

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Current Therapy of Mental Disorders

ISSN 2306-4137

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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 2/2021

Главный редактор **Мосолов С.Н.**,

заслуженный деятель науки РФ, профессор

Ответственный секретарь редакции **Костюкова Е.Г.**

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С. (Москва)
Александровский Ю.А. (Москва)
Ангст Ж. (Швейцария)
Барденштейн Л.М. (Москва)
Биттер И. (Венгрия)
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)
Краснов В.Н. (Москва)
Крок М.-А. (Франция)
Крупницкий Е.М. (Санкт-Петербург)
Мазо Г.Э. (Санкт-Петербург)
Малин Д.И. (Москва)
Недува А.А. (Израиль)
Незнанов Н.Г. (Санкт-Петербург)
Петрова Н.Н. (Санкт-Петербург)
Поюровский М. (Израиль)
Ретюнский К.Ю. (Екатеринбург)
Смудевич А.Б. (Москва)
Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону)
Холмогорова А.Б. (Москва)
Цукарзи Э.Э. (Москва)
Шамрей В.К. (Санкт-Петербург)
Шмуклер А.Б. (Москва)
Усов Г.М. (Омск)

EDITORIAL BOARD

Avedisova A.S. (Moscow)
Alexandrovsky Y.A. (Moscow)
Angst J. (Switzerland)
Bardenstein L.M. (Moscow)
Bitter I. (Hungary)
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)
Krasnov V.N. (Moscow)
Crocq M.-A. (France)
Krupitsky E.M. (St. Petersburg)
Mazo G.E. (St. Petersburg)
Malin D.I. (Moscow)
Neduva A.A. (Israel)
Neznanov N.G. (St. Petersburg)
Petrova N.N. (St. Petersburg)
Poyurovsky M. (Israel)
Retyunsky K.Y. (Ekaterinburg)
Smulevich A.B. (Moscow)
Soldatkin V.A. (Rostov-Don)
Kholmogorova A.B. (Moscow)
Tsukarzi E.E. (Moscow)
Shamrey V.K. (St. Petersburg)
Shmukler A.B. (Moscow)
Usov G.M. (Omsk)

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.

Адрес для корреспонденции:

107076, Москва, ул. Потешная, д. 3
Московский НИИ психиатрии
проф. Мосолову С.Н.

Сайт: www.psypharma.ru

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень изданий для публикации материалов диссертаций, индексируется в электронной поисковой системе базы данных РИНЦ (Российский индекс научного цитирования, <http://www.elibrary.ru>) 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 Костюкова Елена Григорьевна

Дизайн/верстка **Королева С.И.**

Корректор: **Серебрякова С.А.**

Тираж 5000 экз. Заказ № 540

Отпечатано в ООО «МакЦентр. Издательство»
г. Москва, Холодильный пер., д. 3, корп. 1, стр. 3

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL RESEARCH

Изучение связи полиморфного варианта гена дофамин-бета-гидроксилазы rs1611115 (C-1021T) с содержанием свободных жирных кислот в сыворотке крови у больных шизофренией при терапии галоперидолом и рисперидоном (результаты оригинального исследования)

Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В., Терешков П.П., Дутова А.С. 2

Клинические предикторы эффективности применения электросудорожной терапии при терапевтически резистентной шизофрении

Оленева Е.В., Рывкин П.В., Мосолов С.Н. 11

The Study of the Polymorphic Variant of the Dopamine-Beta-Hydroxylase rs1611115 (C-1021T) Gene with the Content of Free Fatty Acids in the Blood Serum of Schizophrenic Patients Treated with Haloperidol and Risperidone (Results of an original research)

Ozorin A.S., Govorin N.V., Sakharov A.V., Tereshkov P.P., Dutova A.S. 2

Clinical Predictors of the effectiveness of Electroconvulsive Therapy in Therapeutically Resistant Schizophrenia

Oleneva E.V., Ryvkin P.V., Mosolov S.N. 11

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

NEW MEDICINES

Динамика уровней гормонов тиреоидной оси у больных с расстройствами аффективного спектра в процессе терапии венлафаксином

Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В., Василенко Л.М., Ахмедова А.А. 19

Эффективность и безопасность атипичного антипсихотика третьего поколения луразидона при лечении депрессивных состояний, развивающихся в рамках шизофрении

Олейчик И.В., Баранов П.А., Шишковская Т.И., Сизов С.В. 28

Dynamics of Thyroid Axis Hormone Levels in Patients with Affective Spectrum Disorders During Therapy with Venlafaxine

Gorobets L.N., Bulanov V.S., Litvinov A.V., Vasilenko L.M., Akhmedova A.A. 19

Efficacy and Safety of the Third-Generation Atypical Antipsychotic Lurasidone in the Treatment of Depression in Schizophrenia

Oleichik I.V., Baranov P.A., Shishkovskaia T.I., Sizov S.V. 28

ПРАКТИКА

PRACTICE

Клинически значимые лекарственные взаимодействия при лечении антипсихотиками второго поколения

Малин Д.И., Рывкин П.В. 36

Клинические наблюдения применения карипразина у пациентов с шизофренией при обострении психотической симптоматики

Цукарзи Э.Э. 47

Clinically Relevant Drug Interactions in the Treatment of Second-Generation Antipsychotics

Malin D.I., Ryvkin P.V. 36

Clinical Experience with Cariprazine in Schizophrenic Patients with Exacerbation of Psychotic Symptoms

Tsukarzi E.E. 47

Изучение связи полиморфного варианта гена дофамин-бета-гидроксилазы rs161115 (C-1021T) с содержанием свободных жирных кислот в сыворотке крови у больных шизофренией при терапии галоперидолом и рисперидоном (результаты оригинального исследования)

А.С. Озорнин^{1,2}, Н.В. Говорин³, А.В. Сахаров¹, П.П. Терешков¹, А.С. Дутова¹

¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, Россия

² Государственное казенное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая психиатрическая больница имени В.Х. Кандинского», Чита, Россия

³ Государственная Дума Федерального Собрания Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. По данным разных авторов, метаболический синдром распространен более чем у 50 % больных шизофренией. Одной из причин формирования метаболического синдрома является избыточное содержание в крови незэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК). Известно, что антипсихотическая терапия у больных шизофренией сопряжена с увеличением количества НЭЖК в сыворотке крови. Дофамин-бета-гидроксилаза (ДβН) – фермент, участвующий в обмене дофамина и норадреналина. Некоторые полиморфные варианты гена ДβН ассоциированы с такими метаболическими нарушениями, как ожирение и сахарный диабет 2-го типа.

Цель исследования – изучение ассоциации между полиморфным вариантом гена дофамин-β-гидроксилазы (ДβН) rs161115 и содержанием незэстерифицированных жирных кислот у больных с первым эпизодом параноидной шизофрении при терапии галоперидолом и рисперидоном.

Материал и методы. В исследование было включено 212 пациентов (109 больных мужского пола и 103 женского) с диагнозом «шизофрения параноидная, период наблюдения менее года» (F20.09). Возраст пациентов составил 27 ± 6 лет. В группу контроля вошли 132 здоровых добровольца. Пациенты и представители контрольной группы были европеоидной расы, родились и проживали на территории Забайкальского края. Они были сопоставимы между собой по полу и возрасту.

Геномную ДНК человека выделяли из лейкоцитов цельной крови. Анализ rs161115 проводили методом полимеразно-цепной реакции с электрофоретической детекцией продуктов. Содержание НЭЖК в сыворотке крови измеряли с использованием колориметрического метода определения медных солей. Уровень глицерола в сыворотке крови выявляли методом ферментативного фотометрического теста с глицерол-3-фосфатоксидазой. Рассчитывали коэффициент «НЭЖК/глицерол», отражающий степень утилизации жирных кислот.

Результаты. У больных с первым эпизодом параноидной шизофрении установлено повышенное содержание НЭЖК в сыворотке крови еще до начала антипсихотической терапии. При этом не обнаружено различий в количестве НЭЖК и свободного глицерола сыворотки крови между носителями генотипов С/С и С/Т + Т/Т. Терапия галоперидолом и рисперидоном сопровождалась повышением концентрации НЭЖК в сыворотке крови. У больных, получавших лечение рисперидоном, на 8-й неделе исследования содержание НЭЖК в сыворотке крови не различалось между носителями генотипов С/С и С/Т + Т/Т, в то время как в группе больных, принимавших галоперидол, на 8-й неделе терапии концентрация НЭЖК в сыворотке у носителей генотипа С/С была больше, чем у носителей генотипов С/Т + Т/Т. Различное влияние галоперидола и рисперидона на содержание НЭЖК и свободного глицерола в сыворотке крови обнаружено только у носителей генотипа С/С.

Заключение. Терапия галоперидолом и рисперидоном у больных с первым эпизодом шизофрении сопровождается увеличением содержания НЭЖК в сыворотке крови. Выраженность этих изменений зависит не только от используемого нейролептика, но и от носительства генотипов rs161115. Необходимы дальнейшие фармакогенетические исследования по изучению метаболических эффектов антипсихотиков в зависимости от генетических особенностей больных для разработки персонализированного подхода к терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, первый эпизод, галоперидол, рисперидон, незэстерифицированные жирные кислоты, ДβН, rs161115

КОНТАКТЫ: Озорнин А.С., aozor@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0560-7138>

Говорин Н.В., <https://orcid.org/0000-0003-2955-6347>

Сахаров А.В., <https://orcid.org/0000-0001-8835-6607>

Терешков П.П., <https://orcid.org/0000-0002-8601-3499>

Дутова А.А., <https://orcid.org/0000-0001-8285-6061>

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В., Терешков П.П., Дутова А.С. Изучение связи полиморфного варианта гена дофамин-бета-гидроксилазы rs161115 (C-1021T) с содержанием свободных жирных кислот в сыворотке крови у больных шизофренией при терапии галоперидолом и рисперидоном (результаты оригинального исследования) // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 2. – С. 2–10. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.001

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Study of the Polymorphic Variant of the Dopamine-Beta-Hydroxylase rs161115 (C-1021T) Gene with the Content of Free Fatty Acids in the Blood Serum of Schizophrenic Patients Treated with Haloperidol and Risperidone (Results of an Original Research)

A.S. Ozornin^{1,2}, N.V. Govorin³, A.V. Sakharov¹, P.P. Tereshkov¹, A.S. Dutova¹

¹ Chita State Medical Academy, Chita, Russia

² V. Kh. Kandinsky Territorial Clinical Psychiatric Hospital, Chita, Russia

³ State Duma Of The Federal Assembly Of The Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

Relevance. According to various authors, the metabolic syndrome is common in more than 50 % of patients with schizophrenia. One of the reasons for the formation of the metabolic syndrome is the excessive content of non-esterified fatty acids (NEFA) in the blood. It is known that antipsychotic therapy in patients with schizophrenia is associated with an increase in the amount of NEFA in the blood serum. Dopamine-beta-hydroxylase (DβH) is an enzyme involved in the metabolism of dopamine and norepinephrine. Some polymorphic variants of the DβH gene are associated with metabolic disorders such as obesity and type 2 diabetes.

Research objective – to study the association between the polymorphic variant of the dopamine-β-hydroxylase (DβH) rs161115 gene and the content of non-esterified fatty acids in patients with the first episode of paranoid schizophrenia treated with haloperidol and risperidone.

Material and methods. The study included 212 patients (109 male and 103 female patients) with a diagnosis of «paranoid Schizophrenia, follow-up period less than a year» (F20.09). The age of the patients was 27 ± 6 years. The control group included 132 healthy volunteers. The patients and representatives of the control group were of Caucasian race, were born and lived in the territory of the Trans-Baikal Territory. They were comparable in gender and age.

Human genomic DNA was isolated from whole blood white blood cells. The analysis of rs161115 was carried out by polymerase chain reaction with electrophoretic detection of products. The content of NEFA in the blood serum was measured using the colorimetric method for determining copper salts. The level of glycerol in the blood serum was determined by an enzymatic photometric test with glycerol-3-phosphate oxidase. The coefficient of «NEFA/glycerol», reflecting the degree of utilization of fatty acids, was calculated.

Results. In patients with the first episode of paranoid schizophrenia, an increased content of NEFA in the blood serum was established even before the start of antipsychotic therapy. At the same time, there were no differences in the amount of NEFA and free serum glycerol between carriers of the C/C and C/T + T/T genotypes. Therapy with haloperidol and risperidone was accompanied by an increase in the concentration of NEFA in the blood serum. In patients treated with risperidone, at the 8th week of the study, the content of NEFA in the blood serum did not differ between carriers of the C/C and C/T + T/T genotypes, while, in the group of patients taking haloperidol, at the 8th week of therapy, the concentration of NEFA in the serum of carriers of the C/C genotype was greater than in carriers of the C/T + T/T genotypes. Different effects of haloperidol and risperidone on the content of NEFA and free glycerol in blood serum were found only in carriers of the C/C genotype.

Conclusion. Therapy with haloperidol and risperidone in patients with the first episode of schizophrenia is accompanied by an increase in the content of NEFA in the blood serum. The severity of these changes depends not only on the neuroleptic used, but also on the carrier of the rs161115 genotypes. Further pharmacogenetic studies are needed to study the metabolic effects of antipsychotics depending on the genetic characteristics of patients in order to develop a personalized approach to therapy.

KEY WORDS: schizophrenia, first episode, haloperidol, risperidone, non-esterified fatty acids, DβH, rs161115

CONTACTS: Ozornin A.S., aozor@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0560-7138>
Govorin N.V., <https://orcid.org/0000-0003-2955-6347>
Sakharov A.V., <https://orcid.org/0000-0001-8835-6607>
Tereshkov P.P., <https://orcid.org/0000-0002-8601-3499>
Dutova A.S., <https://orcid.org/0000-0001-8285-6061>

CITATION: Ozornin A.S., Govorin N.V., Sakharov A.V., Tereshkov P.P., Dutova A.S. The study of the Polymorphic Variant of the Dopamine-Beta-Hydroxylase rs161115 (C-1021T) Gene with the Content of Free Fatty Acids in the Blood Serum of Schizophrenic Patients Treated with Haloperidol and Risperidone (Results of an original research) // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2021. – No. 2. – Pp. 2–10. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.001

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest.

Введение

В течение последних двух десятилетий изучению метаболических нарушений у больных шизофренией уделяется большое внимание. За это время в клиническую психиатрию прочно вошел термин «метаболический синдром», включающий в себя четыре компонента, связанных между собой по принципу порочного круга: инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия. Метаболический синдром диагностируется у более чем 50 % больных шизофренией и приводит к раннему формированию сердечно-сосудистой патологии, снижению качества жизни и ее продолжительности [1, 2]. При этом серьезное влияние на формирование метаболического синдрома оказывает антипсихотическая терапия. В то же время выраженность метаболических нарушений у больных шизофренией при психофармакотерапии различается и зависит не только от используемого антипсихотического препарата, но и от генетических факторов [3].

Установлено, что одной из причин формирования метаболического синдрома является избыточное содержание неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в плазме крови [4]. Жирные кислоты поступают с пищей или синтезируются в печени, стенке кишечника, легочной, жировой ткани, костном мозге, лактирующей молочной железе и в сосудистой стенке. Местом депонирования жирных кислот является жировая ткань, откуда они высвобождаются при гидролизе триглицеридов [5]. НЭЖК, составляя всего 5–10 % от всего пула жирных кислот плазмы крови, утилизируются и используются в качестве энергетического субстрата в миокарде, печени и мышцах. НЭЖК подавляют утилизацию глюкозы мышечной тканью и оказывают токсическое действие на β -клетки поджелудочной железы, что, в свою очередь, приводит к формированию инсулинорезистентности – ключевого компонента метаболического синдрома [6–8].

Дофамин β -гидроксилаза (D β H) – фермент, который катализирует превращение дофамина в норадреналин в синаптических везикулах или хромаффинных гранулах нейронов и нейросекреторных клетках. Активность этого фермента является высоко наследуемым признаком и изменена при различных нервно-психических заболеваниях, в том числе при шизофрении [9, 10]. Было установлено, что норадренергическая сигнализация и снижение активности D β H вовлечены в механизмы формирования сахарного диабета 2-го типа и ожирения [10]. Более того, некоторые полиморфные варианты гена D β H ассоциированы с этими метаболическими нарушениями [11].

Полиморфный вариант гена D β H (C-1021T) rs161115 ранее был изучен у больных шизофренией. Установлена ассоциация rs161115 не только с активностью D β H у больных шизофренией, но и с симптомами самого заболевания [9, 12]. В доступной нам литературе не встретилось сообщений об ассоциации rs161115 с содержанием жирных кислот в плазме крови, однако, по данным зарубежных авторов, rs161115 связан с тонусом периферического отдела симпатической нервной системы, контролирующей

различные обменные процессы, в том числе липолиз жировой ткани и синтез жирных кислот в печени [13–15]. Поскольку rs161115 связан с активностью фермента дофамин- β -гидроксилазы, участвующего в обмене дофамина и норадреналина, ассоциация rs161115 с выраженностью клинических и побочных эффектов нейролептиков высоко вероятна.

Цель исследования – изучение ассоциации между полиморфным вариантом rs161115 гена дофамин- β -гидроксилазы (D β H) и содержанием неэстерифицированных жирных кислот у больных с первым эпизодом параноидной шизофрении при терапии галоперидолом или rispеридоном.

Материалы и методы

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19 июня 2003 г. Исследование одобрено в локальном этическом комитете ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России 22 января 2016 г., протокол № 76. От всех обследованных получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование проводилось с 2016 по 2020 г. на базе Краевой клинической психиатрической больницы имени В.Х. Кандинского в отделении клиники первого психотического эпизода, в котором получают стационарную психиатрическую помощь все пациенты с первым психотическим эпизодом, проживающие на территории Забайкальского края.

Критерии включения в исследование: пациенты мужского и женского пола европеоидной расы с диагнозом «шизофрения параноидная, период наблюдения менее года» (F20.09), наличие острого психотического состояния (общий балл по шкале позитивных и негативных синдромом (PANSS) не менее 80), возраст от 18 до 40 лет, индекс массы тела (ИМТ) от 18 до 25 кг/м², нормальные показатели при физикальном обследовании жизненно важных функций, клинических лабораторных анализов, электрокардиограммы.

Критерии исключения из исследования: беременность, период лактации, злоупотребление алкоголем и употребление других психоактивных веществ, наличие в анамнезе эндокринных заболеваний, хронического вирусного гепатита В и С, опухолевых образований, судорожного синдрома, острого нарушения мозгового кровообращения, менингита, энцефалита.

Согласно вышеописанным критериям, изначально было скринировано 238 больных, но в дальнейшем 26 пациентов были исключены из исследования по разным причинам (отказ от продолжения лечения в психиатрическом стационаре, необходимость изменения схемы терапии в связи с выраженным ухудшением психического состояния, выявление клинически значимой соматической патологии). Таким образом, исследование завершило 212 пациентов (109 больных мужского пола и 103 – женского). Возраст больных составил 27 ± 6 лет.

Включенные в исследование больные для купирования острой психотической симптоматики получали терапию галоперидолом или рисперидоном. Выбор основного препарата, а также его дозы осуществлялся эмпирическим путем, на усмотрение лечащего врача. При необходимости, в связи с развитием экстрапирамидных расстройств, к терапии добавлялся тригексифенидил, в качестве корректора.

Были сформированы две клинические группы.

В 1-й группе ($n = 105$) больным проводилась терапия галоперидолом. Учитывая наличие инъекционной формы галоперидола, лечение начинали с внутримышечного введения раствора галоперидола в дозе 10 мг в сутки, разделенные на 2 приема. Через 5–7 дней пациентов переводили на прием галоперидола перорально в дозе 10–20 мг в сутки. Средняя суточная доза препарата составила $14,7 \pm 2,3$ мг. При появлении экстрапирамидных расстройств в схему лечения включался тригексифенидил, средняя суточная доза которого составила $4,3 \pm 0,9$ мг.

Во 2-й группе ($n = 107$) пациенты для купирования психотических расстройств принимали рисперидон перорально в дозе 4–8 мг в сутки. Средняя суточная доза рисперидона составила $5,9 \pm 1,4$ мг. При возникновении нейролептического синдрома к лечению добавляли тригексифенидил в средней суточной дозе $3,6 \pm 0,7$ мг.

В 1-й группе при включении больных в исследование общий балл по шкале PANSS составил 96 (91; 105), ИМТ – 21,74 (19,64; 24,17). Во 2-й группе общий балл по шкале PANSS был равен 97 (92; 105), ИМТ – 21,60 (19,53; 23,71). В обеих клинических группах среди позитивных симптомов были наиболее выраженными бред, галлюцинаторное поведение, подозрительность, среди общих симптомов – тревога, напряжение, снижение рассудительности и осознания болезни.

Антипсихотическая терапия проводилась в течение восьми недель. В это время все пациенты находились на стационарном лечении, в связи с этим физическая нагрузка и питание у них были одинаковыми.

Оценку психического состояния по шкале PANSS и расчет ИМТ осуществляли 5 раз: до начала антипсихотической терапии, а также через 2, 4, 6 и 8 недель лечения.

В группу контроля вошли 132 здоровых добровольца европеоидной расы, родившихся и проживающих в Забайкальском крае. Представители контрольной группы были сопоставимы по полу и возрасту с исследуемыми больными (мужчин было 62, женщин 70, средний возраст 26 ± 4 лет) и не принимали антипсихотические препараты.

Взятие венозной крови из кубитальной вены осуществлялось натощак, в одно и то же время (08:00). Для молекулярно-генетического исследования кровь у пациентов забирали однократно, для изучения адипокинов – дважды (до начала терапии и через 8 недель лечения).

Молекулярно-генетические и биохимические исследования были проведены на базе лаборатории молекулярной генетики и лаборатории экспериментальной и клинической биохимии Научно-исследова-

тельского института молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Геномную ДНК человека выделяли из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (производитель НПФ «Литех», г. Москва). С образцом выделенной ДНК параллельно проводили две реакции амплификации с двумя парами аллель-специфичных праймеров с помощью термоциклера МахуGene (США) с последующей электрофоретической детекцией продуктов. Выявление полиморфного варианта гена $D\beta H$ (C-1021T) rs 1611115 в геноме человека методом ПЦР осуществляли с помощью реагентов «SNP-экспресс» НПФ «Литех» (г. Москва).

Для определения общего уровня НЭЖК использовали колориметрический метод определения медных солей [16]. Уровень глицерола в сыворотке крови определяли методом ферментативного фотометрического теста с глицерол-3-фосфатодексазой [17, 18]. Рассчитывали коэффициент «НЭЖК/глицерол», отражающий степень утилизации жирных кислот.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с применением пакетов анализа программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Оценивали распределение генотипов соответствию закону Харди – Вайнберга (использовали онлайн-ресурс <https://www.easycalculation.com/health/hardy-weinberg-equilibrium-calculator.php>). При сравнении частот по качественному бинарному признаку использовали критерий «хи-квадрат» Пирсона (χ^2), статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Проверку на нормальность распределения количественных показаний телей проводили с использованием критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Поскольку не все изучаемые показатели подчинялись нормальному закону распределения, применяли непараметрические методы статистической обработки данных. Описательная статистика изучаемых параметров представлена медианой и межквартильным интервалом (25-го; 75-го процентиля). Сравнение независимых выборок производили с помощью U -критерия Манна – Уитни, для сравнения двух зависимых групп по одному признаку применяли критерий Вилкоксона. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Динамика редукции психопатологических расстройств в обеих клинических группах в первые две недели терапии была примерно одинаковой, однако с 4-й недели лечения во 2-й группе улучшение психического состояния по данным шкалы PANSS происходило быстрее. После 8 недель терапии в 1-й группе общий балл составил 48,0 (44,0; 51,0), а во 2-й – 43,0 (40,0; 48,0) ($p = 0,0002$), при этом сумма баллов негативных симптомов в 1-й клинической группе была больше, чем во 2-й ($p = 0,000001$).

Увеличение ИМТ при терапии галоперидолом и рисперидоном наблюдалось на протяжении всего периода исследования начиная со 2-й недели антипсихотической терапии, при этом ИМТ между

клиническими группами не различался на протяжении всего исследования. В группе больных, принимающих галоперидол, статистические различия ИМТ с контрольными значениями появились на 4-й неделе терапии, а в группе пациентов, получающих лечение рисперидоном, – на 6-й. Описанная динамика изменений ИМТ согласуется с литературными источниками. Так, Л.Н. Горобец и соавт. (2014) указывали на увеличение массы тела у больных шизофренией при терапии галоперидолом и антипсихотиками второго поколения уже с первого месяца лечения [19].

