С. 45–49.
19. Ammour A., Aberkane M., Boudjema A. et al. The Frequencies distribution of CYP3A5 rs776746 and ABCB1 rs1045642 polymorphisms in the west Algerian population and relationships with pharmacogenetics // *Afr Health Sci.* – 2024. – Vol. 24 (1). – Pp. 307–312. – <https://doi.org/10.4314/ahs.v24i1.36>
20. Schaefer M., Roots I., Gerloff T. In-vitro transport characteristics discriminate wild-type ABCB1 (MDR1) from ALA893SER and ALA893THR polymorphisms // *Pharmacogenet Genomics.* – 2006. – Vol. 16 (12). – Pp. 855–861. – <https://doi.org/10.1097/O1.fpc.0000230113.03710.34>
21. Yamasaki Y., Moriwaki T., Ogata S. et al. Influence of MDR1 gene polymorphism (2677G>T) on expression and function of P-glycoprotein at the blood-brain barrier: Utilizing novel P-glycoprotein humanized mice with mutation // *Pharmacogenet Genomics.* – 2022. – Vol. 2 (8). – Pp. 288–292. – <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000481>
22. Magarbeh L., Hassel C., Choi M. et al. ABCB1 gene variants and antidepressant treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis including results from the CAN-BIND-1 study // *Clin Pharmacol Ther.* – 2023. – Vol. 114 (1). – Pp. 88–117. – <https://doi.org/10.1002/cpt.2854>
23. Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O. et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2000. – Vol. 97 (7). – Pp. 3473–8. – <https://doi.org/10.1073/pnas.97.7.3473>
24. Ivashhenko D.V., Buromskaja N.I., Shimanov P.V. i dr. Associacii CYP2D6, ABCB1 2677G>T/A i 3435C>T s jeffektivnost'ju i bezopasnost'ju farmakoterapii ostrogo psihoticheskogo jepizoda u podrostkov v techenie 28 dnej // *Kachestvennaja klinicheskaja praktika.* – 2021. – № 3. – С. 39–49. – <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-3-39-49>
25. Leschziner G.D., Andrew T., Pirmohamed M., Johnson M.R. ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: A critical review and recommendations for future research // *Pharmacogenomics J.* – 2007. – Vol. 7 (3). – Pp. 154–179. – <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500413>
26. Zhang Q., Ai Y., Abdel-Wahab O. Molecular impact of mutations in RNA splicing factors in cancer // *Mol Cell.* – 2024. – Vol. 84 (19). – Pp. 3667–3680. – <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2024.07.019>
27. Soranzo N., Cavalleri G.L., Weale M.E. et al. Identifying candidate causal variants responsible for altered activity of the ABCB1 multidrug resistance gene // *Genome Res.* – 2004. – Vol. 14 (7). – Pp. 1333–44. – <https://doi.org/10.1101/gr.1965304>
28. Zubiatur P., Soria-Chacartegui P., Villalpalos-García G. et al. The pharmacogenetics of treatment with olanzapine // *Pharmacogenomics.* – 2021. – Vol. 22 (14). – Pp. 939–958. – <https://doi.org/10.2217/pgs-2021-0051>
29. Yan P., Song M., Gao B. et al. Association of the genetic polymorphisms of metabolizing enzymes, transporters, target receptors and their interactions with treatment response to olanzapine in Chinese Han schizophrenia patients // *Psychiatry Res.* – 2020. – Vol. 293. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113470>
30. Park S.I., Kim S., Park K. et al. Predictors of clozapine concentration and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia // *PLoS One.* – 2025. – Vol. 20 (3). – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0319037>

31. Lee S.T., Ryu S., Kim S.R. et al. Association study of 27 annotated genes for clozapine pharmacogenetics: validation of preexisting studies and identification of a new candidate gene, ABCB1, for treatment response // *J Clin Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 32 (4). – Pp. 441–8. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31825ac35c>
32. Koller D., Almenara S., Mejia G. et al. Metabolic effects of aripiprazole and olanzapine multiple-dose treatment in a randomised crossover clinical trial in healthy volunteers: Association with pharmacogenetics // *Adv Ther.* – 2021. – Vol. 38 (2). – Pp. 1035–1054. – <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01566-w>
33. Daškevičiūtė A., Zaboras E., Navalinskas J. et al. A systematic review of ABCB1 polymorphisms and antiepileptic medication resistance: Insights from effect size and study power analysis // *Int J Mol Sci.* – 2025. – Vol. 26 (12). – Art. 5548. – <https://doi.org/10.3390/ijms26125548>
34. Carton L., Bordet R., Montastruc F., Guilhaumou R. Towards personalized pharmacology: Antipsychotics and schizophrenia // *Therapie.* – 2021. – Vol. 76 (2). – Pp. 137–147. – <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.12.010>
35. Richards-Brown M., Wei Y., Abidogh R. et al. Patient and clinician perspectives on pharmacogenetic testing for antipsychotics // *Frontiers in Pharmacology.* – 2025. – Vol. 16. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1689300>
36. Brown L.C., Zai G., Kennedy J.L. et al. Psychiatric pharmacogenomic testing: A primer for clinicians // *Psychiatr Clin North Am.* – 2025. – Vol. 48 (2). – Pp. 257–264. – <https://doi.org/10.1016/j.psc.2025.01.004>
37. Grin O.S. Legal aspects of personalized medicine // *Personalized Psychiatry and Neurology.* – 2025. – Vol. 5 (3). – Pp. 1–2.
38. Jameson A., Fylan B., Bristow G.C. et al. What are the barriers and enablers to the implementation of pharmacogenetic testing in mental health care settings? // *Front Genet.* – 2021. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.740216>
39. Stahl S.M. Psychiatric pharmacogenomics: How to integrate into clinical practice // *CNS Spectr.* – 2017. – Vol. 22 (1). – Pp. 1–4. – <https://doi.org/10.1017/S109285291600095X>
40. Dunlop B.W. Beyond the bins: Interpreting and discussing pharmacogenomic reports with psychiatric patients // *Braz J Psychiatry.* – 2020. – Vol. 42 (2). – Pp. 111–112. – <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0697>
41. Клинические рекомендации «Шизофрения» (взрослые) / Российское общество психиатров. – 2024. – 96 с. – https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/451_3 (дата обращения 27.02.2026).
42. Насырова Р.Ф., Добродева В.С., Скопин С.А. и др. Проблемы и перспективы внедрения фармакогенетического тестирования в реальную клиническую практику в Российской Федерации // *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* – 2020. – № 1. – С. 6–12. – <https://doi.org/10.33920/med-01-2003-01>
43. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: значение биоинформатики для имплементации в клиническую практику // *Фармакогенетика и фармакогеномика.* – 2019. – № 2. – С. 3.
44. Cung M., Loftus J., Marzinke M.A., Stevenson J.M. Reinterpretation of pharmacogenomic phenotypes after combinatorial psychiatric testing // *Pharmacogenomics.* – 2025. – Vol. 26 (1–2). – Pp. 1–7. – <https://doi.org/10.1080/14622416.2025.2479409>
45. Palumbo S., Mariotti V., Pellegrini S. A narrative review on pharmacogenomics in psychiatry: scientific definitions, principles, and practical resources // *J Clin Psychopharmacol.* – 2024. – Vol. 44 (1). – Pp. 49–56. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001795>
46. Кайдан М.А., Захарова Н.В. Опыт фармакогенетического тестирования при лечении антипсихотиками // *Психиатрия.* – 2022. – № 20 (S3 (2)). – С. 68–69.
47. Boyko I.R., Shnyder N.A., Grechikina V.V., Savelieva O.E. Frequency of “poor transporter” phenotype among patients with mental disorders: Pilot study // *Personalized Psychiatry and Neurology.* – 2024. – Vol. 4 (3). – Pp. 37–44. – <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-3-37-44>
48. Mizuno T., Dong M., Taylor Z.L. et al. Clinical implementation of pharmacogenetics and model-informed precision dosing to improve patient care // *British Journal of Clinical Pharmacology.* – 2020. – Vol. 88 (4). – Pp. 1418–1426. – <https://doi.org/10.1111/bcp.14426>
49. CPIC (The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) – Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики. – URL: <https://www.clinpgx.org> (дата обращения 12.02.2026).
50. KNMP (de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie) – Королевская нидерландская ассоциация фармацевтов, размещающая доказательные руководства по фармакогенетике экспертной группы DPWG (Dutch Pharmacogenetics Working Group). URL: <https://www.knmp.nl/> (дата обращения 16.02.2026).
51. Government of Canada, Canadian Centre for Occupational Health and Safety. Synergism and related terms: OSH Answers. – 2019. – URL: <https://www.ccohs.ca> (дата обращения 12.02.2026).
52. Пат. 2821045 Российская Федерация. Способ выбора тактики лечения пациентов с психическими расстройствами / Насырова Р.Ф., Осипова С.М., Шнайдер Н.А., Абдрымханова А.К., Незнанов Н.Г.; заявитель, патентообладатель: Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева. № 2022108385: заявл. 29.03.2022; опубл. 17.06.2024.
53. Bousman C.A., Bengesser S.A., Aitchison K.J. et al. Review and consensus on pharmacogenomic testing in psychiatry // *Pharmacopsychiatry.* – 2021. – Vol. 54 (1). – Pp. 5–17. – <https://doi.org/10.1055/a-1288-1061>
31. Lee S.T., Ryu S., Kim S.R. et al. Association study of 27 annotated genes for clozapine pharmacogenetics: validation of preexisting studies and identification of a new candidate gene, ABCB1, for treatment response // *J Clin Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 32 (4). – Pp. 441–8. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31825ac35c>
32. Koller D., Almenara S., Mejia G. et al. Metabolic effects of aripiprazole and olanzapine multiple-dose treatment in a randomised crossover clinical trial in healthy volunteers: Association with pharmacogenetics // *Adv Ther.* – 2021. – Vol. 38 (2). – Pp. 1035–1054. – <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01566-w>
33. Daškevičiūtė A., Zaboras E., Navalinskas J. et al. A systematic review of ABCB1 polymorphisms and antiepileptic medication resistance: Insights from effect size and study power analysis // *Int J Mol Sci.* – 2025. – Vol. 26 (12). – Art. 5548. – <https://doi.org/10.3390/ijms26125548>
34. Carton L., Bordet R., Montastruc F., Guilhaumou R. Towards personalized pharmacology: Antipsychotics and schizophrenia // *Therapie.* – 2021. – Vol. 76 (2). – Pp. 137–147. – <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.12.010>
35. Richards-Brown M., Wei Y., Abidogh R. et al. Patient and clinician perspectives on pharmacogenetic testing for antipsychotics // *Frontiers in Pharmacology.* – 2025. – Vol. 16. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1689300>
36. Brown L.C., Zai G., Kennedy J.L. et al. Psychiatric pharmacogenomic testing: A primer for clinicians // *Psychiatr Clin North Am.* – 2025. – Vol. 48 (2). – Pp. 257–264. – <https://doi.org/10.1016/j.psc.2025.01.004>
37. Grin O.S. Legal aspects of personalized medicine // *Personalized Psychiatry and Neurology.* – 2025. – Vol. 5 (3). – Pp. 1–2.
38. Jameson A., Fylan B., Bristow G.C. et al. What are the barriers and enablers to the implementation of pharmacogenetic testing in mental health care settings? // *Front Genet.* – 2021. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.740216>
39. Stahl S.M. Psychiatric pharmacogenomics: How to integrate into clinical practice // *CNS Spectr.* – 2017. – Vol. 22 (1). – Pp. 1–4. – <https://doi.org/10.1017/S109285291600095X>
40. Dunlop B.W. Beyond the bins: Interpreting and discussing pharmacogenomic reports with psychiatric patients // *Braz J Psychiatry.* – 2020. – Vol. 42 (2). – Pp. 111–112. – <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0697>
41. Клинические рекомендации «Шизофрения» (взрослые) / Российское общество психиатров. – 2024. – 96 с. – https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/451_3 (дата обращения 27.02.2026).
42. Nasyrova R.F., Dobrodeeva V.S., Skopin S.A. et al. Problemy i perspektivy vnedreniya farmakogeneticheskogo testirovaniya v real'nuju klinicheskuyu praktiku v Rossijskoi Federacii // *Vestnik nevrologii, psichiatrii i neirohirurgii.* – 2020. – № 1. – С. 6–12. – <https://doi.org/10.33920/med-01-2003-01>
43. Sychev D.A. Farmakogeneticheskoe testirovanie: znachenie bioinformatici dlja implimentacii v klinicheskuyu praktiku // *Farmakogenetika i farmakogenomika.* – 2019. – № 2. – С. 3.
44. Cung M., Loftus J., Marzinke M.A., Stevenson J.M. Reinterpretation of pharmacogenomic phenotypes after combinatorial psychiatric testing // *Pharmacogenomics.* – 2025. – Vol. 26 (1–2). – Pp. 1–7. – <https://doi.org/10.1080/14622416.2025.2479409>
45. Palumbo S., Mariotti V., Pellegrini S. A narrative review on pharmacogenomics in psychiatry: scientific definitions, principles, and practical resources // *J Clin Psychopharmacol.* – 2024. – Vol. 44 (1). – Pp. 49–56. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001795>
46. Kajdan M.A., Zaharova N.V. Opyt farmakogeneticheskogo testirovaniya pri lechenii antipsihotikami // *Psichiatrija.* – 2022. – № 20 (S3 (2)). – С. 68–69.
47. Boyko I.R., Shnyder N.A., Grechikina V.V., Savelieva O.E. Frequency of “poor transporter” phenotype among patients with mental disorders: Pilot study // *Personalized Psychiatry and Neurology.* – 2024. – Vol. 4 (3). – Pp. 37–44. – <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-3-37-44>
48. Mizuno T., Dong M., Taylor Z.L. et al. Clinical implementation of pharmacogenetics and model-informed precision dosing to improve patient care // *British Journal of Clinical Pharmacology.* – 2020. – Vol. 88 (4). – Pp. 1418–1426. – <https://doi.org/10.1111/bcp.14426>
49. CPIC (The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) – Konсорциум по vnedreniju klinicheskoi farmakogenetiki. – URL: <https://www.clinpgx.org> (accessed February 12, 2026).
50. KNMP (de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie) – Koroлевskaja niderlandskaja asociacija farmacevtov, razmeshhajushhaja dokazatel'nye rukovodstva po farmakogenetike jekspertnoj grupy DPWG (Dutch Pharmacogenetics Working Group). URL: <https://www.knmp.nl/> (accessed February 16, 2026).
51. Government of Canada, Canadian Centre for Occupational Health and Safety. Synergism and related terms: OSH Answers. – 2019. – URL: <https://www.ccohs.ca> (accessed February 12, 2026).
52. Пат. 2821045 Rossijskaja Federacija. Sposob vybora taktiki lechenija pacientov s psicheskimi rasstrojstvami / Nasyrova R.F., Osipova S.M., Shnyder N.A., Abdrymhanova A.K., Neznanov N.G.; zjavitel', patentoobladatel': Nacional'nyj medicinskij issledovatel'skij centr psichiatrii i nevrologii imeni V.M. Behtereva. № 2022108385: zjavl. 29.03.2022; opubl. 17.06.2024.
53. Bousman C.A., Bengesser S.A., Aitchison K.J. et al. Review and consensus on pharmacogenomic testing in psychiatry // *Pharmacopsychiatry.* – 2021. – Vol. 54 (1). – Pp. 5–17. – <https://doi.org/10.1055/a-1288-1061>

Анализ современных данных о применении технологий виртуальной реальности и бинауральных ритмов в терапии аффективных расстройств

А.А. Бикмеева, Ю.М. Николаев

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Уфа

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В условиях роста распространенности психических расстройств, в том числе рекуррентного депрессивного и биполярного аффективного расстройств, особую значимость приобретает поиск инновационных, неинвазивных и доступных методов терапии. Технологии виртуальной реальности (VR) и бинауральные ритмы демонстрируют высокий потенциал для коррекции психоэмоционального состояния и когнитивных функций.

Цель — представление современных научных данных о применении технологий виртуальной реальности и бинауральных ритмов в терапии аффективных расстройств (рекуррентное депрессивное расстройство и биполярное аффективное расстройство).

Материалы и методы. Поиск релевантных публикаций проводили в электронных базах данных Google Scholar, PubMed и eLIBRARY.RU за период с 2021 по 2026 г. В итоговый анализ вошли 11 публикаций, наиболее точно отвечающих цели статьи и относящихся к проспективным исследованиям.

Результаты. VR-технологии способствуют снижению уровня стресса и тревоги, улучшению когнитивных показателей, стабилизации эмоционального состояния и профилактике рецидивов у пациентов с аффективными расстройствами. Бинауральные ритмы зарекомендовали себя как безопасный и доступный метод восстановительной терапии, способный улучшать когнитивные функции и качество жизни.

Выводы. VR-технологии и бинауральные ритмы служат перспективными дополнительными инструментами терапии аффективных расстройств. Для формирования научно обоснованных клинических рекомендаций необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования с унифицированными протоколами, контролем долгосрочных эффектов и сравнительным анализом с другими методами лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: виртуальная реальность, бинауральные ритмы, рекуррентное депрессивное расстройство, биполярное аффективное расстройство, большое депрессивное расстройство

КОНТАКТЫ: Бикмеева Анжелика Альбертовна, lika.bm@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3252-6878

Николаев Юрий Михайлович, doctoryuri@yandex.ru, ORCID: 0009-0009-3677-0449

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Бикмеева А.А., Николаев Ю.М. Анализ современных данных о применении технологий виртуальной реальности и бинауральных ритмов в терапии аффективных расстройств // Современная терапия психических расстройств. — 2026. — № 2. — С. 56–63. — DOI: 10.48612/psyph/29rn-9f4r-x5pt

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЗАЯВЛЕНИЕ ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА: авторы заявляют, что при создании настоящей статьи технологии искусственного интеллекта не использовались.

Analysis of Modern Data on the Use of Virtual Reality Technologies and Binaural Beats in the Treatment of Affective Disorders

A.A. Bikmeeva, Yu.M. Nikolaev

Bashkir State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, Russia

SUMMARY

Relevance. With the increasing prevalence of mental disorders, including recurrent depressive disorder and bipolar affective disorder, the search for innovative, non-invasive, and accessible treatment methods is particularly important. Virtual reality (VR) technologies and binaural beats demonstrate high potential for improving psychoemotional states and cognitive functions.

Aim — presentation of contemporary scientific data on the application of virtual reality technologies and binaural beats in the therapy of affective disorders (recurrent depressive disorder and bipolar affective disorder).

Materials and Methods. A literature search was conducted in the electronic databases Google Scholar, PubMed, and eLIBRARY.RU for the period from 2021 to 2026 using keywords. The final analysis included 11 publications that most accurately met the objective of the article and were related to prospective studies.

Results. VR technologies contribute to reducing stress and anxiety levels, improving cognitive performance, stabilizing emotional state, and preventing relapses in patients with affective disorders. Binaural beats have proven to be a safe and accessible method of restorative therapy, capable of improving cognitive functions and quality of life.

Conclusions. VR technologies and binaural beats are promising adjunctive tools for the therapy of affective disorders. Further large-scale studies with unified protocols, monitoring of long-term effects, and comparative analysis with other treatment methods are required to develop evidence-based clinical recommendations.

KEYWORDS: virtual reality, binaural beats, recurrent depressive disorder, bipolar affective disorder, major depressive disorder

CONTACTS: Bikmeeva Anzhelika Albertovna, lika.bm@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3252-6878
Nikolaev Yuriy Mikhaylovich, doctoryuri@yandex.ru, ORCID: 0009-0009-3677-0449

CITATION: Bikmeeva A.A., Nikolaev Yu.M. Analysis of modern data on the use of virtual reality technologies and binaural beats in the treatment of affective disorders // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2026. — No. 2. — Pp. 56–63. — DOI: 10.48612/psych/29m-9f4r-x5pt [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

STATEMENT ON THE USE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE TECHNOLOGIES: authors declare that no artificial intelligence technologies were used in the creation of this article.

Введение

Психическое здоровье населения представляет собой одну из важнейших проблем современного общества, поскольку подобные нарушения нередко становятся ключевым фактором, приводящим к трагическим случаям суицида. Психические расстройства занимают существенную долю в общей структуре заболеваемости, достигая 20 % от всех зарегистрированных случаев болезней мира. Данная проблема имеет социальные и экономические последствия, включая увеличение расходов на медицинское обслуживание и потерю трудоспособного населения [1, 2].

Рекуррентное депрессивное и биполярное аффективное расстройства служат одними из ведущих причин глобальной нетрудоспособности и смертности, а их распространенность во всем мире продолжает расти [3, 4]. Исследования показывают, что именно депрессии вносят наибольший вклад в общее количество заболеваний, которые приводят к суицидальному поведению и связанным с ними социальным потерям [5]. Применение антидепрессантов может сопровождаться различными побочными реакциями, а фармакотерапия биполярного расстройства осложняется риском инверсии фазы [6–8]. Кроме того, серьезную клиническую проблему представляет синдром отмены, возникающий при резком прекращении или снижении дозировки психотропных препаратов [9, 10].