Таблица 1. Соответствие генотипов rs161115 равновесию Харди – Вайнберга

Группа	Генотип	Наблюдаемые частоты	HWE	χ^2	<i>p</i>
F20.09, <i>n</i> = 212	C/C	0,679	0,694	0,383	0,536
	C/T	0,298	0,278		
	T/T	0,023	0,028		
Контроль, <i>n</i> = 132	C/C	0,530	0,538	0,327	0,567
	C/T	0,409	0,394		
	T/T	0,060	0,068		

Примечание. *n* – количество обследованных, HWE – ожидаемые частоты по закону Харди – Вайнберга, χ^2 – хи-квадрат, *p* – уровень значимости различий между группами.

Таблица 2. Сравнение частот генотипов и аллелей rs161115 в исследуемой и контрольной группах

Генотипы и аллели	F 20.09 <i>n</i> = 212	Контроль <i>n</i> = 152	χ^2	<i>p</i>
C/C	0,660	0,543	9,15	0,01
C/T	0,316	0,404		
T/T	0,024	0,053		
C	0,833	0,737	5,20	0,02
T	0,167	0,263		

Примечание. *n* – количество обследованных, χ^2 – хи-квадрат, *p* – уровень значимости различий между группами. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Таблица 3. Уровень незэстерифицированных жирных кислот в сыворотке крови у здоровых и больных с первым эпизодом шизофрении (Ме (25-й; 75-й))

Параметры	Контроль (<i>n</i> = 132)	Пациенты (<i>n</i> = 212)	<i>p</i>
НЭЖК, мкмоль/л	407,65 (362,95; 470,30)	488,52 (401,30; 624,92)	0,000001
Свободный глицерол, мкмоль/л	47,41 (35,54; 66,47)	49,51 (37,48; 66,35)	0,698
НЭЖК/глицерол, усл. ед.	10,11 (5,73; 10,48)	10,41 (5,98; 15,91)	0,009

Примечание. *n* – число обследованных; *p* – уровень статистической значимости между группой пациентов и группой контроля (критерий Манна – Уитни). Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

При изучении rs161115 были выявлены все искомые генотипы. Распределение их частот в группе больных и группе контроля подчинялось эквилибриуму Харди – Вайнберга (*p* = 0,536 и 0,567 соответственно) (табл. 1).

У пациентов с шизофренией по сравнению с контрольной группой чаще отмечалось носительство аллеля C изучаемого полиморфного варианта. Так, в группе пациентов чаще наблюдалось носительство генотипа C/C, а в группе здоровых добровольцев – генотипа C/T (табл. 2).

В связи с редкой частотой носителей гомозиготного генотипа T/T в группе больных и группе контроля для усиления мощности выборки носители аллеля T были объединены в одну группу – C/T + T/T.

Обнаружено, что количество НЭЖК у больных шизофренией на 19,8 % превысило контрольные показатели (*p* = 0,000001). Содержание свободного глицерола между группой больных и контроля не различалось (*p* = 0,698). По причине увеличения содержания НЭЖК у больных в сыворотке крови коэффициент «НЭЖК / свободный глицерол» превысил на 3,0 % контрольные значения (*p* = 0,009) (табл. 3).

При изучении количества НЭЖК и свободного глицерола в сыворотке крови у больных в зависимости от носительства того или иного генотипа было выявлено, что изучаемые показатели не различались между носителями генотипов C/C и C/T + T/T (*p* = 0,410 и 0,701 соответственно). При этом содержание НЭЖК в сыворотке крови превысило контрольные показатели у носителей генотипа C/C (*p* = 0,000001) и генотипов C/T + T/T (*p* = 0,00008) (табл. 4).

При терапии галоперидолом на 8-й неделе исследования зарегистрировано увеличение содержания НЭЖК в сыворотке крови по сравнению с исходными величинами у носителей генотипа C/C на 17,0 % (*p* = 0,00002), у носителей генотипа C/T + T/T – на 4,5 % (*p* = 0,000008). У носителей генотипов C/C произошло снижение уровня свободного глицерола в сыворотке крови на 18,7 % (*p* = 0,0002), а у носителей генотипа C/T + T/T – на 28,3 % (*p* = 0,000008). Описанные изменения привели к росту коэффициента «НЭЖК / свободный глицерол» у носителей генотипа C/C на 40,6 % (*p* = 0,000008), у носителей генотипа C/T + T/T – на 40,1 % (*p* = 0,000008). Поскольку увеличение содержания НЭЖК у носителей генотипа C/C было более выраженным, количество НЭЖК на 8-й неделе лечения у носителей генотипа C/C превысило значения указанного показателя у носителей генотипа C/T+T/T на 21,5 % (*p* = 0,013) (табл. 5).

В группе больных, получавших лечение рисперидоном, на 8-й неделе терапии содержание НЭЖК в сыворотке крови увеличилось на 4,4 % (*p* = 0,045), у носителей генотипа C/C – на 4,2 % (*p* = 0,021). Статистически значимых изменений уровня свободного глицерола у носителей обоих генотипов не произошло. Изучаемые показатели на 8-й неделе исследования не различались между носителями генотипов C/C и C/T+T/T (табл. 6).

При сопоставлении биохимических параметров у носителей генотипа C/C между обеими клиническими группами выявлено, что до начала терапии между

Таблица 4. Уровень незэтерифицированных жирных кислот в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении в зависимости от генотипов rs1611115 (Ме [25-й; 75-й])

Параметры	С/С		С/Т+Т/Т	
	Контроль (n = 70)	Пациенты (n = 144)	Контроль (n = 62)	Пациенты (n = 68)
НЭЖК, мкмоль/л	397,08 (354,07; 458,09)	471,49 (392,05; 570,12) p = 0,000001 p ₁ = 0,410	404,06 (365,84; 463,14)	484,10 (402,59; 609,83) p = 0,00008 p ₁ = 0,410
Свободный глицерол, мкмоль/л	53,15 (35,31; 73,25)	49,45 (38,44; 65,39) p = 0,878 p ₁ = 0,701	48,08 (36,13; 64,05)	52,47 (35,61; 70,87) p = 0,643 p ₁ = 0,701
НЭЖК/глицерол, усл. ед.	8,77 (5,21; 10,48)	10,07 (5,96; 13,71) p = 0,009 p ₁ = 0,931	9,98 (7,01; 10,48)	9,25 (5,90; 15,54) p = 0,263 p ₁ = 0,931

Примечание. n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (критерий Манна – Уитни); p₁ – уровень статистической значимости различий между показателями в группах пациентов с различными генотипами (критерий Манна – Уитни). Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Таблица 5. Уровень незэтерифицированных жирных кислот в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении, носителей генотипов С/С и С/Т+Т/Т rs1611115, при терапии галоперидолом (Ме [25-й; 75-й])

Параметры	Носители генотипа С/С (n = 66)		Носители генотипов С/Т+Т/Т (n = 39)	
	До терапии	8-я неделя терапии	До терапии	8-я неделя терапии
НЭЖК, мкмоль/л	493,42 (428,82; 615,36) p = 0,000001 p ₂ = 0,444	577,26 (461,97; 704,85) p = 0,000001 p₁ = 0,00002 p₂ = 0,013	455,19 (402,59; 572,75) p = 0,009 p ₂ = 0,444	475,76 (447,0; 519,88) p = 0,0006 p₁ = 0,000008 p₂ = 0,013
Свободный глицерол, мкмоль/л	49,38 (38,40; 60,38) p = 0,603 p ₂ = 0,231	40,13 (32,14; 49,83) p = 0,001 p₁ = 0,00002 p ₂ = 0,186	57,27 (46,09; 70,87) p = 0,211 p ₂ = 0,231	41,05 (35,27; 57,39) p = 0,447 p₁ = 0,000008 p ₂ = 0,186
НЭЖК/глицерол, усл. ед.	10,75 (7,73; 13,46) p = 0,0009 p ₂ = 0,243	15,11 (10,53; 20,49) p = 0,000001 p₁ = 0,000008 p₂ = 0,033	8,55 (5,86; 13,81) p = 0,864 p ₂ = 0,243	11,98 (8,03; 16,08) p = 0,015 p₁ = 0,000008 p₂ = 0,033

Примечание. n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (критерий Манна – Уитни); p₁ – уровень статистической значимости различий по сравнению с группами до лечения (критерий Вилкоксона); p₂ – уровень статистической значимости различий между показателями в группах с различными генотипами (критерий Манна – Уитни). Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Таблица 6. Уровень незэтерифицированных жирных кислот в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении, носителей генотипов С/С и С/Т+Т/Т rs1611115, при терапии рисперидоном (Ме [25-й; 75-й])

Параметры	Носители генотипа С/С (n = 69)		Носители генотипов С/Т+Т/Т (n = 38)	
	До терапии	8-я неделя терапии	До терапии	8-я неделя терапии
НЭЖК, мкмоль/л	453,05 (361,23; 569,05) p = 0,002 p ₂ = 0,187	472,86 (398,68; 644,72) p = 0,00001 p₁ = 0,045 p ₂ = 0,195	481,51 (382,62; 641,46) p = 0,003 p ₂ = 0,187	501,86 (430,71; 735,69) p = 0,0001 p₁ = 0,021 p ₂ = 0,195
Свободный глицерол, мкмоль/л	50,64 (37,10; 75,50) p = 0,865 p ₂ = 0,999	51,16 (34,65; 72,48) p = 0,873 p ₁ = 0,434 p ₂ = 0,361	50,15 (38,32; 69,28) p = 0,342 p ₂ = 0,999	48,32 (32,44; 60,55) p = 0,751 p ₁ = 0,064 p ₂ = 0,361
НЭЖК/глицерол, усл. ед.	8,98 (5,29; 14,91) p = 0,204 p ₂ = 0,578	9,93 (5,70; 17,94) p = 0,011 p ₁ = 0,157 p ₂ = 0,334	9,39 (5,90; 14,82) p = 0,653 p ₂ = 0,578	9,52 (7,59; 22,58) p = 0,106 p₁ = 0,012 p ₂ = 0,334

Примечание: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (критерий Манна – Уитни); p₁ – уровень статистической значимости различий по сравнению с группами до лечения (критерий Вилкоксона); p₂ – уровень статистической значимости различий между показателями в группах с различными генотипами (критерий Манна – Уитни). Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

группами статистически значимой разницы не было. На 8-й неделе наблюдения у больных, получавших лечение галоперидолом, количество НЭЖК в сыворотке крови было на 22,1 % ($p = 0,002$) больше, а свободного глицерола – на 27,5 % ($p = 0,002$) меньше, чем у пациентов, принимавших рисперидон.

У носителей генотипа С/Т + Т/Т не обнаружено статистически значимых различий содержания НЭЖК и глицерола в сыворотке крови между пациентами, принимавшими галоперидол и рисперидон, до начала терапии и на 8-й неделе лечения.

Данные зарубежных авторов в отношении содержания НЭЖК в крови у больных с первым эпизодом шизофрении противоречивые. Так, X. Yang et al. (2017) обнаружили у больных шизофренией с первым эпизодом, ранее не принимавших лечение, увеличение НЭЖК в крови, а X. Zhou et al. (2020) – их снижение [20, 21]. В нашем исследовании у больных с первым эпизодом шизофрении еще до начала психотерапии выявлено увеличение содержания НЭЖК по сравнению с контрольными значениями. При этом содержание НЭЖК в сыворотке крови у пациентов не различалось между носителями генотипов С/С и С/Т + Т/Т полиморфного варианта гена rs1611115.

Механизмы повышения содержания НЭЖК в сыворотке крови у больных шизофренией до конца не установлены. Возможно, они связаны с активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы в остром психотическом состоянии, вследствие чего происходит увеличение содержания в крови катехоламинов, которые активируют гормонзависимые липазы и обуславливают интенсификацию гидролиза триглицеридов и повышение концентрации свободных жирных кислот [14, 22, 23]. J. Yang et al. (2013) указывают на то, что у больных шизофренией нарушен метаболизм глюкозы, которая является основным энергетическим субстратом для головного мозга. Поэтому рост содержания НЭЖК в сыворотке крови авторы объясняют тем, что в условиях нарушенной утилизации глюкозы жирные кислоты используются в качестве альтернативного источника энергии [24].

По данным литературы, антипсихотическая терапия у больных шизофренией сопровождается увеличением количества НЭЖК в сыворотке крови [25, 26]. Мы наблюдали повышение концентрации НЭЖК в сыворотке крови при терапии как галоперидолом, так и рисперидоном. При этом у больных, получавших лечение рисперидоном, на 8-й неделе наблюдения содержание НЭЖК статистически не различалось между носителями разных генотипов rs1611115, в то время как в группе больных, принимавших галоперидол, в конечной точке исследования у носителей генотипа С/С rs1611115 концентрация НЭЖК в сыворотке крови была больше по сравнению с таковой у носителей генотипов С/Т + Т/Т.

При сопоставлении изучаемых параметров между двумя клиническими группами обнаружено, что на 8-й неделе лечения у носителей генотипа С/С содержание НЭЖК в сыворотке крови было больше у пациентов, принимавших галоперидол, а у носителей генотипа

С/Т + Т/Т различий в концентрации НЭЖК между двумя клиническими группами выявлено не было.

Наблюдаемое нами повышение массы тела и уровня НЭЖК в сыворотке крови у больных шизофренией при антипсихотической терапии может быть обусловлено блокадой нейрорептиками серотониновых, гистаминовых и дофаминовых рецепторов [6, 27]. Ассоциация rs1611115 с метаболическими нарушениями при антипсихотической терапии ранее не изучалась. Обнаруженное нами на 8-й неделе терапии галоперидолом повышенное содержание НЭЖК в сыворотке крови у носителей генотипа С/С по сравнению с генотипами С/Т+Т/Т, возможно, связано с неодинаковой активностью DβH у носителей разных генотипов [9]. Безусловно, механизмы влияния rs1611115 на клинические эффекты нейрорептиков требуют более глубокого изучения.

Обнаруженное нами увеличение коэффициента «НЭЖК / свободный глицерол» при антипсихотической терапии свидетельствует о нарушении утилизации НЭЖК у больных шизофренией. При этом накопление НЭЖК в сыворотке крови имеет патогенетическое значение для развития инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. Повышенное поступление НЭЖК в печень в ответ на возрастание концентрации НЭЖК в сыворотке крови способствует увеличению синтеза триацилглицеролов, холестерина и липопротеидов низкой плотности [5, 20]. Описанные патологические изменения могут приводить к формированию метаболического синдрома.

Настоящее исследование имело ряд ограничений. Во-первых, в этом исследовании не определялся продукт rs1611115 – концентрация и активность DβH. Во-вторых, при скринировании больных и представителей контрольной группы не учитывался характер их питания, диетические предпочтения, что могло отразиться на величине изучаемых параметров в начале исследования. В-третьих, назначение препарата происходило эмпирическим путем, без использования рандомизации. В-четвертых, период наблюдения за пациентами был 8 недель. Не исключено, что при дальнейшем наблюдении могут появиться иные закономерности изменений содержания НЭЖК в сыворотке крови при терапии галоперидолом и рисперидоном в зависимости от носительства того или иного генотипа rs1611115.

Заключение

В результате проведенного исследования у больных с первым эпизодом параноидной шизофрении установлено повышенное содержание НЭЖК в сыворотке крови еще до начала антипсихотической терапии. При этом не обнаружено различий в количестве НЭЖК и свободного глицерола сыворотки крови между носителями генотипов С/С и С/Т + Т/Т. Терапия галоперидолом и рисперидоном сопровождалась повышением концентрации НЭЖК в сыворотке крови. У больных, получавших лечение рисперидоном, на 8-й неделе исследования содержание НЭЖК в сыворотке крови не различалось между носителями генотипов С/С и С/Т + Т/Т, в то время как в группе

больных, принимавших галоперидол, на 8-й неделе терапии концентрация НЭЖК в сыворотке у носителей генотипа С/С была больше, чем у носителей генотипов С/Т + Т/Т. Различное влияние галоперидола и рисперидона на содержание НЭЖК и свободного глицерола в сыворотке крови обнаружено только у носителей генотипа С/С.

Таким образом, терапия галоперидолом и рисперидоном у больных с первым эпизодом шизофрении

сопровождается увеличением содержания НЭЖК в сыворотке крови. Выраженность этих изменений зависит не только от используемого нейролептика, но и от носительства генотипов rs1611115. Необходимы дальнейшие фармакогенетические исследования по изучению метаболических эффектов антипсихотиков в зависимости от генетических особенностей больных для разработки персонализированного подхода к терапии.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Naderyan Fe'li S., Yassini Ardekani S.M., Fallahzadeh H. et al. Metabolic syndrome and 10-year risk of cardiovascular events among schizophrenia inpatients treated with antipsychotics // *Med J Islam Repub Iran.* – 2019. – Vol. 33. – P. 97.
- Shojaeimotlagh V., Hashiehbf A., Karami M. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Iranian patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *Diabetes Metab Syndr.* – 2019. – Vol. 13, no. 1. – Pp. 143–147.
- Gassó P., Arnaiz J.A., Mas S., Lafuente A. et al. Association study of candidate genes with obesity and metabolic traits in antipsychotic-treated patients with first-episode psychosis over a 2-year period // *J Psychopharmacol.* – 2020. – Vol. 34, no. 5. – Pp. 514–523.
- Цветкова М.В., Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н. Роль незатерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // *Артериальная гипертензия.* – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 93–103.
- Исаева А.П., Гаппарова К.М., Чехонина Ю.Г. и др. Свободные жирные кислоты и ожирение: состояние проблемы // *Вопросы питания.* – 2018. – № 1 (87). – С. 18–27. – DOI: 10.24411/0042-8833-2018-10002
- Горобец Л.Н., Буланов В.С., Василенко Л.М. и др. Метаболические расстройства у больных шизофренией в процессе терапии атипичными антипсихотическими препаратами // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2012. – № 9 (112). – С. 90–96.
- Бутрова С.А., Дзгоева Ф.Х. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома // *Ожирение и метаболизм.* – 2004. – № 1 (1). – С. 10–16.
- Rochlani Y., Pothineni N.V., Kovelamudi S. et al. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds // *Ther Adv Cardiovasc Dis.* – 2017. – Vol. 11 (8). – Pp. 215–225. – DOI: 10.1177/1753944717711379
- Cubells J.F., Sun X., Li W. et al. Linkage analysis of plasma dopamine β-hydroxylase activity in families of patients with schizophrenia // *Hum Genet.* – 2011. – Vol. 130 (5). – Pp. 635–643. – DOI: 10.1007/s00439-011-0989-6
- Gonzalez-Lopez E., Vrana K.E. Dopamine beta-hydroxylase and its genetic variants in human health and disease // *J Neurochem.* – 2020. – Vol. 152 (2). – Pp. 157–181. – DOI: 10.1111/jnc.14893
- Barbitoff Y.A., Serebryakova E.A., Nasykhova Y.A. et al. Identification of Novel Candidate Markers of Type 2 Diabetes and Obesity in Russia by Exome Sequencing with a Limited Sample Size // *Genes (Basel).* – 2018. – Vol. 9 (8). – P. 415. – DOI: 10.3390/genes9080415
- Punchaichira T.J., Mukhopadhyay A., Kukshal P. et al. Association of regulatory variants of dopamine β-hydroxylase with cognition and tardive dyskinesia in schizophrenia subjects // *J Psychopharmacol.* – 2020. – Vol. 34 (3). – Pp. 358–369. – DOI: 10.1177/0269881119895539
- Barrie E.S., Weinshenker D., Verma A. et al. Regulatory polymorphisms in human DBH affect peripheral gene expression and sympathetic activity // *Circ Res.* – 2014. – Vol. 115(12). – Pp. 1017–1025. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304398
- Braun K., Oeckl J., Westermeier J. et al. Non-adrenergic control of lipolysis and thermogenesis in adipose tissues // *J Exp Biol.* – 2018. – Vol. 7. – P. 221. – DOI: 10.1242/jeb.165381
- Taher J., Farr S., Adeli K. Central nervous system regulation of hepatic lipid and lipoprotein metabolism // *Curr Opin Lipidol.* – 2017. – Vol. 28 (1). – Pp. 32–38. – DOI: 10.1097/MOL.0000000000000373
- Алексеев В.В. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике: в 2 т. / под ред. А.И. Карпищенко. – Изд. 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 472 с.
- Rifai N., Rifai N., Warnick G.R. Methods for Clinical Laboratory Measurements of Lipid and Lipoprotein Risk Factors. – Washington DC: AACC Press, 1991. – Pp. 324–357.
- Tietz N. Fundamentals of Clinical Chemistry. – 3rd ed. – Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1987. – Pp. 809–861.
- Naderyan Fe'li S., Yassini Ardekani S.M., Fallahzadeh H. et al. Metabolic syndrome and 10-year risk of cardiovascular events among schizophrenia inpatients treated with antipsychotics // *Med J Islam Repub Iran.* – 2019. – Vol. 33. – P. 97.
- Shojaeimotlagh V., Hashiehbf A., Karami M. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Iranian patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *Diabetes Metab Syndr.* – 2019. – Vol. 13, no. 1. – Pp. 143–147.
- Gassó P., Arnaiz J.A., Mas S., Lafuente A. et al. Association study of candidate genes with obesity and metabolic traits in antipsychotic-treated patients with first-episode psychosis over a 2-year period // *J Psychopharmacol.* – 2020. – Vol. 34, no. 5. – Pp. 514–523.
- Tsvetkova M.V., Khirmanov V.N., Zybin N.N. Rol' neeterifitsirovannykh zhirnykh kislot v patogeneze serdechno-sosudistykh zabolevaniy // *Arterial'naya gipertenziya.* – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 93–103.
- Isaeva A.P., Gapparova K.M., Chekhonina Yu.G. i dr. Svobodnye zhirnye kisloty i ozhirenie: sostoyanie problemy // *Voprosy pitaniya.* – 2018. – № 1 (87). – С. 18–27. – DOI: 10.24411/0042-8833-2018-10002
- Gorobets L.N., Bulanov V.S., Vasilenko L.M. i dr. Metabolicheskie rasstroistva u bol'nykh shizofreniei v protsesse terapii atipichnymi antipsikhoticheskimi preparatami // *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2012. – № 9 (112). – С. 90–96.
- Butrova S.A., Dzgoeva F.Kh. Vistseral'noe ozhirenie – klyuchevoe zveno metabolicheskogo sindroma // *Ozhirenie i metabolizm.* – 2004. – № 1 (1). – С. 10–16.
- Rochlani Y., Pothineni N.V., Kovelamudi S. et al. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds // *Ther Adv Cardiovasc Dis.* – 2017. – Vol. 11 (8). – Pp. 215–225. – DOI: 10.1177/1753944717711379
- Cubells J.F., Sun X., Li W. et al. Linkage analysis of plasma dopamine β-hydroxylase activity in families of patients with schizophrenia // *Hum Genet.* – 2011. – Vol. 130 (5). – Pp. 635–643. – DOI: 10.1007/s00439-011-0989-6
- Gonzalez-Lopez E., Vrana K.E. Dopamine beta-hydroxylase and its genetic variants in human health and disease // *J Neurochem.* – 2020. – Vol. 152 (2). – Pp. 157–181. – DOI: 10.1111/jnc.14893
- Barbitoff Y.A., Serebryakova E.A., Nasykhova Y.A. et al. Identification of Novel Candidate Markers of Type 2 Diabetes and Obesity in Russia by Exome Sequencing with a Limited Sample Size // *Genes (Basel).* – 2018. – Vol. 9 (8). – P. 415. – DOI: 10.3390/genes9080415
- Punchaichira T.J., Mukhopadhyay A., Kukshal P. et al. Association of regulatory variants of dopamine β-hydroxylase with cognition and tardive dyskinesia in schizophrenia subjects // *J Psychopharmacol.* – 2020. – Vol. 34 (3). – Pp. 358–369. – DOI: 10.1177/0269881119895539
- Barrie E.S., Weinshenker D., Verma A. et al. Regulatory polymorphisms in human DBH affect peripheral gene expression and sympathetic activity // *Circ Res.* – 2014. – Vol. 115(12). – Pp. 1017–1025. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304398
- Braun K., Oeckl J., Westermeier J. et al. Non-adrenergic control of lipolysis and thermogenesis in adipose tissues // *J Exp Biol.* – 2018. – Vol. 7. – P. 221. – DOI: 10.1242/jeb.165381
- Taher J., Farr S., Adeli K. Central nervous system regulation of hepatic lipid and lipoprotein metabolism // *Curr Opin Lipidol.* – 2017. – Vol. 28 (1). – Pp. 32–38. – DOI: 10.1097/MOL.0000000000000373
- Alekseev V.V. Meditsinskie laboratornye tekhnologii: rukovodstvo po klinicheskoi laboratornoi diagnostike: v 2 t. / pod red. A.I. Karpiщенко. – Izd. 3-e izd., pererab. i dop. – М.: Izd-vo GEOTAR-Media, 2012. – 472 s.
- Rifai N., Rifai N., Warnick G.R. Methods for Clinical Laboratory Measurements of Lipid and Lipoprotein Risk Factors. – Washington DC: AACC Press, 1991. – Pp. 324–357.
- Tietz N. Fundamentals of Clinical Chemistry. – 3rd ed. – Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1987. – Pp. 809–861.

19. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Василенко Л.М. и др. Нейролептические метаболические нарушения при лечении антипсихотическими средствами нового поколения // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2014. – № 2 (114). – С. 59–68.
20. Yang X., Sun L., Zhao A. et al. Serum fatty acid patterns in patients with schizophrenia: a targeted metabolomics study // *Transl Psychiatry*. – 2017. – Vol. 7 (7). – P. e1176. – DOI: 10.1038/tp.2017.152
21. Zhou X., Long T., Haas G.L. et al. Reduced Levels and Disrupted Biosynthesis Pathways of Plasma Free Fatty Acids in First-Episode Antipsychotic-Naïve Schizophrenia Patients // *Front Neurosci*. – 2020. – Vol. 14. – P. 784. – DOI: 10.3389/fnins.2020.00784
22. Припачкина Е.А., Филев А.П., Говорин А.В. и др. Содержание в сыворотке крови незатерифицированных жирных кислот и глицерола у беременных с идиопатической желудочковой экстрасистолией // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – № 1. – С. 110–114.
23. Scigliano G., Ronchetti G., Girotti F. Autonomic nervous system and risk factors for vascular disease. Effects of autonomic unbalance in schizophrenia and Parkinson's disease // *Neurol Sci*. – 2008. – Vol. 29, no. 1. – Pp. 15–21.
24. Yang J., Chen T., Sun L. et al. Potential metabolite markers of schizophrenia // *Mol Psychiatry*. – 2013. – Vol. 18, no. 1. – Pp. 67–78.
25. Wang C.J., Zhang Z.J., Sun J. et al. Serum free Fatty acids and glucose metabolism, insulin resistance in schizophrenia with chronic antipsychotics // *Biol Psychiatry*. – 2006. – Vol. 60, no. 12. – Pp. 1309–1313.
26. Ward K.M., Yeoman L., McHugh C. et al. Atypical Antipsychotic Exposure May Not Differentiate Metabolic Phenotypes of Patients with Schizophrenia // *Pharmacotherapy*. – 2018. – Vol. 38, no. 6. – Pp. 638–650.
27. Dayabandara M., Hanwella R., Ratnatunga S. et al. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2017. – Vol. 13. – Pp. 2231–2241. – DOI: 10.2147/NDT.S113099
19. Gorobets L.N., Bulanov V.S., Vasilenko L.M. i dr. Neurolepticheskie metabolicheskie narusheniya pri lechenii antipsikhoticheskimi sredstvami novogo pokoleniya // *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2014. – № 2 (114). – S. 59–68.
20. Yang X., Sun L., Zhao A. et al. Serum fatty acid patterns in patients with schizophrenia: a targeted metabolomics study // *Transl Psychiatry*. – 2017. – Vol. 7 (7). – P. e1176. – DOI: 10.1038/tp.2017.152
21. Zhou X., Long T., Haas G.L. et al. Reduced Levels and Disrupted Biosynthesis Pathways of Plasma Free Fatty Acids in First-Episode Antipsychotic-Naïve Schizophrenia Patients // *Front Neurosci*. – 2020. – Vol. 14. – P. 784. – DOI: 10.3389/fnins.2020.00784
22. Pripachkina E.A., Filev A.P., Govorin A.V. i dr. Soderzhanie v syvorotke krvi neesterifitsirovannykh zhirnykh kislot i glitserola u beremennykh s idiopaticheskoi zheludochkovoi ekstrasistoliei // *Zabaikal'skii meditsinskii vestnik*. – 2018. – № 1. – S. 110–114.
23. Scigliano G., Ronchetti G., Girotti F. Autonomic nervous system and risk factors for vascular disease. Effects of autonomic unbalance in schizophrenia and Parkinson's disease // *Neurol Sci*. – 2008. – Vol. 29, no. 1. – Pp. 15–21.
24. Yang J., Chen T., Sun L. et al. Potential metabolite markers of schizophrenia // *Mol Psychiatry*. – 2013. – Vol. 18, no. 1. – Pp. 67–78.
25. Wang C.J., Zhang Z.J., Sun J. et al. Serum free Fatty acids and glucose metabolism, insulin resistance in schizophrenia with chronic antipsychotics // *Biol Psychiatry*. – 2006. – Vol. 60, no. 12. – Pp. 1309–1313.
26. Ward K.M., Yeoman L., McHugh C. et al. Atypical Antipsychotic Exposure May Not Differentiate Metabolic Phenotypes of Patients with Schizophrenia // *Pharmacotherapy*. – 2018. – Vol. 38, no. 6. – Pp. 638–650.
27. Dayabandara M., Hanwella R., Ratnatunga S. et al. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2017. – Vol. 13. – Pp. 2231–2241. – DOI: 10.2147/NDT.S113099

Клинические предикторы эффективности применения электросудорожной терапии при терапевтически резистентной шизофрении

Е.В. Оленева, П.В. Рывкин, С.Н. Мосолов

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Вопрос клинической предикции эффективности применения электросудорожной терапии (ЭСТ) в случаях терапевтической резистентности, встречающейся почти у трети больных шизофренией, представляется особенно актуальным в силу отсутствия у данного метода абсолютных противопоказаний к применению, его хорошей переносимости, а также возможного наличия иных механизмов влияния на резистентность, помимо воздействия непосредственно на дофаминергические нейротрансмиттерные системы.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 38 пациентов с терапевтически резистентной шизофренией (ТРШ), которым в соответствии с протоколом проводили курс ЭСТ (6–14 сеансов) на фоне медикаментозного лечения атипичными антипсихотиками (клозапин и оланзапин) в неизменных дозировках (клозапин 300–800 мг/сут, оланзапин 15–30 мг/сут). Под ТРШ подразумевалось незначительное снижение тяжести продуктивных расстройств или полное отсутствие положительной динамики после предшествующего лечения двумя нейролептиками различных фармакологических групп в течение 6–8 недель в среднетерапевтических или максимально допустимых дозах. С целью выявления предиктивных по отношению к эффекту ЭСТ признаков был проведен корреляционный и регрессионный статистический анализ.

Результаты. С положительным эффектом ЭСТ достоверно коррелировали базовые значения таких пунктов шкалы PANSS, как «возбуждение», «притупление аффекта», «эмоциональная отгороженность», «трудности в общении», «манерность», «депрессия» и «заторможенность». При обратной пошаговой множественной регрессии были получены следующие значимые переменные: эмоциональная отгороженность, манерность и возбуждение. Кроме того, были выявлены статистически достоверные взаимосвязи в виде отрицательной корреляции между длительностью заболевания и редукцией симптоматики по PANSS, превышающей 50 %, а также положительной корреляции между длительностью заболевания и значением пункта «подозрительность» шкалы PANSS.

Выводы. К отрицательным клиническим предикторам применения ЭСТ при терапевтически резистентной шизофрении могут быть отнесены значительная длительность заболевания и большой удельный вес параноидной симптоматики в структуре патологического состояния. Положительными предиктивными факторами являются относительная непродолжительность болезни с наличием в клинической картине депрессивной, кататонической и негативной симптоматики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, терапевтическая резистентность, электросудорожная терапия, предикторы эффективности

КОНТАКТ: Оленева Е.В., k_oleneva@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Оленева Е.В., Рывкин П.В., Мосолов С.Н. Клинические предикторы эффективности применения электросудорожной терапии при терапевтически резистентной шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 2. – С. 11–18. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.002

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical Predictors of the Effectiveness of Electroconvulsive Therapy in Therapeutically Resistant Schizophrenia

E.V. Oleneva, P.V. Ryvkin, S.N. Mosolov

Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

The issue of clinical prediction of the effectiveness of electroconvulsive therapy (ECT) in cases of therapeutic resistance, which occurs in almost a third of patients with schizophrenia, is particularly relevant due to the lack of absolute contraindications to use of it, its good tolerability, and the possible presence of other mechanisms of influence on resistance, in addition to the effect directly on dopaminergic neurotransmitter systems.

Materials and methods. The study involved 38 patients with therapeutically resistant schizophrenia who, in accordance with the Protocol, underwent a course of ECT (6–14 sessions) against the background of drug treatment with atypical antipsychotics (clozapine and olanzapine) in constant dosages (clozapine 300–800 mg/day, olanzapine 15–30 mg/day). TRS meant a slight decrease in the severity of productive disorders or a complete absence of positive dynamics after previous treatment with two neuroleptics of different pharmacological groups for 6–8 weeks in medium–therapeutic or maximum permissible doses. Correlation and regression statistical analyses were performed to identify features that are predictive of the ECT effect.

Results. The positive effect of ECT was significantly correlated with the basic values of such items on the PANSS scale as arousal, dullness of affect, emotional isolation, communication difficulties, mannerism, depression, and inhibition. The following significant variables were obtained in the reverse step-by-step multiple regression: emotional detachment, mannerism, and arousal. Besides, there was a statistically significant relationship a negative correlation between disease duration and the reduction in symptoms on PANSS in excess of 50 %, and a positive correlation between disease duration and value of the item “suspicion” of the scale of PANSS.

Conclusions. negative clinical predictors of ECT use in therapeutically resistant schizophrenia may be a significant duration of the disease and a large proportion of paranoid symptoms in the structure of the pathological condition. Positive prognostic factors are the relative short duration of the disease with the presence of depressive, catatonic and negative symptoms in the clinical picture.

KEY WORDS: schizophrenia, therapeutic resistance, ECT, predictor of effectiveness

CONTACT: Oleneva E.V., k_oleneva@mail.ru

CITATION: Oleneva E.V., Ryvkin P.V., Mosolov S.N. Clinical predictors of the effectiveness of electroconvulsive therapy in therapeutically resistant schizophrenia Clinical predictors of the effectiveness of electroconvulsive therapy in therapeutically resistant schizophrenia // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2021. – No. 2. – Pp. 11–18. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.002

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest.

Введение

Несмотря на то что, согласно разным данным, распространенность шизофрении в популяции не превышает 0,6–1,2 %, это заболевание не только входит в десятку ведущих причин инвалидности в мире, но и является серьезным бременем для общества в целом, затрагивая как медицинские, так и социально-экономические аспекты его функционирования [1].

В крупном метаанализе 50 исследований с 1921 по 2009 г. было показано, что лишь 1 из 7 пациентов (13,5 %) достигает ремиссии (восстановление клинических и/или социальных показателей в течение 2 лет) [2] безотносительно проводимой лекарственной терапии [3]. При этом до 30 % пациентов с шизофренией не реагируют на антипсихотики изначально (первичная резистентность) [4]. Наблюдаемое в этих случаях отсутствие антипсихотического эффекта антагонистов дофаминовых D₂-рецепторов навело ряд авторов [5] на предположение, что причиной данного обстоятельства может служить отсутствие прямой связи между развитием собственно патологического шизофренического процесса и дисфункцией дофаминергической системы. С помощью позитронно-эмиссионной томографии было показано, что пациенты с терапевтически резистентной шизофренией (ТРШ) могут иметь «нормальный», а не гиперактивный синтез дофамина в стриатуме при приеме леводопы (предшественника дофамина), в то время как у пациентов с шизофренией, чувствительных к лечению антипсихотиками, обнаруживается значительно более высокая активность стриарного дофамина [6]. И наоборот, пациенты с ТРШ, по-видимому, демонстрируют более высокую активность глутамата в передней части поясной извилины в отличие от пациентов, реагирующих на лечение. С этим может быть связана недостаточная эффективность дофаминовых антагонистов при ТРШ.

Известно, что доля резистентных больных, не реагирующих на клозапин – золотой стандарт в лечении ТРШ [7–9], составляет от 40 до 70 %. Эти больные относятся к ультрарезистентным или суперрефрактерным пациентам, представляющим наибольшую сложность для клиницистов и социальных служб. Таким образом, среди больных шизофренией с признаками резистентности можно дополнительно выделить две подгруппы пациентов, в одну из которых войдут клозапин-нечувствительные пациенты, в другую – клозапин-чувствительные [10]. При этом, учитывая основной механизм антипсихотического действия клозапина, наличие подгруппы ультраТРШ вновь возвращает исследователей к вопросу о степени задействованности системы дофаминергической трансмиссии в развитии заболевания в этих случаях.

В свете упомянутых выше данных особый интерес представляет применение при ТРШ различных методов, не только оказывающих непосредственное воздействие на дофаминергическую и глутаматергическую нейротрансмиттерные системы, но и обладающих принципиально иными механизмами противорезистентного действия. К подобным методам можно отнести электросудорожную терапию (ЭСТ). Помимо традиционных гипотез воздействия ЭСТ на нейромедиаторные системы (дофаминергическую, серотонинер-

гическую, ГАМК-ергическую и др.), а также ее способности приводить к значительным нейрогуморальным и эндокринным изменениям, ряд авторов связывает ее терапевтический эффект с влиянием на систему нейротрофинов — специфических белков, поддерживающих нормальное развитие, рост и функционирование нейронов [11]. Кроме того, большинство исследователей не исключает фактор непосредственного влияния ЭСТ на проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что может облегчать проникновение параллельно применяемых антипсихотиков к центральным нейрорецепторным мишеням [12].

С учетом того, что ЭСТ может считаться одним из самых безопасных методов противорезистентной терапии, обладающих хорошей переносимостью и не имеющих абсолютных противопоказаний для применения [13–15], вопрос поиска клинических и биологических предикторов эффективности применения ЭСТ с целью повышения результативности лечения в случаях ТРШ представляется весьма актуальным. Проведенные клинические исследования по выявлению предикторов эффективности применения ЭСТ в случаях ТРШ демонстрируют крайнюю противоречивость. Так, в исследовании, в котором приняли участие 29 пациентов с ТРШ, получавших комбинированную терапию ЭСТ и антипсихотиком (20 АВП, 9 АПП), положительное предиктивное значение было установлено для таких признаков, как преобладание негативной симптоматики и более короткая продолжительность текущего эпизода болезни (2 месяца по сравнению с 4 месяцами) [16].

Другими авторами [17] в результате анализа данных 235 пациентов с ТРШ, получавших терапию флупентиксолом в дозировках 20–25 мг/сут в сочетании со стандартным протоколом модифицированной ЭСТ и продемонстрировавших в результате проведенного курса адекватный терапевтический ответ, выраженность негативной симптоматики была отнесена в разряд отрицательных предикторов эффективности наряду с продолжительностью текущего эпизода. Незначительная положительная взаимосвязь эффективности и общей продолжительности болезни, по их наблюдениям, отмечалась только у женщин [17].

В более позднем исследовании [18] исходная аффективная симптоматика была заявлена в качестве положительного предиктора эффективности ЭСТ наряду с симптоматикой кататонической и продуктивной, тогда как в значительно более ранней работе отмечается потенциальная эффективность ЭСТ по отношению к аффективной симптоматике при практически полном ее отсутствии по отношению к галлюцинаторной и бредовой симптоматике, а также к проявлениям нарушений мышления [19].

Ретроспективное исследование истории болезни 79 пациентов с ТРШ, получавших терапию ЭСТ на фоне антипсихотической терапии, не выявило значимых корреляций эффективности проводимого лечения ни с одним из оцениваемых клинико-демографических признаков, таких как возраст, пол, количество сеансов ЭСТ, длительность заболевания и длительность текущего обострения [20]. Кроме того, в ряде исследований были получены интересные данные о предиктивном значении различных факторов по

отношению к эффективности ЭСТ у больных шизофренией без признаков резистентности к терапии.

В частности, предиктором эффективности данного вида терапии, по мнению некоторых авторов, может служить состояние ваготонии [21]. Результаты, полученные в нескольких исследованиях, направленных на выявление нейровизуальных предикторов терапевтического ответа на ЭСТ при шизофрении, позволили предположить, что таковым маркером может являться исходная степень функциональной коннективности (gFCD) в состоянии покоя в нескольких корковых зонах – предклинье, венстромедиальная префронтальная кора и дорсомедиальная префронтальная кора [22, 23].

В целом применительно к ТРШ в настоящий момент наибольший интерес вызывают такие потенциально значимые предикторы эффективности проведения ЭСТ, как ряд клинико-демографических показателей, в первую очередь касающихся общей длительности заболевания и текущего эпизода, а также пола больных. Это же относится к особенностям клинического течения заболевания с преобладанием той или иной условно специфичной для шизофрении симптоматики, включая негативную и кататоническую (табл. 1).

Целью настоящего исследования было выявление клинических предикторов эффективности проведения ЭСТ при ТРШ.

Материалы и методы

В исследование были включены 38 пациентов с ТРШ, получавших ЭСТ на фоне медикаментозного лечения атипичными антипсихотиками (клозапин или оланзапин), применяемыми в неизменных дозах на протяжении всего курса немедикаментозной терапии. Выбор препаратов для базовой медикаментозной терапии был обусловлен имеющимися данными об их эффективности в случаях ТРШ, в том числе и в комбинации с ЭСТ [12, 24–28].

В соответствии с современными представлениями о ТРШ [29], под резистентностью у рассматриваемой когорты пациентов подразумевалось незначительное снижение тяжести продуктивных расстройств или полное отсутствие положительной динамики после предшествующего лечения двумя антипсихотиками различных фармакологических групп в течение 6–8 недель в среднетерапевтических или максимально допустимых дозах.

Диагноз шизофрении выставлялся в соответствии с критериями МКБ-10, при этом большинство (31 наблюдение) пациентов страдали параноидной шизофренией (F20.0), у трех больных был выставлен диагноз простой формы шизофрении (F20.6), также имели место один случай шизофрении гебефренической (F20.1), один кататонической (F20.2) и два случая недифференцированной (F20.3).

Основные клинико-демографические характеристики исследуемой выборки больных представлены в табл. 2.

Исследование и форма информированного согласия были одобрены Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения

Российской Федерации. После подписания пациентами информированного согласия распределение испытуемых осуществлялось по методу простой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел. В течение первых семи дней ранее проводившееся лечение заменяли терапией исследуемым препаратом; если перед включением проводили терапию дюрантными нейролептиками, то препараты назначали не ранее 30 дней после последней инъекции. Продолжительность периода активной терапии составляла 10 недель. Оланзапин и клозапин назначали в адекватных терапевтических дозах с учетом индивидуальной толерантности, оланзапин – в диапазоне 15–20 мг/сут, клозапин – 300–800 мг/сут.

В ходе исследования пациенты получали курс из 6–14 сеансов билатеральной ЭСТ под общей

Таблица 1. Положительные и отрицательные предикторы эффективности ЭСТ при терапевтически резистентной шизофрении по данным литературы

Положительные предикторы	Отрицательные предикторы
Большой удельный вес аффективных симптомов*	Долгий период нелеченого психоза
Большой удельный вес негативных симптомов	Большая общая продолжительность болезни
Наличие кататонических симптомов	Большая продолжительность текущего эпизода*
Сопутствующий прием клозапина*	Параноидная структура психоза
Сопутствующий прием другого антипсихотика второго поколения	
Женский пол	

* Предикторы, имеющие убедительную доказательную базу (реплицированные в хорошо спланированных рандомизированных клинических исследованиях).

Таблица 2. Основные клинико-демографические характеристики больных

Характеристика	Клозапин-ЭСТ (n = 19)	Оланзапин-ЭСТ (n = 19)
Пол, муж. /жен.	10/9	12/7
Возраст, лет:		
18–20	3	4
21–30	10	7
31–40	5	7
41–50	1	1
Средняя длительность заболевания, годы	12,2 ± 3,3	9,15 ± 5,1
Число случаев с продолжительностью заболевания менее 3 лет	3	4
Суммарная оценка по PANSS до начала терапии, баллы	88,7 ± 7,56	92 ± 7,61
Позитивная симптоматика, баллы	27 ± 5,17	27 ± 6,3
Негативная симптоматика, баллы	28 ± 3,72	28 ± 3,2
Общая психопатологическая симптоматика, баллы	34 ± 4,72	37 ± 5,06

анестезией и с ЭЭГ-контролем характеристик судорожного припадка с частотой 2 сеанса в неделю. В качестве анестетика применяли деприван (пропофол) в дозах от 100 до 140 мг (конкретную дозировку анестезиолог рассчитывал индивидуально), в качестве миорелаксанта использовали листенон (хлорид сукаметона) в стандартной дозировке 100 мг. После наступления миорелаксации дыхание пациента осуществлялось с помощью аппарата искусственной вентиляции легких, во время всей процедуры проводили мониторинг артериального давления, пульса и уровня сатурации на аппарате для мониторинга жизненно важных показателей. Перед проведением процедур ЭСТ отменяли препараты, способные влиять на уровень судорожной активности (бензодиазепины, противосудорожные препараты).

Выраженность симптоматики оценивали на скрининге, в конце 1, 2, 4, 6, 8 и 10-й недели терапии по шкалам PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) [30, 31], CGI (Clinical Global Impressions Scale) [32] и MOSES (Monitoring Of Side Effects Scale) [33]. Основным критерием эффективности являлась редукция симптоматики по шкале PANSS более 20 % исходного уровня.

В статистический анализ были включены все клинические и демографические данные рассматриваемой выборки пациентов.

В регрессионном анализе использовали модель пошаговой обратной множественной регрессии. Зависимым признаком (переменной отклика) считали наличие терапевтического эффекта у пациента, выражаемое в редукции симптоматики по PANSS более 20 %. В качестве независимых переменных были выбраны признаки, достоверно коррелирующие с достижением эффекта в корреляционной матрице, а также симптомы, в отношении которых предполагалась предиктивная значимость на основании данных актуальной научной литературы и предшествующих исследований. Отметим, что число рассматриваемых признаков изначально было лимитировано в соответствии с приближенным правилом множественной регрессии.

Для проверки возможности применения при прогнозировании эффективности терапии при резистентной шизофрении уравнения, полученного в результате регрессионного анализа модели пошаговой обратной множественной регрессии, была набрана дополнительная проверочная группа, в которую вошли 10 больных с ТРШ, удовлетворяющих критериям

включения в основное исследование и не имеющих значимых клинико-демографических различий с пациентами базовой группы.

У пациентов из проверочной группы оценку по PANSS проводили дважды, до начала лечения и после 10 недель терапии.

Следующим шагом статистического анализа было проведение корреляционного анализа прогнозируемого и фактического результата на основании данных об эффективности, полученных в проверочной группе, что позволяло сделать вывод о результативности сделанного прогноза и, соответственно, о прогностической значимости выделенных предиктивных признаков.

Результаты

На момент окончания курса ЭСТ у 27 пациентов (71 %) редукция симптоматики по PANSS составила 20 и более процентов, у 12 (31 %) превысила 50 % исходного уровня. При этом достоверное снижение показателей наблюдалось по всем подшкалам, наиболее заметная редукция среднего балла была отмечена по подшкале позитивной симптоматики (табл. 3). Отметим, что в подгруппе пациентов с длительностью заболевания более трех лет респондеров с редукцией симптоматики в 20 и более процентов было несколько меньше (70,9 %), чем в подгруппе пациентов, болеющих менее 3 лет (71,4 %), причем это различие становилось более отчетливым при сравнении числа пациентов со степенью редукции в 50 и более процентов (29 против 43 %).

В результате построения корреляционной матрицы для выявления достоверных прогностических признаков не было выявлено достоверной взаимосвязи между наступлением эффекта и такими потенциально предиктивно-значимыми клинико-демографическими показателями, как длительность заболевания, количество проведенных сеансов ЭСТ, возраст и пол пациентов, а также используемый антипсихотик. Вместе с тем анализ корреляционных взаимосвязей между данными показателями и глубиной достигнутого эффекта позволил установить наличие отрицательной корреляции между длительностью заболевания и редукцией симптоматики по PANSS, превышающей 50 % ($r = -0,35$; $p = 0,01$). Кроме того, незначительная отрицательная корреляция была выявлена между общей длительностью заболевания и общей выраженностью позитивной симптоматики ($r = -0,27$; $p = 0,01$), в то время как значение пункта «подозрительность» из этого же подраздела коррелировало с длительностью заболевания положительно ($r = 0,25$; $p = 0,03$), что, по всей видимости, отражало устойчивую к терапии параноидную симптоматику, встречающуюся у ряда резистентных больных. Значимые положительные корреляции с достижением эффекта были достигнуты по ряду пунктов шкалы PANSS, в той или иной мере отражающих негативную, кататоническую и аффективную симптоматику. С положительным эффектом ЭСТ достоверно коррелировали значения пунктов «возбуждение», «притупление аффекта», «эмоциональная отгороженность», «трудности в общении», «манерность», «депрессия» и «заторможенность» (табл. 4).