В современной психиатрии технологии виртуальной реальности и бинауральных ритмов привлекают все большее внимание, демонстрируя высокий потенциал для коррекции психоэмоционального состояния пациентов [11–13]. Оба метода могут применяться совместно с традиционной фармакотерапией

и психотерапией [14], что создает предпосылки для синергетического эффекта. Их совместное применение позволит расширить инструментарий современной психиатрии, а также повысить доступность и индивидуализацию помощи.

Цель исследования — представление современных научных данных о применении технологий виртуальной реальности и бинауральных ритмов в терапии аффективных расстройств (рекуррентное депрессивное расстройство и биполярное аффективное расстройство).

Материалы и методы

Стратегия поиска литературы

Поиск релевантных публикаций проводили в электронных базах данных Google Scholar, PubMed и eLIBRARY.RU за период с 2021 по 2026 г. по ключевым словам: виртуальная реальность / *virtual reality*, бинауральные ритмы / *binaural beats*, рекуррентное депрессивное расстройство / *recurrent depressive disorder*, биполярное аффективное расстройство / *bipolar affective disorder*, большое депрессивное расстройство / *major depressive disorder*.

Критерии соответствия и процесс отбора публикаций

В обзор включали оригинальные статьи, содержащие данные об использовании технологий виртуальной реальности и бинауральных ритмов в терапии аффективных расстройств. В качестве критериев исключения рассматривали обзорные статьи, а также

тезисы и краткие сообщения. Первоначально было найдено 23 публикации. Из них проанализированы 11 публикаций, наиболее точно отвечающих цели статьи и относящихся к проспективным исследованиям.

Результаты

Виртуальная реальность

Виртуальная реальность создает иммерсивную интерактивную среду, в которой анализируются поведение, восприятие, внимание и мышление человека. Это способствует реабилитации пациентов за счет стимуляции мозга с помощью погружающих упражнений, развития социальных навыков и повышения эффективности психотерапии [15]. Виртуальную реальность можно применять в психиатрии для снижения уровня стресса и тревожности у пациентов с острыми психическими расстройствами, контроля симптомов заболевания, профилактики агрессивного поведения и улучшения эмоционального состояния [16]. Исследование S. Riches и соавт. показало, что внедрение VR-клиники релаксации в систему неотложной психиатрической помощи прошло успешно. В результате выявлено снижение уровня стресса и тревожности у пациентов с острыми психическими расстройствами, при этом 19 % участников имели диагноз F30–F39 (аффективные расстройства). Особенно важным стало сокращение случаев насилия и ограничительных мер на 50 % после внедрения VR-терапии [17]. Несмотря на положительный практический результат, выборка участников была ограниченной, что затрудняет обобщение результатов на более широкую популяцию. Отсутствие контрольной группы также ставит под сомнение достоверность выводов о причинно-следственной связи между VR-терапией и наблюдаемыми улучшениями.

На сегодняшний день недостаточно данных об использовании VR среди пожилых пациентов с психическими расстройствами. Согласно метаанализу, VR-технологии преимущественно применяются при нейродегенеративных заболеваниях как инструмент реабилитации для улучшения когнитивных функций [18]. Проведенное пилотное исследование подтвердило безопасность применения VR-технологий у пожилых пациентов. Среди всех выявленных заболеваний в исследуемой группе пациентов преобладали аффективные расстройства (депрессивное и биполярное расстройства). Большинство участников положительно оценили опыт использования VR и отметили высокий уровень своего самочувствия во время сеансов [19]. Отметим, что исследование демонстрирует лишь субъективную оценку пациентами своего опыта взаимодействия с VR-технологиями и уровень самочувствия, однако не предоставляет данных об улучшении клинических симптомов. Однако полученные результаты могут быть важны для планирования будущих исследований.

VR-технологии в условиях стационара представляют собой немедикаментозный метод снижения тревожности у пациентов, создавая оптимальную терапевтическую среду с высоким уровнем комфорта и безопасности для релаксации. В ходе качественного

исследования M. Ilioudi и соавт. с участием 20 пациентов (18 с биполярным аффективным расстройством и 2 с униполярной депрессией) было организовано использование VR-оборудования с приложением, имитирующим природную среду. Пациенты отметили положительное влияние на их самочувствие, уровень тревожности и осознанности [20]. Существенным преимуществом VR-терапии служит ее способность купировать эмоционально-стрессовые состояния без применения медикаментозных средств.

Исследование M.G. Carta и соавт. демонстрирует эффективность VR-терапии в снижении выраженности депрессивных симптомов и риска рецидивов у пациентов с биполярным расстройством. Статистически значимое улучшение показателей по шкале PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9, опросник о состоянии здоровья) в экспериментальной группе подтвердило положительное влияние терапии на самооценку и качество сна. В результате стабилизации психоэмоционального состояния наблюдалось существенное снижение частоты суицидальных мыслей и выраженности деструктивного поведения [21]. Авторы связывают эффект с возможным влиянием на стресс-регуляцию, что может быть важно для профилактики рецидивов. В исследовании отсутствуют данные о долгосрочной устойчивости терапевтического эффекта, что служит существенным ограничением при оценке профилактического потенциала вмешательства.

В открытом рандомизированном контролируемом исследовании M. Paul и соавт. демонстрируется, что XR-терапия (расширенная реальность, включающая VR) является эффективным и сопоставимым по качеству методом лечения рекуррентного депрессивного расстройства по сравнению с традиционной терапией. Обе группы участников показали значимое улучшение показателей по шкале PHQ-9, при этом группа XR-терапии продемонстрировала более выраженное снижение показателей. Также можно отметить отсутствие нежелательных явлений в обеих группах, что подтверждает безопасность применения XR-технологий в терапевтических целях [22]. Комплексный подход может обеспечить более выраженный терапевтический эффект за счет синергетического воздействия виртуальной реальности, традиционной фармакотерапии и психотерапии.

Исследовательская работа S. Yap и соавт. убедительно показала высокую эффективность когнитивных тренировок с использованием виртуальной реальности у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством. В ходе эксперимента пациенты прошли курс тренировки рабочей памяти с использованием VR-технологий. Результаты продемонстрировали значительное улучшение целого ряда когнитивных показателей, включая рабочую память и общее когнитивное функционирование. При этом авторы определили, что улучшение показателей частично способствует снижению депрессивной симптоматики [23]. Это подтверждает комплексный эффект VR, который не только улучшает когнитивные функции, но и оказывает положительное влияние на клинические проявления основного заболевания.

Обобщенные данные проанализированных исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика исследований, посвященных применению технологии виртуальной реальности в терапии аффективных расстройств**Table 1.** Characteristics of studies on the application of virtual reality technology in the therapy of affective disorders

№	Авторы	Диагноз	Количество участников	Содержание виртуальной реальности	Оценка эффективности	Результат
1	Riches S. и соавт. (2023) [17]	Аффективные расстройства	8	Природные и релаксационные среды	VAS; анализ отзывов пациентов и терапевтов; сравнение показателей инцидентов насилия и ограничительных мер	Улучшение эмоционального состояния, снижение агрессии, повышение мотивации к терапии
2	Just S.A. и соавт. (2024) [19]	Биполярное аффективное расстройство, депрессивный эпизод	17	Лесная поляна, цветы, животные, ручей, горы, пение птиц, фоновая музыка	Субъективное отношение к цифровым технологиям и VR (шкала Лайкерта); FMS; самочувствие после VR; ощущение присутствия по опроснику IPQ	Положительная оценка цифровой терапии, учаивание встречалось редко, субъективное улучшение самочувствия, высокое чувство присутствия
3	Ilioudi M. и соавт. (2023) [20]	Биполярное аффективное расстройство	20	Природные ландшафты (лес, пляж, пустыня)	Интервью с пациентами	Снижение тревоги и стресса, улучшение настроения и эмоционального состояния, снижение чувства изоляции в стационаре
4	Carta M.G. и соавт. (2024) [21]	Биполярное аффективное расстройство	64	Когнитивные упражнения, направленные на тренировку памяти, внимания, исполнительных функций и социального познания	PHQ-9	Снижение симптомов: подавленность, нарушения сна и аппетита, низкая самооценка, трудности с концентрацией, суицидальные мысли
5	Paul M. и соавт. (2024) [22]	Рекуррентное депрессивное расстройство	26	Свободный выбор	PHQ-9	Снижение депрессивных симптомов
6	Yan S. и соавт. (2024) [23]	Рекуррентное депрессивное расстройство	64	Когнитивные тренировки	24-HDRS; нейрокогнитивные тесты для оценки рабочей памяти, внимания, скорости обработки информации	Значимое улучшение по шкале Гамильтона, улучшение рабочей памяти, повышение скорости обработки информации, улучшение внимания

Примечания. VAS — визуальные аналоговые шкалы; IPQ — Igroup Presence Questionnaire, опросник чувства присутствия; FMS — шкала учаивания; PHQ-9 — опросник по состоянию здоровья; HDRS-24 — версия шкалы оценки депрессии Гамильтона.

Notes. VAS — Visual Analogue Scales; IPQ — Igroup Presence Questionnaire, FMS — Motion Sickness Scale; PHQ-9 — Patient Health Questionnaire; HDRS-24 — 24-item Hamilton Depression Rating Scale.

Бинауральные ритмы

Бинауральные ритмы — это слуховая иллюзия, которая возникает, когда в каждое ухо через наушники подаются разные звуковые частоты, а мозг воспринимает их как единый пульсирующий звук с частотой, равной разнице между исходными тонами [24]. Научные работы, посвященные изучению воздействия бинауральных ритмов на психические нарушения и мозговую активность, базируются на теории о синхронизации мозговых волн. Человеческий мозг способен настраивать собственную электрическую активность в соответствии с частотой поступающих звуковых сигналов. При этом процесс синхронизации происходит в определенном диапазоне частот, характерном для электроэнцефалограммы человека (от 1 до 30 Гц), напрямую связанных с различными состояниями сознания, включая когнитивные процессы и эмоциональные реакции [25, 26].

Бинауральные ритмы зарекомендовали себя как эффективный и безопасный метод восстановительной терапии с рядом преимуществ. Они демонстрируют хорошие результаты при лечении различных психических заболеваний, не требуют инвазивного вмешательства, отличаются простотой применения, хорошо сочетаются с медикаментозным лечением и практически не имеют противопоказаний, что делает их ценным инструментом в реабилитационной практике [27, 28].

В литературе имеются данные об эффективности комплексного подхода, включающего бинауральную ритмическую музыку и эскетамин, для оптимизации лечения пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством. Планируемое проспективное рандомизированное контролируемое слепое клиническое исследование с участием 476 пациентов позволяет всесторонне оценить влияние данной комбинации методов на ключевые показатели эффективности терапии, включая процент ответивших на лечение,

частоту достижения ремиссии, исчезновение суицидальных мыслей и психотических симптомов [29]. Успешная реализация проекта может привести к существенному прогрессу в лечении тяжелых форм депрессии, что особенно важно с учетом высокого риска суицидальных исходов при данном заболевании и необходимости минимизации побочных эффектов традиционной терапии.

Проведенное рандомизированное контролируемое исследование P. Daengguan и соавт. с участием 18 пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством не подтвердило эффективность музыкальной терапии с бинауральными ритмами частотой 10 Гц как дополнения к стандартному лечению. Согласно результатам исследования, показатели по шкале PHQ-9 были практически идентичны в обеих группах. Аналогично, не было выявлено существенных различий по показателям качества жизни (EQ-5D) и приверженности лечению (MARS) [30]. Несмотря на отсутствие значимой разницы в данном исследовании, важно учитывать небольшую выборку участников и относительно короткий период наблюдения, что не исключает потенциальную пользу метода при других условиях применения.

Рандомизированное контролируемое исследование S. Ahmadi и соавт. продемонстрировало высокую эффективность применения бинауральных ритмов с частотой 10 Гц для коррекции когнитивных нарушений у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством. В эксперименте приняли участие 60 пациентов, которые были разделены на экспериментальную и контрольную группы. Участники экспериментальной группы проходили 20-минутные сеансы воздействия бинауральных альфа-ритмов ежедневно в течение четырех недель, в то время как контрольная группа прослушивала нейтральные звуки. Результаты исследования показали статистически значимое улучшение когнитивных показателей в экспериментальной группе [31]. Бинауральные ритмы обладают потенциалом для значимого улучшения качества жизни и повседневного функционирования пациентов, однако для подтверждения их клинической эффективности и обобщаемости результатов необходимы дальнейшие исследования на более крупных и репрезентативных выборках.

В рамках пилотного исследования G. Leisman и соавт. был протестирован бинауральный импульсный модулятор — устройство, генерирующее две частоты, которые в сочетании создают бинауральный импульс, стимулирующий нервную систему за счет дифференциального воздействия на слуховой нерв. В исследовании приняли участие четыре пациента с диагностированным рекуррентным депрессивным расстройством, у которых оценивали уровень дистресса с помощью опросников GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder-7, шкала генерализованного тревожного расстройства), PCL-5 (Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5, шкала оценки симптомов ПТСР), BDI-II (Beck Depression Inventory-II, шкала депрессии Бека) и др. Дополнительно проводили количественную электроэнцефалографию (QEEG) и функциональную магнитно-резонансную томографию (фМРТ). Предварительные результаты показали, что после использования бинаурального импульсно-

го модулятора наблюдалось снижение субъективно ощущаемого дистресса, также отмечались изменения на QEEG и фМРТ [32]. Зафиксированные изменения свидетельствуют о реальном временном влиянии стимуляции на мозговую активность и эмоциональное состояние, а не только о субъективных ощущениях. Однако исследование имеет существенные ограничения: крайне малая выборка, отсутствие контрольной группы или плацебо-контроля, субъективность настройки стимуляции и ограниченная репрезентативность выборки.

В исследовании A.A. Mosabbir и соавт. приняли участие 19 пациентов с диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства, которые в течение пяти недель прослушивали специально созданную инструментальную музыку с акцентом на гамма-диапазон (30–70 Гц) и бинауральным ритмом (10–15 Гц) на портативном виброакустическом устройстве. Эффективность оценивали по изменению баллов по шкале MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, шкала Монтгомери — Асберг для оценки депрессии) и по данным электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в состоянии покоя до и после курса. В результате у участников отмечено статистически значимое снижение выраженности депрессивных симптомов, а клинический ответ (снижение MADRS ≥ 50 %) зафиксирован у 36,85 % пациентов. По данным ЭЭГ выявлено увеличение мощности альфа-ритма в затылочной области и гамма-ритма в префронтальной зоне [33]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ритмическая сенсорная стимуляция может положительно влиять на психическое состояние и кортикальную активность у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством.

Результаты обобщения данных исследований отражены в табл. 2.

Обсуждение

Проведенный обзор современных публикаций подтверждает, что технологии виртуальной реальности и бинауральных ритмов обладают значительным потенциалом в качестве дополнительных инструментов терапии аффективных расстройств. Оба метода относятся к неинвазивным и экономически эффективным подходам, что открывает перспективы для их интеграции в широкую клиническую практику, в том числе для повышения доступности помощи жителям удаленных регионов.

Виртуальная реальность продемонстрировала эффективность в снижении уровня стресса и тревожности, улучшении когнитивных функций (рабочая память и внимание), стабилизации эмоционального состояния и профилактике рецидивов. Исследования показывают, что VR-технологии способны не только улучшать субъективное самочувствие пациентов, но и объективно снижать частоту суицидальных мыслей, деструктивного поведения и ограничительных мер в стационарах [16]. Также VR можно использовать как немедикаментозный метод купирования эмоционально-стрессовых состояний, что актуально для пациентов с противопоказаниями к фармакотерапии или риском побочных эффектов [34]. Однако

Таблица 2. Характеристика исследований, посвященных применению бинауральных ритмов в терапии рекуррентного депрессивного расстройства**Table 2.** Characteristics of studies on the use of binaural beats in the therapy of recurrent depressive disorder

№	Авторы	Количество участников	Оценка эффективности	Результаты
1	Zhang Y. и соавт. (2025) [29]	476	24-HDRS; BPRS; MoCA	Планируемое исследование
2	Daengruan P. и соавт. (2021) [30]	18	PHQ-9; EQ-5D-5L; MARS	Существенных изменений по сравнению с контрольной группой не наблюдалось
3	Ahmadi S. и соавт. (2025) [31]	60	WCST; тест N-back на рабочую память	Значимое улучшение когнитивной гибкости и рабочей памяти
4	Leisman G. и соавт. (2024) [32]	4	Психометрические шкалы; ЭЭГ; фМРТ	Снижение уровня тревоги, депрессии
5	Mosabbir A.A. и соавт. (2022) [33]	19	MADRS; ЭЭГ	Снижение тяжести депрессии, характерные изменения ЭЭГ

Примечания. HDRS-24 — версия шкалы оценки депрессии Гамильтона; BPRS — краткая психиатрическая оценочная шкала; MoCA — Монреальская шкала когнитивной оценки; EQ-5D-5L — опросник качества жизни; MARS — шкала для оценки приверженности пациента к назначенному лечению; WCST — тест сортировки карточек Висконсинского университета; ЭЭГ — электроэнцефалография; фМРТ — функциональная магнитно-резонансная томография; MADRS — шкала депрессии Монтгомери — Асберг.

Notes. HDRS-24 — 24-item Hamilton Depression Rating Scale; BPRS — Brief Psychiatric Rating Scale; MoCA — Montreal Cognitive Assessment; EQ-5D-5L — EuroQol Five-Dimension Five-Level questionnaire (quality of life questionnaire); MARS — Medication Adherence Rating Scale; WCST — Wisconsin Card Sorting Test; EEG — electroencephalography; fMRI — functional magnetic resonance imaging; MADRS — Montgomery-Åsberg depression rating scale.

большинство исследований имеют ограничения, такие как небольшие выборки, отсутствие контрольных групп, краткосрочный период наблюдения и преимущественно субъективные методы оценки. Это затрудняет экстраполяцию результатов на широкую популяцию пациентов с аффективными расстройствами.

Бинауральные ритмы зарекомендовали себя как безопасный и доступный метод восстановительной терапии, способный улучшать когнитивные функции и качество жизни пациентов с аффективными расстройствами [35]. К их преимуществам относятся простота применения, возможность дистанционного использования и хорошая сочетаемость с медикаментозным лечением [28]. В проанализированных исследованиях не найдено данных об их эффективности у пациентов с биполярным аффективным расстройством, поэтому выводы о применении бинауральных ритмов ограничены только рекуррентным депрессивным расстройством. В отдельных рандомизированных исследованиях показано статистически значимое улучшение когнитивных показателей у пациентов. Часть работ подтверждает эффективность бинауральных ритмов в снижении симптомов депрессии, другие не выявляют значимых различий с представителями контрольной группы.

Заключение

Таким образом, результаты обзора свидетельствуют о перспективности VR-технологий и бинауральных ритмов в качестве дополнения к традиционным методам терапии аффективных расстройств, включая рекуррентное депрессивное и биполярное расстройство.

Внедрение виртуальной реальности и бинауральных ритмов в клиническую практику на данном этапе ограничено дефицитом доказательной базы. Для формирования научно обоснованных клинических рекомендаций требуются дальнейшие крупномасштабные исследования с более крупными выборками, обязательным контролем долгосрочных эффектов и сравнительным анализом с другими терапевтическими подходами. Для преодоления этого барьера требуется повысить доступность технологий и расширить информационные ресурсы как для пациентов, так и для медицинского персонала. Развитие инфраструктуры и информирование специалистов позволят увеличить масштабы исследований, привлечь инвестиции и организовать обучение, что необходимо для полноценной реализации терапевтического потенциала данных методик.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Сыропятов О.Г., Яновский С.С., Яновский Т.С. Методология клинической и социальной психиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2018. – № 5. – С. 49–54.
1. Syropjatov O.G., Janovskij S.S., Janovskij T.S. Metodologija klinicheskoj i social'noj psixiatrii // Social'naja i klinicheskaja psixiatrija. – 2018. – № 5. – S. 49–54.
2. Стрекалина Д.В., Мамчик Н.П., Самодурова Н.Ю. Эпидемиология психических расстройств и расстройств поведения // Молодежный инновационный вестник. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 241–242.
2. Strekalina D.V., Mamchik N.P., Samodurova N.Ju. Jepidemiologija psichicheskix rasstrojstv i rasstrojstv povedenija // Molodezhnyj innovacionnyj vestnik. – 2018. – T. 7, № 1. – S. 241–242.
3. Депрессия и другие распространенные психические расстройства: глобальные оценки состояния здоровья // Всемирная организация здравоохранения. – 2017. – 24 с. – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf> [дата обращения 12.08.2023].
3. Depressija i drugie rasprostranennye psichicheskie rasstrojstva: global'nye ocenki sostojanija zdorov'ja // Vsemirnaja organizacija zdravooohranenija. – 2017. – 24 s. – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf> [data obrashhenija 12.08.2023].

4. Oliva V., Fico G., de Prisco M. et al. Bipolar disorders: an update on critical aspects // *Lancet Reg Health Eur.* – 2024. – No. 48. – Art. 101135. – <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2024.101135>
5. Herrman H., Patel V., Kieling C. et al. Time for united action on depression: A Lancet–World Psychiatric Association Commission // *The Lancet.* – 2022. – Vol. 399. – Pp. 957–1022.
6. Гареева А.Э., Бородина Л.С., Поздняков С.А. и др. Фармакогеномные и фармакометаболные биомаркеры эффективности и безопасности антидепрессантов: фокус на селективные ингибиторы обратного захвата серотонина // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2024. – Т. 124, № 6. – С. 26–35. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202412406126>
7. Бархатова А.Н., Чуркина А.М., Штейнберг А.С. и др. Биполярное аффективное расстройство: анализ частоты и структуры фаз «со смешанными признаками» в фокусе прогноза // *Психиатрия.* – 2025. – Т. 23, № 2. – С. 32–37. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-2-32-37>
8. Barbuti M., Pacchiarotti I., Vieta E. et al. Antidepressant-induced hypomania/mania in patients with major depression: Evidence from the BRIDGE-III-MIX study // *Journal of Affective Disorders.* – 2017. – Vol. 219 (5). – Pp. 187–192. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.035>
9. Zhang M.M., Tan X., Zheng Y.B. et al. Incidence and risk factors of antidepressant withdrawal symptoms: a meta-analysis and systematic review // *Mol Psychiatry.* – 2025. – Vol. 30. – Pp. 1758–1769. – <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02782-4>
10. Хасанова А.К., Мосолов С.Н. Синдромом отмены приема антидепрессантов (алгоритм профилактики и коррекции) // *Современная терапия психических расстройств.* – 2023. – № 2. – С. 37–47. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.15.79.005>
11. Ефимочкина С.М., Безруков В.Е., Гамирова А.Н. и др. Терапия депрессии с применением технологий виртуальной реальности // *Современная терапия психических расстройств.* – 2023. – № 3. – С. 41–49. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.62.58.005>
12. Yari Oskouei S., Mansouriyeh N. The effectiveness of brain wave synchronization in the theta band on depression and anxiety in opioid-dependent patients. *Addict Health.* – 2024. – Vol. 16 (4). – Pp. 248–252. – <https://doi.org/10.34172/ahj.1529>
13. Лепилкина Т.А., Бенишвили А.Г., Стародубова А.В. и др. Виртуальная реальность для релаксации: типология и факторы эффективности // *Современная терапия психических расстройств.* – 2024. – № 1. – С. 32–42. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.27.29.004>
14. Краля О.В., Усов Г.М. Эффективность дистанционной краткосрочной психотерапии у пациентов со смешанным тревожно-депрессивным расстройством // *Современная терапия психических расстройств.* – 2021. – № 4. – С. 34–39. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.46.73.004>
15. Asaiin J., Braun M., Roussos A.J. Virtual reality as a psychotherapeutic tool: Current uses and limitations // *British Journal of Guidance and Counselling.* – 2022. – Vol. 50 (1). – Pp. 1–28. – <https://doi.org/10.1080/03069885.2021.1885008>
16. Geraets C.N.W., Wallinius M., Sygel K. Use of virtual reality in psychiatric diagnostic assessments: A systematic review // *Front Psychiatry.* – 2022. – Vol. 13. – Art. 828410. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.828410>
17. Riches S., Nicholson S. L., Fialho C. et al. Integrating a virtual reality relaxation clinic within acute psychiatric services: A pilot study // *Psychiatry Research.* – 2023. – Vol. 329. – Art. 115477. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115477>
18. Negu A., Matu S.A., Sava F.A. et al. Virtual reality measures in neuropsychological assessment: A meta-analytic review // *Clin Neuropsychol.* – 2016. – Vol. 30 (2). – Pp. 165–188.
19. Just S.A., Lütt A., Siegle P. et al. Feasibility of using virtual reality in geriatric psychiatry // *Int J Geriatr Psychiatry.* – 2024. – Art. e6060. – <https://doi.org/10.1002/gps.6060>
20. Ilioudi M., Wallström S., Steingrimsson S. et al. Patient experience of a virtual reality calm room in a psychiatric inpatient care setting in Sweden: A qualitative study with inpatients // *BMJ Open.* – 2023. – Vol. 13. – e076285. – <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-076285>
21. Carta M.G., Kurotschka P.K., Machado S. et al. Virtual reality cognitive stimulation program as an effective tool against residual/prodromal depressive symptoms in bipolar disorders // *J Clin Med.* – 2024. – Vol. 13. – Art. 4714. – <https://doi.org/10.3390/jcm13164714>
22. Paul M., Bullock K., Bailenson J. et al. Examining the efficacy of extended reality-enhanced behavioral activation for adults with major depressive disorder: Randomized controlled trial // *JMIR Ment Health.* – 2024. – Vol. 11. – e52326. – <https://doi.org/10.2196/52326>
23. Yan S., Shen S., Lu Q. et al. Virtual reality working memory training improves cognitive performance of acute and remitted patients with major depressive disorder // *J Affect Disord.* – 2024. – Vol. 344. – Pp. 267–276. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.10.067>
24. Orozco Perez H.D., Dumas G., Lehmann A. Binaural Beats through the Auditory Pathway: From Brainstem to Connectivity Patterns // *eNeuro.* – 2020. – Vol. 7 (2). – Art. EN-EURO.0232-19.2020. – <https://doi.org/10.1523/eneuro.0232-19.2020>
25. Abadin A.F.M.Z., Imtiaz A., Ahmed M.M. et al. A brief study of binaural beat: A means of brain-computer interfacing // *Adv Hum Comput Interact.* – 2021. – Vol. 2021. – Pp. 1–8.

26. Ingendoh R.M., Posny E.S., Heine A. Binaural beats to entrain the brain? A systematic review of the effects of binaural beat stimulation on brain oscillatory activity, and the implications for psychological research and intervention // *PLoS One.* – 2023. – Vol. 18 (5). – Art. e0286023. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286023>
27. Гамеева Е.В., Степанова А.М., Ткаченко Г.А. и др. Комплексная реабилитация онкологических пациентов // *Современная онкология.* – 2022. – Т. 24, № 1. – С. 89–96. – <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.1.201476>
28. Wang X., Lu H., He Y. et al. Listening to 15 Hz binaural beats enhances the connectivity of functional brain networks in the mental fatigue state – An EEG study // *Brain Sci.* – 2022. – Vol. 12. – Art. 1161. – <https://doi.org/10.3390/brainsci12091161>
29. Zhang Y., Ke Z., Luo J. et al. Effects of binaural beat music and esketamine for ECT in the treatment of major depressive disorder: A randomized controlled trial protocol // *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* – 2025. – Vol. 21. – Art. 1249. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S514640>
30. Daengruan P., Chairat R., Jenraumjit R. et al. Effectiveness of receptive music therapy with imbedded 10 Hz binaural beats compared with standard care for patients with major depressive disorder: A randomized controlled trial // *Complement Ther Med.* – 2021. – Vol. 61. – Art. 102765. – <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2021.102765>
31. Ahmadi S., Sadri Damirchi E., Vaghef L. et al. Cognitive enhancement in depression: The role of 10-Hz binaural beats in improving working memory and cognitive flexibility: A quasi-experimental study // *Mental Health Review Journal.* – 2025. – Vol. 31 (1). – Pp. 16–33. – <https://doi.org/10.1108/MHRJ-03-2025-0029>
32. Leisman G., Wallach J., Machado-Ferrer Y. et al. The effect of binaural pulse modulation (B.P.M) on brain state in depression and anxiety: A case series // *J Med Case Reports.* – 2024. – Vol. 18. – Art. 574. – <https://doi.org/10.1186/s13256-024-04888-3>
33. Mosabbir A.A. et al. Investigating the effects of auditory and vibrotactile rhythmic sensory stimulation on depression: An EEG pilot study // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14 (2). – <https://doi.org/10.7759/cureus.22557>
34. Jinglii N., Oyelere S.S., Nyström M.B.T. et al. A systematic review on the efficacy of virtual reality and gamification interventions for managing anxiety and depression // *Frontiers in Digital Health.* – 2023. – Vol. 5. – Art. 1239435. – <https://doi.org/10.3389/fdgth.2023.1239435>
35. Baseanu I.C.C., Roman N.A., Minzatanu D. et al. The efficiency of binaural beats on anxiety and depression – A systematic review // *Appl Sci.* – 2024. – Vol. 14 (13). – Art. 5675. – <https://doi.org/10.3390/app14135675>
26. Ingendoh R.M., Posny E.S., Heine A. Binaural beats to entrain the brain? A systematic review of the effects of binaural beat stimulation on brain oscillatory activity, and the implications for psychological research and intervention // *PLoS One.* – 2023. – Vol. 18 (5). – Art. e0286023. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286023>
27. Gameeva E.V., Stepanova A.M., Tkachenko G.A. i dr. Kompleksnaja rehabilitacija onkologicheskix pacientov // *Sovremennaja onkologija.* – 2022. – T. 24, № 1. – S. 89–96. – <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.1.201476>
28. Wang X., Lu H., He Y. et al. Listening to 15 Hz binaural beats enhances the connectivity of functional brain networks in the mental fatigue state – An EEG study // *Brain Sci.* – 2022. – Vol. 12. – Art. 1161. – <https://doi.org/10.3390/brainsci12091161>
29. Zhang Y., Ke Z., Luo J. et al. Effects of binaural beat music and esketamine for ECT in the treatment of major depressive disorder: A randomized controlled trial protocol // *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* – 2025. – Vol. 21. – Art. 1249. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S514640>
30. Daengruan P., Chairat R., Jenraumjit R. et al. Effectiveness of receptive music therapy with imbedded 10 Hz binaural beats compared with standard care for patients with major depressive disorder: A randomized controlled trial // *Complement Ther Med.* – 2021. – Vol. 61. – Art. 102765. – <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2021.102765>
31. Ahmadi S., Sadri Damirchi E., Vaghef L. et al. Cognitive enhancement in depression: The role of 10-Hz binaural beats in improving working memory and cognitive flexibility: A quasi-experimental study // *Mental Health Review Journal.* – 2025. – Vol. 31 (1). – Pp. 16–33. – <https://doi.org/10.1108/MHRJ-03-2025-0029>
32. Leisman G., Wallach J., Machado-Ferrer Y. et al. The effect of binaural pulse modulation (B.P.M) on brain state in depression and anxiety: A case series // *J Med Case Reports.* – 2024. – Vol. 18. – Art. 574. – <https://doi.org/10.1186/s13256-024-04888-3>
33. Mosabbir A.A. et al. Investigating the effects of auditory and vibrotactile rhythmic sensory stimulation on depression: An EEG pilot study // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14 (2). – <https://doi.org/10.7759/cureus.22557>
34. Jinglii N., Oyelere S.S., Nyström M.B.T. et al. A systematic review on the efficacy of virtual reality and gamification interventions for managing anxiety and depression // *Frontiers in Digital Health.* – 2023. – Vol. 5. – Art. 1239435. – <https://doi.org/10.3389/fdgth.2023.1239435>
35. Baseanu I.C.C., Roman N.A., Minzatanu D. et al. The efficiency of binaural beats on anxiety and depression – A systematic review // *Appl Sci.* – 2024. – Vol. 14 (13). – Art. 5675. – <https://doi.org/10.3390/app14135675>

Возможности диагностики метаболического синдрома в психиатрической практике: системный анализ российских клинических рекомендаций

Н.В. Семенова, А.Ю. Гончаренко, В.Л. Козловский, С.В. Ляшковская, В.В. Фрейзе, М.В. Анохина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии
имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Метаболический синдром (МС) является ключевым фактором, определяющим высокий уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с психическими расстройствами. В психиатрической практике риск развития МС существенно повышен вследствие особенностей образа жизни пациентов и побочных эффектов психофармакотерапии. Несмотря на наличие международных руководств по кардиометаболическому мониторингу, степень интеграции скрининга МС в национальные клинические рекомендации (КР) по профилю «психиатрия» остается малоизученной.

Цель — провести системный анализ действующих российских клинических рекомендаций по профилю «психиатрия» в целях оценки возможности диагностики метаболического синдрома на основе предусмотренных в них методов обследования.

Материалы и методы. Проанализированы 15 действующих КР по профилю «психиатрия», предназначенных для взрослых, детей и пациентов пожилого и старческого возраста и размещенных в Рубрикаторе клинических рекомендаций Минздрава России. Оценивали наличие пяти ключевых компонентов МС (антропометрия / окружность талии (ОТ), артериальная гипертензия, гипергликемия, гипертриглицеридемия, низкий холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП)). Рассчитывали индекс полноты диагностического охвата (ИПО). Применены методы описательной статистики и критерий χ^2 Пирсона.

Результаты. Ни один КР не содержит прямого алгоритма диагностики МС. Антропометрия (индекс массы тела / масса тела) и измерение артериального давления предусмотрены в 100 % документов, однако измерение ОТ отсутствует во всех КР. Глюкоза крови указана в 73 % (11/15) рекомендаций, преимущественно как скрининг перед терапией. Липидный профиль в полном объеме обязателен только в 20 % (3/15) случаев — при шизофрении и биполярном аффективном расстройстве (БАР). Полный диагностический набор, позволяющий верифицировать МС, выявлен лишь в трех КР (20 %): шизофрения (взрослые и дети) и БАР. Выявлена статистически значимая связь между наличием в КР требований к мониторингу метаболических побочных эффектов психофармакотерапии и полнотой диагностического охвата ($\chi^2 = 12,7, p < 0,001$).

Заключение. В отечественных КР по профилю «психиатрия» отсутствует системный подход к скринингу МС. Ключевой пробел — игнорирование ОТ и нерегулярная оценка липидного профиля при большинстве диагностических категорий. Обоснована необходимость гармонизации КР с международными стандартами для улучшения соматического здоровья пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболический синдром, клинические рекомендации, шизофрения, биполярное расстройство, антипсихотики, кардио-метаболический риск, скрининг, психиатрия

КОНТАКТЫ: Семенова Наталия Владимировна, nvs@bekhterev.ru, ORCID: 0000-0002-2798-8800
Гончаренко Андрей Юрьевич, goncharenko7@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5208-4099
Козловский Владимир Леонидович, kv1958@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2972-235X
Ляшковская Светлана Владимировна, sl_dok@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4765-2423
Фрейзе Виктория Васильевна, v.freize@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1677-0694
Анохина Мария Валерьевна, anokhinabekhterev@yandex.ru, ORCID: 0009-0003-8707-0940

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Семенова Н.В., Гончаренко А.Ю., Козловский В.Л., Ляшковская С.В., Фрейзе В.В., Анохина М.В. Возможности диагностики метаболического синдрома в психиатрической практике: системный анализ российских клинических рекомендаций // Современная терапия психических расстройств. — 2026. — № 2. — С. 64–73. — DOI: 10.48612/psyph/9kkf-repp-tzp3

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЗАЯВЛЕНИЕ ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА: авторы заявляют, что при создании настоящей статьи технологии искусственного интеллекта не использовались.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева» Минздрава России 2024–2026 гг. (XSOZ 2024 0012).

Diagnostic Capabilities for metabolic Syndrome in Psychiatric Practice: A Systems Analysis of Russian Clinical Guidelines

N.V. Semenova, A.Yu. Goncharenko, V.L. Kozlovsky, S.V. Lyashkovskaya, V.V. Freize, M.V. Anokhina

V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of Russian Federation, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

Relevance. Metabolic syndrome (MS) is a key factor determining the high level of cardiovascular morbidity and mortality in patients with mental disorders. In psychiatric practice, the risk of developing MS is significantly increased due to patients' lifestyle characteristics and the side effects of psychopharmacotherapy. Despite the existence of international guidelines for cardiometabolic monitoring, the degree of integration of MS screening into national clinical guidelines (CGs) in the field of psychiatry remains insufficiently studied.

Aim — to conduct a systematic analysis of current Russian clinical guidelines in the field of psychiatry in order to assess the feasibility of diagnosing metabolic syndrome based on the examination methods they provide.

Materials and methods. Fifteen clinical guidelines (CGs) for psychiatry, including guidelines for adults, children, and older adults, available in the Rubricator of Clinical Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, were analyzed. The presence of five key components of MS (anthropometry/waist circumference (WC), hypertension (HTN), hyperglycemia, hypertriglyceridemia, low high-density lipoprotein cholesterol) was assessed. The diagnostic coverage completeness index (DCC) was calculated. Descriptive statistics and Pearson's chi-squared test were applied.

Results. No CG contains a direct algorithm for diagnosing MS. Anthropometry (Body Mass Index /body weight) and blood pressure measurement are included in 100 % of the documents; however, WC measurement is absent from all CGs. Blood glucose is specified in 73 % (11/15) of the guidelines, primarily as a pre-treatment screening. A full lipid profile is mandatory in only 20 % (3/15) of cases — for schizophrenia and bipolar affective disorder (BAD). A complete diagnostic set enabling MS verification was found in only 3 CGs (20 %): schizophrenia (adults and children) and BAD. A statistically significant association was found between the presence of requirements in CGs for monitoring metabolic side effects of psychopharmacotherapy and the completeness of diagnostic coverage ($\chi^2 = 12.7, p < 0.001$).

Conclusion. Russian clinical guidelines (CGs) for psychiatry lack a comprehensive and systematic approach to metabolic syndrome screening. Clinical guidelines for substance use disorders were not included in the analysis. A key gap is the omission of waist circumference and the inconsistent assessment of lipid profiles for most nosologies. There is a clear need to harmonize CGs with international standards to improve the somatic health of patients.

KEYWORDS: metabolic syndrome, clinical guidelines, schizophrenia, bipolar disorder, antipsychotics, cardiometabolic risk, screening, psychiatry

CONTACTS: Semenova Nataliya Vladimirovna, nvs@bekhterev.ru, ORCID: 0000-0002-2798-8800
Goncharenko Andrey Yurievich, goncharenko7@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5208-4099
Kozlovsky Vladimir Leonidovich, kv1958@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2972-235X
Lyashkovskaya Svetlana Vladimirovna, sl_dok@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4765-2423
Freize Viktoriya Vasilievna, v.freize@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1677-0694
Anokhina Mariya Valerievna, anokhinabekhterev@yandex.ru, ORCID: 0009-0003-8707-0940

CITATION: Semenova N.V., Goncharenko A.Yu., Kozlovsky V.L., Lyashkovskaya S.V., Freize V.V., Anokhina M.V. Diagnostic capabilities for metabolic syndrome in psychiatric practice: a systems analysis of Russian clinical guidelines // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2026. — No. 2. — Pp. 64–73. — DOI: 10.48612/psyph/9kkf-repp-tzp3 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

STATEMENT ON THE USE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE TECHNOLOGIES: authors declare that no artificial intelligence technologies were used in the creation of this article.

FUNDING: This study was conducted as part of the state assignment of the V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of the Russian Federation, for the period 2024–2026 (project No. XSQZ 2024 0012).

Введение

Сокращение ожидаемой продолжительности жизни у пациентов с тяжелыми психическими расстройствами (ТПР) остается одной из значимых проблем современной психиатрии. По данным эпидемиологических исследований, у пациентов с шизофренией, биполярным аффективным расстройством (БАР) и тяжелыми формами депрессивных расстройств ожидаемая продолжительность жизни в среднем на 10–20 лет меньше, чем в общей популяции [1–3]. Существенный вклад в этот разрыв вносят соматические заболевания, прежде всего сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сахарный диабет 2-го типа [4]. По некоторым данным, риск внезапной сердечной смерти (ВСС) у молодых пациентов с ТПР превышает популяционный уровень [5]. Помимо ВСС сердечно-сосудистый риск у пациентов с ТПР включает повышенную частоту развития ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и цереброваскулярных событий. В крупном метаанализе C.U. Correll и соавт., включавшем более 3,2 млн пациентов с тяжелыми

психическими расстройствами и более 113 млн человек группы контроля, было показано повышение риска ССЗ и смертности, связанной с ними, у пациентов психиатрического профиля. Так, у пациентов с психическими расстройствами риск развития ССЗ повышен на 53 % (отношение шансов (odds ratio, OR) = 1,53; 95-процентный доверительный интервал (95% confidence interval, CI) = 1,27–1,83), а сердечно-сосудистой смерти — на 85 % (отношение рисков (hazard ratio, HR) = 1,85; 95 % CI 1,53–2,24) по сравнению с общей популяцией [6]. Эти данные подчеркивают необходимость своевременного выявления и коррекции кардиометаболических факторов риска в психиатрической практике.

Степень сердечно-сосудистого риска существенно варьирует в зависимости от диагноза: у пациентов с шизофренией он значительно выше, чем при БАР. Согласно метаанализу Lambert и соавт., риск смерти от инсульта при шизофрении более чем вдвое превышает популяционный (отношение рисков/коэффициент заболеваемости (hazard ratio/rate ratio, HR/rate ratio) = 2,40; 95% CI 2,25–2,55, тогда как при БАР этот показатель заметно ниже (стандартизированное

отношение смерти (standardized mortality ratio, SMR) = 1,55; 95% CI 1,33–1,81). Кроме того, у пациентов с шизофренией риск развития сердечной недостаточности повышен почти в 4 раза (rate ratio, RR = 3,82; 95% CI 3,10–4,71) [7]. Ряд таких исходов потенциально предотвратим при своевременном выявлении и коррекции кардиометаболических факторов риска: согласно данным Hoang и соавт., именно ССЗ служат главной потенциально предотвратимой причиной преждевременной смерти у пациентов с ТПР [8].

За последние десятилетия разрыв в значениях риска смерти от ССЗ между пациентами с ТПР и общей популяцией не только сохраняется, но и увеличивается. В исследованиях, проводимых в 1990–2000-х годах, риски были выше по сравнению с более ранними периодами (например, для шизофрении и ишемической болезни сердца SMR в 2000-х составил 2,59 против 1,14 в 1980-х) [7].