Таблица 3. Редукция симптоматики по PANSS

Симптоматика	Средний балл PANSS		Доля убыли, %
	до	после	
Суммарная оценка по PANSS	90,35 ± 7,58	60,52 ± 2,05	33
Позитивная симптоматика	27 ± 5,7	15,65 ± 1,5	42
Негативная симптоматика	28 ± 3,2	20,3 ± 2,92	27,5
Общая психопатологическая симптоматика	35,5 ± 2,89	25,75 ± 1,73	28

При этом были выявлены достоверные корреляционные взаимосвязи между значениями пунктов «депрессия» и «эмоциональная отгороженность» ($r = 0,45, p = 0,006$), а также «манерность» и «возбуждение» ($r = 0,3, p = 0,042$), что клинически соответствовало статусу больных шизофренией, находящихся в состоянии психотической депрессии или кататонно-гебефренного возбуждения. При этом относительно невысокая статистическая достоверность установленных взаимосвязей может быть напрямую связана с малым количеством случаев устойчивого преобладания данной симптоматики в рассматриваемой когорте пациентов.

В качестве независимых переменных для проведения регрессионного анализа были выбраны признаки, достоверно коррелирующие с достижением эффекта в корреляционной матрице, т. е. упомянутые выше возбуждение, притупление аффекта, эмоциональная отгороженность, трудности в общении, манерность, депрессия и заторможенность.

При обратной пошаговой множественной регрессии были получены следующие значимые переменные: эмоциональная отгороженность, манерность и возбуждение.

Уравнение множественной регрессии в этом случае выглядит следующим образом:

$$Y = 0,521 \times (\text{возбуждение}) + 0,406 \times (\text{эмоциональная отгороженность}) + 0,326 \times (\text{манерность}).$$

В целом данная модель показала предиктивные значения признаков в 69 % случаев и объяснило 44 % наблюдаемой дисперсии. Остальные переменные не достигли уровня статистической значимости для прогноза.

Значение F -критерия для модели в целом было равно 10,59, статистическая значимость $p = 0,000046$.

Поскольку главной задачей данного анализа являлась проверка предиктивного значения выделенных признаков, а не построение прогноза, и, соответственно, основным критерием результативности прогноза было получение значимых корреляций между фактической и прогнозируемой эффективностью, следует иметь в виду, что в силу бинарности зависимой переменной выход полученных значений за рамки заданного интервала был не только ожидаемым, но и заведомо приемлемым (табл. 5).

Результаты проверки полученных регрессионных уравнений показали их высокую сопоставимость (коэффициент корреляции между прогнозируемым и фактическим значением 0,75 ($p < 0,05$)).

Обсуждение

Таким образом, в качестве потенциально значимых прогностических факторов эффективности ЭСТ при ТРШ можно выделить следующие:

- фактор длительности как самого заболевания, так и конкретного эпизода;
- фактор преобладания в клинической картине определенной симптоматики, в частности, негативной, кататонической, депрессивной и параноидной, а также общих проявлений возбуждения;
 - гендерный фактор;
 - фактор базовой медикаментозной терапии.

Таблица 4. Коэффициенты корреляции значимых признаков с эффективностью ЭСТ при резистентной шизофрении (редукция по PANSS > 20 %)

Признак	R (коэффициент Пирсона)	p
Возбуждение	0,4	0,020
Притупление аффекта	0,4	0,004
Эмоциональная отгороженность	0,3	0,049
Трудности в общении	0,3	0,037
Манерность	0,4	0,008
Депрессия	0,4	0,010
Заторможенность	0,5	0,001

Таблица 5. Сопоставление фактической и прогнозируемой оценок эффективности ЭСТ у больных шизофренией с терапевтической резистентностью

Больной	Прогнозируемый эффект	Фактический эффект*
1	4,48	2
2	4,48	2
3	5,40	2
4	5,85	2
5	5,85	2
6	4,16	1
7	4,16	1
8	3,75	1
9	4,48	1
10	4,05	1

* 1 балл – нонреспондер; 2 балла – респондер.

В рамках нашего исследования не было однозначно установлено прямых связей между эффективностью проводимой терапии и общей длительностью заболевания, а также продолжительностью текущего эпизода. По всей видимости, это объясняется относительно малым числом наблюдений, а также тем обстоятельством, что в рассматриваемой группе больных подавляющее большинство из них болело длительно (больше трех лет). Тем не менее можно говорить о выявлении некоторых тенденций, подтверждающих предшествующие выводы ряда исследователей [16–18] относительно прогностической значимости как длительности заболевания в общем, так и конкретного эпизода. В то же время еще раз отметим, что в части работ [20] были получены диаметрально противоположные результаты.

По результатам нашего исследования у длительно (более трех лет) болеющих пациентов применение ЭСТ оказалось несколько менее эффективным, нежели у тех, кто болеет не столь продолжительное время, хотя это различие не достигало уровня статистической значимости. При этом обращает на себя внимание наличие отрицательной корреляции между продолжительностью заболевания более трех лет и выраженностью позитивной симптоматики по шкале PANSS в целом,

а также по пункту «возбуждение» ее позитивной подшкалы, имеющему положительное предиктивное значение по отношению к эффективности. Тем не менее отметим, что выраженность симптоматики по такому пункту шкалы PANSS, как «подозрительность», положительно коррелировала с длительностью заболевания. Определенная противоречивость этих результатов может свидетельствовать о том, что между резистентными состояниями у пациентов, болеющих относительно недавно, и резистентностью у болеющих длительно существует различие в том числе и в плане структуры преобладающей позитивной симптоматики. При этом еще раз отметим, что если в первом случае она демонстрирует явную чувствительность к применению ЭСТ, хоть и не являющуюся предиктивно значимой по отношению к ее конечной эффективности, то во второй группе позитивная симптоматика в большинстве своем представлена признаками, являющимися отрицательными предикторами по отношению к эффекту ЭСТ.

Также интересным наблюдением служит выявление других клинических различий в структуре резистентных состояний у болеющих недавно и болеющих длительно. В целом в группе больных с продолжительностью заболевания менее трех лет клиническая картина характеризовалась большим полиморфизмом, чем у пациентов с более выраженной продолжительностью болезни. К сожалению, характер рассматриваемой выборки не позволяет сделать на этот счет окончательные выводы – подавляющее большинство пациентов болело длительно, что не дает возможности провести статистически достоверное сравнение.

Отсутствие корреляционных связей между эффективностью и продолжительностью текущего эпизода, судя по всему, напрямую связано с ограничением его минимальной продолжительности используемыми в данном исследовании критериями терапевтической резистентности, что не позволило провести анализ большего разброса рассматриваемых значений. Предиктивное влияние пола больных также не было установлено, что согласуется с результатами большей части предшествующих исследований [18, 20].

Оба антипсихотика, применяемые в качестве сопутствующей терапии, относились к группе дибензодиазепинов и отличались сходной химической структурой, что объясняет отсутствие предиктивного значения выбора непосредственной медикаментозной терапии в рамках данного исследования. Тем не менее, по данным литературы, именно клозапин является препаратом выбора в случаях резистентной шизофрении, в том числе и в рамках проведения комбинированной терапии с ЭСТ [9, 24–26, 28, 34].

Выявление предиктивного значения ряда симптомов, перекрестно отражающих симптоматику, клинически проявляющуюся в виде депрессии, кататонии и негативных нарушений, обуславливает необходимость дополнительной дифференциации этих расстройств в рамках психометрических шкал, используемых при оценке симптоматики шизофрении. Отметим, что данные нарушения, для которых в рамках проведенной нами работы выявлена предиктивная значимость по отношению к потенциальной эффективности ЭСТ, в рамках дофаминовой теории шизофрении предположительно ассоциированы со снижением уровня дофа-

мина в различных структурах мозга, в отличие от продуктивных нарушений, связанных с гиперпродукцией дофамина [35]. Поскольку одним из основных возможных механизмов действия ЭСТ считается усиление дофаминергической передачи, становится объяснимой возможность большей эффективности комбинированной терапии именно в отношении симптомов, при которых наблюдается дефицит дофамина. Эта гипотеза также не исключает эффективности ЭСТ при первичной негативной симптоматике, которую ряд авторов [36] рассматривает в качестве самостоятельного фактора резистентности.

К сожалению, первоначальный дизайн исследования не предполагал четкой дифференциации первичной и вторичной негативной симптоматики у рассматриваемой когорты больных ТРШ. Тем не менее установление корреляционных взаимосвязей между выраженностью отдельных симптомов негативной подшкалы PANSS и эффективностью проведения ЭСТ представляется одним из наиболее важных результатов, особенно в свете литературных данных [37–39] об изначально устойчивости первичной негативной симптоматики к адекватной стандартной психофармакотерапии.

Неоднозначность представлений о патогенетических механизмах развития, а также собственно месте депрессивных проявлений в клинической структуре шизофрении как заболевания в целом в настоящий момент не позволяет сделать окончательные выводы относительно прогностической значимости наличия депрессии в структуре резистентных состояний при шизофрении. Однако выявленные в проведенном нами исследовании статистические взаимосвязи между наличием депрессии и эффективностью проведения ЭСТ в дальнейшем могут стать основой для более глубокого изучения данного вопроса. Так, говоря о депрессивных проявлениях у пациентов с ТРШ, по всей видимости, следует подразумевать как минимум два клинико-психопатологических состояния, одно из которых является частью общего полиморфизма симптоматики относительно недавно возникшего психоза, резистентного к терапии, тогда как второе не всегда можно четко дифференцировать от негативных проявлений собственно шизофренического процесса, причем как клинически, так и при использовании стандартных психометрических шкал. Дополнительно ситуация осложняется тем, что ряд наблюдаемых в обоих случаях отдельных симптомов может изначально присутствовать как в структуре депрессии, так и в структуре негативных проявлений, что, в частности, находит свое отражение в выделении из стандартной PANSS так называемого фактора Мардера [40]. Данное обстоятельство обуславливает необходимость использования в подобных случаях более узкоспециализированных инструментов выявления и оценки депрессивной симптоматики при шизофрении, таких как шкала CDSS Калгари [41] или MTSD (Maryland Trait and State Depression) [42]. Кроме того, как уже было сказано, условная острота и полиморфизм симптоматики, в том числе и с явным депрессивным радикалом, в нашей выборке пациентов в целом чаще имели место в случаях относительно непродолжительного течения заболевания, что в большинстве случаев сопровождалось и другими клиническими отличиями от застарелых резистентных

психозов, в том числе и имеющими определенное прогностическое значение. Все это требует дальнейшего изучения и подтверждения или опровержения сделанных нами предварительных выводов относительно положительной прогностической значимости состояний с выраженным депрессивным компонентом у больных ТРШ в перспективе применения ЭСТ.

К основным недостаткам данной работы можно отнести немногочисленность выборки, отсутствие независимой слепой оценки эффективности и дифференцирования близких по своим проявлениям клинических состояний, таких как депрессия и негативная симптоматика, с помощью валидных психометрических шкал. Кроме того, отсутствие группы сравнения базовой медикаментозной терапии не позволило в должной мере осветить вопрос прогностической значимости используемого антипсихотика, что также представляется существенным упущением.

Заключение

Несмотря на то что значимых корреляций между эффективностью ЭСТ и базовым антипсихотиком в рамках данного исследования выявлено не было, исходя из многочисленных литературных данных [7, 9, 12, 24, 25, 27, 28, 34, 43], а также общей эффективности про-

веденной в условиях исследования комбинированной терапии, по всей видимости, в случаях проведения ЭСТ у больных с ТРШ предпочтение следует отдавать производным дибензодиазепина (клозапин, оланзапин).

К отрицательным предикторам эффективности применения ЭСТ при резистентной шизофрении могут быть отнесены значительная (более трех лет) длительность заболевания, а также большой удельный вес параноидной симптоматики в структуре патологического состояния. Положительными предиктивными факторами можно считать относительную непродолжительность (менее трех лет) болезни, общий полиморфизм симптоматики (выраженность симптоматики 4 и более баллов не менее чем по двум пунктам каждой из трех подшкал шкалы PANSS) с преобладанием проявлений депрессивных и кататонических расстройств, а также выраженные негативные симптомы, в частности, отвечающие значению 4 и более баллов по пунктам PANSS «эмоциональная отгороженность», «притупление аффекта» и «трудности в общении».

Несмотря на ряд ограничений, полученные в настоящей работе результаты могут стать основой для дальнейших более масштабных и методически строгих исследований по выявлению клинических предикторов эффективности ЭСТ при ТРШ.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Rossler W., Salize H.J., van Os J., Riecher-Rossler A. Бремя шизофрении и психотических расстройств в странах Евросоюза (расширенный реферат) // Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина. – 2006. – Т. 11, № 2. – С. 53–57.
- Mosolov S.N., Potapov A.V., Tsukarzi E.E. Стандартизированные клинико-функциональные критерии терапевтической ремиссии при шизофрении: метод. указания. – М.: ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, 2017. – 73 с.
- Jääskeläinen E. et al. Predictors of response in treatment-resistant schizophrenia – a meta-analysis // European Neuropsychopharmacology. – 2019. – Vol. 29, Suppl. 1. – P. 121. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.11.228
- Lehman A.F., Lieberman J.A., Dixon L.B., McGlashan T.H., Miller A.L., Perkins D.O., Kreyenbuhl J. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition // The American Journal of Psychiatry. – 2004. – Vol. 161, Suppl. 2. – Pp. 1–56.
- Kinon B.J. The group of treatment resistant schizophrenias. Heterogeneity in treatment resistant schizophrenia (TRS) // Front Psychiatry. – 2019. – Vol. 9. – P. 757. – DOI: 10.3389/fpsy.2018.00757
- Demjaha A., Egerton A., Murray R.M., Kapur S., Howes O.D., Stone J.M., McGuire P.K. Anti-psychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function // Biol Psychiatry. – 2014. – Vol. 75 (5). – Pp. 11–13.
- Meltzer H. Y. Treatment-resistant schizophrenia – the role of clozapine // Current Medical Research and Opinion. – 1997. – Vol. 14, no. 1. – Pp. 1–20.
- Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Oleneva E.V., Alfimov P.V. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 102–117.
- Alfimov P.V., Oleneva E.V., Mosolov S.N. Прогностические факторы терапевтической эффективности клозапина при шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 2. – С. 21–29.
- Goldstein M.E., Anderson V.M., Pillai A., Kydd R.R., Russell B.R. Glutamatergic neurometabolites in clozapine-responsive and -resistant schizophrenia // Int J Neuropsychopharmacol. – 2015. – Vol. 18 (6). – Pp. 117–117. – DOI: 10.1093/ijnp/yyu117
- Иванов М. В., Зубов Д. С. Применение электросудорожной терапии при резистентной шизофрении: биологические показатели эффективности и безопасности // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 3. – С. 92–97.
- Fink M. ECT and clozapine in schizophrenia // J ECT. – 1998. – Vol. 14. – Pp. 223–226.
- Andrade C., Arumugham S.S., Thirthalli J. Adverse effects of electroconvulsive therapy // Psychiatr Clin North Am. – 2016. – Vol. 39 (3). – Pp. 513–530.
- Кекелидзе З.И., Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Оленева Е.В. Применение электросудорожной терапии в психиатрической практике: учеб.-метод. пособие для врачей. М.: Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского, 2019. 32 с.
- Mosolov S.N., Egorov A.Yu., Skorometz T.A., Tsukarzi E.E., Gorelik A.L., Naryshkin A.G., Anichkov A.D., Polyakov Yu.I. Нефармацевтические методы биологической терапии в психиатрии // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 952–995.
- Rossler W., Salize H.J., van Os J., Riecher-Rossler A. Бремя шизофрении и психотических расстройств в странах Евросоюза (расширенный реферат) // Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина. – 2006. – Т. 11, № 2. – С. 53–57.
- Mosolov S.N., Potapov A.V., Tsukarzi E.E. Стандартизированные клинико-функциональные критерии терапевтической ремиссии при шизофрении: метод. указания. – М.: ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, 2017. – 73 с.
- Jääskeläinen E. et al. Predictors of response in treatment-resistant schizophrenia – a meta-analysis // European Neuropsychopharmacology. – 2019. – Vol. 29, Suppl. 1. – P. 121. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.11.228
- Lehman A.F., Lieberman J.A., Dixon L.B., McGlashan T.H., Miller A.L., Perkins D.O., Kreyenbuhl J. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition // The American Journal of Psychiatry. – 2004. – Vol. 161, Suppl. 2. – Pp. 1–56.
- Kinon B.J. The group of treatment resistant schizophrenias. Heterogeneity in treatment resistant schizophrenia (TRS) // Front Psychiatry. – 2019. – Vol. 9. – P. 757. – DOI: 10.3389/fpsy.2018.00757
- Demjaha A., Egerton A., Murray R.M., Kapur S., Howes O.D., Stone J.M., McGuire P.K. Anti-psychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function // Biol Psychiatry. – 2014. – Vol. 75 (5). – Pp. 11–13.
- Meltzer H. Y. Treatment-resistant schizophrenia – the role of clozapine // Current Medical Research and Opinion. – 1997. – Vol. 14, no. 1. – Pp. 1–20.
- Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Oleneva E.V., Alfimov P.V. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 102–117.
- Alfimov P.V., Oleneva E.V., Mosolov S.N. Прогностические факторы терапевтической эффективности клозапина при шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 2. – С. 21–29.
- Goldstein M.E., Anderson V.M., Pillai A., Kydd R.R., Russell B.R. Glutamatergic neurometabolites in clozapine-responsive and -resistant schizophrenia // Int J Neuropsychopharmacol. – 2015. – Vol. 18 (6). – Pp. 117–117. – DOI: 10.1093/ijnp/yyu117
- Иванов М. В., Зубов Д. С. Применение электросудорожной терапии при резистентной шизофрении: биологические показатели эффективности и безопасности // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 3. – С. 92–97.
- Fink M. ECT and clozapine in schizophrenia // J ECT. – 1998. – Vol. 14. – Pp. 223–226.
- Andrade C., Arumugham S.S., Thirthalli J. Adverse effects of electroconvulsive therapy // Psychiatr Clin North Am. – 2016. – Vol. 39 (3). – Pp. 513–530.
- Кекелидзе З.И., Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Оленева Е.В. Применение электросудорожной терапии в психиатрической практике: учеб.-метод. пособие для врачей. М.: Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского, 2019. 32 с.
- Mosolov S.N., Egorov A.Yu., Skorometz T.A., Tsukarzi E.E., Gorelik A.L., Naryshkin A.G., Anichkov A.D., Polyakov Yu.I. Нефармацевтические методы биологической терапии в психиатрии // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 952–995.

16. Pawelczyk T., Kotodziej-Kowalska E., Pawelczyk A., Rabe-Jablon'ska J. Effectiveness and clinical predictors of response to combined ECT and antipsychotic therapy in patients with treatment-resistant schizophrenia and dominant negative symptoms // *Psychiatry Res.* – 2014. – Vol. 220 (1–2). – Pp. 175–180. – DOI: 10.1016/j.psychres.2014.07.071
17. Chanpattana W., Sackeim H. Electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia: Prediction of response and the nature of symptomatic improvement // *J ECT.* – 2010. – Vol. 26 (4). – Pp. 289–298.
18. Zervas I.M., Theleritis C., Soldatos C.R. Using ECT in schizophrenia: A review from a clinical perspective // *World J Biol Psychiatry.* – 2012. – Vol. 13. – Pp. 96–105.
19. Johns C.A., Thompson J.W. Adjunctive treatments in schizophrenia: Pharmacotherapies and electroconvulsive therapy // *Schizophr Bull.* – 1995. – Vol. 21. – Pp. 607–619.
20. Kristensen D. et al. Electroconvulsive therapy for treating schizophrenia: A chart review of patients from two catchment areas // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.* – 2011. – Vol. 261. – Pp. 425–432.
21. Комиссаров А. Г. Динамика вегетативного статуса и клинических проявлений у больных шизофренией при проведении электросудорожной терапии // *Матер. 7-й междисциплинар. конф. по биологической психиатрии «Стресс и поведение».* – М., 2003. – С. 82–83.
22. Thomann P.A., Wolf R.C., Nolte H.M., Hirjak D., Hofer S., Seidl U. et al. Neuromodulation in response to electroconvulsive therapy in schizophrenia and major depression // *Brain Stimul.* – 2017. – Vol. 10 (3). – Pp. 637–644.
23. Huang H., Jiang Y., Xia M., Tang Y., Zhang T., Cui H. et al. Increased resting-state global functional connectivity density of default mode network in schizophrenia subjects treated with electroconvulsive therapy // *Schizophr Res.* – 2018. – Vol. 197. – Pp. 192–199.
24. Breier A. Clozapine treatment of outpatients with schizophrenia: Outcomes and long-term response patterns // *Hosp Community Psychiat.* – 1993. – Vol. 44. – Pp. 1145–1149.
25. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1073 с.
26. Мосолов С.Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 132–136.
27. Зеленина Е.В. Оланзапин у больных шизофренией с признаками терапевтической резистентности // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 145–147.
28. Оленева Е.В., Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Комбинированное применение ЭСТ и атипичных антипсихотиков при терапевтически резистентной шизофрении // XVI Съезд психиатров России. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы»: тез. / отв. ред. Н.Г. Незнанов. – М.: МНИИП – филиал ФМИЦПН им. В.П. Сербского, 2015. – С. 459.
29. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // *World J Biol Psychiatry.* – 2012. – Vol. 13 (5). – Pp. 318–378.
30. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1987. – Vol. 13 (2). – Pp. 261–276. – DOI: 0.1093/schbul/13.2.261
31. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 238 с.
32. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. – Rockville, Md.: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976. – 603 p.
33. Kalachnik J. Medication monitoring procedures: Thou shall, here's how // K.D. Gadow & A.D. Poling (eds.). *Pharmacotherapy and mental retardation.* – Boston: College-Hill, 1985. – Pp. 231–268.
34. Kane J., Honingfeld G., Singer J. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine // *Arch Gen Psychiat.* – 1988. – Vol. 45. – Pp. 789–796.
35. Карлсон А., Лекрубье И., Мосолов С.Н. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. – Лондон: Taylor & Francis, 2004. – 188 с.
36. Andreasen N.C. Negative symptoms in schizophrenia: Definition and reliability // *Archives of General Psychiatry.* – 1982. – Vol. 39. – Pp. 784–788.
37. Мосолов С.Н., Ялтонская П.А. Развитие концепции, классификация и клиническая дифференциация негативных симптомов при шизофрении // *Современная терапия психических расстройств.* – 2020. – № 1. – С. 2–15.
38. Austin S.F. et al. Long-term trajectories of positive and negative symptoms in first episode psychosis: A 10 year follow-up study in the OPUS cohort // *Schizophr Res.* – 2015. – Vol. 168. – Pp. 84–91.
39. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Психофармакотерапия шизофрении // *Психиатрия: национальное руководство* / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 624 с.
40. Marder S.R., Davis J.M., Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials // *J Clin Psychiatry.* – 1997. – Vol. 58, no. 12. – Pp. 538–546.
41. Addington D., Addington J., Maticka-Tyndale E. Specificity of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia // *Schizophrenia Research.* – 1994. – Vol. 11. – Pp. 239–244.
42. Chiappelli J., Nugent K.L., Thangavelu K. et al. Assessment of trait and state aspects of depression in schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 2014. – Vol. 40, no. 1. – Pp. 132–142
43. Tollefson G., Sanger T. Negative symptoms: A path analytic approach to a double-blind, placebo- and haloperidol-controlled clinical trial with olanzapine // *Am J Psychiatry.* – 1997. – Vol. 154. – Pp. 466–474.
44. Pawelczyk T., Kotodziej-Kowalska E., Pawelczyk A., Rabe-Jablon'ska J. Effectiveness and clinical predictors of response to combined ECT and antipsychotic therapy in patients with treatment-resistant schizophrenia and dominant negative symptoms // *Psychiatry Res.* – 2014. – Vol. 220 (1–2). – Pp. 175–180. – DOI: 10.1016/j.psychres.2014.07.071
45. Chanpattana W., Sackeim H. Electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia: Prediction of response and the nature of symptomatic improvement // *J ECT.* – 2010. – Vol. 26 (4). – Pp. 289–298.
46. Zervas I.M., Theleritis C., Soldatos C.R. Using ECT in schizophrenia: A review from a clinical perspective // *World J Biol Psychiatry.* – 2012. – Vol. 13. – Pp. 96–105.
47. Johns C.A., Thompson J.W. Adjunctive treatments in schizophrenia: Pharmacotherapies and electroconvulsive therapy // *Schizophr Bull.* – 1995. – Vol. 21. – Pp. 607–619.
48. Kristensen D. et al. Electroconvulsive therapy for treating schizophrenia: A chart review of patients from two catchment areas // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.* – 2011. – Vol. 261. – Pp. 425–432.
49. Комиссаров А. Г. Динамика вегетативного статуса и клинических проявлений у больных шизофренией при проведении электросудорожной терапии // *Матер. 7-й междисциплинар. конф. по биологической психиатрии «Стресс и поведение».* – М., 2003. – С. 82–83.
50. Thomann P.A., Wolf R.C., Nolte H.M., Hirjak D., Hofer S., Seidl U. et al. Neuromodulation in response to electroconvulsive therapy in schizophrenia and major depression // *Brain Stimul.* – 2017. – Vol. 10 (3). – Pp. 637–644.
51. Huang H., Jiang Y., Xia M., Tang Y., Zhang T., Cui H. et al. Increased resting-state global functional connectivity density of default mode network in schizophrenia subjects treated with electroconvulsive therapy // *Schizophr Res.* – 2018. – Vol. 197. – Pp. 192–199.
52. Breier A. Clozapine treatment of outpatients with schizophrenia: Outcomes and long-term response patterns // *Hosp Community Psychiat.* – 1993. – Vol. 44. – Pp. 1145–1149.
53. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1073 с.
54. Mosolov S.N. Rezistentnost' k psikhofarmakoterapii i metody ee preodoleniya // *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 132–136.
55. Zelenina E.V. Olanzapin u bolnykh shizofreniei s priznakami terapevicheskoi rezistentnosti // *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 145–147.
56. Oleneva E.V., Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Alfimov P.V. Kombinirovannoe primenenie EST i atipichnykh antipsikhotikov pri terapevicheskii rezistentnoi shizofrenii // XVI S'ezd psikhiatrov Rossii. Vseros. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem «Psikhiatriya na etapakh reform: problemy i perspektivy»: тез. / отв. ред. Н.Г. Незнанов. – М.: МНИИП – филиал ФМИЦПН им. В.П. Сербского, 2015. – С. 459.
57. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // *World J Biol Psychiatry.* – 2012. – Vol. 13 (5). – Pp. 318–378.
58. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1987. – Vol. 13 (2). – Pp. 261–276. – DOI: 0.1093/schbul/13.2.261
59. Mosolov S.N. Shkaly psikhometricheskoi otsenki simptomatiki shizofrenii i kontseptsiya pozitivnykh i negativnykh rasstroistv. – М.: Novyi tsvet, 2001. – 238 с.
60. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. – Rockville, Md.: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976. – 603 p.
61. Kalachnik J. Medication monitoring procedures: Thou shall, here's how // K.D. Gadow & A.D. Poling (eds.). *Pharmacotherapy and mental retardation.* – Boston: College-Hill, 1985. – Pp. 231–268.
62. Kane J., Honingfeld G., Singer J. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine // *Arch Gen Psychiat.* – 1988. – Vol. 45. – Pp. 789–796.
63. Karlson A., Lekrubie I., Mosolov S.N. Dofaminovaya teoriya patogeneza shizofrenii. – London: Taylor & Francis, 2004. – 188 s.
64. Andreasen N.C. Negative symptoms in schizophrenia: Definition and reliability // *Archives of General Psychiatry.* – 1982. – Vol. 39. – Pp. 784–788.
65. Mosolov S.N., Yaltonskaya P.A. Razvitie kontseptsii, klassifikatsiya i klinicheskaya differentsiatsiya negativnykh simptomov pri shizofrenii // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2020. – № 1. – С. 2–15.
66. Austin S.F. et al. Long-term trajectories of positive and negative symptoms in first episode psychosis: A 10 year follow-up study in the OPUS cohort // *Schizophr Res.* – 2015. – Vol. 168. – Pp. 84–91.
67. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E. Psikhofarmakoterapiya shizofrenii // *Psikhiatriya: natsionalnoe rukovodstvo* / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovskogo. – М.: GEOTAR-Media, 2018. – 624 s.
68. Marder S.R., Davis J.M., Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials // *J Clin Psychiatry.* – 1997. – Vol. 58, no. 12. – Pp. 538–546.
69. Addington D., Addington J., Maticka-Tyndale E. Specificity of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia // *Schizophrenia Research.* – 1994. – Vol. 11. – Pp. 239–244.
70. Chiappelli J., Nugent K.L., Thangavelu K. et al. Assessment of trait and state aspects of depression in schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 2014. – Vol. 40, no. 1. – Pp. 132–142
71. Tollefson G., Sanger T. Negative symptoms: A path analytic approach to a double-blind, placebo- and haloperidol-controlled clinical trial with olanzapine // *Am J Psychiatry.* – 1997. – Vol. 154. – Pp. 466–474.

Динамика уровней гормонов тиреоидной оси у больных с расстройствами аффективного спектра в процессе терапии венлафаксином

Л.Н. Горобец, В.С. Буланов, А.В. Литвинов, Л.М. Василенко, А.А. Ахмедова

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Данные научной литературы подтверждают актуальность исследования влияния антидепрессантов на функционирование тиреоидной оси у пациентов с аффективными расстройствами. Вместе с тем многие аспекты указанной проблемы остаются малоизученными.

Цель исследования – уточнение особенностей динамики уровней гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной (ГГТ) оси у больных с аффективными расстройствами в процессе терапии венлафаксином.

Материалы и методы. В исследование были включены 72 больных: 24 мужчины и 48 женщин в возрасте от 20 до 55 лет (средний возраст $43,8 \pm 14,2$ лет) с расстройствами аффективного спектра (F31.3; F33.1; F41.2). Терапия проводилась препаратом венлафаксин в дозе 75–150 мг/сут в качестве монотерапии. Средняя суточная дозировка $141,16 \pm 52,3$ мг/сут. Тиреотропный гормон (ТТГ), трийодтиронин (T_3), свободный тироксин (T_4 св.) определяли до начала терапии, через 14 дней и через 28 дней терапии.

Результаты. Терапия венлафаксином в течение четырех недель была эффективной по оценке респонса (снижение более 50 % по шкале HDRS) у всех исследованных больных. Фоновые показатели ТТГ, T_3 и T_4 позволили констатировать наличие субклинического гипотиреоза у 8,3 % пациентов с биполярным аффективным расстройством (БАР) и у 6,25 % с рекуррентным депрессивным расстройством (РДР). У больных с БАР отмечалось улучшение функционирования ГГТ-оси, на что указывает значимое ($p = 0,018$) повышение уровня T_3 к 28-му дню терапии, а также значимые отрицательные корреляции между ТТГ и T_3 на 2-м и 3-м этапах исследования ($r = -0,61$, $p = 0,0034$; $r = -0,61$; $p = 0,0029$, соответственно), несмотря на незначительные колебания в сторону снижения уровней T_4 у 25 % пациентов. У пациентов с РДР к 14-му и 28-му дням терапии повышалось число больных со снижением уровней периферических гормонов на фоне достаточно стабильных показателей ТТГ, что может свидетельствовать о наличии функционального гипотиреоза. У пациентов с тревожно-депрессивным расстройством (ТДР) к 14-му дню значимо снижались только уровни T_4 св. (колебания в референсных пределах) на фоне незначительных колебаний ТТГ и T_3 .

Выводы. В исследовании показано, что венлафаксин помимо высокой эффективности продемонстрировал свою безопасность в отношении влияния на тиреоидную ось. На это указывают нормативные показатели средних значений гормональной ГГТ оси в процессе терапии. Кроме того, отмечалась нормализация повышенных фоновых показателей ТТГ у пациентов всех групп. Снижение уровня периферических гормонов у ряда пациентов с РДР может быть связано, по всей вероятности, с основным заболеванием.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гормоны тиреоидной оси, расстройства аффективного спектра, венлафаксин, гипотиреоз

КОНТАКТ: Горобец Людмила Николаевна, gorobetsln@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7075-1107>

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В., Василенко Л.М., Ахмедова А.А. Динамика уровней гормонов тиреоидной оси у больных с расстройствами аффективного спектра в процессе терапии венлафаксином // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 2. – С. 19–26. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.003

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dynamics of Thyroid Axis Hormone Levels in Patients with Affective Spectrum Disorders During Therapy with Venlafaxine

L.N. Gorobets, V.S. Bulanov, A.V. Litvinov, L.M. Vasilenko, A.A. Akhmedova

Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY:

Background. Scientific literature data confirm the relevance of studying the effect of antidepressants on the functioning of the thyroid axis in patients with affective disorders. At the same time, many aspects of this problem remain poorly understood.

Aim of the study. Clarification of the characteristics of the dynamics of the levels of hormones of the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis in patients with affective disorders during therapy with venlafaxine.

Materials and methods. The study included 72 patients: 24 men and 48 women aged 20 to 55 years (mean age 43.8 ± 14.2 years) with affective spectrum disorders (F31.3; F33.1; F41.2). Therapy was carried out with venlafaxine at a dose of 75–150 mg/day, as a monotherapy. The average daily dosage was 141.16 ± 52.3 mg/day. The studies of thyroid-stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T_3), free thyroxine (T_4 -free) were carried out before the start of therapy, after 14 days and after 28 days of therapy.

Results. Venlafaxine therapy for 4 weeks was effective in assessing responsiveness (more than 50 % reduction on the HDRS scale) in all patients studied. The baseline values of TSH, T_3 and T_4 made it possible to ascertain the presence of subclinical hypothyroidism in 8.3 % of patients with bipolar affective disorder (BAD) and in 6.25 % with recurrent depressive disorder (RDD). In patients with bipolar disorder, there was an improvement in the functioning of the HPT axis, as indicated by a significant ($p = 0.018$) increase in the level of triiodothyronine (T_3) by day 28 of therapy, as well as significant negative correlations between TSH and T_3 at stages 2 and 3 of the study ($r = -0.61$, $p = 0.0034$; $r = -0.61$; $p = 0.0029$, respectively), despite slight fluctuations in the direction of decreasing T_4 levels in 25 % of patients. In patients with recurrent depressive disorder, by the 14th and 28th days of therapy, the number of patients with a decrease in the levels of peripheral hormones increased against the background of fairly stable TSH indices, which may indicate the presence of a functional hypothyroid state. In patients with anxiety depressive disorder (ADD), by the 14th day, only T_4 levels (fluctuations in the reference range) significantly decreased against the background of minor fluctuations in TSH and T_3 .

Conclusion. The study showed that venlafaxine, in addition to being highly effective, was shown to be safe in terms of its effect on the thyroid axis. This is indicated by the normative indicators of the average values of the hormone HPT axis in the course of therapy. In addition, there was a normalization of elevated background TSH values in patients of all groups. The decrease in the level of peripheral hormones in a number of patients with recurrent depressive disorder may be associated, in all likelihood, with the underlying disease.

KEY WORDS: thyroid axis hormones, affective spectrum disorders, venlafaxine, hypothyroidism

CONTACT: Gorobets Lyudmila Nikolaevna, gorobetsln@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7075-1107>

CITATION: Gorobets L.N., Bulanov V.S., Litvinov A.V., Vasilenko L.M., Akhmedova A.A. Dynamics of thyroid axis hormones in patients with affective spectrum disorders during therapy with venlafaxine // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2021. – No. 2. – Pp. 19–26. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.003

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest.

Актуальность

На современном этапе изучение состояния эндокринной системы у больных с расстройствами аффективного спектра в процессе терапии является одним из перспективных направлений биологической психиатрии и психонейроэндокринологии [1–3].

В исследованиях прошлых лет доказано, что психотропные препараты, в частности, антидепрессанты (АД), у больных с аффективными расстройствами могут вмешиваться в биосинтез тиреоидных гормонов на разных его стадиях: от захвата йода в щитовидной железе до регулирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной (ГГТ) оси в туберо-инфундибулярной области центральной нервной системы [4–6].

Например, химические соединения, вызывающие гипотиреозидизм или тиреоидные аутоиммунные расстройства, имеют значение константы связывания (K_c) между йодом и лекарственным препаратом больше 100 л/моль. Результаты исследований на лабораторных животных показали, что наиболее высокие значения K_c были обнаружены у препаратов, имеющих трициклическую структуру и атом азота, таких как дезипрамин ($K_c = 2948 \pm 84$ л/моль), кломипрамин ($K_c = 4545 \pm 272$ л/моль), имипрамин ($K_c = 4907 \pm 56$ л/моль) [7]. Еще одним механизмом воздействия антидепрессантов на функцию щито-

видной железы является усиление деиодирования тироксина (T_4) с помощью стимулирования активности деиодиназы. С одной стороны, изменение активности деиодиназы может объяснить изменение концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови (снижение T_4 св. и увеличение трийодтиронина T_3 св.), отмеченное при долгосрочном приеме дезипрамина [8].

С другой стороны, АД оказывают терапевтический эффект через воздействие на моноаминергические системы, в частности, на уровень серотонина, норадреналина или дофамина [9, 10]. В свою очередь, моноаминергические системы влияют на ГГТ-ось несколькими путями: 1) моноаминергическим контролем тиреолиберина на уровне гипоталамуса (например, у крыс норадреналин улучшает секрецию тиреолиберина); 2) иннервацией щитовидной железы адренергическими нейронами; 3) влиянием норадреналина и серотонина на метаболизм тиреоидных гормонов и усиление их деиодирования [11, 12].

Различные группы антидепрессантов благодаря свойственным им воздействиям на моноаминергические нейротрансмиттеры могут соответственно влиять на секрецию различных гормонов ГГТ-оси. К примеру, стимуляция норадренергических рецепторов у крыс увеличивает гипоталамическую секрецию T_4 св., а стимуляция дофаминергических рецепторов,

напротив, угнетает ее [13]. Аналогичным образом прием дезипрамина в дозе 175 мг/сут или кломипрамина в дозе 150 мг/сут вызывает у пациентов снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови [14]. Помимо этого в экспериментальных исследованиях было доказано, что стимуляция серотонинергических (5-HT₂) рецепторов угнетает секрецию ТТГ у крыс [15].

Большинство авторов, исследовавших указанную проблему в 80–90-е годы XX столетия, согласны с тем фактом, что терапия антидепрессантами вызывает снижение тиреоидной функции, выявляемое при измерении периферического уровня гормонов [4, 14–16].

В ряде более современных исследований показано, что препараты, воздействующие на норадренергическую и дофаминергическую передачу, например, мапротилин и ряд других АД, снижают уровень Т₄ св. в кровеносном русле, в то время как для селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) выявлено снижение уровня Т₃ св. Так, в исследовании Gitlin M. и соавт. (2004) пациенты в течение 10 недель получали сертралин в дозе 200 мг/сут либо флуоксетин 40 мг/сут, в результате чего уровни Т₃ св. и Т₄ св. были значимо снижены ($p = 0,05$ и $p = 0,02$ соответственно), тогда как уровень ТТГ оставался прежним [17]. По данным De Carvalho G.A. и соавт. (2009), у пациентов с депрессивным расстройством прием 20 мг/сут пароксетина приводил к снижению уровня Т₄ св. на 11 %, при терапии флуоксетином зарегистрировано значимое снижение Т₃ св. уже через 2 недели приема ($p = 0,034$) и последующее уменьшение Т₄ св. в течение 3-месячного продолжения терапии [18]. Согласно исследованию, проведенному Gambi F. и соавт. (2005), в результате 6-месячной амбулаторной терапии миртазапином у 17 пациентов с депрессией установлено значительное снижение концентрации Т₃ св., концентрация Т₄ св. уменьшилась менее значимо ($p = 0,015$ и $p = 0,046$ соответственно), а уровень ТТГ не изменился [19]. В другом сравнительном исследовании 62 пациента с депрессивным расстройством были разделены на группы следующим образом: 25 пациентов получали ребоксетин в дозе 8 мг/сут, 26 пациентов – венлафаксин в дозе 150 мг/сут, и 11 пациентов – сертралин 50 мг/сут. К концу 10-й недели терапии в группе участников, получающих ребоксетин, уровень Т₄ св. значимо увеличился ($p = 0,009$), а уровень ТТГ значимо уменьшился ($p = 0,033$). В группе пациентов, принимавших сертралин, напротив, отмечено значимое снижение уровня Т₄ св. ($p = 0,029$) и подъем уровня ТТГ ($p = 0,033$). При терапии венлафаксином не выявлено какого-либо влияния на уровень тиреоидных гормонов [20]. В ряде других исследований также было показано, что терапия трициклическими антидепрессантами (ТЦА) и СИОЗС у больных с расстройствами аффективного спектра не оказывала значимого влияния на уровни гормонов щитовидной железы [21–24].

Отметим, что в литературе последних лет обнаружено крайне мало исследований, касающихся влияния АД на функционирование ГТТ-оси, что диктует необходимость более углубленного изучения данной проблемы при терапии различными АД.

Целью настоящего исследования являлось уточнение особенностей динамики уровней гормонов ГТТ-оси у больных с аффективными расстройствами в процессе терапии венлафаксином.

Материалы и методы

В исследование были включены 72 больных: 24 мужчины и 48 женщин в возрасте от 20 до 55 лет (средний возраст $43,8 \pm 14,2$ лет) с расстройствами аффективного спектра, проходившие стационарное и амбулаторное лечение в клиниках Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России в 2018–2020 гг. Длительность заболевания составляла от 1 года до 12 лет.

В соответствии с критериями МКБ-10, у 24 больных (1-я группа) было диагностировано биполярное аффективное расстройство (БАР) – F31.3; у 32 больных (2-я группа) – рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени тяжести (РДР) – F33.1; у 16 больных (3-я группа) – смешанное тревожное и депрессивное расстройство (ТДР) – F41.2. Всем пациентам проводилась монотерапия препаратом венлафаксин (Венлаксор) в дозе 75–150 мг/сут. Средняя суточная дозировка составляла $141,16 \pm 52,3$ мг.

Пациенты включались в исследование согласно следующим критериям: соответствие пациентов критериям МКБ-10 для диагнозов F31.3, F33.1, F41.2; возраст от 18 до 53 лет; баллы по шкале Гамильтона (HDRS) более 16. Критерии исключения: органические заболевания центральной нервной системы; эндокринные заболевания; тяжелые формы соматических заболеваний. У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (протокол № 24/3 от 2018 г.).

Исследование с использованием шкалы оценки депрессии Гамильтона HDRS-21 [25] и шкалы оценки тревоги Гамильтона HARS [26] осуществляли при поступлении и через 28 дней от начала терапии. Гормональные исследования проводили до начала терапии, через 14 дней и через 28 дней терапии. К респондерам относили пациентов, у которых отмечалось снижение суммарного балла по шкале оценки депрессии Гамильтона более чем на 50 % к 28-му дню терапии по сравнению с исходными значениями. Сравнительный анализ гормональных показателей проводили как между группами, так и внутри каждой группы.

Уровни гормонов ТТГ, Т₃ и Т₄ св. определяли натощак в утренние часы в сыворотке крови иммуноферментным методом на фотометре вертикального сканирования Multiscan Agent («Labsystems», Финляндия) с использованием реактивов фирмы «АлкорБио». Референсные значения гормонов: ТТГ – 0,23–3,4 мкМЕ/мл; Т₃ – 1,0–2,8 нмоль/л; Т₄ св. – 10–23,5 пмоль/л.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием компьютерной статистической программы Statistica версии 6.0 (Statsoft Inc., USA) с вычислением средних значений (M) и ошибки среднего ($\pm SE$). Для сравнения показателей применяли непараметрические методы

статистической оценки: для сравнения двух зависимых переменных – критерий Вилкоксона, анализ межгрупповых различий проводили с помощью теста Манна – Уитни. Для исследования взаимосвязи между переменными использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена (*r*). Различия считали значимыми при $p < 0,01$.

Результаты

Основные клинично-демографические показатели у исследованных больных приведены в таблице.

Как видно из данных таблицы, группы были сопоставимы по возрасту и средним дозам антидепрессанта. Средние значения длительности заболевания были значимо ($p = 0,003$) выше во второй группе.

Также во 2-й и 3-й группах преобладали больные женского пола.

Результаты динамической оценки выраженности депрессии и тревоги у обследованных пациентов представлены на рис.1 и 2.

Согласно полученным данным, фоновые средние баллы по шкалам HDRS и HARS составили в 1-й группе 25,5 ± 5,8 и 9,1 ± 3,3 баллов; во 2-й группе – 23,2 ± 4,9 и 11,2 ± 5,3 баллов, в 3-й группе – 19,4 ± 2,7 и 28,1 ± 10,3 баллов для каждой шкалы соответственно. Самый низкий показатель по шкале HDRS и самый высокий по шкале HARS отмечен в 3-й группе пациентов. Значимые межгрупповые различия составили: HDRS – 1-й и 3-й группы ($p = 0,015$); 2-й и 3-й группы ($p = 0,009$); HARS – 1-й и 3-й группы ($p = 0,019$); 2-й и 3-й группы ($p = 0,007$).

Таблица. Клинично-демографические показатели больных с расстройствами аффективного спектра

Показатели	Группа		
	I	II	III
Диагноз	БАР (F31.3)	РДР (F33.1)	Тревожное расстройство (F41.2)
Количество пациентов общее	24	32	16
Количество мужчин	10 41,6 %	10 31,3 %	4* 25 %
Количество женщин	14 58,4 %	22 68,7 %	12 75 %
Средний возраст, лет	41,2 ± 12,3	46,5 ± 12,4	44,1 ± 13,1
Средняя длительность заболевания, лет	5,7 ± 2,1	9,3 ± 3,2*	7,4 ± 3,2
Средние дозы венлафаксина, мг	148,2 ± 42,4	142,3 ± 36,2	132,4 ± 25,4

* $p < 0,01$.

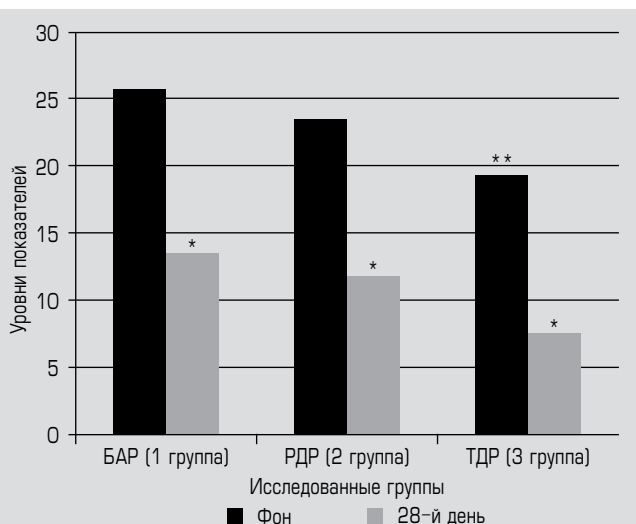


Рисунок 1. Динамика показателей HDRS у исследованных больных:

БАР – биполярное аффективное расстройство;
РДР – рекуррентное депрессивное расстройство;
ТДР – тревожно-депрессивное расстройство

* $p < 0,01$ – критерий Вилкоксона;
** $p < 0,01$ – критерий Манна – Уитни

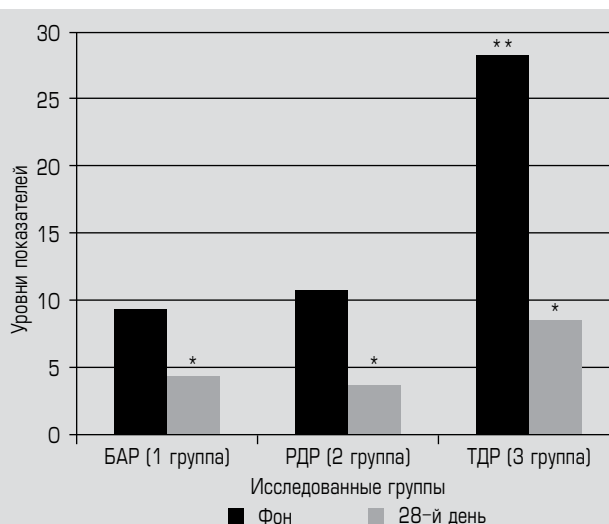


Рисунок 2. Динамика показателей HARS у исследованных больных:

БАР – биполярное аффективное расстройство;
РДР – рекуррентное депрессивное расстройство;
ТДР – тревожно-депрессивное расстройство

* $p < 0,01$ – критерий Вилкоксона;
** $p < 0,01$ – критерий Манна – Уитни

К 28-му дню терапии отмечено значимое ($p \leq 0,01$) снижение средних показателей по шкалам HDRS и HARS во всех группах: в 1-й группе – до $13,1 \pm 2,3$ и $4,0 \pm 1,9$ баллов; во 2-й группе – до $11,5 \pm 2,7$ и $3,4 \pm 0,9$ баллов, в 3-й группе – до $7,4 \pm 1,2$ и $6,7 \pm 1,7$ баллов. Значимых межгрупповых различий по показателям шкал к 28-му дню терапии не выявлено.