Ряд авторов полагают, что большой разрыв в ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) и сердечно-сосудистых рисках между пациентами с ТПР и общей популяцией связан не столько со снижением ОПЖ у лиц с психическими расстройствами, сколько с ее устойчивым ростом в общей популяции [9]; при этом, согласно данным Nielsen и Licht, прогресс в лечении соматических заболеваний приносит больше пользы именно общей популяции, тогда как пациенты с ТПР в меньшей степени получают пользу от этих достижений [10].

Пациенты с ТПР имеют худший доступ к ранней диагностике и адекватному лечению распространенных соматических заболеваний (сахарный диабет, сердечно-сосудистые болезни, онкопатология) [11]. Одной из причин более низкого качества соматической помощи может быть то, что психиатры фокусируются преимущественно на психических симптомах, уделяя недостаточно внимания соматическим расстройствам [10].

Одним из ключевых клиничко-лабораторных маркеров повышенного кардиометаболического риска является метаболический синдром (МС) — кластер факторов риска, включающий абдоминальное ожирение, дислипидемию, гипергликемию и артериальную гипертензию (АГ) [12]. По данным исследований, распространенность МС у пациентов с тяжелыми психическими расстройствами составляет в среднем 32,6 %, что значительно превышает показатели в общей популяции и вносит существенный вклад в повышение ССЗ и смертности пациентов психиатрического профиля [11, 13–15].

Высокая распространенность МС при ТПР обусловлена множеством факторов. К ним относятся особенности течения психического расстройства, низкая физическая активность, нерациональное питание, высокая распространенность курения, ограниченный доступ к соматической помощи, а также неблагоприятные метаболические эффекты психофармакотерапии. Наибольшее значение в этом отношении имеют отдельные антипсихотики, применение которых может сопровождаться увеличением массы тела, нарушениями липидного и углеводного обмена [11, 12, 16–19]. В связи с этим оценка кардиометабо-

лических факторов риска служит необходимым компонентом безопасного ведения пациентов, получающих антипсихотическую терапию.

Более десяти лет назад международные профессиональные сообщества включили в свои руководящие протоколы кардиометаболического мониторинга. Например, руководство Американской психиатрической ассоциации (American Psychiatric Association, APA) указывает на необходимость проведения оценки массы тела, окружности талии, артериального давления, уровня глюкозы и липидного профиля до начала терапии антипсихотиками и в динамике [18]. Аналогичные рекомендации содержатся в руководствах Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), которые подчеркивают необходимость регулярной оценки физического здоровья лиц с тяжелыми психическими заболеваниями [20].

В Российской Федерации при оказании медицинской помощи используются клинические рекомендации (КР), которые размещены в Рубрикаторе клинических рекомендаций Минздрава России. Они определяют подходы к профилактике, диагностике, лечению, реабилитации и влияют на клиническую практику. Именно поэтому полнота отражения кардиометаболического мониторинга в КР по ведению пациентов с психическими расстройствами и расстройствами поведения имеет практическое значение. Она связана не только с качеством и безопасностью фармакотерапии, но и с профилактикой соматической заболеваемости и преждевременной смерти. Однако вопрос о том, насколько полно эти рекомендации отражают необходимость скрининга компонентов МС, остается недостаточным изученным. В связи с этим настоящее исследование представляет собой системный анализ действующих российских КР, относящихся к группе «Психические расстройства и расстройства поведения», с целью оценки представленности в них мероприятий по выявлению и мониторингу компонентов МС.

Методы

Дизайн исследования. Проведен системный анализ содержания действующих КР по профилю «Психиатрия» с использованием подхода, основанного на адаптированных принципах PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Источники данных и отбор рекомендаций. Поиск осуществлялся в Рубрикаторе клинических рекомендаций Минздрава России (<https://cr.minzdrav.gov.ru/>) в период с 1 по 6 марта 2026 года.

Критерии включения:

1. Клиническая рекомендация имеет статус действующей КР (в системе это обозначено как «Применяется»).

2. Клиническая рекомендация относится к группе «Психические расстройства и расстройства поведения» (коды F00–F99 по МКБ-10).

3. Полный текст документа находится в открытом доступе и не запрещен для скачивания.

Критерии исключения (применялись последовательно):

1. Клиническая рекомендация посвящена соматическому, неврологическому или инфекционному заболеванию, при котором психическое расстройство выступает в роли сопутствующего, симптоматического, осложняющего течение основного заболевания либо развивается в его рамках и носит вторичный (соматогенный) характер.

2. Клиническая рекомендация целиком посвящена психическим и поведенческим расстройствам, вызванным употреблением психоактивных веществ (ПАВ) (коды F10–F19). Расстройства данной группы исключены из анализа, поскольку патогенез метаболических нарушений при аддитивных состояниях имеет существенные отличия (прежде всего, прямое токсическое действие этанола и других ПАВ на углеводный и липидный обмен), что требует отдельного исследования.

3. Клиническая рекомендация не предполагает длительной терапии основными группами психофармакологических препаратов — антипсихотиками, антидепрессантами, нормотимиками, анксиолитиками. Этот критерий введен для фокусировки на КР, в которых регулярный прием психофармакопрепаратов является рутинной практикой. Рекомендации, где основу лечения составляют немедикаментозные методы (например, логопедия, психотерапия), заведомо не могут содержать требований к мониторингу метаболических побочных эффектов.

Первоначальный поиск в Рубрикаторе клинических рекомендаций Минздрава России (<https://cr.minzdrav.gov.ru>) с применением фильтров по рубрике F00–F99 и статусу «Применяется» идентифицировал 32 документа. Затем последовательно применялись критерии исключения. На первом этапе исключены шесть КР согласно критерию № 1. На втором этапе исключены 10 КР согласно критерию № 2 (расстройства, вызванные употреблением ПАВ, коды F10–F19). На третьем этапе исключена одна КР по критерию № 3 (специфические расстройства развития речи у детей, F80).

Таким образом, в финальный анализ включено 15 КР. Процесс отбора представлен на рисунке.

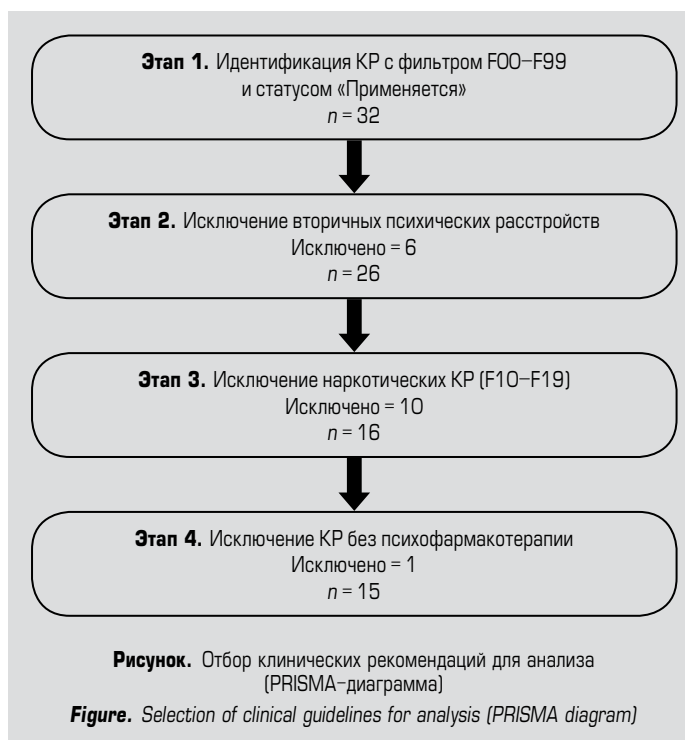
Для каждой КР проводился ручной контент-анализ разделов «Диагностика» и «Лечение, включая мониторинг безопасности». Данные фиксировались в структурированной матрице, включающей более 20 параметров:

– **антропометрия:** наличие указаний на измерение массы тела, роста, расчет индекса массы тела (ИМТ), измерение окружности талии (ОТ);

– **кардиоваскулярные параметры:** измерение артериального давления (АД), проведение электрокардиографии (ЭКГ);

– **углеводный обмен:** глюкоза крови натощак, гликированный гемоглобин (HbA1c);

– **липидный обмен:** общий холестерин, триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП);



– **контекст мониторинга:** указание на связь обследования с приемом психотропных препаратов.

За основу взяты объединенные критерии *IDF (International Diabetes Federation) / NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)* [21], согласно которым для диагностики МС необходимо наличие не менее трех из пяти компонентов: абдоминальное ожирение (ОТ), гипертриглицеридемия, низкий ХС-ЛПВП, гипергликемия, АГ.

Возможность диагностики МС в рамках КР оценивали следующим образом:

– **полная диагностика:** наличие в рекомендации требований к оценке всех пяти групп показателей (антропометрия, глюкоза, липидный профиль (ТГ и ХС-ЛПВП), АД);

– **частичная диагностика:** возможность оценить от одного до четырех компонентов, но не все пять;

– **отсутствует:** невозможно оценить ни один из компонентов МС.

Для количественной оценки применялся индекс полноты диагностического охвата (ИПО):

$$\text{ИПО} = \frac{\text{Количество представленных компонентов МС}}{5}$$

Интерпретация ИПО: 0–0,2 — крайне низкий; 0,21–0,4 — низкий; 0,41–0,6 — умеренный; 0,61–0,8 — высокий; 0,81–1,0 — полный охват.

Данные обработаны с использованием пакета статистических программ. Рассчитаны абсолютные и относительные частоты. Для сравнения категориальных данных (наличие полного набора критериев в группах с мониторингом терапии и без него) использовали критерий χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика включенных рекомендаций. В анализ включено 15 КР, охватывающих основные психические расстройства у взрослых, детей и пациентов пожилого и старческого возраста [22–36].

Все документы утверждены профессиональными сообществами и размещены в Рубрикаторе клинических рекомендаций Минздрава России.

Анализ показал, что ни одна из 15 КР не содержит прямого упоминания термина «метаболический синдром» как цели диагностического поиска. Однако отдельные компоненты обследования присутствуют.

Измерение массы тела и / или расчет ИМТ предусмотрены во всех 15 (100 %) КР. Чаще всего это требование является частью описания физикального осмотра. Однако измерение ОТ — ключевой критерий абдоминального ожирения — не упоминается ни в одном из проанализированных документов.

Измерение АД также входит в стандарт физикального осмотра и указано во всех 15 (100 %) рекомендациях. Это позволяет в полной мере выявлять такой компонент МС, как АГ.

Определение уровня глюкозы крови (как правило, натощак) рекомендуется в 11 из 15 (73,3 %) КР. В большинстве случаев это исследование предписано либо при первичном обследовании, либо для мониторинга безопасности терапии. Наиболее часто данное требование встречается при расстройствах, требующих назначения антипсихотиков (шизофрения, биполярное аффективное расстройство (БАР)). Гликированный гемоглобин

(HbA1c) упоминается крайне редко и только как опциональный тест (например, в КР по шизофрении).

Наибольшая вариабельность выявлена в отношении оценки липидного обмена. В полном объеме (триглицериды, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, общий холестерин) исследование липидного спектра является обязательным только в трех из 15 (20 %) КР:

- 1) шизофрения (взрослые);
- 2) шизофрения (дети);
- 3) БАР.

В этих случаях мониторинг липидов прямо предписан для контроля метаболических побочных эффектов антипсихотической/нормотимической терапии. В остальных 12 КР (80 %) липидный профиль упоминается либо как опциональное исследование («по показаниям»), либо не упоминается вовсе (например, расстройства личности).

Оценка полноты диагностического охвата показала, что только три КР (20 %) предоставляют теоретическую возможность для полноценной диагностики МС (ИПО = 0,8). В этих документах (шизофрения и БАР) в совокупности присутствуют требования к оценке четырех из пяти ключевых компонентов МС (все, кроме ОТ). Отсутствие ОТ частично компенсируется наличием ИМТ для суждения об ожирении, что не позволяет достичь ИПО = 1,0, но дает высокий охват. Наиболее низкий уровень мониторинга — в рекомендациях по расстройствам личности (только ИМТ и АД, лабораторный контроль отсутствует).

Остальные 12 КР (80 %) позволяют диагностировать МС лишь частично (ИПО от 0,2 до 0,6). Как правило, в них можно выявить АГ и ожирение (по ИМТ), а также, в ряде случаев, гипергликемию «по показаниям», что не обеспечивает систематического

Таблица 1. Перечень включенных в анализ клинических рекомендаций
Table 1. List of clinical practice recommendations included in the analysis

№ п/п	Нозология (ID)	Категория пациентов	Год актуализации
1	Шизофрения (ID451)	Взрослые	2024
2	Тревожно-фобические расстройства (ID455)	Взрослые	2024
3	Паническое расстройство (ID456)	Взрослые	2024
4	Генерализованное тревожное расстройство (ID457)	Взрослые	2024
5	Обсессивно-компульсивное расстройство (ID650)	Взрослые	2025
6	Шизофрения (ID674)	Дети	2024
7	Биполярное аффективное расстройство (ID675)	Взрослые	2025
8	Депрессивный эпизод / рекуррентное депрессивное расстройство (ID301)	Взрослые	2024
9	Специфические расстройства личности (ID397)	Взрослые	2024
10	Расстройства аутистического спектра (ID594)	Дети	2024
11	Когнитивные расстройства у пожилых (ID617)	Пожилые	2024
12	Делирий, не обусловленный алкоголем и другими психоактивными веществами, у лиц пожилого и старческого возраста (ID742)	Пожилые	2022
13	Посттравматическое стрессовое расстройство (ID753)	Взрослые	2023
14	Умственная отсталость (ID676)	Дети	2024
15	Умственная отсталость (ID452)	Взрослые	2024

скрининга. Дислипидемия (гипертриглицеридемия и низкий ХС-ЛПВП) также остается вне зоны обязательного скрининга в 80 % КР, что увеличивает риск несвоевременного выявления метаболических нарушений. Детальная матрица соответствия критериям МС для каждой КР представлена в табл. 2.

Выявлена статистически значимая связь между наличием в КР требований к мониторингу метаболических побочных эффектов психофармакотерапии и полнотой диагностического охвата МС. Все три КР с наиболее полным диагностическим набором (ИПО = 0,8) содержат отдельные разделы, посвященные мониторингу безопасности терапии антипсихотиками и нормотимиками. В КР, где психофармакотерапия либо не рекомендуется, либо предполагает использование препаратов с низким метаболическим риском, полнота скрининга значительно ниже. Различия в частоте встречаемости полного диагностического набора между этими группами статистически значимы (критерий $\chi^2 = 12,7$; $p < 0,001$).

Обсуждение

Настоящее исследование представило системный анализ возможностей диагностики МС в российских клинических рекомендациях по профилю «психиатрия». Основной вывод работы заключается в том, что, несмотря на наличие отдельных элементов соматического скрининга, системный подход к выявлению кардиометаболического риска в них отсутствует. Это согласуется с данными международных обзоров и отечественных исследований, указывающих на субоптимальный характер метаболического мониторинга в реальной клинической практике [37–39].

Отечественные КР, даже наиболее детализированные в этом отношении (по шизофрении и БАП), соответствуют рекомендациям Американской психиатрической ассоциации АРА и NICE лишь частично [18, 20, 22, 35, 36].

Например, NICE предусматривает четкий график мониторинга: исходно, через 6 недель, 12 недель,

Таблица 2. Матрица соответствия критериям метаболического синдрома в КР (N = 15)

Table 2. Matrix of compliance with metabolic syndrome criteria in clinical guidelines (N = 15)

№ п/п	Клиническая рекомендация	Ожирение (ИМТ)	Абдоминальное ожирение (ОТ)	АГ (АД)	Глюкоза	ТГ / ХС-ЛПВП	ИПО	Диагностика МС
1	Шизофрения (взрослые)	✓	✗	✓	✓	✓	0,8	Полная**
2	Шизофрения (дети)	✓	✗	✓	✓	✓	0,8	Полная**
3	Биполярное аффективное расстройство	✓	✗	✓	✓	✓	0,8	Полная**
4	Депрессивный эпизод / рекуррентное депрессивное расстройство	✓	✗	✓	(✓)	(✓)	0,4	Частичная
5	Тревожно-фобические расстройства	✓	✗	✓	(✓)	(✓)	0,4	Частичная
6	Паническое расстройство	✓	✗	✓	(✓)	(✓)	0,4	Частичная
7	Генерализованное тревожное расстройство	✓	✗	✓	(✓)	(✓)	0,4	Частичная
8	Обсессивно-компульсивное расстройство	✓	✗	✓	(✓)	(✓)	0,4	Частичная
9	Посттравматическое стрессовое расстройство	✓	✗	✓	(✓)	(✓)	0,4	Частичная
10	Расстройства аутистического спектра	✓	✗	✓	(✓)	(✓)	0,4	Частичная
11	Специфические расстройства личности	✓	✗	✓	✗	✗	0,2	Частичная
12	Когнитивные расстройства у пожилых	✓	✗	✓	✓	(✓)	0,6	Частичная
13	Делирий, не обусловленный алкоголем и другими психоактивными веществами, у лиц пожилого и старческого возраста	(✓)*	✗	✓	✓	(✓)	0,6	Частичная
14	Умственная отсталость (дети)	✓	✗	✓	(✓)	(✓)	0,4	Частичная
15	Умственная отсталость (взрослые)	✓	✗	✓	(✓)	(✓)	0,4	Частичная

Примечания. ✓ — исследование обязательно по тексту КР; (✓) — исследование рекомендуется «по показаниям» или «при клинической необходимости»; ✗ — исследование не упоминается в КР; * — для делирия измерение массы тела указано, но ИМТ прямо не предписан; в остальных случаях ИМТ или масса тела обязательны.

** Полная диагностика МС указана условно, так как отсутствует измерение ОТ, но имеются все остальные компоненты (с заменой абдоминального ожирения на общее ожирение по ИМТ).

Notes. ✓ — the assessment is mandatory according to the text of the clinical guideline (CR); (✓) — the assessment is recommended “when indicated” or “based on clinical necessity”; ✗ — is not mentioned in the clinical guideline (CG); * — for delirium, body weight measurement is indicated, but BMI is not explicitly required; in all other cases, BMI or body weight is mandatory.

** Complete diagnosis of metabolic syndrome is indicated conditionally, since waist circumference (WC) measurement is absent, but all other components are present (with abdominal obesity replaced by general obesity based on BMI).

1 год и далее ежегодно [20]. В российских КР такие временные интервалы прописаны менее детально. Более того, ключевое расхождение — полное отсутствие требования измерять ОТ. Согласно гармонизированным критериям Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF); Национального института сердца, легких и крови США (National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI); Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА) и др.), абдоминальное ожирение, оцениваемое по ОТ, является одним из пяти равнозначных диагностических компонентов МС, а его измерение рекомендуется как простой скрининговый инструмент [21]. Игнорирование ОТ в российских КР может приводить к значительной гиподиагностике МС у пациентов с нормальным ИМТ, но висцеральным ожирением.

Подтверждено, что полнота МС напрямую связана с риском назначаемой терапии [12, 16, 17]. Наиболее полный набор диагностических процедур предусмотрен для состояний, требующих длительного приема антипсихотиков и нормотимиков (шизофрения, БАР) [22, 35, 36]. Это отражает понимание разработчиками КР ятрогенной природы метаболических нарушений. Однако вызывает тревогу ситуация с рекомендациями по депрессии, тревожным расстройствам, расстройствам личности, где также часто назначаются антипсихотики (офф-лейбл или в качестве адъювантной терапии). Например, в КР по депрессивному эпизоду липидный профиль упоминается лишь по показаниям, хотя антипсихотики могут применяться в качестве аугментации терапии [17, 20, 25]. Это создает риск того, что у пациента с депрессией, получающего препарат с высоким метаболическим риском, дислипидемия останется невыявленной.

Отсутствие в КР четких алгоритмов скрининга может приводить к диагностическим изъясам и фрагментации медицинской помощи, когда ответственность за оценку соматического состояния пациентов с психическими расстройствами оказывается распределенной между специалистами разных профилей. Подобная ситуация способствует недостаточному выявлению кардиометаболических нарушений и факторов риска ССЗ у пациентов с шизофренией и другими ТПР, что в дальнейшем может неблагоприятно влиять на показатели их соматического здоровья и смертности [11, 39–44].

Проведенный анализ ограничен изучением текстов самих рекомендаций и не оценивает реальную практику их выполнения. Возможно, в рутинной ра-

боте врачи проводят более широкий скрининг, чем это предписано. Вместе с тем данные отечественных исследований показывают, что представления психиатров о метаболических последствиях антипсихотической терапии и практики мониторинга могут существенно различаться, что дополнительно подчеркивает значение четких указаний в КР [37].

Заключение

Проведенный системный анализ 15 российских КР по психическим расстройствам выявил критический пробел в системе оказания помощи: отсутствие стандартизированного подхода к скринингу МС. Наиболее полная диагностика МС представлена лишь в рекомендациях по шизофрении и биполярному расстройству [22, 35, 36]. Основными недостатками являются игнорирование измерения ОТ как ключевого маркера абдоминального ожирения и недостаточно строгие требования к оценке липидного профиля при большинстве нозологий.