Данные динамики уровней ТТГ представлены на рис. 3.

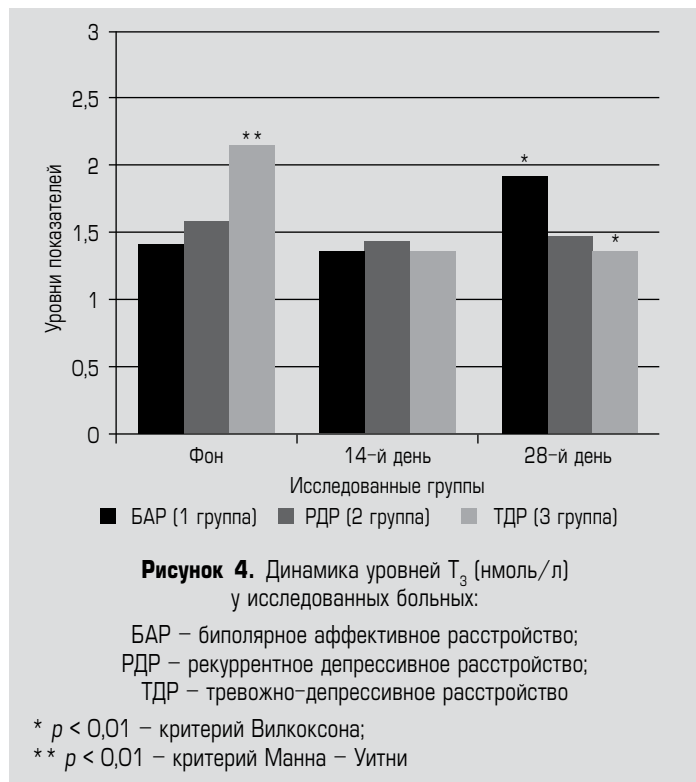
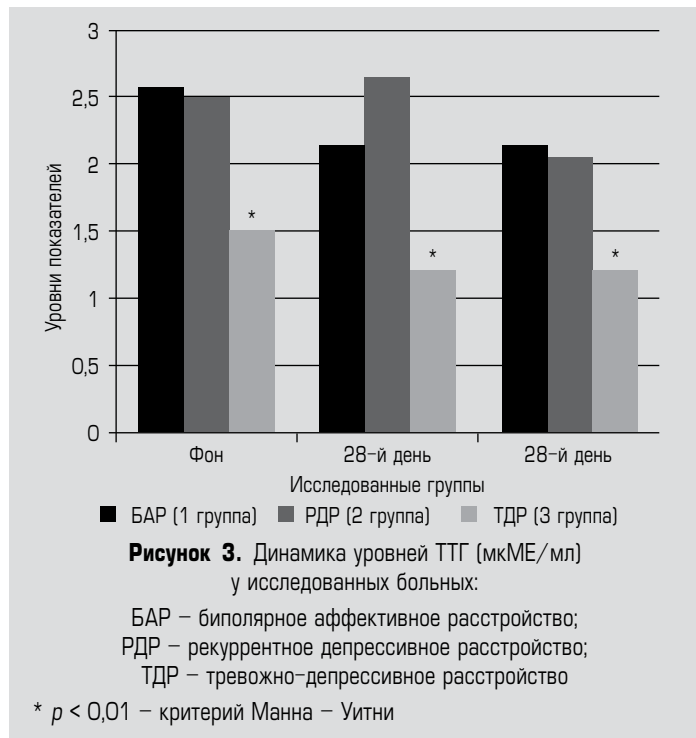
Средний уровень ТТГ на всех этапах исследования у больных в группах находился в пределах нормативных показателей. Средние фоновые значения по группам составили: 1-я группа – $1,88 \pm 0,84$ мкМЕ/л; 2-я группа – $1,81 \pm 0,65$ мкМЕ/л; 3-я группа – $1,12 \pm 0,60$ мкМЕ/л. Значимые различия обнаружены между 1-й и 3-й группами ($p = 0,035$) и между 2-й и 3-й группами ($p = 0,02$). Вместе с тем у 8,3 % пациентов с БАР, у 6,25 % с РДР и у 12,5 % с ТДР отмечался повышенный уровень гормона ($4,81 \pm 0,98$ мкМЕ/л; $4,50 \pm 0,21$ мкМЕ/л; $3,80 \pm 0,78$ мкМЕ/л соответственно). Через 14 дней терапии повышенный уровень ТТГ сохранялся только у 6,25 % пациентов 2-й группы ($4,75 \pm 0,34$ мкМЕ/л, $4,25 \pm 0,28$ мкМЕ/л соответственно). К 28-му дню исследования показатели гормона нормализовались у всех пациентов.

У пациентов с БАР средний уровень ТТГ на 14-й день терапии снижался до $1,57 \pm 0,76$ мкМЕ/л и на 28-й день оставался без изменений ($1,59 \pm 0,91$ мкМЕ/л). У пациентов с РДР и ТДР выявлены незначительные колебания уровня гормона: 2-я группа – $1,95 \pm 0,65$ мкМЕ/л, $1,88 \pm 0,78$ мкМЕ/л и 3-я группа – $0,86 \pm 0,69$ мкМЕ/л, $0,93 \pm 0,41$ мкМЕ/л (2-й и 3-й этапы соответственно). Значимых различий не выявлено. Отметим, что на 2-м и 3-м этапах терапии средний уровень ТТГ в 3-й группе был самым низким и значимо различался между 1-й и 2-й группами: 14-й день – $p = 0,032$, $p = 0,018$, 28-й день – $p = 0,046$, $p = 0,039$, соответственно.

Динамика уровней трийодтиронина (T_3) у исследованных больных представлена на рис. 4.

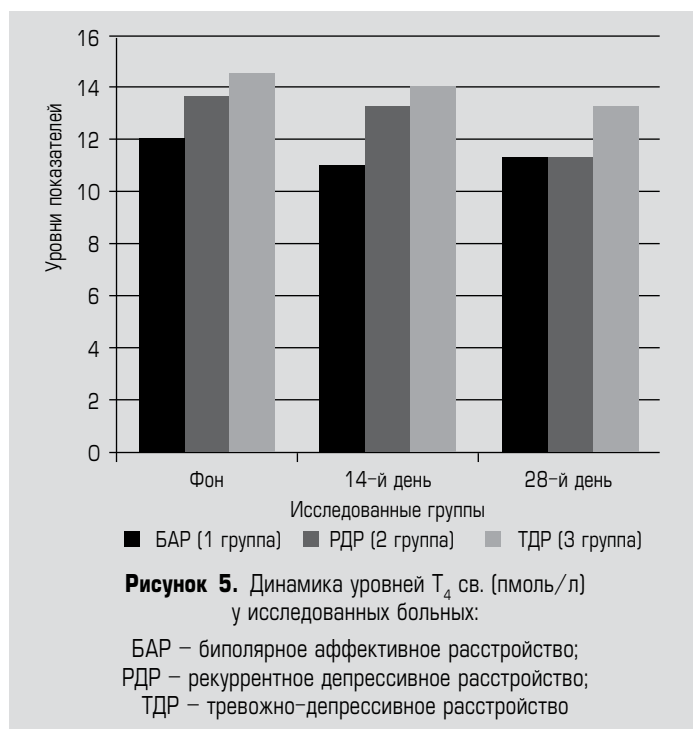
Средние фоновые значения в группах находились в референсных пределах и составили: 1-я группа – $1,38 \pm 0,64$ нмоль/л; 2-я группа – $1,40 \pm 0,61$ нмоль/л; 3-я группа – $2,11 \pm 1,20$ нмоль/л. Значимые различия обнаружены между 1-й и 3-й группами ($p = 0,004$) и между 2-й и 3-й группами ($p = 0,0019$). У 8,3 % пациентов с БАР и у 6,25 % с РДР отмечался пониженный уровень гормона ($0,85 \pm 0,17$ нмоль/л; $0,90 \pm 0,11$ нмоль/л соответственно). Через 14 и 28 дней терапии пониженный уровень T_3 сохранялся только у пациентов 2-й группы: 18,75 % ($0,73 \pm 0,27$ нмоль/л) на 14-й день терапии и у 12,5 % ($0,67 \pm 0,30$ нмоль/л) на 28-й день терапии.

Как видно на рис. 4, средние значения T_3 у больных 1-й группы значимо ($p = 0,018$) повышались к 28-му дню терапии (14-й день – $1,35 \pm 0,84$ нмоль/л; 28-й день – $1,92 \pm 1,01$ нмоль/л). У пациентов с РДР не выявлено значимых изменений (14-й день – $1,40 \pm 0,61$ нмоль/л, 28-й день – $1,48 \pm 0,91$ нмоль/л). Напротив, у больных 3-й группы средний уровень T_3 значимо ($p = 0,02$) снижался (14-й день – $1,36 \pm 0,91$ нмоль/л; 28-й день – $1,42 \pm 0,98$ нмоль/л).



Анализ динамики средних значений тироксина (T_4) у всех исследованных больных не выявил значимых внутригрупповых изменений в процессе терапии (рис. 5).

Отмечалась незначительная тенденция к снижению уровней T_4 . Значимые межгрупповые различия выявлены между 1-й и 3-й группами: фоновые значения и показатели через 14 дней у пациентов с ТДР были значимо выше по сравнению с БАР ($14,46 \pm 7,12$ пмоль/л



и $12,02 \pm 5,07$ пмоль/л; $p = 0,046$; $13,95 \pm 5,12$ пмоль/л и $11,07 \pm 6,02$ пмоль/л; $p = 0,0012$ соответственно); средние значения у пациентов 3-й группы на 28-й день исследования были значимо выше по сравнению с RDR ($13,2 \pm 7,22$ пмоль/л и $11,55 \pm 6,22$ пмоль/л; $p = 0,044$). Вместе с тем отметим, что у больных с BAR в 8,3 % случаев фоновый уровень гормона был снижен ($9,6 \pm 0,38$ пмоль/л) и у 8,3 % был повышен ($26,18 \pm 2,13$ пмоль/л); у больных с RDR в 6,25 % также отмечались значения ниже референсных ($8,60 \pm 0,29$ пмоль/л). У больных с TRD все показатели находились в референсных пределах. Через 14 дней терапии у пациентов с BAR уже в 25 % случаев отмечались пониженные значения T₄ ($9,31 \pm 0,64$ пмоль/л), а в группе RDR у 18,75 % ($9,63 \pm 0,25$ пмоль/л). К окончанию исследования доля пациентов со сниженными показателями в группе BAR оставалась без изменений ($9,15 \pm 0,74$ пмоль/л), а у пациентов с RDR доля таких пациентов возросла до 37,5 % ($9,45 \pm 0,18$ пмоль/л).

Обсуждение

Согласно результатам проведенного исследования, монотерапия венлафаксином в течение четырех недель была эффективной по оценке респонса (снижение более 50 % по шкале HDRS) у всех обследованных пациентов с расстройствами аффективного спектра. С учетом длительности терапии эффективность по достижению ремиссии в представленном исследовании не оценивали.

Фоновые показатели состояния ГГТ-оси позволили констатировать наличие субклинического гипотиреоза у 8,3 % пациентов с BAR и у 6,25 % с RDR. Динамика уровней тиреоидных гормонов на фоне терапии венлафаксином различалась.

У больных с BAR отмечалось улучшение функционирования ГГТ-оси, на что указывает значимое

($p = 0,018$) повышение уровня трийодтиронина (T₃) к 28-му дню терапии, а также значимые отрицательные корреляции между ТТГ и T₃ на 2-м и 3-м этапах исследования, несмотря на незначительные колебания в сторону снижения уровней T₄ у 25 % пациентов. У пациентов с RDR к 14-му и к 28-му дням терапии увеличивалось число больных со снижением уровней периферических гормонов на фоне достаточно стабильных показателей ТТГ, что может свидетельствовать о наличии функционального гипотиреозного состояния. У пациентов с TDR к 14-му дню значимо снижались только уровни T₄ (колебания в референсных пределах) на фоне незначительных колебаний ТТГ и T₃.

Проведенное исследование свидетельствует о том, что терапия венлафаксином – первым синтезированным селективным ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) высокоэффективна у депрессивных больных в рамках различных диагностических категорий, что согласуется с данными литературы [27–30]. Полученные данные подтверждают гипотезу патогенеза депрессий, которая, с одной стороны, связывает патогенетические механизмы депрессии и тревоги с дефицитом серотонина и норадреналина в структурах головного мозга [31], а с другой – соотносится с сформулированным S. Kasper представлением, согласно которому депрессия и тревога контролируются не абсолютными уровнями серотонина и норадреналина, а «балансом» в их содержании и активности этих систем [32]. Установленное наличие тесной взаимосвязи между нейромедиаторными системами и секрецией гормонов гипоталамуса, гипофиза и периферических гормонов означает, что нормализация концентрации серотонина или норадреналина в синаптической щели с помощью антидепрессантов, селективно ингибирующих обратный захват этих моноаминов из синаптической щели, в большинстве случаев способствует нормализации функционирования ГГТ-оси [10].

К ограничениям настоящего исследования относятся небольшая выборка пациентов с TDR и ограниченность временных рамок исследования (28 дней). Вместе с тем полученные результаты дают основание для проведения дальнейших исследований с целью уточнения влияния терапии различными классами антидепрессантов на состояние ГГТ-оси.

Заключение

Несмотря на значительный объем научной литературы, касающейся связи депрессии и тревоги с дисфункцией щитовидной железы, а также влияния АД на функционирование тиреоидной оси, к настоящему времени не сложилось единого мнения по данному вопросу [33–36]. По всей вероятности, это связано с высокой коморбидностью аффективных расстройств и гипотиреоза, общностью патогенетических механизмов указанных патологий, а также механизмами действия АД. С одной стороны, в большинстве исследований приводятся данные о характерной дисфункции ГГТ оси у больных депрессией и тревогой, которые заключаются в увеличении

концентрации T_4 , снижении концентрации T_3 в плазме крови и увеличении секреции ТТГ. С другой стороны, терапия ТЦА и СИОЗС довольно часто приводит к изменениям секреции гормонов щитовидной железы, что отражает функциональные нарушения, которые могут быть связаны с проводимой фармакотерапией. Терапия СИОЗСН, по данным литературы, не оказывает влияния на уровни гормонов ГТТ-оси. В нашем исследовании показано, что венлафаксин в течение четырех недель, помимо высокой эффективности, также продемонстрировал свою безопасность в отношении влияния на тиреоидную ось. На

это указывают нормативные показатели средних значений гормонов ГТТ-оси у пациентов в процессе терапии. Кроме того, отмечалась нормализация повышенных фоновых показателей ТТГ у пациентов всех групп. Можно предположить, что снижение уровня периферических гормонов у ряда пациентов с РДР может быть связано с основным заболеванием. Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований влияния АД на состояние ГТТ оси у больных с аффективными расстройствами с целью своевременного выявления формирования функционального гипотиреоза.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Costache A., Riza A.L., Popescu M. et al. TSH and T_4 levels in a cohort of depressive patients // *Curr Health Sci J.* – 2020. – Vol. 46 (2). – Pp. 117–122. – DOI: 10.12865/CHSJ.46.02.03
- Nobis A., Zalewski D., Waszkiewicz N. Peripheral markers of depression // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9 (12). – Art. 3793. – DOI: 10.3390/jcm9123793
- Данилов Д.С. Антидепрессанты – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина: взгляд через призму 30-летней истории // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2018. – Vol. 10 (4). – Pp. 4–12. – DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-4-12
- Baumgartner A., Campos-Barros A. Chronic desipramine treatment enhances thyroxine deiodination in rat brain // *Psychiatr Res.* – 1990. – Vol. 34. – Pp. 217–219.
- Comby F., Jambut-Absil A.C., Buxeraud J. et al. Spectroscopic analysis of charge transfer complex formation between neuroleptics and iodine // *Chem Pharm Bull.* – 1989. – Vol. 37, no. 1. – Pp. 151–154.
- Joffe R. T., Singer W. The effects of tricyclic antidepressants on basal thyroid hormone levels in depressed patients // *Pharmacopsychiatry.* – 1990. – Vol. 23. – Pp. 67–69.
- Rousseau A., Comby F., Buxeraud J. et al. Spectroscopic analysis of charge transfer complex formation and peroxidase inhibition with tricyclic antidepressant drugs: Potential anti-thyroid action // *Biol Pharmacol Bull.* – 1996. – Vol. 19, no. 5. – Pp. 726–728.
- Shelton R.C., Winn S., Ekhatore N. et al. The effects of antidepressants on the thyroid axis in depression // *Biol Psychiatry.* – 1993. – Vol. 33. – Pp. 120–126.
- Rang H.P., Dale M.M. *Pharmacology.* 3rd ed. – New York: Churchill Livingstone, 1995.
- Uzbekov M.G., Maximova N.M. The relationship between monoaminergic and hormonal systems and endogenous intoxication in mixed anxiety-depressive disorder // *Neurochem J.* – 2014. – Vol. 8, no. 4. – Pp. 311–318.
- Atterwill C.K., Catto L.C., Dickens T.A., Heal D.J., Holland C.W. Secretion of TSH and thyroid hormones following treatment of rats with desipramine or ECS // *Br J Pharmacol.* – 1988. – Vol. 92. P. 671.
- Lyons D.J., Ammari R., Hellysaz A., Broberger C. Serotonin and antidepressant SSRIs inhibit rat neuroendocrine dopamine neurons: Parallel actions in the lactotrophic axis // *J Neurosci.* – 2016. – Vol. 36 (28). – Pp. 7392–7406. – DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4061-15.2016
- Scanlon M.F., Peters J., Foord S. et al. The clinical relevance of TRH in diagnosis and investigation // Griffiths E.L., Bonnet G.W. (eds.) *Thyrotropin-Releasing-Hormone.* – New York: Raven Press, 1983. – Pp. 303–314.
- Brady K.T., Anton R.F. The thyroid axis and desipramine treatment in depression // *Biol Psychiatry.* – 1989. – Vol. 25. – Pp. 703–709.
- Morley J.E., Brammer G.L., Sharp B. et al. Neurotransmitter control of hypothalamic-pituitary-thyroid function in rats // *Eur J Pharmacol.* – 1981. – Vol. 70. – Pp. 263–271.
- Ansseau M., von Frenckell R., Mertens C., de Wilde J., Botte L., Devoitille J.M., Evrard J.L., De Nayer A., Darimont P., Dejaiffe G. et al. Controlled comparison of two doses of milnacipran (F2207) and amitriptyline in major depressive inpatients // *Psychopharmacology (Berl).* – 1989. – Vol. 98. – Pp. 163–168.
- Gitlin M., Altshuler L.L., Frye M.A. Peripheral thyroid hormones and response to selective serotonin reuptake inhibitors // *J Psychiatry Neurosci.* – 2004. – Vol. 29, no. 5. – Pp. 383–386.
- De Carvalho G.A., Bahls S.C., Boeving A. et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on thyroid function in depressed patients with primary hypothyroidism or normal thyroid function // *Thyroid.* – 2009. – Vol. 19, no. 7. – Pp. 691–697.
- Gambi F., de Berardis D., Sepede G. et al. Effect of mirtazapine on thyroid hormones in adult patients with major depression // *Int J Immunopathol Pharmacol.* – 2005. – Vol. 18, no. 4. – Pp. 737–744.
- Costache A., Riza A.L., Popescu M. et al. TSH and T_4 levels in a cohort of depressive patients // *Curr Health Sci J.* – 2020. – Vol. 46 (2). – Pp. 117–122. – DOI: 10.12865/CHSJ.46.02.03
- Nobis A., Zalewski D., Waszkiewicz N. Peripheral markers of depression // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9 (12). – Art. 3793. – DOI: 10.3390/jcm9123793
- Danilov D.S. Antidepressanty – inhibitory obratnogo zakhvata serotonina i noradrenalina: vzglyad cherez prizmu 30-letnei istorii // *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika.* – 2018. – Vol. 10 (4). – Pp. 4–12. – DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-4-12
- Baumgartner A., Campos-Barros A. Chronic desipramine treatment enhances thyroxine deiodination in rat brain // *Psychiatr Res.* – 1990. – Vol. 34. – Pp. 217–219.
- Comby F., Jambut-Absil A.C., Buxeraud J. et al. Spectroscopic analysis of charge transfer complex formation between neuroleptics and iodine // *Chem Pharm Bull.* – 1989. – Vol. 37, no. 1. – Pp. 151–154.
- Joffe R. T., Singer W. The effects of tricyclic antidepressants on basal thyroid hormone levels in depressed patients // *Pharmacopsychiatry.* – 1990. – Vol. 23. – Pp. 67–69.
- Rousseau A., Comby F., Buxeraud J. et al. Spectroscopic analysis of charge transfer complex formation and peroxidase inhibition with tricyclic antidepressant drugs: Potential anti-thyroid action // *Biol Pharmacol Bull.* – 1996. – Vol. 19, no. 5. – Pp. 726–728.
- Shelton R.C., Winn S., Ekhatore N. et al. The effects of antidepressants on the thyroid axis in depression // *Biol Psychiatry.* – 1993. – Vol. 33. – Pp. 120–126.
- Rang H.P., Dale M.M. *Pharmacology.* 3rd ed. – New York: Churchill Livingstone, 1995.
- Uzbekov M.G., Maximova N.M. The relationship between monoaminergic and hormonal systems and endogenous intoxication in mixed anxiety-depressive disorder // *Neurochem J.* – 2014. – Vol. 8, no. 4. – Pp. 311–318.
- Atterwill C.K., Catto L.C., Dickens T.A., Heal D.J., Holland C.W. Secretion of TSH and thyroid hormones following treatment of rats with desipramine or ECS // *Br J Pharmacol.* – 1988. – Vol. 92. P. 671.
- Lyons D.J., Ammari R., Hellysaz A., Broberger C. Serotonin and antidepressant SSRIs inhibit rat neuroendocrine dopamine neurons: Parallel actions in the lactotrophic axis // *J Neurosci.* – 2016. – Vol. 36 (28). – Pp. 7392–7406. – DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4061-15.2016
- Scanlon M.F., Peters J., Foord S. et al. The clinical relevance of TRH in diagnosis and investigation // Griffiths E.L., Bonnet G.W. (eds.) *Thyrotropin-Releasing-Hormone.* – New York: Raven Press, 1983. – Pp. 303–314.
- Brady K.T., Anton R.F. The thyroid axis and desipramine treatment in depression // *Biol Psychiatry.* – 1989. – Vol. 25. – Pp. 703–709.
- Morley J.E., Brammer G.L., Sharp B. et al. Neurotransmitter control of hypothalamic-pituitary-thyroid function in rats // *Eur J Pharmacol.* – 1981. – Vol. 70. – Pp. 263–271.
- Ansseau M., von Frenckell R., Mertens C., de Wilde J., Botte L., Devoitille J.M., Evrard J.L., De Nayer A., Darimont P., Dejaiffe G. et al. Controlled comparison of two doses of milnacipran (F2207) and amitriptyline in major depressive inpatients // *Psychopharmacology (Berl).* – 1989. – Vol. 98. – Pp. 163–168.
- Gitlin M., Altshuler L.L., Frye M.A. Peripheral thyroid hormones and response to selective serotonin reuptake inhibitors // *J Psychiatry Neurosci.* – 2004. – Vol. 29, no. 5. – Pp. 383–386.
- De Carvalho G.A., Bahls S.C., Boeving A. et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on thyroid function in depressed patients with primary hypothyroidism or normal thyroid function // *Thyroid.* – 2009. – Vol. 19, no. 7. – Pp. 691–697.
- Gambi F., de Berardis D., Sepede G. et al. Effect of mirtazapine on thyroid hormones in adult patients with major depression // *Int J Immunopathol Pharmacol.* – 2005. – Vol. 18, no. 4. – Pp. 737–744.