В связи с высокой распространенностью кардиометаболической патологии у пациентов с психическими расстройствами [11, 13–15, 42, 43, 45], назрела необходимость гармонизации российских КР с международными подходами к кардиометаболическому мониторингу (АРА, NICE) [18, 20].

Предлагается внести в действующие КР следующие дополнения.

1. Включить в КР указание на обязательное измерение ОТ при первичном и динамическом обследовании пациентов, получающих антипсихотическую терапию.

2. Четко регламентировать временные интервалы мониторинга (исходно, через 6 недель, 12 недель, затем ежегодно).

3. Внести в КР обязательную оценку липидного профиля (с обязательным указанием ТГ и ХС-ЛПВП) не только при шизофрении и БАР, но и во всех случаях длительной антипсихотической терапии.

Также предлагается рассмотреть возможность более детального отражения вопросов метаболического мониторинга в КР по МС и в отдельных КР по психическим расстройствам.

Реализация этих мер позволит перейти от фрагментарного контроля к системному управлению кардиометаболическим риском, что является важнейшим условием улучшения соматического здоровья и увеличения продолжительности жизни данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Nordentoft M., Wahlbeck K., Hällgren J. et al. Excess mortality, causes of death and life expectancy in 270,770 patients with recent onset of mental disorders in Denmark, Finland and Sweden // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – No. 1. – P. e55176. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055176>
- Chang C.K., Hayes R.D., Perera G. et al. Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, no. 5. – P. e19590. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019590>
- Lawrence D., Hancock K.J., Kisely S. The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Australia: Retrospective analysis of population based registers // *BMJ*. – 2013. – Vol. 346. – P. f2539. – <https://doi.org/10.1136/bmj.f2539>
- Polcwiartek C., O'Gallagher K., Friedman D.J. et al. Severe mental illness: Cardiovascular risk assessment and management // *Eur Heart J*. – 2024. – Vol. 45, no. 12. – Pp. 987–997. – <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae054>
- Risgaard B., Waagstein K., Winkel B.G. et al. Sudden cardiac death in young adults with previous hospital-based psychiatric inpatient and outpatient treatment: A nationwide cohort study from Denmark // *J Clin Psychiatry*. – 2015. – Vol. 76, no. 9. – Pp. e1122–e1129. – <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09742>
- Correll C.U., Solmi M., Veronese N. et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: A large scale meta analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls // *World Psychiatry*. – 2017. – Vol. 16, no. 2. – Pp. 163–180. – <https://doi.org/10.1002/wps.20420>
- Lambert A.M., Parretti H.M., Pearce E. et al. Temporal trends in associations between severe mental illness and risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis // *PLoS Med*. – 2022. – Vol. 19, no. 4. – P. e1003960. – <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003960>
- Hoang U., Goldacre M.J., Stewart R. Avoidable mortality in people with schizophrenia or bipolar disorder in England // *Acta Psychiatr Scand*. – 2013. – Vol. 127, no. 3. – Pp. 195–201. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01914.x>
- Hayes J.F., Marston L., Walters K., King M.B., Osborn D.P.J. Mortality gap for people with bipolar disorder and schizophrenia: UK-based cohort study 2000–2014 // *Br J Psychiatry*. – 2017. – Vol. 211, no. 3. – Pp. 175–181. – <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.117.202606>
- Staudt Hansen P., Frahm Laursen M., Grøntved S., Puggard Vogt Straszek S., Licht R.W., Nielsen R.E. Increasing mortality gap for patients diagnosed with bipolar disorder – A nationwide study with 20 years of follow-up // *Bipolar Disord*. – 2019. – Vol. 21, no. 3. – Pp. 270–275. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12684>
- De Hert M., Correll C.U., Bobes J. et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care // *World Psychiatry*. – 2011. – Vol. 10, no. 1. – Pp. 52–77. – <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x>
- Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2003. – Т. 13, № 2. – С. 162–172.
- Алфимов П.В., Рыбкин П.В., Ладзыженский М.Я., Мосолов С.Н. Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы) // *Современная терапия психических расстройств*. – 2014. – № 3. – С. 8–14.
- Mitchell A.J., Vancampfort D., Sweers K. et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders: A systematic review and meta-analysis // *Schizophr Bull*. – 2013. – Vol. 39, no. 2. – Pp. 306–318. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr148>
- Vancampfort D., Stubbs B., Mitchell A.J. et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis // *World Psychiatry*. – 2015. – Vol. 14, no. 3. – Pp. 339–347. – <https://doi.org/10.1002/wps.20252>
- De Hert M., Detraux J., van Winkel R. et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs // *Nat Rev Endocrinol*. – 2012. – Vol. 8, no. 2. – Pp. 114–126. – <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.156>
- Correll C.U., Detraux J., de Lepeleire J., de Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder // *World Psychiatry*. – 2015. – Vol. 14, no. 2. – Pp. 119–136. – <https://doi.org/10.1002/wps.20204>
- Keepers G.A., Fochtmann L.J., Anzia J.M. et al. The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2020. – Vol. 177, no. 9. – Pp. 868–872. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.177901>
- Nielsen R.E., Licht R.W. Could we do more? // *Bipolar Disord*. – 2018. – Vol. 20, no. 8. – Pp. 683–684. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12684>
- National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: Treatment and management (NG222). – 2022. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222> (accessed March 6, 2026).
- Nordentoft M., Wahlbeck K., Hällgren J. et al. Excess mortality, causes of death and life expectancy in 270,770 patients with recent onset of mental disorders in Denmark, Finland and Sweden // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – No. 1. – P. e55176. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055176>
- Chang C.K., Hayes R.D., Perera G. et al. Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, no. 5. – P. e19590. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019590>
- Lawrence D., Hancock K.J., Kisely S. The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Australia: Retrospective analysis of population based registers // *BMJ*. – 2013. – Vol. 346. – P. f2539. – <https://doi.org/10.1136/bmj.f2539>
- Polcwiartek C., O'Gallagher K., Friedman D.J. et al. Severe mental illness: Cardiovascular risk assessment and management // *Eur Heart J*. – 2024. – Vol. 45, no. 12. – Pp. 987–997. – <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae054>
- Risgaard B., Waagstein K., Winkel B.G. et al. Sudden cardiac death in young adults with previous hospital-based psychiatric inpatient and outpatient treatment: A nationwide cohort study from Denmark // *J Clin Psychiatry*. – 2015. – Vol. 76, no. 9. – Pp. e1122–e1129. – <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09742>
- Correll C.U., Solmi M., Veronese N. et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: A large scale meta analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls // *World Psychiatry*. – 2017. – Vol. 16, no. 2. – Pp. 163–180. – <https://doi.org/10.1002/wps.20420>
- Lambert A.M., Parretti H.M., Pearce E. et al. Temporal trends in associations between severe mental illness and risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis // *PLoS Med*. – 2022. – Vol. 19, no. 4. – P. e1003960. – <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003960>
- Hoang U., Goldacre M.J., Stewart R. Avoidable mortality in people with schizophrenia or bipolar disorder in England // *Acta Psychiatr Scand*. – 2013. – Vol. 127, no. 3. – Pp. 195–201. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01914.x>
- Hayes J.F., Marston L., Walters K., King M.B., Osborn D.P.J. Mortality gap for people with bipolar disorder and schizophrenia: UK-based cohort study 2000–2014 // *Br J Psychiatry*. – 2017. – Vol. 211, no. 3. – Pp. 175–181. – <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.117.202606>
- Staudt Hansen P., Frahm Laursen M., Grøntved S., Puggard Vogt Straszek S., Licht R.W., Nielsen R.E. Increasing mortality gap for patients diagnosed with bipolar disorder – A nationwide study with 20 years of follow-up // *Bipolar Disord*. – 2019. – Vol. 21, no. 3. – Pp. 270–275. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12684>
- De Hert M., Correll C.U., Bobes J. et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care // *World Psychiatry*. – 2011. – Vol. 10, no. 1. – Pp. 52–77. – <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x>
- Mosolov S.N., Kabanov S.O. Metabolicheskie narusheniya pri antipsihoticheskoj terapii // *Sotsial'naja i klinicheskaja psihiatrija*. – 2003. – Т. 13, № 2. – С. 162–172.
- Alfimov P.V., Rybkin P.V., Ladyzhenskij M.Ja., Mosolov S.N. Metabolicheskij sindrom u bol'nyh shizofrenij (obzor literatury) // *Sovremennaa terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2014. – № 3. – С. 8–14.
- Mitchell A.J., Vancampfort D., Sweers K. et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders: A systematic review and meta-analysis // *Schizophr Bull*. – 2013. – Vol. 39, no. 2. – Pp. 306–318. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr148>
- Vancampfort D., Stubbs B., Mitchell A.J. et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis // *World Psychiatry*. – 2015. – Vol. 14, no. 3. – Pp. 339–347. – <https://doi.org/10.1002/wps.20252>
- De Hert M., Detraux J., van Winkel R. et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs // *Nat Rev Endocrinol*. – 2012. – Vol. 8, no. 2. – Pp. 114–126. – <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.156>
- Correll C.U., Detraux J., de Lepeleire J., de Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder // *World Psychiatry*. – 2015. – Vol. 14, no. 2. – Pp. 119–136. – <https://doi.org/10.1002/wps.20204>
- Keepers G.A., Fochtmann L.J., Anzia J.M. et al. The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2020. – Vol. 177, no. 9. – Pp. 868–872. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.177901>
- Nielsen R.E., Licht R.W. Could we do more? // *Bipolar Disord*. – 2018. – Vol. 20, no. 8. – Pp. 683–684. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12684>
- National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: Treatment and management (NG222). – 2022. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222> (accessed March 6, 2026).

21. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention et al // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, no. 16. – Pp. 1640–1645. – <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
22. Клинические рекомендации. Биполярное аффективное расстройство // Российское общество психиатров. – 2025. – ID675. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/675_2 (дата обращения 06.03.2026).
23. Клинические рекомендации. Генерализованное тревожное расстройство // Российское общество психиатров. – 2024. – ID457. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/457_3 (дата обращения 06.03.2026).
24. Клинические рекомендации. Делирий, не обусловленный алкоголем и другими психоактивными веществами, у лиц пожилого и старческого возраста // Российское общество психиатров и др. – 2022. – ID742. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/742_1 (дата обращения 06.03.2026).
25. Клинические рекомендации. Депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство // Российское общество психиатров. – 2024. – ID301. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/301_3 (дата обращения 06.03.2026).
26. Клинические рекомендации. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста // Российская ассоциация геронтологов и гериатров и др. – 2024. – ID617. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/617_5 (дата обращения 06.03.2026).
27. Клинические рекомендации. Обсессивно-компульсивное расстройство // Российское общество психиатров. – 2025. – ID650. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/650_2 (дата обращения 06.03.2026).
28. Клинические рекомендации. Паническое расстройство // Российское общество психиатров. – 2024. – ID456. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/456_3 (дата обращения 06.03.2026).
29. Клинические рекомендации. Посттравматическое стрессовое расстройство // Российское общество психиатров. – 2023. – ID753. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/753_1 (дата обращения 06.03.2026).
30. Клинические рекомендации. Расстройства аутистического спектра // Ассоциация психиатров и психологов за научно-обоснованную практику. – 2024. – ID594. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/594_3 (дата обращения 06.03.2026).
31. Клинические рекомендации. Специфические расстройства личности // Российское общество психиатров. – 2024. – ID397. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/397_3 (дата обращения 06.03.2026).
32. Клинические рекомендации. Тревожно-фобические расстройства // Российское общество психиатров. – 2024. – ID455. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/455_3 (дата обращения 06.03.2026).
33. Клинические рекомендации. Умственная отсталость (взрослые) // Российское общество психиатров. – 2024. – ID452. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/452_3 (дата обращения 06.03.2026).
34. Клинические рекомендации. Умственная отсталость (дети) // Российское общество психиатров. – 2024. – ID676. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/676_2 (дата обращения 06.03.2026).
35. Клинические рекомендации. Шизофрения // Российское общество психиатров. – 2024. – ID451. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/451_3 (дата обращения 06.03.2026).
36. Клинические рекомендации. Шизофрения у детей // Российское общество психиатров. – 2024. – ID674. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/674_3 (дата обращения 06.03.2026).
37. Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Меднова И.А. и др. Метаболические последствия антипсихотической терапии: мнение психиатров // Современная терапия психических расстройств. – 2025. – № 3. – С. 23–28. – <https://doi.org/10.48612/psyp/6rr5-31p2-nbp2>
38. Bui T.N.T., Au R.T., Janetzi J.L. et al. Metabolic monitoring for adults living with a serious mental illness on a second-generation antipsychotic agent: A scoping review // *Administration and Policy in Mental Health*. – 2025. – Vol. 52, no. 2. – Pp. 289–317. – <https://doi.org/10.1007/s10488-024-01408-9>
39. Firth J., Siddiqi N., Koyanagi A. et al. The Lancet Psychiatry Commission: A blueprint for protecting physical health in people with mental illness // *Lancet Psychiatry*. – 2019. – Vol. 6, no. 8. – Pp. 675–712. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30132-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30132-4)
40. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В. Особенности формирования нейроэндокринных дисфункций у больных шизофренией в амбулаторной практике (натуралистическое исследование) // *Фарматека*. – 2016. – № 54. – С. 41–45.
41. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2010. – Т. 110, № 6. – С. 4–11.
21. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention et al // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, no. 16. – Pp. 1640–1645. – <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
22. Klinicheskie rekomendacii. Bipoljarnoe affektivnoe rasstrojstvo // Rossijskoe obshhestvo psichiatrov. – 2025. – ID675. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/675_2 (data obrashhenija 06.03.2026).
23. Klinicheskie rekomendacii. Generalizovannoe trevozhnoe rasstrojstvo // Rossijskoe obshhestvo psichiatrov. – 2024. – ID457. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/457_3 (data obrashhenija 06.03.2026).
24. Klinicheskie rekomendacii. Delirij, ne obuslovlennyj alkogolem i drugimi psichoaktivnymi veshstvami, u lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta // Rossijskoe obshhestvo psichiatrov i dr. – 2022. – ID742. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/742_1 (data obrashhenija 06.03.2026).
25. Klinicheskie rekomendacii. Depressivnyj jepizod, rekurrentnoe depressivnoe rasstrojstvo // Rossijskoe obshhestvo psichiatrov. – 2024. – ID301. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/301_3 (data obrashhenija 06.03.2026).
26. Klinicheskie rekomendacii. Kognitivnye rasstrojstva u lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta // Rossijskaja associacija gerontologov i geriatrov i dr. – 2024. – ID617. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/617_5 (data obrashhenija 06.03.2026).
27. Klinicheskie rekomendacii. Obsessivno-kompul'sivnoe rasstrojstvo // Rossijskoe obshhestvo psichiatrov. – 2025. – ID650. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/650_2 (data obrashhenija 06.03.2026).
28. Klinicheskie rekomendacii. Panicheskoe rasstrojstvo // Rossijskoe obshhestvo psichiatrov. – 2024. – ID456. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/456_3 (data obrashhenija 06.03.2026).
29. Klinicheskie rekomendacii. Posttravmaticheskoe stressovoe rasstrojstvo // Rossijskoe obshhestvo psichiatrov. – 2023. – ID753. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/753_1 (data obrashhenija 06.03.2026).
30. Klinicheskie rekomendacii. Rasstrojstva autisticheskogo spektra // Associacija psichiatrov i psihologov za nauchno-obosnovannuju praktiku. – 2024. – ID594. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/594_3 (data obrashhenija 06.03.2026).
31. Klinicheskie rekomendacii. Specificheskie rasstrojstva lichnosti // Rossijskoe obshhestvo psichiatrov. – 2024. – ID397. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/397_3 (data obrashhenija 06.03.2026).
32. Klinicheskie rekomendacii. Trevozhno-fobicheskie rasstrojstva // Rossijskoe obshhestvo psichiatrov. – 2024. – ID455. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/455_3 (data obrashhenija 06.03.2026).
33. Klinicheskie rekomendacii. Umstvennaja otstalost' (vzroslye) // Rossijskoe obshhestvo psichiatrov. – 2024. – ID452. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/452_3 (data obrashhenija 06.03.2026).
34. Klinicheskie rekomendacii. Umstvennaja otstalost' (deti) // Rossijskoe obshhestvo psichiatrov. – 2024. – ID676. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/676_2 (data obrashhenija 06.03.2026).
35. Klinicheskie rekomendacii. Shizofrenija // Rossijskoe obshhestvo psichiatrov. – 2024. – ID451. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/451_3 (data obrashhenija 06.03.2026).
36. Klinicheskie rekomendacii. Shizofrenija u detej // Rossijskoe obshhestvo psichiatrov. – 2024. – ID674. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/674_3 (data obrashhenija 06.03.2026).
37. Kornetova E.G., Gal'kin S.A., Mednova I.A. i dr. Metabolicheskie posledstvija antipsichoticheskoj terapii: mnenie psichiatrov // *Sovremennaja terapija Psichiceskih Rasstrojstv*. – 2025. – № 3. – S. 23–28. – <https://doi.org/10.48612/psyp/6rr5-31p2-nbp2>
38. Bui T.N.T., Au R.T., Janetzi J.L. et al. Metabolic monitoring for adults living with a serious mental illness on a second-generation antipsychotic agent: A scoping review // *Administration and Policy in Mental Health*. – 2025. – Vol. 52, no. 2. – Pp. 289–317. – <https://doi.org/10.1007/s10488-024-01408-9>
39. Firth J., Siddiqi N., Koyanagi A. et al. The Lancet Psychiatry Commission: A blueprint for protecting physical health in people with mental illness // *Lancet Psychiatry*. – 2019. – Vol. 6, no. 8. – Pp. 675–712. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30132-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30132-4)
40. Gorobec L.N., Bulanov V.S., Litvinov A.V. Osobennosti formirovanija nejroendokrinnyh disfunkcij u bol'nyh shizofreniej v ambulatornoj praktike (naturalisticheskoe issledovanie) // *Farmateka*. – 2016. – № 54. – S. 41–45.
41. Mosolov S.N. Nekotorye aktual'nye teoreticheskie problemy diagnostiki, klassifikacii, nejrobiologii i terapii shizofrenii: sravnenie zarubezhnogo i otechestvennogo podhodov // *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2010. – T. 110, № 6. – S. 4–11.

42. Петрова Н.Н. Метаболический синдром в клинической психиатрической практике // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124, № 8. – С. 13–20. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202412408113>
42. Petrova N.N. Metabolicheskiy sindrom v klinicheskoy psichiatricheskoy praktike // Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2024. – T. 124, № 8. – S. 13–20. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202412408113>
43. Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Жилаева Т.В., Мазо Г.Э. Шизофрения и кардиометаболические нарушения // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 6. – С. 132–138. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121061132>
43. Rukavishnikov G.V., Kas'janov E.D., Zhiljaeva T.V., Mazo G.Je. Shizofrenija i kardiometabolicheskie narushenija // Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2021. – T. 121, № 6. – S. 132–138. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121061132>
44. Liu N.H., Daumit G.L., Dua T. et al. Excess mortality in persons with severe mental disorders: a multilevel intervention framework and priorities for clinical practice, policy and research agendas // World Psychiatry. – 2017. – Vol. 16, no. 1. – Pp. 30–40. – <https://doi.org/10.1002/wps.20384>
44. Liu N.H., Daumit G.L., Dua T. et al. Excess mortality in persons with severe mental disorders: a multilevel intervention framework and priorities for clinical practice, policy and research agendas // World Psychiatry. – 2017. – Vol. 16, no. 1. – Pp. 30–40. – <https://doi.org/10.1002/wps.20384>
45. Яковлева Я.В., Корягина Д.А., Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. Терапевтические стратегии коррекции повышения массы тела у пациентов с биполярным расстройством // Современная терапия психических расстройств. – 2025. – № 4. – С. 38–48. – <https://doi.org/10.48612/psyph/zkz8-h1px-tnbm>
45. Yakovleva Ja.V., Korjagina D.A., Kas'janov E.D., Mazo G.Je. Terapevticheskie strategii korrrekcii povyshenija massy tela u pacientov s bipoljarnym rasstrojstvom // Sovremennaja terapija Psichiceskih Rasstrojstv. – 2025. – № 4. – S. 38–48. – <https://doi.org/10.48612/psyph/zkz8-h1px-tnbm>

Бланк бесплатной подписки на журнал
«Современная терапия психических расстройств»

Ф.И.О.				
Место работы				
Специальность				
Почтовый адрес				
индекс		республика, край, область		
город			улица	
дом №		корп.		кв. №
Адрес электронной почты				
Согласен на персональную обработку данных в соответствии с законом РФ № 152-ФЗ «О защите персональных данных» от 27 июля 2006 г.				
Дата _____ Подпись _____				
Подтверждаю, что я являюсь медицинским работником <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет				
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ психиатрии, проф. Мосолову С.Н. или по e-mail: psypharma@yandex.ru				

Мультимодальный механизм действия препарата маритупирдин и спектр потенциальных клинических эффектов

Е.А. Смолярчук¹, А.В. Иващенко², А.А. Иващенко³, И.А. Иващенко⁴, Е.С. Мосолова⁵

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² КемДив Инк. (ChemDiv Inc.), Сан-Диего, США

³ НП ЦВТ «ХимРар», Химки, Московская область, Россия

⁴ ООО «Авинейро», Москва, Россия

⁵ Клиника психиатрии и психотерапии «Майндсет», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Несмотря на широкий арсенал доступных средств, значительная часть пациентов с тревожными расстройствами не достигает ремиссии или плохо переносит стандартную терапию, что обуславливает потребность в новых препаратах с анксиолитическим эффектом с иными механизмами действия. В связи с этим интерес представляет оригинальный отечественный мультитаргетный препарат маритупирдин, зарегистрированный в России для терапии генерализованного тревожного расстройства (ГТР). По фармакологическому профилю он преимущественно является антагонистом к 5-HT₇-рецептору (константа ингибирования $K_i = 153$ нМ) с дополнительным антагонистическим воздействием на серотониновые (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆), адренергические (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}) и гистаминовые H₁-рецепторы. В обзоре рассмотрен вероятный механизм действия препарата через призму его рецепторного профиля и спектр потенциальных клинических эффектов. В экспериментальных моделях и первых фазах клинического изучения препарат обнаружил анксиолитические, антидепрессивные и прокогнитивные свойства при низком риске ряда нежелательных явлений, характерных для селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, являющихся первой линии в терапии тревожных и депрессивных расстройств. Вместе с тем, за исключением доказанного анксиолитического эффекта при ГТР, эти представления имеют преимущественно теоретический и дискуссионный характер и требуют дальнейшего подтверждения в крупных клинических и прямых сравнительных исследованиях с другими препаратами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: маритупирдин, генерализованное тревожное расстройство, 5-HT₇-рецептор, мультитаргетный препарат, механизм действия

КОНТАКТЫ: Смолярчук Елена Анатольевна, smolyarchuk_e_a@staff.sechenov.ru, ORCID: 0000-0002-2615-7167

Иващенко Александр Васильевич, av@chemdiv.com, ORCID: 0000-0002-9626-4822

Иващенко Андрей Александрович, ai@chemrar.ru, ORCID: 0000-0001-8479-0668

Иващенко Илья Андреевич, iai@chemrar.ru, ORCID: 0009-0004-4495-5308

Мосолова Екатерина Сергеевна, kata_mosolova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2324-2814

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Смолярчук Е.А., Иващенко А.В., Иващенко А.А., Иващенко И.А., Мосолова Е.С. Мультимодальный механизм действия препарата маритупирдин и спектр потенциальных клинических эффектов // Современная терапия психических расстройств. — 2026. — № 2. — С. 75–84. — DOI: 10.48612/psyph/enbu-rbm4-r5bu

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: статья выполнена при поддержке ООО «Авинейро».

ЗАЯВЛЕНИЕ ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА: В ходе подготовки настоящей работы авторы использовали инструмент на основе генеративного искусственного интеллекта для проверки орфографии и грамматики, а также для технической подготовки иллюстраций. Все научные данные, их интерпретация и окончательный вид материалов проверены и отредактированы авторами, которые несут полную ответственность за содержание публикации.

Multimodal Mechanism of Action of Maritupirdine and the Spectrum of Its Potential Clinical Effects

E.A. Smolyarchuk¹, A.V. Ivashchenko², A.A. Ivashchenko³, I.A. Ivashchenko⁴, E.S. Mosolova⁵

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

² ChemDiv Inc., San Diego, USA

³ ChemRar High-Tech Center, Khimki, Moscow Region, Russia

⁴ OOO "Avineiro", Moscow, Russia

⁵ Mindset Clinic of Psychiatry and Psychotherapy, Moscow, Russia

SUMMARY

Despite the wide range of available agents, a substantial proportion of patients with anxiety disorders fail to achieve remission or tolerate standard therapy poorly, which creates a need for new agents with anxiolytic activity and alternative mechanisms of action. In this context, maritupirdine, an original multi-target drug registered in Russia for the treatment of generalized anxiety disorder (GAD), is of particular interest. Pharmacologically, it acts predominantly as an antagonist of the 5-HT₇ receptor (inhibition constant $K_i = 153$ pM), with additional antagonistic activity to serotonergic (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆), adrenergic (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}), and histamine H₁ receptors. This review discusses the drug's probable mechanism of action through its receptor profile and the spectrum of its potential clinical effects. In experimental models and early-phase clinical studies, the drug has demonstrated anxiolytic, antidepressant, and procognitive properties with a low risk of adverse effects typical of selective serotonin reuptake inhibitors and selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, which are first-line agents in the treatment of anxiety and depressive disorders. At the same time, it should be emphasized that, except for the established anxiolytic effect in GAD, these considerations remain largely theoretical and debatable and require further confirmation in large clinical trials and direct comparative studies with other medications.

KEYWORDS: maritupirdine, generalized anxiety disorder, 5-HT₇ receptor, multi-target drug, mechanism of action

CONTACTS: Smolyarchuk Elena Anatolyevna, smolyarchuk_e_a@staff.sechenov.ru, ORCID: 0000-0002-2615-7167

Ivashchenko Alexander Vasilyevich, av@chemdiv.com, ORCID: 0000-0002-9626-4822

Ivashchenko Andrey Aleksandrovich, ai@chemrar.ru, ORCID: 0000-0001-8479-0668

Ivashchenko Ilya Andreevich, iai@chemrar.ru, ORCID: 0009-0004-4495-5308

Mosolova Ekaterina Sergeevna, kata_mosolova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2324-2814

CITATION: Smolyarchuk E.A., Ivashchenko A.V., Ivashchenko A.A., Ivashchenko I.A., Mosolova E.S. Multimodal mechanism of action of maritupirdine and the spectrum of its potential clinical effects // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2026. – No. 2 – Pp. 75–84. – DOI: 10.48612/psyp/enu-rbm4-r5bu [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: the article was supported by Avineuro LLC.

STATEMENT ON THE USE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE TECHNOLOGIES: During the preparation of this work, the authors used a generative artificial intelligence tool to check spelling and grammar, as well as for the technical preparation of illustrations. All scientific data, their interpretation, and the final form of the materials were reviewed and edited by the authors, who take full responsibility for the content of the publication.

Введение

Согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2021 году тревожными расстройствами страдали около 359 миллионов человек, что делает тревожные расстройства одними из самых распространенных психических расстройств в мире [1]. Они же занимают одно из ведущих мест среди причин нетрудоспособности [2] и сопряжены с большим экономическим бременем [3–5]. Несмотря на широкий арсенал доступных средств и высокую осведомленность о подобных состояниях, с 1990 года глобальное бремя этих расстройств не снижается [3] и значительная часть пациентов по-прежнему остается без адекватной терапии и помощи [5]. Несмотря на высокую распространенность и значительное бремя тревожных расстройств, разработке новых препаратов для их терапии в последние годы уделяется заметно меньше внимания, чем средствам для лечения депрессии и шизофрении [6].

К первой линии фармакотерапии тревожных расстройств как в зарубежных, так и в отечественных клинических рекомендациях в настоящее время относятся препараты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина

и норадреналина (СИОЗСН), эффективность которых при генерализованном тревожном расстройстве (ГТР) подтверждена данными метаанализов крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) [7–9]. Однако их применение часто сопряжено с рядом существенных ограничений. Во-первых, отчетливое противотревожное и антидепрессивное действие большинства СИОЗС и СИОЗСН развивается лишь к 4–6-й неделе лечения, а иногда и позже [6, 8]. Во-вторых, в начале терапии нередко наблюдается парадоксальное усиление тревоги, способное снизить приверженность терапии в самом начале лечения [10]. В-третьих, многие пациенты прекращают прием препаратов из-за нежелательных явлений, особенно выраженных в начале приема, таких как тошнота, запоры, сексуальная дисфункция, нарушения сна и ряд других [7, 11]. Кроме того, значительная часть пациентов оказывается резистентной к терапии антидепрессантами [12].

В качестве альтернативы антидепрессантам, преимущественно на втором этапе терапии, применяется прегабалин, лиганд $\alpha_{2\delta}$ -субъединицы потенциалзависимых кальциевых каналов, снижающий высвобождение возбуждающих нейромедиаторов. Данный препарат обладает доказанной эффективностью при ГТР с быстрым началом действия, однако его применение ограничивается такими нежелательными

явлениями, как седация и головокружение, а также риском злоупотребления с развитием зависимости [8, 13, 14]. Отдельную группу препаратов с выраженным и быстрым анксиолитическим эффектом составляют бензодиазепины. Несмотря на быстрый противотревожный эффект, они применяются лишь кратковременно для купирования выраженной тревоги на начальном этапе, поскольку их длительное применение сопряжено с риском повышения толерантности, развития зависимости, поведенческой токсичности и синдрома отмены [8, 15].

Упомянутые выше ограничения имеющегося в нашем распоряжении арсенала анксиолитических средств стимулировали поиск молекул, одновременно воздействующих на несколько рецепторных систем, вовлеченных в регуляцию тревоги и обладающих иным рецепторным профилем и механизмом действия. Эффективность в отношении лечения тревожных расстройств уже была показана для ряда полимодальных антидепрессантов с мультирецепторным механизмом действия. К ним, например, относится миртазапин, норадренергический и серотонинергический антидепрессант, который усиливает норадренергическую и серотонинергическую передачу за счет блокады пресинаптических α_2 -адренорецепторов и α_2 -гетерорецепторов, а также блокирует рецепторы 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃ и H₁ [16, 17]. Сходными свойствами обладает агомелатин, агонист мелатониновых MT₁/MT₂-рецепторов и антагонист 5-HT_{2C}-рецепторов [18, 19]. Анксиолитический эффект показан также для буспирона, частичного агониста 5-HT_{1A}-рецепторов [20]. Кроме того, при тревожных и депрессивных расстройствах применяются атипичные антипсихотики с мультирецепторным профилем, например кветиапин [9]. Накопленный опыт показывает, что препараты с мультитаргетным механизмом действия могут служить альтернативой, в том числе для пациентов, которым средства первой линии не подошли из-за плохой переносимости или недостаточной эффективности.

В этом ряду заслуживает внимания отечественный препарат маритупирдин (Авиандр®), зарегистрированный в Российской Федерации в 2023 году [21]. По химической структуре он относится к производным гидрированного γ -карболина (а именно гидрохлорид 2,8-диметил-5-(2-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола), по фармакологическому профилю является мультитаргетным рецепторным антагонистом, действие которого обусловлено блокадой серотониновых (5-HT₇, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆), адренергических (α_2A , α_2B , α_2C) и гистаминовых (H₁) рецепторов [21]. Его эффективность и безопасность при ГТР были изучены в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании [22]. С учетом необычного рецепторного профиля препарата и его отличий от стандартной анксиолитической терапии представляет интерес обсуждение механизма действия маритупирдина и спектра связанных с ним клинических эффектов, чему посвящен настоящий нарративный обзор.

Поиск литературы проводился в базах данных PubMed, eLIBRARY и Google Scholar без ограничения по дате публикации, по следующим ключевым словам:

маритупирдин, AVN-101, Авиандр, 5-HT₇, генерализованное тревожное расстройство, *maritupirdine*, 5-HT₇ receptor antagonist, *generalized anxiety disorder*. Дополнительно анализировались ссылки из найденных публикаций. Включались оригинальные исследования (клинические и доклинические), обзоры и клинические рекомендации, релевантные механизму действия и клиническим эффектам препарата. Отбор источников осуществлялся авторами на основании их соответствия теме.

Механизм действия препарата

Маритупирдин был разработан в качестве терапевтического средства, воздействующего на несколько мишеней, вовлеченных в регуляцию тревоги, настроения и когнитивных функций. Его действие реализуется через блокаду серотониновых рецепторов 5-HT₇, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} и 5-HT₆, адренергических рецепторов α_2A , α_2B и α_2C , а также гистаминовых H₁-рецепторов. При этом препарат не обладает собственной агонистической активностью в отношении изученных мишеней. Сродство к отдельным рецепторам, отражаемое константой ингибирования K_i (чем она ниже, тем прочнее связывание), неодинаково (рис. 1). Следует, однако, оговориться, что значения K_i зависят от используемой системы тестирования *in vitro* и могут не отражать в полной мере профиль препарата *in vivo*. Реальную же занятость рецепторов в мозге позволяют оценить исследования

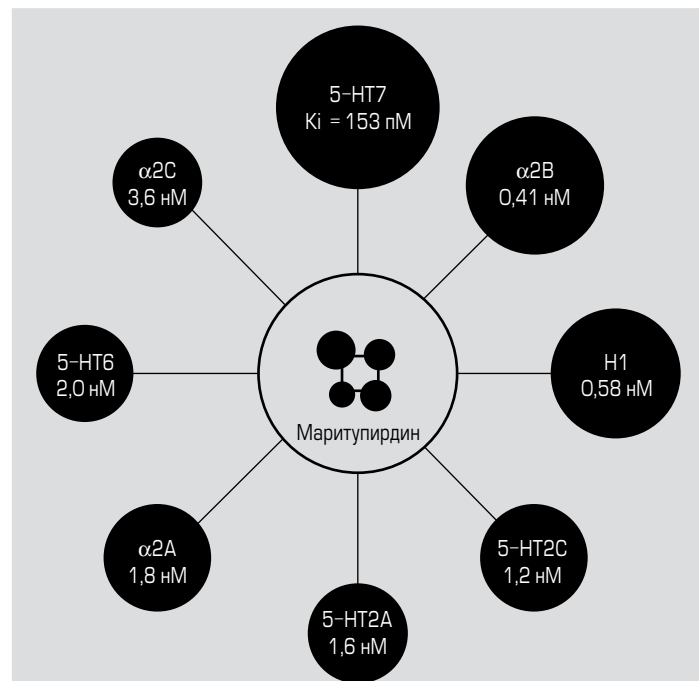


Рисунок 1. Основные мишени рецепторного связывания маритупирдина

Figure 1. Main receptor binding targets of maritupirdine

Примечание. Размер круга условно отражает относительную аффинность к рецептору (по константе ингибирования K_i): чем больше круг, тем выше сродство.

Note. The size of each circle conventionally reflects the relative affinity for the receptor (based on the inhibition constant, K_i): the larger the circle, the higher the affinity.

с применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Поэтому приводимые далее значения K_i следует рассматривать как ориентировочную характеристику рецепторного профиля и интерпретировать с осторожностью. Ведущей мишенью служит рецептор 5-HT₇, к которому маритупирдин проявляет аффинность в пиколярном диапазоне ($K_i = 153$ пМ), что на порядок выше, чем к остальным рецепторам. Сродство к 5-HT_{2C}, 5-HT_{2A} и 5-HT₆ находится в низком нанолярном диапазоне ($K_i = 1,2-2,0$ нМ), к адренергическим α_2 -рецепторам — в диапазоне 0,41–3,6 нМ, к H1-рецептору — 0,58 нМ. Помимо перечисленных мишеней маритупирдин обладает слабым сродством к ряду других серотониновых рецепторов, включая 5-HT_{2B} ($K_i = 10,6$ нМ), 5-HT_{5A} ($K_i = 20,8$ нМ) и 5-HT_{1A} ($K_i > 30$ нМ), связывание с которыми, однако, на один-два порядка слабее. Такой профиль позволяет рассматривать маритупирдин в первую очередь как высокоаффинный антагонист 5-HT₇-рецепторов с дополнительным мультирецепторным компонентом [21].

Антагонизм к 5-HT₇-серотониновым рецепторам

Рецептор 5-HT₇ является ведущей мишенью маритупирдина и в последние годы одним из наиболее обсуждаемых в психофармакологии тревоги и депрессии [23]. Рецептор широко представлен в коре головного мозга, гиппокампе, таламусе и гипоталамусе и участвует в регуляции настроения, сна, обучения и памяти, реакции на стресс, судорожной активности и циркадианных ритмов [24]. Рецептор сопряжен с G-белком: при его активации стимули-

руется аденилатциклаза и повышается уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что опосредованно изменяет высвобождение глутамата, ГАМК и дофамина и модулирует процессы нейропластичности [23, 24]. Некоторые антидепрессанты и атипичные антипсихотики обладают высокой блокирующей аффинностью к этому рецептору. В частности, вортиоксетин и луразидон улучшали когнитивные функции у пациентов с депрессией [25] и шизофренией [26] соответственно. При этом сродство к 5-HT₇-рецептору у маритупирдина в 3 раза выше, чем у луразидона ($K_i = 0,5$ нМ) [27] и более чем в 100 раз выше, чем у вортиоксетина ($K_i = 19$ нМ) [28]. Доклинические исследования также указывают на потенциал антагонистов 5-HT₇-рецепторов в лечении тревожных расстройств [29], однако эти данные были получены у животных и требуют осторожной интерпретации. Позднее анксиолитический эффект был подтвержден в РКИ и в отношении маритупирдина [22], хотя остается не вполне ясным, связан ли он напрямую с антагонизмом к 5-HT₇-рецептору.

Терапевтический эффект подобных препаратов при тревожных и депрессивных расстройствах, предположительно, связан с антагонизмом к 5-HT₇-рецепторам в дорзальном ядре шва, который является ключевым источником восходящих серотонинергических проекций [30]. В экспериментальных работах 5-HT₇-рецепторы оказывают тормозное влияние на активность серотониновых нейронов этого ядра, по-видимому, опосредованно через ГАМК- и глутаматергические интернейроны. Блокада 5-HT₇ в итоге приводит к усилению серотонинергической передачи в проекционных зонах (рис. 2) [31].

Отдельного внимания заслуживает механизм, объясняющий более быстрое наступление эффекта

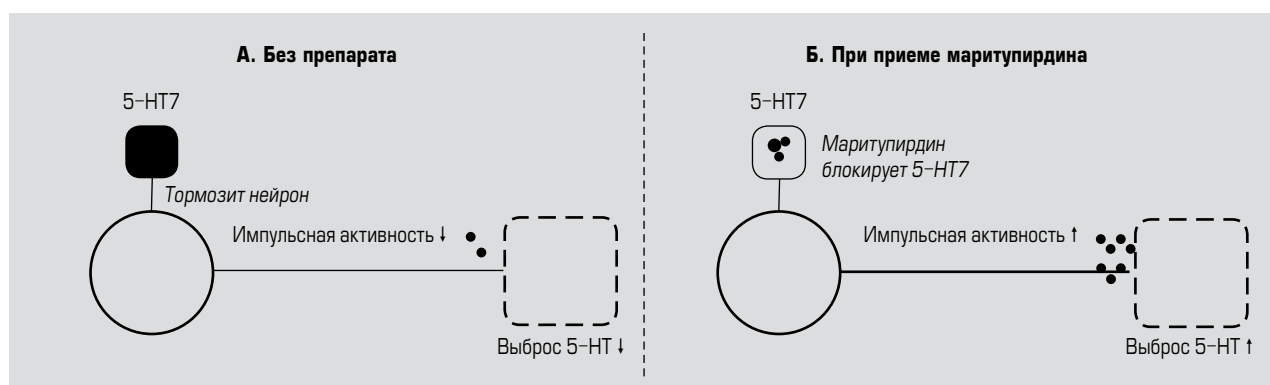


Рисунок 2. Потенциальный механизм действия маритупирдина при тревожных и депрессивных расстройствах: блокада 5-HT₇-рецепторов в дорзальном ядре шва

Figure 2. Potential mechanism of action of maritupiridine in anxiety and depressive disorders: blockade of 5-HT₇ receptors in the dorsal raphe nucleus

Примечания. Слева (без препарата): серотониновые нейроны дорзального ядра шва с рецепторами 5-HT₇, которые оказывают постоянное тормозящее влияние. Нейрон разряжается редко, и в проекционные зоны (кору, гиппокамп) поступает мало серотонина. Справа (при приеме маритупирдина): молекула препарата блокирует 5-HT₇ рецептор, тормозящее влияние снимается, импульсная активность нейрона возрастает, и выброс серотонина в проекционные зоны усиливается. С этим усилением серотонинергической нейротрансмиссии могут быть связаны анксиолитический и потенциальный антидепрессивный эффекты препарата.

Notes. Left (without the medication): serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus bearing 5-HT₇ receptors, which exert a constant inhibitory influence. The neuron fires infrequently, and little serotonin reaches the projection areas (cortex, hippocampus). Right (with maritupiridine): the drug molecule blocks the 5-HT₇ receptor, the inhibitory influence is removed, the neuron's firing activity increases, and serotonin release into the projection areas is enhanced. This enhancement of serotonergic neurotransmission may be associated with the anxiolytic and potential antidepressant effects of the drug.

препарата. СИОЗС не воздействуют на 5-HT7-рецептор напрямую: снижение его тормозного влияния возникает как вторичный, отсроченный феномен за счет постепенной десенситизации рецепторов и уменьшения их числа в ответ на длительное повышение уровня серотонина. Развитие этой белковой перестройки занимает, как правило, около 4–6 недель. Прямой антагонист 5-HT7-рецепторов устраняет тормозное влияние рецептора сразу, не требуя длительной адаптации рецепторного аппарата, в связи с чем возможно более быстрое наступление эффекта. Это же подтверждалось в одной из экспериментальных работ. У крыс селективный антагонист 5-HT7-рецепторов SB-269970 устранял анксиогенный эффект флуоксетина и оказывал самостоятельное антидепрессивно-подобное действие [31].