20. Eker S.S., Akkaya C., Sarandol A. et al. Effects of various antidepressants on serum thyroid hormone levels in patients with major depressive disorder // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2008. – Vol. 32, no. 4. – Pp. 955–961.
21. Горобец Л.Н., Павлова Т.А., Доровских И.В. Нейроэндокринные аспекты патогенеза и психофармакотерапии панического расстройства // *Психиатрия*. – 2016. – № 72 (04). – С. 55–69.
22. Häuser W., Petzke F., Üçeyler N., Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis // *Rheumatology (Oxford)*. – 2011. – Vol. 50, no. 3. – Pp. 532–543.
23. Kohno T., Kimura M., Sasaki M., Obata H., Amaya F., Saito S. Milnacipran inhibits glutamatergic N-methyl-D-aspartate receptor activity in spinal dorsal horn neurons // *Mol Pain*. – 2012. – Vol. 8. – P. 45.
24. Sambunaris A., Bose A., Gommoll C.P., Chen C., Greenberg W.M., Sheehan D.V. A phase III, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study of levomilnacipran extended-release in patients with major depressive disorder // *J Clin Psychopharmacol*. – 2014. – Vol. 34. – Pp. 47–56.
25. Hamilton M. A rating scale for depression // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 1960. – Vol. 23. – Pp. 56–62.
26. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // *Br J Med Psychol*. – 1959. – Vol. 32. – Pp. 50–55.
27. Байкова И.А. Эффективность венлаксора (венлафаксина) при лечении депрессивных расстройств // *Здравоохранение*. – 2009. – № 4. – С. 41–44.
28. Марута Н.А., Семикина Е. Е. Эффективность препарата венлаксор при лечении депрессивных расстройств // *Украинский вестник психоневрологии*. – 2007. – Т. 15, вып. 2 (51). – С. 139–142.
29. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Городничев А.В. и соавт. Клиническая эффективность и переносимость препарата венлафаксин (Велаксин) при лечении умеренной и тяжелой депрессии // *Трудный пациент*. – 2007, Ноябрь. – URL: <https://t-pacient.ru/articles/6214/> (дата обращения 12.04.2021).
30. Lenox-Smith A.J., Reynolds A. A double-blind, randomised, placebo controlled study of venlafaxine XL in patients with generalised anxiety disorder in primary care // *Br J Gen Pract*. – 2003. – Vol. 53. – Pp. 772–777.
31. Ressler K.J., Nemeroff C.B. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders // *Depression and Anxiety*. – 2000. – Vol. 12, Suppl. 1. – Pp. 2–19.
32. Kasper S. Depression and anxiety – separate or continuum // *World J Biol Psychiatry*. – 2001. – Vol. 2. – Pp. 162–163.
33. Berent D., Zboralski K., Orzechowska A., Galecki P. Thyroid hormones association with depression severity and clinical outcome in patients with major depressive disorder // *Mol Biol Rep*. – 2014. – Vol. 41 (4). – Pp. 2419–2425. – DOI: 10.1007/s11033-014-3097-6
34. Gommoll C.P., Greenberg W.M., Chen C. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of flexible doses of levomilnacipran ER (40–120 mg/day) in patients with major depressive disorder // *J Drug Assess*. – 2014. – Vol. 3, no. 1. – Pp. 10–19.
35. Montgomery S.A., Mansuy L., Ruth A., Bose A., Li H., Li D. Efficacy and safety of levomilnacipran sustained release in moderate to severe major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study // *J Clin Psychiatry*. – 2013. – Vol. 74, no. 4. – Pp. 363–369.
36. Мазо Г.Э., Горобец Л.Н. Стратегия аугментации как один из видов комбинированной терапии у больных с депрессивными расстройствами (литий и тиреоидные гормоны) // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2020. – Т. 30, № 2. С. 52–61.
20. Eker S.S., Akkaya C., Sarandol A. et al. Effects of various antidepressants on serum thyroid hormone levels in patients with major depressive disorder // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2008. – Vol. 32, no. 4. – Pp. 955–961.
21. Gorobets L.N., Pavlova T.A., Dorovskikh I.V. Neuroendokrinnye aspekty patogeneza i psikhofarmakoterapii panicheskogo rasstroivstva // *Psikhiatriya*. – 2016. – № 72 (04). – S. 55–69.
22. Häuser W., Petzke F., Üçeyler N., Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis // *Rheumatology (Oxford)*. – 2011. – Vol. 50, no. 3. – Pp. 532–543.
23. Kohno T., Kimura M., Sasaki M., Obata H., Amaya F., Saito S. Milnacipran inhibits glutamatergic N-methyl-D-aspartate receptor activity in spinal dorsal horn neurons // *Mol Pain*. – 2012. – Vol. 8. – P. 45.
24. Sambunaris A., Bose A., Gommoll C.P., Chen C., Greenberg W.M., Sheehan D.V. A phase III, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study of levomilnacipran extended-release in patients with major depressive disorder // *J Clin Psychopharmacol*. – 2014. – Vol. 34. – Pp. 47–56.
25. Hamilton M. A rating scale for depression // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 1960. – Vol. 23. – Pp. 56–62.
26. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // *Br J Med Psychol*. – 1959. – Vol. 32. – Pp. 50–55.
27. Baikova I.A. Effektivnost' venlaksora (venlafaksina) pri lechenii depressivnykh rasstroivstv // *Zdravookhranenie*. – 2009. – № 4. – S. 41–44.
28. Maruta N.A., Semikina E. E. Effektivnost' preparata venlaksor pri lechenii depressivnykh rasstroivstv // *Ukrainskii vestnik psikhonevrologii*. – 2007. – T. 15, vyp. 2 (51). – S. 139–142.
29. Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Gorodnichev A.V. i soavt. Klinicheskaya effektivnost' i perenosimost' preparata venlafaksin (Velaksin) pri lechenii umerennoi i tyazheloi depressii // *Trudnyi patsient*. – 2007, Noyabr'. – URL: <https://t-pacient.ru/articles/6214/> (data obrashcheniya 12.04.2021).
30. Lenox-Smith A.J., Reynolds A. A double-blind, randomised, placebo controlled study of venlafaxine XL in patients with generalised anxiety disorder in primary care // *Br J Gen Pract*. – 2003. – Vol. 53. – Pp. 772–777.
31. Ressler K.J., Nemeroff C.B. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders // *Depression and Anxiety*. – 2000. – Vol. 12, Suppl. 1. – Pp. 2–19.
32. Kasper S. Depression and anxiety – separate or continuum // *World J Biol Psychiatry*. – 2001. – Vol. 2. – Pp. 162–163.
33. Berent D., Zboralski K., Orzechowska A., Galecki P. Thyroid hormones association with depression severity and clinical outcome in patients with major depressive disorder // *Mol Biol Rep*. – 2014. – Vol. 41 (4). – Pp. 2419–2425. – DOI: 10.1007/s11033-014-3097-6
34. Gommoll C.P., Greenberg W.M., Chen C. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of flexible doses of levomilnacipran ER (40–120 mg/day) in patients with major depressive disorder // *J Drug Assess*. – 2014. – Vol. 3, no. 1. – Pp. 10–19.
35. Montgomery S.A., Mansuy L., Ruth A., Bose A., Li H., Li D. Efficacy and safety of levomilnacipran sustained release in moderate to severe major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study // *J Clin Psychiatry*. – 2013. – Vol. 74, no. 4. – Pp. 363–369.
36. Mazo G.E., Gorobets L.N. Strategiya augmentatsii kak odin iz vidov kombinirovannoi terapii u bolnykh s depressivnymi rasstroivstvami (litii i tireoidnye gormony) // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*. – 2020. – T. 30, № 2. С. 52–61.

Эффективность и безопасность атипичного антипсихотика третьего поколения луразидона при лечении депрессивных состояний, развивающихся в рамках шизофрении

И.В. Олейчик, П.А. Баранов, Т.И. Шишковская, С.В. Сизов

Федеральное государственное научное учреждение «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. По данным целого ряда исследований, депрессии при шизофрении регистрируются в среднем у 25 % больных и по показателям распространенности в структуре данного заболевания уступают лишь галлюцинозному-параноидной и негативной симптоматике. При этом данные состояния вообще не указываются в качестве отдельного показания к назначению психофармакологических средств, хотя в условиях реальной клинической практики они, несомненно, требуют особого внимания.

Материал и методы. Исследована эффективность и безопасность терапии луразидоном в дозе 20–80 мг/сут в течение 6 недель у 54 больных в возрасте от 18 до 56 лет (все женщины) с депрессивными состояниями тяжестью не менее 17 баллов по шкале Гамильтона в рамках ремиссий приступообразной шизофрении, постшизофренической депрессии и шизотипического расстройства (F20.01 + F32.1–2; F20.04; F21.3–4 + F32.1–2). Для психометрической оценки использовались шкалы HDRS–21 и CGI и шкала оценки побочных эффектов терапии UKU.

Результаты. Доля респондеров с 50%-ным снижением баллов по шкале HDRS–21 составила 68,5 %; доля пациентов, достигших к концу исследования оценок «значительное улучшение» и «существенное улучшение», по CGI составила 70,7 %. Установлено, что в спектре антидепрессивной активности луразидона преобладает антиапатическое действие; средняя выраженность симптомов соответствующего кластера по HDRS–21 снизилась на протяжении 6 недель с 2 до 0,5 баллов.

Выводы. Установлено, что луразидон обладает выраженным антидепрессивным действием, а также характеризуется благоприятным профилем переносимости и безопасности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: луразидон, шизофрения, депрессия, ангедония, апатия

КОНТАКТ: Олейчик И.В., i.oleichik@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Олейчик И.В., Баранов П.А., Шишковская Т.И., Сизов С.В. Эффективность и безопасность атипичного антипсихотика третьего поколения луразидона при лечении депрессивных состояний, развивающихся в рамках шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 2. – С. 28–35. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.004

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: эта работа была выполнена при спонсорской поддержке Анжеллини Фарма Рус ООО.

Efficacy and Safety of the Third-Generation Atypical Antipsychotic Lurasidone in the Treatment of Depression in Schizophrenia

I.V. Oleichik, P.A. Baranov, T.I. Shishkovskaia, S.V. Sizov

Federal State Budgetary Scientific Institution Mental Health Research Center, Moscow, Russia

SUMMARY

Background. Depressive symptoms are observed in 25 % of patients with schizophrenia. However, in a real-world practice these symptoms are frequently not considered to be a clinical target of a separate pharmacological intervention, though undoubtedly require special attention. Thus, atypical antipsychotics endowed with additional antidepressant effectiveness should be the treatment of choice.

Materials and methods. The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of lurasidone 20–80 mg per day given for 6 weeks in 54 female patients (18 to 56 years) with schizophrenia remission and clinical depression (HDRS score of 17 or more) (ICD–10: F20.01 + F32.1–2; F20.04; F21.3–4 + F32.1–2). The HDRS–21, CGI, and UKU scales were used for psychometric evaluation.

Results. The proportion of responders with 50 % decrease on the HDRS–21 scores was 68,5 %, and 70.7 % were qualified as “much improved” and “very much improved” according to the CGI scale. It was also shown, that antiapathic activity prevails in the spectrum of antidepressive effect of lurasidone with the significant decrease in the correspondent cluster of symptoms from 2 to 0,5 points by the week 6.

Conclusion: It was found that lurasidone has a pronounced antidepressant effect and is also characterized by a favorable tolerability profile. The spectrum of antidepressant activity of lurasidone is characterized by a pronounced effect on apathy, adynamia, asthenia and anhedonia.

KEY WORDS: lurasidone, schizophrenia, depression, anhedonia, apathy

CONTACTS: Oleichik I.V., i.oleichik@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

CITATION: Oleichik I.V., Baranov P.A., Shishkovskaia T.I., Sizov S.V. Efficacy and Safety of the Third-Generation Atypical Antipsychotic Lurasidone in the Treatment of Depression in Schizophrenia // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2021. – No. 2. – P. 20–35. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.004

CONFLICT OF INTEREST: this work was carried out with a sponsorship from Angelini Pharma Rus LLC.

Введение

В последние годы приоритетной целью терапии психических расстройств все чаще считают повышение уровня функционирования и качества жизни пациентов. При решении подобной задачи становится важным не только купирование психопатологической симптоматики, но и сохранение / восстановление когнитивных функций и физического здоровья пациента. Наиболее подходящим для решения данной задачи является препарат, который обладает активностью в отношении широкого спектра психопатологических расстройств, имея при этом благоприятный профиль переносимости. Наличие подобного лекарственного средства позволит избежать полипрагматии при выявлении у больного коморбидной патологии и не использовать корректоры экстрапирамидных расстройств, которые сами по себе не являются безопасными для пациентов средствами. Фармакологи продолжают свои попытки по созданию подобных лекарств; в данной статье будет рассмотрен один из препаратов, который в значительной мере соответствует изложенным выше требованиям, – речь идет об атипичном антипсихотике третьего поколения луразидоне.

Как и многие атипичные антипсихотические препараты последних поколений, луразидон эффективен в отношении не только психотической симптоматики, но и широкого спектра симптомов в рамках различных психопатологических дименсий. Клинические особенности действия луразидона обусловлены своеобразием рецепторного профиля препарата. Антипсихотический эффект объясняется антагонизмом в отношении дофаминовых D_2 -рецепторов и частично может быть связан с подобным действием по отношению к серотониновым $5HT_7$ -рецепторам [1].

Антидепрессивный эффект препарата объясняется его влиянием на серотониновые рецепторы: парциальным агонизмом по отношению к $5HT_{1A}$ -рецепторам и вышеупомянутым антагонизмом к $5HT_7$ -рецепторам [2]. Кроме того, луразидон (так же как, например, мirtазапин и миансерин) влияет на пресинаптические адренергические α_{2C} -рецепторы, способствуя высвобождению норадреналина и, соответственно, повышению его концентрации в синаптической щели, что вносит дополнительный вклад в антидепрессивную активность препарата [3].

В России луразидон одобрен для лечения шизофрении (у взрослых и подростков в возрасте 13 лет и старше) и депрессивных эпизодов в рамках биполярного аффективного расстройства I типа (в виде монотерапии у взрослых и детей в возрасте 10 лет и старше; в сочетании с солями лития и вальпроатом – у взрослых) [4, 5].

Большинство исследований эффективности луразидона при шизофрении направлено преимущественно на оценку его глобального антипсихотического действия и редко касается аспектов его избирательного действия на отдельные синдромы или симптомы, что, на наш взгляд, не позволяет в полной мере определить психопатологические «мишени» данного препарата, а также составить портрет «идеального» респондера.

Особенности действия луразидона при шизофрении исследовались Loebel A. с соавт. (2015) [6] и С.Н. Мосоловым с соавт. (2019) [7], при этом было обнаружено, что влияние препарата оказалось достаточно равномерным для всех пяти дименсий шкалы PANSS. Он уменьшает выраженность как негативных, так и позитивных симптомов и оказывает примерно одинаковое воздействие на галлюцинаторно-бредовую, депрессивную, поведенческую, когнитивную и апатобулическую симптоматику [6, 7].

Отметим также достаточно быстрое начало действия препарата с развитием лечебного эффекта в течение 1–2 недель после достижения адекватной суточной дозы [6]. Статистически значимое отличие от плацебо по общему баллу шкалы PANSS наблюдалось уже к 4-му дню лечения луразидоном в дозе 80 и 160 мг/сут и продолжало увеличиваться к 4, 6 и 8-й неделе исследования [8].

Множество исследований посвящено применению луразидона при шизофрении в качестве препарата, купирующего острые психотические состояния, а также средства для использования при поддерживающей фармакотерапии [9]. Установлено, что луразидон в дозах 40 и 160 мг/сут был высокоэффективен и хорошо переносился пациентами при обострении шизофрении [10]. При проведении длительной поддерживающей терапии луразидоном (12 мес.) выявлено существенное снижение вероятности возникновения рецидива по сравнению с воздействием пролонгированной формы кветиапина и, соответственно, сокращение риска госпитализаций [11]. Кроме того, значительный интерес представляет изучение луразидона в качестве препарата, используемого для лечения резистентных форм шизофрении. По результатам недавних исследований установлено, что эффективность его применения в данной группе пациентов может быть сопоставима с действием таких мощных атипичных антипсихотиков, как оланзапин, рисперидон и даже клозапин, при значительно лучшей переносимости и возможности применения относительно невысоких доз (например, 80 мг/сут) [12].

Установлено, что по сравнению с другими антипсихотическими препаратами луразидон обладает более выраженным прокогнитивным эффектом [13–16]. Прокогнитивное действие луразидона, вероятно, связано, с одной стороны, с отсутствием нежелательного влияния на ряд рецепторов (D_1 -дофаминовые, М-холинорецепторы, α_1 -адренорецепторы и H_1 -гистаминовые рецепторы), с которыми традиционно ассоциируется ухудшение когнитивных функций и, с другой стороны, взаимодействием с рецепторами, с которыми связывается улучшение когнитивного функционирования ($5HT_7$, $5HT_{1A}$ и $5HT_{2A}$ -серотониновыми рецепторы, α_{2C} -адренорецепторы) [17].

Отдельно отметим эффективность воздействия препарата на пациентов с депрессивными симптомами в рамках шизофрении. По данным целого ряда исследований, депрессии при шизофрении регистрируются в среднем у 25 % больных, наблюдаются на всех этапах течения эндогенного процесса (преимущественно в постприступный и межприступный

периоды) и по показателям распространенности в структуре данного заболевания уступают лишь галлюцинаторно-параноидной и негативной симптоматике [18]. Данные состояния отличаются атипичностью синдромальной структуры с преобладанием апатии, астении, ангедонии, адинамии при слабой выраженности или отсутствии признаков витальности [19]. При этом депрессии, развивающиеся при шизофрении, вообще не учитываются в качестве отдельного показателя к назначению психофармакологических средств, хотя в условиях реальной клинической практики они, несомненно, требуют особого внимания.

По результатам проведенных клинических исследований установлено, что луразидон эффективно воздействует на таких пациентов и как антипсихотик, и как антидепрессивный препарат, что выгодно отличает его от множества иных антипсихотиков, не только не обладающих антидепрессивным действием, но и проявляющих отчетливые депрессогенные свойства [20]. При сравнительном исследовании динамики депрессивной симптоматики у больных, страдающих шизофренией и получавших терапию луразидоном либо кветиапином в течение года, было выявлено достоверно большее снижение балла по шкале MADRS в группе больных, принимавших луразидон [11]. При этом установлено, что выраженность антидепрессивного действия препарата не зависела от степени тяжести депрессий в рамках шизофрении, при которых он применялся [20].

По данным многочисленных исследований, луразидон обладает весьма благоприятным профилем побочных эффектов. Благодаря антагонизму к 5HT_{2A}- и 5HT_{2A}-рецепторам, а также парциальному агонизму к 5HT_{1A}-рецепторам при применении луразидона существует малая вероятность возникновения экстрапирамидных симптомов [21]. Низкое сродство к гистаминовым H₁-рецепторам, адренергическим α_{1A} - и α_{1B} -рецепторам обуславливает относительную редкость таких побочных эффектов, как гипотензия и сонливость [18]. Установлено, в частности, что лечение кветиапином было ассоциировано со статистически достоверным усилением дневной сонливости по сравнению с любыми дозами луразидона и тем более с плацебо [11].

С невысоким уровнем активности луразидона по отношению к H₁-гистаминовым рецепторам и 5HT_{2C}-серотониновым рецепторам связан его благоприятный метаболический профиль: у больных редко наблюдаются повышение аппетита, набор веса, нарушение обмена липидов и глюкозы [21]. Влияние луразидона на метаболические показатели в настоящее время активно исследуется в клинических условиях: установлено, что его влияние на массу тела значимо не отличается от плацебо, в то время как прибавка в весе на фоне приема кветиапина и оланзапина значимо превосходит результаты в контрольной группе. Отсутствие влияния на массу тела отмечалось при применении как низких, так и высоких доз луразидона при проведении поддерживающей терапии [22, 23]. После перевода больных с терапии оланзапином на луразидон выявлены достоверное снижение массы тела и улучшение

липидного профиля, что позволяет предполагать потенциальную пользу луразидона при лечении пациентов с увеличением массы тела или дислипидемией, индуцированных приемом антипсихотиков [24]. Кроме того, препарат не взаимодействует с М-холинорецепторами, что обеспечивает отсутствие характерных для многих антипсихотических препаратов холинолитических побочных эффектов в виде задержки мочеиспускания, сухости во рту, пареза аккомодации [17].

Касаясь нежелательных явлений при приеме луразидона, следует сказать, в частности, о низкой, но все же существующей вероятности развития акатизии, экстрапирамидных симптомов, поздней дискинезии, седации и тошноты. Поскольку гиперпролактинемия всегда сопутствует основному действию антипсихотических препаратов в связи с их влиянием на D₂-дофаминовые рецепторы тубероинфундибулярного пути, при применении луразидона она также возможна, но наблюдается реже, чем при применении других атипичных антипсихотиков, в частности, рисперидона [25]; есть данные, что переход на терапию луразидоном после применения других антипсихотиков приводил к снижению ранее повышенного уровня пролактина [26]. Такие побочные эффекты антипсихотических препаратов, как удлинение интервала QT и развитие аритмий, при приеме луразидона практически не наблюдались [9].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют об уникальных свойствах луразидона: эффективном воздействии на практически весь спектр симптомов, наблюдаемых при шизофрении, в сочетании с выраженным антидепрессивным и известным нормотимическим действием при крайне низком уровне нежелательных эффектов. Тем не менее, исследований, которые могли бы оценить дифференцированное воздействие препарата на различные компоненты депрессивного синдрома и позволить, таким образом, выявить тех больных, которые являются идеальными респондерами при применении луразидона, в настоящее время не имеется. Между тем данный вопрос является крайне важным и актуальным при выборе стратегии антидепрессивной терапии, в частности, у больных с депрессией в рамках шизофрении. Все вышеизложенное диктует необходимость проведения исследования эффективности луразидона у данной группы пациентов в условиях реальной клинической практики с тщательным психопатологическим анализом структуры депрессивного синдрома не только по показателям психометрических шкал, но и с позиций традиционной отечественной психиатрии.

Цель исследования – изучение терапевтической эффективности и безопасности луразидона при терапии средних и тяжелых депрессивных состояний, развившихся в рамках шизофрении.

Дизайн исследования: Исследование было проведено открытым неконтролируемым методом.

Критерии включения: соответствие клинической картины наблюдаемого расстройства диагностическим критериям МКБ-10 для коморбидного умеренно выраженного или тяжелого депрессивного эпизода без психотических симптомов в рамках ремиссии

приступообразной шизофрении (F20.01 + F32.1-2 – 21 больная), постшизофренической депрессии (F20.04 – 18 больных), либо шизотипического расстройства с коморбидной депрессией (F21.3-4 + F32.1-2 – 15 больных); тяжесть депрессии не менее 17 баллов по шкале депрессий Гамильтона (HDRS-21); адекватные методы контрацепции для женщин детородного возраста.

Критерии исключения: сведения о злоупотреблении психоактивными веществами в течение трех месяцев до момента включения в исследование; наличие признаков органического поражения ЦНС и соматических заболеваний, отклонений в лабораторных тестах.

Материал и методы исследования

Всего изучено 54 больных (все женщины) в возрасте от 18 до 56 лет с депрессивными состояниями, развившимися в рамках ремиссии приступообразной шизофрении, в постпсихотическом периоде, а также коморбидных с шизотипическим расстройством (табл. 1), проходивших стационарное лечение в клиническом отделении группы приступообразных психозов отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ НЦПЗ (зав. отделом – д-р мед. наук. А.Н. Бархатова, директор – проф., д-р мед. наук Т.П. Ключник). Основные клиничко-демографические характеристики больных приведены в табл. 2, типологическое разделение исследованных депрессий представлено в табл. 3.

В исследовании использовался луразидон (Латуда) в таблетках по 20, 40 и 80 мг. Препарат назначался один раз в день во время еды. Терапию проводили по гибкой методике, предполагающей назначение препарата с 20–40 мг/сут в соответствии с психопатологической структурой, тяжестью проявлений и особенностями динамики депрессивного состояния. При необходимости суточную дозу препарата увеличивали, доводя до 80 мг/сут. Средняя доза луразидона составляла $46,9 \pm 4,8$ мг в день. В ряде случаев лечение дополняли назначением небольших доз бензодиазепиновых транквилизаторов для коррекции бессонницы и тревоги на начальных этапах терапии. Курс терапии луразидоном составил 42 дня (6 недель). Препарат назначался в виде монотерапии, период wash-out после предшествующей терапии составлял 7 дней. Полностью завершили протокол 52 больных. Две пациентки выбыли из исследования досрочно: у одной произошло усиление суицидальных мыслей, у другой отмечалось обострение психотической симптоматики.