С этой гипотезой согласуются и результаты РКИ, в которых анксиолитический эффект маритупирдина отмечался уже на 2-й неделе лечения ГТР, что раньше, чем обычное действие СИОЗС и СИОЗСН [22]. Следует, однако, подчеркнуть, что прямого сравнительного исследования с препаратами этих групп не проводилось, поэтому вывод о более раннем начале действия носит скорее косвенный характер. Не получено пока и прямого клинического подтверждения роли блокады 5-HT7-рецепторов. Единственный высокоселективный антагонист этого рецептора, дошедший до клинического исследования при депрессии у человека (JNJ-18038683), значимого антидепрессивного эффекта при сравнении с плацебо не показал [32]. Впрочем, в том же исследовании его не продемонстрировал и эсциталопрам. Прямых клинических исследований о роли селективной блокады 5-HT7 именно в анксиолитическом эффекте пока не проводилось. Таким образом, роль антагонистического воздействия на 5-HT7-рецепторы в развитии анксиолитического эффекта требует дальнейшего изучения и подтверждения в новых тщательно спланированных экспериментальных исследованиях.

Антагонизм к другим рецепторам серотонина

Воздействие на рецепторы 5-HT2A и 5-HT2C расширяет спектр действия препарата. Эти рецепторы широко представлены в структурах, участвующих в регуляции настроения, тревоги и сна. 5-HT2C-рецепторы экспрессируются в коре головного мозга, лимбических областях, миндалине, гиппокампе, стриатуме, прилежащем ядре и гипоталамусе, 5-HT2A же расположены преимущественно во фронтальной коре и неокортексе [33]. Блокаду 5-HT2C-рецепторов связывают с усилением дофамин- и норадренергической передачи, что может вносить дополнительный вклад в анксиолитический и антидепрессивный эффект. Через этот же механизм действует ряд хорошо зарекомендовавших себя при тревоге и депрессии препаратов, включая трициклические антидепрессанты, мirtазапин и агомелатин [34–36].

С антагонизмом 5-HT2C также связывают благоприятное влияние на структуру сна благодаря их

расположению в супрахиазматическом ядре гипоталамуса. Этот механизм рассматривается как один из задействованных в нормализации сна у агомелатина, хотя его основной хронобиотический эффект обеспечивается агонизмом к мелатониновым рецепторам MT1/MT2, которым маритупирдин не обладает [36, 37]. Антагонизм 5-HT2A традиционно ассоциируют со снижением тревоги, а в сочетании с блокадой D2-рецепторов — с атипичным антипсихотическим действием без чрезмерной дофаминовой блокады экстрапирамидной (стриарной) системы [36]. Существенно, что по силе сродства к этим мишеням ($K_i \approx 1,2$ нМ для 5-HT2C и $\approx 1,6$ нМ для 5-HT2A [21]) маритупирдин не уступает признанным антагонистам 5-HT2-рецепторов, а нередко и превосходит их. К примеру, сродство мirtазапина к 5-HT2A-рецептору составляет около 7,3 нМ [38], а агомелатина к 5-HT2C-рецептору — порядка 708 нМ [35]. Начальное усиление тревоги при приеме СИОЗС связывают с резким повышением серотониновой передачи в первые недели терапии, влияющим на постсинаптические рецепторы, до их десенситизации [39]. Поскольку маритупирдин эти рецепторы блокирует, а не стимулирует, можно предположить, что подобный эффект для него нехарактерен; это согласуется с отсутствием начального усиления тревоги в клиническом исследовании [22]. Однако причинная связь именно с блокадой 5-HT2-рецепторов однозначно не установлена.

Рецептор 5-HT6 относится к постсинаптическим рецепторам, которые могут играть ключевую роль в регуляции высвобождения ацетилхолина. Он экспрессируется преимущественно в стриатуме и гиппокампе и рассматривается как потенциальная мишень для улучшения когнитивных функций при болезни Альцгеймера и шизофрении. Доклинические исследования показали, что антагонисты 5-HT6 улучшают когнитивные функции. Рецептор взаимодействует с рядом внутриклеточных белков, важных для поддержания синаптической пластичности, обучения и памяти, в частности с киназами mTOR и Fyn, нейрофибрином и белком GPRIN1 [40]. Блокада этого рецептора может вносить вклад в прокогнитивные эффекты препарата, которые являются потенциально важным свойством при тревожных расстройствах, сопровождающихся нарушениями концентрации внимания и памяти, однако наличие такого эффекта также требует подтверждения в клинических исследованиях.

Антагонизм к адренергическим рецепторам

Блокада пресинаптических α 2A- и α 2C-адренорецепторов снимает тормозную обратную связь, ограничивающую высвобождение норадреналина, и тем самым усиливает норадренергическую передачу. Маритупирдин обладает наибольшим сродством к α 2B-рецептору, меньшим — к α 2A и α 2C (в порядке убывания аффинности), а также связывается с α 1B-, α 1A- и α 1D-рецепторами. В центральной нервной системе (ЦНС) α 2A- и α 2C-рецепторы экспрессируются преимущественно пресинаптически, тогда как α 2B-рецепторы локализованы постсинаптически [41].

Из-за отсутствия селективных антагонистов роль $\alpha 2B$ -рецепторов в поведенческих расстройствах пока неясна. $\alpha 2A$ - и $\alpha 2C$ -рецепторы участвуют в контроле физиологических функций ЦНС, модулируя цепь отрицательной обратной связи, которая регулирует высвобождение норадреналина. Предполагается, что $\alpha 2A$ - и $\alpha 2C$ -рецепторы дополняют друг друга в интеграции функций ЦНС и поведения [41], и потому препараты, действующие на $\alpha 2A$ и $\alpha 2C$, могут представлять терапевтический интерес при состояниях, сопровождающихся усиленной реакцией испуга и нарушением сенсомоторного контроля, таких как шизофрения, синдром дефицита внимания, посттравматическое стрессовое расстройство, синдром отмены, депрессия и тревога. Маритупирдин связывается также с $\alpha 1$ -адренорецепторами ($\alpha 1B$, $\alpha 1D$).

Хотя $\alpha 1$ -рецепторы широко представлены во всех тканях организма [42], наиболее известная роль их блокады связана с лечением артериальной гипертензии и облегчением симптомов гиперплазии предстательной железы [43]. Поскольку у пожилых пациентов распространенность артериальной гипертензии существенно выше [44], благодаря антиадренергической активности маритупирдин потенциально может быть полезен таким пациентам и с точки зрения контроля артериального давления [21]. Антагонизм к $\alpha 2A$ - и $\alpha 2C$ -рецепторам по механизму схож с эффектом миртазапина, однако маритупирдин связывается с этими рецепторами существенно сильнее: его сродство к $\alpha 2A$ составляет 1,8 нМ, к $\alpha 2C$ — 3,6 нМ [21], тогда как у миртазапина соответствующие значения примерно в 30–90 раз ниже ($\alpha 2A \approx 158$ нМ, $\alpha 2C \approx 110$ нМ) [45]. При этом, в отличие от миртазапина, в исследованиях I и II фазы маритупирдин не вызывал значимого повышения аппетита, прибавки массы тела и выраженной сонливости [22]. Примечательно, что эти нежелательные эффекты миртазапина связывают прежде всего с блокадой $H1$ - и $5-HT2C$ -рецепторов [46], к которым маритупирдин также обладает высоким сродством. Наблюдаемые различия в переносимости, по-видимому, определяются не только рецепторным профилем, но и применяемой дозой и степенью реальной занятости рецепторов в мозге.

Антагонизм к $H1$ -рецептору

В ЦНС гистамин действует как нейромедиатор, поддерживающий бодрствование, внимание и скорость реакции. Блокаторы $H1$ -рецептора, как правило, вызывают сонливость [47], поэтому, учитывая высокое сродство маритупирдина к $H1$ -рецепторам ($K_i = 0,58$ нМ), можно было бы ожидать седативного эффекта. Однако в клиническом исследовании этого не наблюдалось: в дозе 40 мг/сут выраженной дневной сонливости по визуальной аналоговой шкале не отмечалось и по этому показателю группа препарата не отличалась от плацебо [22]. Вероятно, это связано с тем, что сродство к рецептору, измеренное *in vitro*, само по себе не определяет клинический эффект, который зависит еще от степени занятости рецепторов и фармакокинетики препарата.

Рецепторные мишени, определяющие безопасность препарата

Маритупирдин не обладает значимым сродством к калиевым каналам кардиомиоцитов $hERG$, которые отвечают за реполяризацию [21]. Блокада этих каналов рядом лекарственных препаратов замедляет реполяризацию и удлиняет интервал QT на электрокардиограмме, что повышает риск опасных желудочковых аритмий. Отсутствие значимого сродства маритупирдина к $hERG$ согласуется с тем, что в клинических исследованиях I фазы удлинения интервала QT не отмечалось [22]. Препарат практически не взаимодействует с транспортерами серотонина и норадреналина и, соответственно, потенциально лишен связанных с ним типичных нежелательных явлений: тошноты, диареи, сексуальной дисфункции, начального усиления тревоги.

Слабое сродство к дофаминовым $D2$ -рецепторам указывает на низкий риск экстрапирамидных расстройств. Наконец, в отношении $5-HT2B$ -рецептора препарат лишен собственной агонистической активности и, более того, блокирует его стимуляцию, что снижает теоретический риск поражения клапанов сердца [21].

Фармакокинетика

Фармакокинетический профиль маритупирдина был охарактеризован в исследованиях I фазы и в специальном исследовании, посвященном межлекарственному взаимодействию [21, 48]. При однократном приеме экспозиция препарата линейно зависела от дозы (изучены дозы 2–20 мг), время достижения максимальной концентрации составляло около 1 ч, а период полувыведения составил порядка 8 ч. При этом при регулярном многократном приеме в дозе 40 мг/сут период полувыведения увеличивался примерно до 15 ч, а равновесная концентрация достигалась через 1–2 сут [48]. Такой профиль обосновывает прием препарата дважды в сутки (по 20 мг), как это и было реализовано в клинических исследованиях. По доклиническим данным, маритупирдин быстро и активно проникает через гематоэнцефалический барьер, причем его экспозиция в ткани мозга существенно превышает таковую в крови, что согласуется с центральным механизмом действия препарата [21].

Метаболизм маритупирдина осуществляется при участии изоферментов цитохрома P450 ($CYP1A2$, $CYP2C19$, $CYP3A4$ и $CYP2D6$). Установлены структуры трех метаболитов маритупирдина — $M1$, $M2$ и $M3$. Наибольший интерес представляет основной метаболит $M1$: он появляется в кровотоке практически одновременно с исходным веществом ($T_{max} \approx 1$ ч). При этом $M1$ фармакологически менее активен: его сродство к большинству ключевых мишеней существенно ниже, чем у исходного соединения. К примеру, к $5-HT7$ -рецептору оно слабее примерно в 50 раз ($K_i = 7,72$ нМ), а к $H1$ -рецептору — в 83 раза ($K_i \approx 48$ нМ); сопоставимым осталось лишь сродство

к $\alpha 1A$ -адренорецептору. Метаболит M2 также значительно уступает исходному препарату по аффинности (например, к 5-HT₆-рецептору — в 22 раза) и в крови человека не обнаруживается, а карбоксилсодержащий метаболит M3 не накапливается в головном мозге в значимых концентрациях. Таким образом, основной вклад в фармакологическое действие вносит само исходное соединение, тогда как роль метаболитов, по-видимому, незначительна [21]. Поскольку маритупирдин расщепляется в том числе ферментом CYP2D6, активность которого генетически варьируется, у лиц со сниженной активностью этого фермента («медленных метаболизаторов») препарат и его метаболит M1 накапливаются в более высоких концентрациях. В целом концентрации препарата заметно различались между пациентами (высокая межиндивидуальная вариабельность) [48]. Вместе с тем в специальном исследовании совместный прием маритупирдина с ингибиторами CYP2D6, CYP1A2 и CYP2C19 (дулоксетином, ципрофлоксацином и флуконазолом) не приводил к значимым изменениям его фармакокинетики, а сам маритупирдин не влиял на фармакокинетику метопролола (субстрата CYP2D6) [48]. Данные о влиянии пищи и фармакокинетики у особых групп пациентов (пожилые, печеночная и почечная недостаточность) в доступных публикациях пока ограничены.

Обсуждение клинических эффектов

Рассмотренный выше рецепторный профиль маритупирдина позволяет предположить определенные клинические эффекты препарата. Антагонизм к 5-HT₇, 5-HT_{2C} и $\alpha 2$ -адренорецепторам может быть связан с анксиолитическим, а также с умеренным антидепрессивным действием, показанным в клинических исследованиях в отношении сопутствующих депрессивных симптомов при ГТР, и их ранним началом, а блокада 5-HT₆ — с прокогнитивными свойствами. При этом отсутствие значимого сродства к каналам hERG, отсутствие взаимодействия с транспортерами серотонина и норадреналина, слабое сродство к дофаминовым D₂-рецепторам и отсутствие агонистической активности в отношении 5-HT_{2B}-рецептора потенциально обеспечивают хорошую переносимость и делают препарат привлекательным выбором у пациентов с плохой переносимостью средств первой линии, а также в случаях, когда применение СИОЗС изначально сопряжено с повышенным риском нежелательных явлений или лекарственных взаимодействий. Следует, однако, подчеркнуть, что ни один из этих рецепторных механизмов не был прямо верифицирован у человека, поэтому однозначно связать конкретный клинический эффект с определенной мишенью в рамках проведенных исследований не представляется возможным. Более того, рецепторное сродство, измеренное *in vitro*, само по себе не всегда предсказывает клинический результат, а определяется еще и реальной концентрацией препарата в мозге, степенью занятости рецепторов в применяемой дозе

и индивидуальными особенностями фармакокинетики у пациента. В связи с этим каждый из предполагаемых эффектов требует дальнейшего подтверждения в крупных клинических исследованиях.

На сегодняшний день была достоверно подтверждена эффективность препарата при ГТР в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях II и III фазы. В дозе 40 мг/сут препарат достоверно превосходил плацебо в редукации тревоги. В исследовании II фазы доля пациентов, ответивших на терапию (респондеров со снижением общего балла по шкале тревоги Гамильтона HAM-A на $\geq 50\%$ к 8-й неделе), составила 53,7% против 16,3% на плацебо [22], а в исследовании III фазы снижение общего балла по структурированному интервью для оценки тревоги по шкале Гамильтона (Structured Interview Guide for the Hamilton Anxiety Scale, SIGH-A) через 8 недель составило $-11,97$ против $-8,21$ на плацебо ($p = 0,006$) [49]. Значимый анксиолитический эффект развивался уже ко 2-й неделе терапии и нарастал на протяжении всего курса лечения; медикаментозной ремиссии (определявшейся как сумма баллов по SIGH-A ≤ 7) к 32-й неделе достигли 68,4% пациентов [49]. После отмены препарата синдрома отмены и возобновления симптомов тревоги в течение 4 недель не отмечалось [22, 49]. Частота связанных с приемом нежелательных явлений была невысокой и значимо не отличалась от частоты при приеме плацебо. Зарегистрированные явления были преимущественно легкими и включали диспепсию, тошноту, головную боль, сонливость, нарушения сна и эпизоды усиления тревоги. Клинически значимых изменений массы тела, лабораторных показателей (включая уровни натрия, глюкозы и пролактина) и интервала QT не отмечалось. Кроме того, препарат не вызывал значимой дневной сонливости, несмотря на высокое сродство к H₁-рецепторам [49].

Отдельного рассмотрения требует антидепрессивный и прокогнитивный потенциал препарата. У пациентов с ГТР исходно присутствовала легкая депрессивная симптоматика, которая на фоне маритупирдина уменьшалась достоверно сильнее, чем при приеме плацебо. По шкале депрессии Монтомгери — Асберг (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS) в исследовании III фазы редукация на 4-й неделе составила $-4,6$ против $-3,2$ в группе плацебо ($p = 0,003$), а в 36-недельном наблюдательном исследовании общий балл снизился с 14,60 до 4,15 [22, 49, 50]. При этом стоит отметить, что речь идет о редукации сопутствующих, исходно легких депрессивных симптомов у пациентов с ГТР, а не о доказанном антидепрессивном действии при депрессивном эпизоде рекуррентного депрессивного расстройства, поскольку выраженная депрессия была критерием исключения. В отношении когнитивных функций картина неоднозначна. В плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ГТР отмечалось улучшение по тесту прокладывания пути Trail Making Test (оценивающему у пациентов внимание и скорость реакции), но без значимого преимущества над плацебо [49]. В наблюдательном исследовании было отмечено достоверное улучшение когнитивных показателей по Монреальской шкале оценки когнитивных

функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) с 27,4 до 29,0 баллов ($p < 0,001$) [50]. Таким образом, несмотря на данные работ и рецепторный профиль препарата, антидепрессивный и прокогнитивный эффект маритупирдина напрямую пока не подтверждены. Для их подтверждения, а также для регистрации соответствующих показаний необходимы специальные исследования с участием пациентов с депрессией и с когнитивным дефицитом.

Заключение

Маритупирдин является мультитаргетным рецепторным антагонистом, действие которого обусловлено блокадой серотониновых (5-HT7, 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT6), адренергических ($\alpha 2A$, $\alpha 2B$, $\alpha 2C$) и гистаминовых (H1) рецепторов. Его отличительной чертой с точки зрения механизма действия является высокоаффинный антагонизм к 5-HT7-рецептору. В ядре шва этот эффект реализуется через устранение тормозного влияния 5-HT7 и дальнейшее повышение серотонинергической нейротрансмиссии. Дополнительный антагонизм к 5-HT2C и $\alpha 2$ -адренорецепторам связан с усилением норадренергической нейропере-

дачи, что может обеспечивать дополнительный ангиолитический и потенциальный антидепрессивный эффект. Блокада 5-HT6-рецепторов, вероятно, связана с потенциальным прокогнитивным эффектом препарата.

Отличие маритупирдина при лечении хронической тревоги от классических антидепрессантов первой линии, таких как СИОЗС и СИОЗСН за счет отсутствия взаимодействия с транспортерами серотонина и норадреналина, делает препарат привлекательным выбором для пациентов с плохой переносимостью или недостаточной эффективностью средств первой линии, а также в ситуациях, когда применение СИОЗС/СИОЗСН заведомо сопряжено с повышенным риском нежелательных явлений.

Предлагаемые объяснения отдельных клинических эффектов отчасти согласуются с результатами клинических исследований, в первую очередь у пациентов с ГТР в отношении снижения уровня психических и сомато-вегетативных проявлений тревожного синдрома. Другие эффекты требуют дальнейшего подтверждения в крупных клинических и прямых сравнительных исследованиях, в том числе для расширения показаний к применению препарата.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- World Health Organization. Mental disorders. Fact sheet. – Geneva: WHO, 2025. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders> (accessed June 17, 2026).
- GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet Psychiatry*. – 2022. – Vol. 9 (2). – Pp. 137–150. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00395-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3)
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396 (10258). – Pp. 1204–1222. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- Alonso J., Angermeyer M.C., Bernert S. et al. Disability and quality of life impact of mental disorders in Europe: Results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project // *Acta Psychiatr Scand Suppl*. – 2004. – No. 420. – Pp. 38–46. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0047.2004.00329.x>
- Alonso J., Liu Z., Evans-Lacko S. et al. Treatment gap for anxiety disorders is global: Results of the World Mental Health Surveys in 21 countries // *Depress Anxiety*. – 2018. – Vol. 35 (3). – Pp. 195–208. – <https://doi.org/10.1002/da.22711>
- Garakani A., Murrrough J.W., Freire R.C. et al. Pharmacotherapy of anxiety disorders: Current and emerging treatment options // *Front Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 595584. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.595584>
- Slee A., Nazareth I., Bondaronek P. et al. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: A systematic review and network meta-analysis // *Lancet*. – 2019. – Vol. 393 (10173). – Pp. 768–777. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31793-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31793-8)
- Bandelow B., Reitt M., Röver C. et al. Efficacy of treatments for anxiety disorders: A meta-analysis // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2015. – Vol. 30 (4). – Pp. 183–192. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000078>
- Клинические рекомендации. Генерализованное тревожное расстройство // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/457_3 (дата обращения 12.06.2026).
- Bandelow B., Allgulander C., Baldwin D.S. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part I: Anxiety disorders // *World J Biol Psychiatry*. – 2023. – Vol. 24 (2). – Pp. 79–117. – <https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2086295>
- Padala P.R., Padala K.P., Majagi A.S. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors-associated apathy syndrome: A cross-sectional study // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99 (33). – Art. e21497. – <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021497>
- De Menezes G.B., Fontenelle L.F., Mululo S., Versiani M. Treatment resistance in anxiety disorders: social phobia, generalized anxiety disorder and panic disorder // *Rev Bras Psiquiatr*. – 2007. – Vol. 29, suppl. 2. – Pp. S55–S60. – <https://doi.org/10.1590/S1516-44462007000600005>
- World Health Organization. Mental disorders. Fact sheet. – Geneva: WHO, 2025. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders> (accessed June 17, 2026).
- GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet Psychiatry*. – 2022. – Vol. 9 (2). – Pp. 137–150. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00395-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3)
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396 (10258). – Pp. 1204–1222. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- Alonso J., Angermeyer M.C., Bernert S. et al. Disability and quality of life impact of mental disorders in Europe: Results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project // *Acta Psychiatr Scand Suppl*. – 2004. – No. 420. – Pp. 38–46. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0047.2004.00329.x>
- Alonso J., Liu Z., Evans-Lacko S. et al. Treatment gap for anxiety disorders is global: Results of the World Mental Health Surveys in 21 countries // *Depress Anxiety*. – 2018. – Vol. 35 (3). – Pp. 195–208. – <https://doi.org/10.1002/da.22711>
- Garakani A., Murrrough J.W., Freire R.C. et al. Pharmacotherapy of anxiety disorders: Current and emerging treatment options // *Front Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 595584. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.595584>
- Slee A., Nazareth I., Bondaronek P. et al. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: A systematic review and network meta-analysis // *Lancet*. – 2019. – Vol. 393 (10173). – Pp. 768–777. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31793-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31793-8)
- Bandelow B., Reitt M., Röver C. et al. Efficacy of treatments for anxiety disorders: A meta-analysis // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2015. – Vol. 30 (4). – Pp. 183–192. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000078>
- Клинические рекомендации. Генерализованное тревожное расстройство // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/457_3 (дата обращения 12.06.2026).
- Bandelow B., Allgulander C., Baldwin D.S. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part I: Anxiety disorders // *World J Biol Psychiatry*. – 2023. – Vol. 24 (2). – Pp. 79–117. – <https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2086295>
- Padala P.R., Padala K.P., Majagi A.S. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors-associated apathy syndrome: A cross-sectional study // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99 (33). – Art. e21497. – <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021497>
- De Menezes G.B., Fontenelle L.F., Mululo S., Versiani M. Treatment resistance in anxiety disorders: social phobia, generalized anxiety disorder and panic disorder // *Rev Bras Psiquiatr*. – 2007. – Vol. 29, suppl. 2. – Pp. S55–S60. – <https://doi.org/10.1590/S1516-44462007000600005>

13. Generoso M.B., Trevizol A.P., Kasper S. et al. Pregabalin for generalized anxiety disorder: An updated systematic review and meta-analysis // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2017. – Vol. 32 (1). – Pp. 49–55. – <https://doi.org/10.1097/YIC.000000000000147>
14. Baldwin D.S., den Boer J.A., Lyndon G. et al. Efficacy and safety of pregabalin in generalised anxiety disorder: A critical review of the literature // *J Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 29 (10). – Pp. 1047–1060. – <https://doi.org/10.1177/0269881115598411>
15. Breilmann J., Giralda F., Guaiana G. et al. Benzodiazepines versus placebo for panic disorder in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – Vol. 3 (3). – Art. CD010677. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010677.pub2>
16. Caiazza C. et al. Clinical potential of mirtazapine in anxiety and trauma-related disorders: A systematic review and meta-analysis of current evidence // *Hum Psychopharmacol.* – 2026. – Vol. 41 (2). – e70037. – <https://doi.org/10.1002/hup.70037>
17. Anttila S.A., Leinonen E.V. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine // *CNS Drug Rev.* – 2001. – Vol. 7 (3). – Pp. 249–264. – <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2001.tb00198.x>
18. Stein D.J., Khoo J.P., Picarel-Blanchot F., Olivier V., Van Ameringen M. Efficacy of agomelatine 25–50 mg for the treatment of anxious symptoms and functional impairment in generalized anxiety disorder: A meta-analysis of three placebo-controlled studies // *Adv Ther.* – 2021. – Vol. 38 (2). – Pp. 1567–1583. – <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01586-6>
19. Медведев В.Э. Агомелатин в терапии генерализованного тревожного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2024. – № 4. – С. 55–65. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.47.73.006>
20. Chessick C.A., Allen M.H., Thase M. et al. Azapirones for generalized anxiety disorder // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006. – No. 3. – Art. CD006115. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006115.pub2>
21. Ivachtchenko A.V., Lavrovsky Y., Okun I. AVN-101: a multi-target drug candidate for the treatment of CNS disorders // *J Alzheimers Dis.* – 2016. – Vol. 53 (2). – Pp. 583–620. – <https://doi.org/10.3233/JAD-151146>
22. Ivashchenko A.A., Morozova M.A., Vostokova N.V. et al. Safety and efficacy of aviandr in patients with generalized anxiety disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, pilot study // *J Psychiatr Res.* – 2021. – Vol. 143. – Pp. 436–444. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.10.008>
23. Bard J.A., Zgombick J., Adham N. et al. Cloning of a novel human serotonin receptor (5-HT7) positively linked to adenylate cyclase // *J Biol Chem.* – 1993. – Vol. 268 (31). – Pp. 23422–23426.
24. Gottlieb N., Li T.Y., Young A.H., Stokes P.R.A. The 5-HT7 receptor system as a treatment target for mood and anxiety disorders: a systematic review // *J Psychopharmacol.* – 2023. – Vol. 37 (12). – Pp. 1167–1181. – <https://doi.org/10.1177/02698811231211228>
25. McIntyre R.S., Lophaven S., Olsen C.K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 17 (10). – Pp. 1557–1567. – <https://doi.org/10.1017/S1461145714000546>
26. Harvey P.D., Siu C.O., Hsu J., Cucchiari J., Maruff P., Loebel A. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: a short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 23 (11). – Pp. 1373–1382. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.08.003>
27. Ishibashi T., Horisawa T., Tokuda K. et al. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT7) and 5-HT1A receptor activity // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2010. – Vol. 334 (1). – Pp. 171–181. – <https://doi.org/10.1124/jpet.110.167346>
28. Bang-Andersen B., Ruhland T., Jørgensen M. et al. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder // *J Med Chem.* – 2011. – Vol. 54 (9). – Pp. 3206–3221. – <https://doi.org/10.1021/jm101459g>
29. Hedlund P.B., Sutcliffe J.G. The 5-HT7 receptor influences stereotypic behavior in a model of obsessive-compulsive disorder // *Neurosci Lett.* – 2007. – Vol. 414 (3). – Pp. 247–251. – <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.01.077>
30. Hornung J.P. The human raphe nuclei and the serotonergic system // *J Chem Neuroanat.* – 2003. – Vol. 26 (4). – Pp. 331–343. – <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2003.10.002>
31. Mnie-Filali O., Faure C., Lambás-Señas L., El Mansari M., Belblidia H., Gondard E. et al. Pharmacological blockade of 5-HT7 receptors as a putative fast acting antidepressant strategy // *Neuropsychopharmacology.* – 2011. – Vol. 36 (6). – Pp. 1275–1288. – <https://doi.org/10.1038/npp.2011.13>
32. Bonaventure P., Dugovic C., Kramer M. et al. Translational evaluation of JNJ-18038683, a 5-hydroxytryptamine type 7 receptor antagonist, on rapid eye movement sleep and in major depressive disorder // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2012. – Vol. 342 (2). – Pp. 429–440. – <https://doi.org/10.1124/jpet.112.193995>
33. Pompeiano M., Palacios J.M., Mengod G. Distribution of the serotonin 5-HT2 receptor family mRNAs: Comparison between 5-HT2A and 5-HT2C receptors // *Brain Res Mol Brain Res.* – 1994. – Vol. 23 (1–2). – Pp. 163–178. – [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(94\)90223-2](https://doi.org/10.1016/0169-328x(94)90223-2)
13. Generoso M.B., Trevizol A.P., Kasper S. et al. Pregabalin for generalized anxiety disorder: An updated systematic review and meta-analysis // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2017. – Vol. 32 (1). – Pp. 49–55. – <https://doi.org/10.1097/YIC.000000000000147>
14. Baldwin D.S., den Boer J.A., Lyndon G. et al. Efficacy and safety of pregabalin in generalised anxiety disorder: A critical review of the literature // *J Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 29 (10). – Pp. 1047–1060. – <https://doi.org/10.1177/0269881115598411>
15. Breilmann J., Giralda F., Guaiana G. et al. Benzodiazepines versus placebo for panic disorder in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – Vol. 3 (3). – Art. CD010677. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010677.pub2>
16. Caiazza C. et al. Clinical potential of mirtazapine in anxiety and trauma-related disorders: A systematic review and meta-analysis of current evidence // *Hum Psychopharmacol.* – 2026. – Vol. 41 (2). – e70037. – <https://doi.org/10.1002/hup.70037>
17. Anttila S.A., Leinonen E.V. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine // *CNS Drug Rev.* – 2001. – Vol. 7 (3). – Pp. 249–264. – <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2001.tb00198.x>
18. Stein D.J., Khoo J.P., Picarel-Blanchot F., Olivier V., Van Ameringen M. Efficacy of agomelatine 25–50 mg for the treatment of anxious symptoms and functional impairment in generalized anxiety disorder: A meta-analysis of three placebo-controlled studies // *Adv Ther.* – 2021. – Vol. 38 (2). – Pp. 1567–1583. – <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01586-6>
19. Medvedev V.Е. Агомелатин в терапии генерализованного тревожного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2024. – № 4. – С. 55–65. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.47.73.006>
20. Chessick C.A., Allen M.H., Thase M. et al. Azapirones for generalized anxiety disorder // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006. – No. 3. – Art. CD006115. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006115.pub2>
21. Ivachtchenko A.V., Lavrovsky Y., Okun I. AVN-101: a multi-target drug candidate for the treatment of CNS disorders // *J Alzheimers Dis.* – 2016. – Vol. 53 (2). – Pp. 583–620. – <https://doi.org/10.3233/JAD-151146>
22. Ivashchenko A.A., Morozova M.A., Vostokova N.V. et al. Safety and efficacy of aviandr in patients with generalized anxiety disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, pilot study // *J Psychiatr Res.* – 2021. – Vol. 143. – Pp. 436–444. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.10.008>
23. Bard J.A., Zgombick J., Adham N. et al. Cloning of a novel human serotonin receptor (5-HT7) positively linked to adenylate cyclase // *J Biol Chem.* – 1993. – Vol. 268 (31). – Pp. 23422–23426.
24. Gottlieb N., Li T.Y., Young A.H., Stokes P.R.A. The 5-HT7 receptor system as a treatment target for mood and anxiety disorders: a systematic review // *J Psychopharmacol.* – 2023. – Vol. 37 (12). – Pp. 1167–1181. – <https://doi.org/10.1177/02698811231211228>
25. McIntyre R.S., Lophaven S., Olsen C.K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 17 (10). – Pp. 1557–1567. – <https://doi.org/10.1017/S1461145714000546>
26. Harvey P.D., Siu C.O., Hsu J., Cucchiari J., Maruff P., Loebel A. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: a short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 23 (11). – Pp. 1373–1382. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.08.003>
27. Ishibashi T., Horisawa T., Tokuda K. et al. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT7) and 5-HT1A receptor activity // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2010. – Vol. 334 (1). – Pp. 171–181. – <https://doi.org/10.1124/jpet.110.167346>
28. Bang-Andersen B., Ruhland T., Jørgensen M. et al. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder // *J Med Chem.* – 2011. – Vol. 54 (9). – Pp. 3206–3221. – <https://doi.org/10.1021/jm101459g>
29. Hedlund P.B., Sutcliffe J.G. The 5-HT7 receptor influences stereotypic behavior in a model of obsessive-compulsive disorder // *Neurosci Lett.* – 2007. – Vol. 414 (3). – Pp. 247–251. – <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.01.077>
30. Hornung J.P. The human raphe nuclei and the serotonergic system // *J Chem Neuroanat.* – 2003. – Vol. 26 (4). – Pp. 331–343. – <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2003.10.002>
31. Mnie-Filali O., Faure C., Lambás-Señas L., El Mansari M., Belblidia H., Gondard E. et al. Pharmacological blockade of 5-HT7 receptors as a putative fast acting antidepressant strategy // *Neuropsychopharmacology.* – 2011. – Vol. 36 (6). – Pp. 1275–1288. – <https://doi.org/10.1038/npp.2011.13>
32. Bonaventure P., Dugovic C., Kramer M. et al. Translational evaluation of JNJ-18038683, a 5-hydroxytryptamine type 7 receptor antagonist, on rapid eye movement sleep and in major depressive disorder // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2012. – Vol. 342 (2). – Pp. 429–440. – <https://doi.org/10.1124/jpet.112.193995>
33. Pompeiano M., Palacios J.M., Mengod G. Distribution of the serotonin 5-HT2 receptor family mRNAs: Comparison between 5-HT2A and 5-HT2C receptors // *Brain Res Mol Brain Res.* – 1994. – Vol. 23 (1–2). – Pp. 163–178. – [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(94\)90223-2](https://doi.org/10.1016/0169-328x(94)90223-2)

34. Millan M.J., Dekeyne A., Gobert A. Serotonin (5-HT)_{2C} receptors tonically inhibit dopamine (DA) and noradrenaline (NA), but not 5-HT, release in the frontal cortex in vivo // *Neuropharmacology*. – 1998. – Vol. 37 (7). – Pp. 953–955. – [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(98\)00078-1](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(98)00078-1)
35. Millan M.J., Gobert A., Lejeune F. et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-HT_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2003. – Vol. 306 (3). – Pp. 954–964. – <https://doi.org/10.1124/jpet.103.051797>
36. Stahl S.M. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. – 5th ed. – Cambridge: Cambridge University Press, 2021.
37. de Bodinat C., Guardiola-Lemaitre B., Mocaër E. et al. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: Discovery, characterization and development // *Nat Rev Drug Discov*. – 2010. – Vol. 9 (8). – Pp. 628–642. – <https://doi.org/10.1038/nrd3140>
38. Yardley J.P. et al. Effects of the 5-HT_{2A} antagonist mirtazapine in rat models of thermo-regulation // *Brain Res*. – 2007. – Vol. 1153. – Pp. 72–82. – <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.03.046>
39. Sinclair L.I., Christmas D.M., Hood S.D. et al. Antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome: systematic review // *Br J Psychiatry*. – 2009. – Vol. 194 (6). – Pp. 483–490. – <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.048371>
40. Chagraoui A., Thibaut F., De Deurwaerdere P. 5-HT₆ receptors: contemporary views on their neurobiological and pharmacological relevance in neuropsychiatric disorders // *Dialogues Clin Neurosci*. – 2025. – Vol. 27 (1). – Pp. 112–128. – <https://doi.org/10.1080/19585969.2025.2502028>
41. Philipp M., Brede M., Hein L. Physiological significance of alpha₂-adrenergic receptor subtype diversity: One receptor is not enough // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2002. – Vol. 283 (2). – Pp. R287–R295. – <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00123.2002>
42. Price D.T., Lefkowitz R.J., Caron M.G., Berkowitz D., Schwinn D.A. Localization of mRNA for three distinct alpha-1-adrenergic receptor subtypes in human tissues: Implications for human alpha-adrenergic physiology // *Mol Pharmacol*. – 1994. – Vol. 45 (2). – Pp. 171–175.
43. LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury. Alpha-1 adrenergic receptor antagonists. – Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2018.
44. Ong K.L., Cheung B.M.Y., Man Y.B., Lau C.P., Lam K.S.L. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004 // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49 (1). – Pp. 69–75. – <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000252676.46043.18>
45. Proudman R.G.W., Baker J.G. The affinity and selectivity of α -adrenoceptor antagonists, antidepressants and antipsychotics for the human α _{2A}, α _{2B}, and α _{2C}-adrenoceptors and comparison with human α ₁ and b-adrenoceptors // *Pharmacol Res Perspect*. – 2022. – Vol. 10 (2). – e00936. – <https://doi.org/10.1002/prp2.936>
46. Salvi V., Mencacci C., Barone-Adesi F. H₁-histamine receptor affinity predicts weight gain with antidepressants // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2016. – Vol. 26 (10). – Pp. 1673–1677. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.08.012>
47. Lieberman P. Histamine, antihistamines, and the central nervous system // *Allergy Asthma Proc*. – 2009. – Vol. 30 (5). – Pp. 482–486. – <https://doi.org/10.2500/aap.2009.30.3268>
48. Морозов Е.Н., Смолярчук Е.А., Апполонова С.А. и др. Открытое рандомизированное клиническое исследование фармакокинетики, межлекарственных взаимодействий и безопасности совместного приема препарата Авиандр и других лекарственных препаратов у здоровых добровольцев // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2025. – Т. 27, № 5. – С. 40–49. – <https://doi.org/10.62202/2075-1761-2025-27-5-40-49>
49. Морозова М.А., Сафарова Т.П., Глушкина Л.Я. и др. Двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и переносимости препарата Авиандр® при лечении генерализованного тревожного расстройства // *Современная терапия психических расстройств*. – 2024. – № 3. – С. 2–16. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.82.78.001>
50. Кинкулькина М.А., Волель Б.А., Смолярчук Е.А. и др. Долгосрочная терапия генерализованного тревожного расстройства препаратом Авиандр: результаты 36-недельного пострегистрационного наблюдательного исследования // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2025. – № 17 (6). – С. 44–53. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-44-53>
34. Millan M.J., Dekeyne A., Gobert A. Serotonin (5-HT)_{2C} receptors tonically inhibit dopamine (DA) and noradrenaline (NA), but not 5-HT, release in the frontal cortex in vivo // *Neuropharmacology*. – 1998. – Vol. 37 (7). – Pp. 953–955. – [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(98\)00078-1](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(98)00078-1)
35. Millan M.J., Gobert A., Lejeune F. et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-HT_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2003. – Vol. 306 (3). – Pp. 954–964. – <https://doi.org/10.1124/jpet.103.051797>
36. Stahl S.M. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. – 5th ed. – Cambridge: Cambridge University Press, 2021.
37. de Bodinat C., Guardiola-Lemaitre B., Mocaër E. et al. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: Discovery, characterization and development // *Nat Rev Drug Discov*. – 2010. – Vol. 9 (8). – Pp. 628–642. – <https://doi.org/10.1038/nrd3140>
38. Yardley J.P. et al. Effects of the 5-HT_{2A} antagonist mirtazapine in rat models of thermo-regulation // *Brain Res*. – 2007. – Vol. 1153. – Pp. 72–82. – <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.03.046>
39. Sinclair L.I., Christmas D.M., Hood S.D. et al. Antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome: systematic review // *Br J Psychiatry*. – 2009. – Vol. 194 (6). – Pp. 483–490. – <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.048371>
40. Chagraoui A., Thibaut F., De Deurwaerdere P. 5-HT₆ receptors: contemporary views on their neurobiological and pharmacological relevance in neuropsychiatric disorders // *Dialogues Clin Neurosci*. – 2025. – Vol. 27 (1). – Pp. 112–128. – <https://doi.org/10.1080/19585969.2025.2502028>
41. Philipp M., Brede M., Hein L. Physiological significance of alpha₂-adrenergic receptor subtype diversity: One receptor is not enough // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2002. – Vol. 283 (2). – Pp. R287–R295. – <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00123.2002>
42. Price D.T., Lefkowitz R.J., Caron M.G., Berkowitz D., Schwinn D.A. Localization of mRNA for three distinct alpha-1-adrenergic receptor subtypes in human tissues: Implications for human alpha-adrenergic physiology // *Mol Pharmacol*. – 1994. – Vol. 45 (2). – Pp. 171–175.
43. LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury. Alpha-1 adrenergic receptor antagonists. – Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2018.
44. Ong K.L., Cheung B.M.Y., Man Y.B., Lau C.P., Lam K.S.L. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004 // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49 (1). – Pp. 69–75. – <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000252676.46043.18>
45. Proudman R.G.W., Baker J.G. The affinity and selectivity of α -adrenoceptor antagonists, antidepressants and antipsychotics for the human α _{2A}, α _{2B}, and α _{2C}-adrenoceptors and comparison with human α ₁ and b-adrenoceptors // *Pharmacol Res Perspect*. – 2022. – Vol. 10 (2). – e00936. – <https://doi.org/10.1002/prp2.936>
46. Salvi V., Mencacci C., Barone-Adesi F. H₁-histamine receptor affinity predicts weight gain with antidepressants // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2016. – Vol. 26 (10). – Pp. 1673–1677. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.08.012>
47. Lieberman P. Histamine, antihistamines, and the central nervous system // *Allergy Asthma Proc*. – 2009. – Vol. 30 (5). – Pp. 482–486. – <https://doi.org/10.2500/aap.2009.30.3268>
48. Морозов Е.Н., Смолярчук Е.А., Апполонова С.А. и др. Открытое рандомизированное клиническое исследование фармакокинетики, межлекарственных взаимодействий и безопасности совместного приема препарата Авиандр и других лекарственных препаратов у здоровых добровольцев // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2025. – № 27 (5). – С. 40–49. – <https://doi.org/10.62202/2075-1761-2025-27-5-40-49>
49. Morozova M.A., Safarova T.P., Glushkina L.Ja. i dr. Dvoynoe slepoe placebokontroliruemoe issledovanie jeffektivnosti i perenosimosti preparata Aviandr® pri lechenii generalizovannogo trevozhnogo rasstrojstva // *Sovremennaa Terapiia Psicheskikh Rasstrojstv*. – 2024. – № 3. – С. 2–16. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.82.78.001>
50. Kinkul'kina M.A., Voleb' B.A., Smoljarchuk E.A. i dr. Dolgosrochnaja terapija generalizovannogo trevozhnogo rasstrojstva preparatom Aviandr: rezul'taty 36-nedel'nogo postregistracionnogo nabljudatel'nogo issledovanija // *Nevrologija, nejropsihiatrija, psichosomatika*. – 2025. – № 17 (6). – С. 44–53. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-44-53>