Для оценки тяжести депрессивной симптоматики в динамике терапии использовалась шкала Гамильтона для депрессий, содержащая 21 пункт (HDRS-21) [40], и Шкала общего клинического впечатления (CGI) [28]. Выраженность нежелательных явлений оценивали по шкале UKU [29]. Тяжесть депрессивной симптоматики оценивали до начала курсового лечения (нулевой день) и затем на 7, 14, 28 и 42-й день (всего 5 визитов).

Эффективность антидепрессивного действия луразидона оценивалась по степени редукции баллов шкалы Гамильтона в процентах по отношению к нуле-

вому дню лечения. В качестве ответной реакции на лечение определяли число больных, положительно отреагировавших на терапию снижением среднего суммарного балла шкалы Гамильтона (HDRS-21) через 14 дней на 50 % и более (респондеры). По шкале CGI определяли долю больных, достигших оценок «значительное улучшение» и «существенное улучшение» состояния. Для оценки спектра антидепрессивного действия луразидона определяли степень редукции среднего суммарного балла отдельных симптомов шкалы Гамильтона, условно характеризующих меланхолические (тоскливые) (пункты 1, 2, 3), апатоадинамические (пункты 7, 8) и тревожные (пункты 9, 10) проявления в структуре депрессивного синдрома.

Таблица 1. Распределение больных по диагностическим рубрикам МКБ-10

Диагностические рубрики МКБ-10	Число больных	
	Абс.	%
Шизофрения приступообразно-прогредиентная, состояние ремиссии, депрессивный эпизод (F20.01+F32.1-2)	21	38,8
Шизотипическое расстройство с коморбидной депрессией (F21.3-4+F32.1-2)	15	27,9
Постшизофреническая депрессия (F20.04)	18	33,3
Всего	54	100

Таблица 2. Общая характеристика больных, получавших лечение луразидоном

Клиничко-демографические параметры	Значение
Женщины	54
Возрастные границы, лет	18–56
Средний возраст, лет	$26,7 \pm 1,8$
Средняя длительность заболевания, лет	$7,5 \pm 2,4$
Средняя продолжительность текущего депрессивного эпизода, мес.	$6,8 \pm 3,4$
Средний балл депрессии по шкале HDRS-21	$22,3 \pm 3,8$

Таблица 3. Типологическая классификация исследованных депрессий

Тип доминирующего аффекта	Число больных	
	Абс.	%
Апатоадинамические	34	62,9
Тоскливые (меланхолические)	12	22,2
Тревожные	8	14,8
Всего	54	100

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета Statistica 6.0 для Windows XP (StatSoft Inc., 2001).

Результаты

Положительный эффект терапии зарегистрирован у большинства больных: доля респондеров по шкале HDRS-21 составила 68,5 %, а по шкале CGI HDRS-21 70,7 %, т. е. снижение интенсивности депрессивных расстройств на 50 % и более при лечении луразидоном обнаруживалось в подавляющем большинстве случаев – у 37 больных. Следует отметить, что группа респондеров имела сходные клинические характеристики депрессивных состояний. Это касалось преобладания апатии, адинамии, ангедонии, значительной выраженности идеомоторного торможения с наличием отчетливых когнитивных расстройств.

Положительная динамика с редукцией депрес-

сивных расстройств в процессе терапии (повизитное снижение средних суммарных показателей по шкале HDRS-21) графически представлена на рис. 1. Отмечалась быстрая редукция проявлений депрессии. Снижение суммы баллов по данной шкале статистически значимо выявляется уже к концу первой недели лечения (а по самоотчету больных, уже на 3–4-й день терапии), ко 2-й же неделе исследования отмечалось более чем 50%-ное снижение значений соответствующих показателей. Хотя исследование когнитивных функций не входило в задачи исследования, следует отметить, что на 3–5-й день терапии ряд больных отмечал значительное улучшение в отношении нарушений памяти и концентрации внимания, появление «ясности в мыслях», исчезновение «тумана, ваты» в голове.

Было установлено, что в спектре антидепрессивного действия луразидона компоненты его антидепрессивной активности по динамике отдельных показателей шкалы Гамильтона представлены неравномерно, со значительным перевесом в сторону активирующего (антиапатического и антиадинамического) действия (рис. 2, табл. 4). Анксиолитический эффект на фоне терапии луразидоном проявлялся лишь через 28 дней после начала терапии, в то же время, активирующее действие становилось отчетливым уже на первой неделе лечения и продолжало нарастать в дальнейшем. Меланхолические черты и собственно гипотимия показали промежуточный темп положительной динамики.

Нежелательные явления, сопровождавшие терапию луразидоном, выявлены у 16 (29,6 %) пациентов. При этом надо учитывать, что у некоторых пациентов наблюдалось несколько побочных эффектов. Как это показано на рис. 3, нежелательные явления были представлены усилением тревоги (9 наблюдений), акатизией (8), бессонницей (8) экстрапирамидной симптоматикой (5), сонливостью (4), головной болью (3), тошнотой (2), сухостью во рту (2). Большинство нежелательных эффектов относились к числу сред-

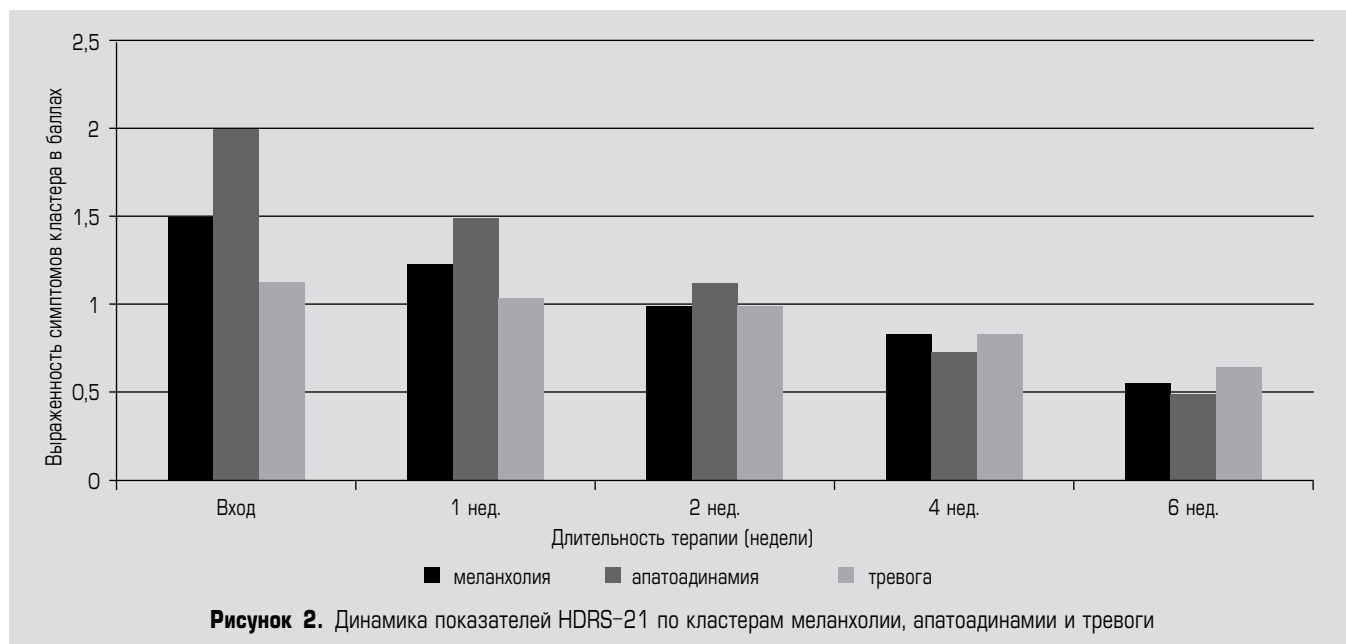
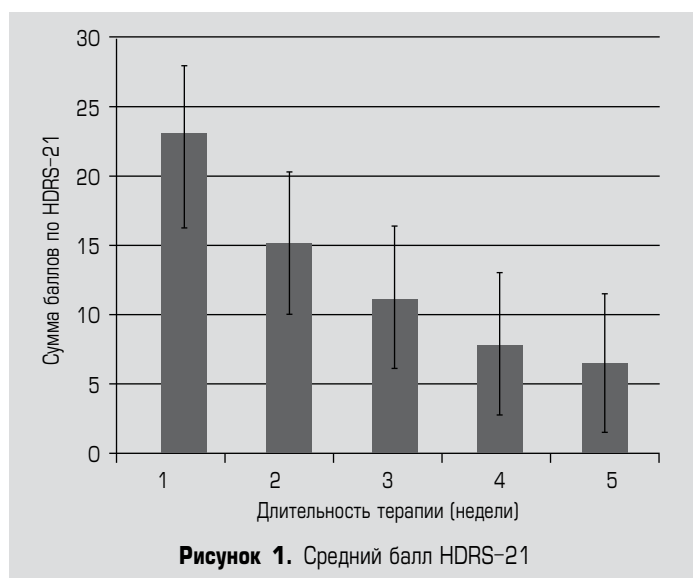
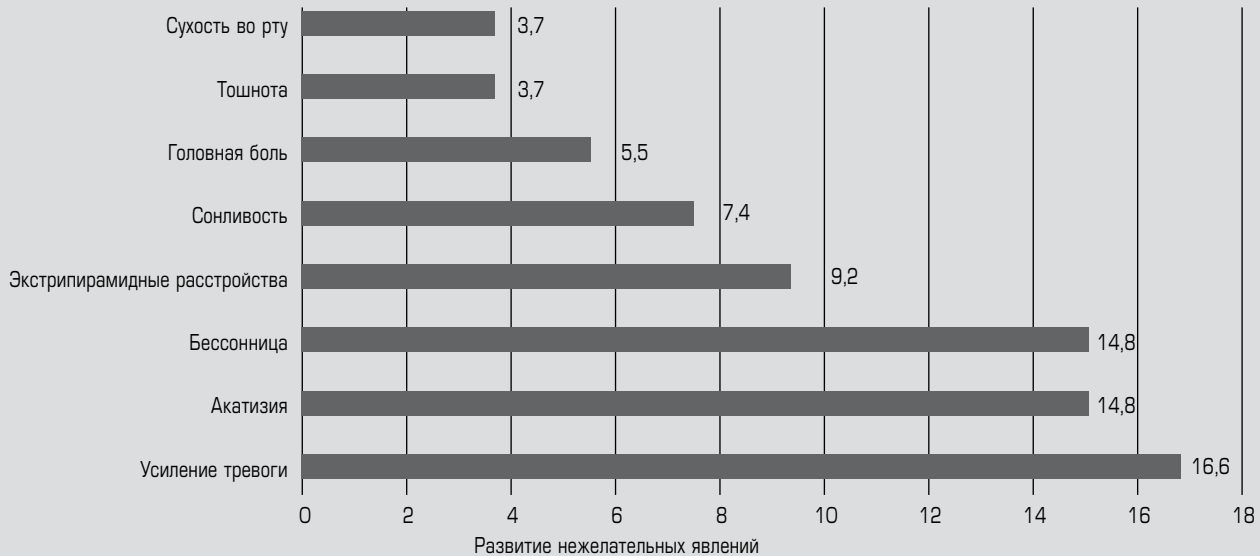


Таблица 4. Динамика показателей HDRS-21 по кластерам симптомов меланхолии, апатоадинии и тревоги

Длительность терапии луразидоном	Средняя выраженность симптомов кластера в баллах (среднее квадратичное отклонение)		
	Меланхолия (n = 12)	Апатоадиния (n = 34)	Тревога (n = 8)
Фон	1,5 (±0,2)	2,0 (±0,1)	1,2 (±0,1)
1 неделя	1,3 (±0,1)	1,5 (±0,2)	1,1 (±0,08)
2 недели	1,1 (±0,08)	1,2 (±0,1)	1,0 (±0,1)
4 недели	0,9 (±0,1)	0,8 (±0,07)	0,9 (±0,1)
6 недель	0,6 (±0,1)	0,5 (±0,1)	0,7 (±0,2)

**Рисунок 3.** Нежелательные явления (%), возникавшие в процессе лечения луразидоном

них и легких; в ряде случаев требовалось добавление к лечению антихолинэргических корректоров или бензодиазепинов.

Обсуждение

Результаты клинического применения луразидона при депрессивных состояниях в рамках шизофрении показали его высокую антидепрессивную активность. У 68,5 % больных имел место отчетливый положительный терапевтический эффект с уменьшением степени тяжести расстройств на 50 % и более по шкале Гамильтона. Важно, что терапевтический эффект луразидона проявлялся рано; уже на первой неделе лечения он определялся на уровне значительного (33,6 % редукции выраженности симптомов по HDRS-21), а к 4-й неделе терапии редукция баллов достигала 50 % и более.

Установлено, что луразидон в дозах 20–80 мг/сут весьма хорошо переносится, его редкие побочные эффекты выражены слабо или умеренно и развиваются в основном в первую неделю терапии, не требуют отмены препарата и не влияют на режим дозирования. В процессе титрации дозировок степень выраженности и частота нежелательных явлений не нарастали, что может служить основанием для суждения

об их относительной независимости от применяемой дозы. Заметим, что такие нежелательные явления, как задержка мочеиспускания, снижение артериального давления, рвота, судороги, ортостатизм, тяжелые экстрапирамидные нарушения, увеличение интервала QT, выраженная сонливость, гиперпролактинемия, прибавка массы тела, сексуальные нарушения, свойственные многим другим антипсихотикам, при лечении луразидоном нами не наблюдались.

Таким образом, по результатам проведенного нами исследования и данным литературы можно составить примерный «портрет» идеального респондера в случае применения луразидона для лечения депрессии у больных шизофренией:

- преобладание апатии, астении, адинии, ангедонии, психической анестезии;
- плохая переносимость текущей психофармакотерапии (больные, у которых наблюдается метаболический синдром, в том числе набор веса, дислипидемия, гиперпролактинемия, высокие уровни АЛТ, АСТ, удлинение интервала QT, а также различные проявления нейролептического синдрома);
- сопутствующая соматическая патология;
- неполная редукция симптомов на текущей антидепрессивной терапии (резистентность к антидепрессантам);

- негативное отношение к психофармакотерапии из-за выраженности когнитивных нарушений либо плохой переносимости лекарств (некомплаентность);
- сочетание депрессивной симптоматики с когнитивными процессуальными расстройствами.

Заключение

Установлено, что у пациентов с шизофренией лurasидон обладает выраженным антидепрессивным действием и характеризуется благоприятным профилем переносимости. Лurasидон действует преимущественно на симптомы негативной аффективности, что обуславливает выраженность его влияния на апатию, астению, ангедонию и психическую анестезию. В ряду атипичных антипсихотиков лurasидон выгодно отличается отсутствием дневной сонливости и отсутствием способности индуцировать гиперпролактинемия, а также прибавку массы тела.

С учетом выраженности антидепрессивного эффекта, скорости его наступления, а также безопасности применения, в настоящее время лurasидон можно отнести к ряду препаратов первого выбора при терапии депрессивных состояний, развивающихся в рамках шизофрении. Для подтверждения сделанных выводов необходимо провести дополнительные рандомизированные клинические исследования.

С учетом выраженности антидепрессивного эффекта, скорости его наступления, а также безопасности применения, в настоящее время лurasидон можно отнести к ряду препаратов первого выбора при терапии депрессивных состояний, развивающихся в рамках шизофрении. Для подтверждения сделанных выводов необходимо провести дополнительные рандомизированные клинические исследования.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Sanford M. Lurasidone // *CNS Drugs*. – 2013. – Vol. 1 (27). – Pp. 67–80. – DOI: 10.1007/s40263-012-0026-x
- Okada M., Fukuyama K., Okubo R., Shiroyama T., Ueda Yu. Lurasidone sub-Chronically activates serotonergic transmission via desensitization of 5-HT1A and 5-HT7 receptors in dorsal raphe nucleus // *Pharmaceuticals*. – 2019. – Vol. 4 (12). – P. 149. – DOI: 10.3390/ph12040149
- Caccia S., Pasina L., Nobili A. Critical appraisal of lurasidone in the management of schizophrenia // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2012. – Vol. 8. – Pp. 155–168. – DOI: 10.2147/NDT.S18059
- Оленева Е.В., Рывкин П.В. Эффективность и переносимость лurasидона при шизофрении (обзор литературы) // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – № 4. – С. 26–36. – DOI: 10.21265/PSYPH.2019.82.85.004
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лurasидон. – URL: <https://www.lsgteatar.ru/lurasidon.html> (дата обращения 12.05.2021).
- Loebel A., Cucchiario J., Silva R., Mao Y., Xu J., Pikalov A., Marder S.R. Efficacy of lurasidone across five symptom dimensions of schizophrenia: Pooled analysis of short-term, placebo-controlled studies // *European Psychiatry*. – 2015. – Vol. 1 (30). – Pp. 26–31. – DOI: 10.1016/j.eurpsy.2014.08.001
- Мосолов С.Н., Малиютин А.В., Пикалов А.А. Использование пятифакторной дименсиональной шкалы симптомов шизофрении для оценки терапевтического действия лurasидона: объединенный анализ данных двух краткосрочных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований на популяции пациентов России и Украины // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2019. – № 119 (12). – С. 20–28. – DOI: 10.17116/jnevro201911912120
- Loebel A., Cucchiario J., Sarma K., Xu L., Hsu C., Kalali A.H., Pikalov A., Potkin S.G. Efficacy and safety of lurasidone 80mg/day and 160mg/day in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial // *Schizophrenia Research*. – 2013. – Vol. 1–3 (145). – Pp. 101–109. – DOI: 10.1016/j.schres.2013.01.009
- Javed A., Arthur H., Curtis L., Hansen L., Pappa S. Practical guidance on the use of Lurasidone for the treatment of adults with schizophrenia // *Neurology and Therapy*. – 2019. – Vol. 2 (8). – Pp. 215–230. – DOI: 10.1007/s40120-019-0138-z
- Meltzer H.Y., Cucchiario J., Silva R., Ogasa M., Phillips D., Xu J., Kalali A.H., Schweizer E., Pikalov A., Loebel A. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study // *American Journal of Psychiatry*. – 2011. – Vol. 9 (168). – Pp. 957–967. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.10060907
- Loebel A., Cucchiario J., Xu J., Sarma K., Pikalov A., Kane J.M. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: A 12-month, double-blind, non-inferiority study // *Schizophrenia Research*. – 2013. – Vol. 1 (147). – Pp. 95–102. – DOI: 10.1016/j.schres.2013.03.013
- Meltzer H.Y., Share D.B., Jayathilake K., Salomon R.M., Lee M.A. Lurasidone Improves Psychopathology and Cognition in Treatment-Resistant Schizophrenia // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2020. – Vol. 3 (40). – Pp. 240–249. – DOI: 10.1097/JCP.0000000000001205
- Mausbach B.T., Harvey P.D., Goldman S.R., Jeste D.V., Patterson T.L. Development of a Brief Scale of Everyday Functioning in Persons with Serious Mental Illness // *Schizophr Bull*. – 2007. – Vol. 33. – Pp. 1364–1372. – DOI: 10.1093/schbul/sbm014
- Harvey P.D., Siu C.O., Hsu J., Cucchiario 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 // *European Neuropsychopharmacology*. – 2013. – Vol. 23. – Pp. 1373–1382. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.08.003
- Sanford M. Lurasidone // *CNS Drugs*. – 2013. – Vol. 1 (27). – Pp. 67–80. – DOI: 10.1007/s40263-012-0026-x
- Okada M., Fukuyama K., Okubo R., Shiroyama T., Ueda Yu. Lurasidone sub-Chronically activates serotonergic transmission via desensitization of 5-HT1A and 5-HT7 receptors in dorsal raphe nucleus // *Pharmaceuticals*. – 2019. – Vol. 4 (12). – P. 149. – DOI: 10.3390/ph12040149
- Caccia S., Pasina L., Nobili A. Critical appraisal of lurasidone in the management of schizophrenia // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2012. – Vol. 8. – Pp. 155–168. – DOI: 10.2147/NDT.S18059
- Оленева Е.В., Рывкин П.В. Эффективность и переносимость лurasидона при шизофрении (обзор литературы) // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – № 4. – С. 26–36. – DOI: 10.21265/PSYPH.2019.82.85.004
- Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Lurasidon. – URL: <https://www.lsgteatar.ru/lurasidon.html> (data obrashcheniya 12.05.2021).
- Loebel A., Cucchiario J., Silva R., Mao Y., Xu J., Pikalov A., Marder S.R. Efficacy of lurasidone across five symptom dimensions of schizophrenia: Pooled analysis of short-term, placebo-controlled studies // *European Psychiatry*. – 2015. – Vol. 1 (30). – Pp. 26–31. – DOI: 10.1016/j.eurpsy.2014.08.001
- Mosolov S.N., Malyutin A.V., Pikalov A.A. Ispol'zovanie pyatifikatornoi dimensional'noi shkaly simptomov shizofrenii dlya otsenki terapevticheskogo deystviya lurasidona: obedinennyy analiz dannykh dvukh kratkosrochnykh randomizirovannykh dvoynykh slepykh platsebo-kontroliruemykh issledovaniy na populyatsii psixientov Rossii i Ukrainy // Zhurnal nevrologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2019. – № 119 (12). – S. 20–28. – DOI: 10.17116/jnevro201911912120
- Loebel A., Cucchiario J., Sarma K., Xu L., Hsu C., Kalali A.H., Pikalov A., Potkin S.G. Efficacy and safety of lurasidone 80mg/day and 160mg/day in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial // *Schizophrenia Research*. – 2013. – Vol. 1–3 (145). – Pp. 101–109. – DOI: 10.1016/j.schres.2013.01.009
- Javed A., Arthur H., Curtis L., Hansen L., Pappa S. Practical guidance on the use of Lurasidone for the treatment of adults with schizophrenia // *Neurology and Therapy*. – 2019. – Vol. 2 (8). – Pp. 215–230. – DOI: 10.1007/s40120-019-0138-z
- Meltzer H.Y., Cucchiario J., Silva R., Ogasa M., Phillips D., Xu J., Kalali A.H., Schweizer E., Pikalov A., Loebel A. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study // *American Journal of Psychiatry*. – 2011. – Vol. 9 (168). – Pp. 957–967. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.10060907
- Loebel A., Cucchiario J., Xu J., Sarma K., Pikalov A., Kane J.M. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: A 12-month, double-blind, non-inferiority study // *Schizophrenia Research*. – 2013. – Vol. 1 (147). – Pp. 95–102. – DOI: 10.1016/j.schres.2013.03.013
- Meltzer H.Y., Share D.B., Jayathilake K., Salomon R.M., Lee M.A. Lurasidone Improves Psychopathology and Cognition in Treatment-Resistant Schizophrenia // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2020. – Vol. 3 (40). – Pp. 240–249. – DOI: 10.1097/JCP.0000000000001205
- Mausbach B.T., Harvey P.D., Goldman S.R., Jeste D.V., Patterson T.L. Development of a Brief Scale of Everyday Functioning in Persons with Serious Mental Illness // *Schizophr Bull*. – 2007. – Vol. 33. – Pp. 1364–1372. – DOI: 10.1093/schbul/sbm014
- Harvey P.D., Siu C.O., Hsu J., Cucchiario 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 // *European Neuropsychopharmacology*. – 2013. – Vol. 23. – Pp. 1373–1382. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.08.003

15. Harvey P.D., Siu C.O., Ogasa M., Loebel A. Effect of lurasidone dose on cognition in patients with schizophrenia: Post-hoc analysis of a long-term, double-blind continuation study // *Schizophrenia Research*. – 2015. – Vol. 1–3 (166). – Pp. 334–338. – DOI: 10.1016/j.schres.2015.06.008
16. Harvey P.D., Ogasa M., Cucchiario J., Loebel A., Keefe R.S.E. Performance and interview-based assessments of cognitive change in a randomized, double-blind comparison of lurasidone vs. ziprasidone // *Schizophrenia Research*. – 2011. – Vol. 1–3 (127). – Pp. 188–194. – DOI: 10.1016/j.schres.2011.01.004
17. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Эффективность и безопасность антипсихотика III поколения лurasидона (Латуда) при шизофрении и биполярных депрессиях (обзор литературы с комментариями) // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2019. – № 4 (21). – С. 20–33.
18. Смуглевич А.Б. Депрессии и шизофрения // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2003. – № 4. – С. 4–12.
19. Тювина Н.А., Магомедова Д.О., Морозова В.Д. Типология и клинические особенности депрессий в период ремиссии при приступообразной шизофрении // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2017. – № 9 (3). – С. 24–30.
20. Nasrallah H.A., Cucchiario J.B., Mao Y., Pikalov A.A., Loebel A.D. Lurasidone for the treatment of depressive symptoms in schizophrenia: analysis of 4 pooled, 6-week, placebo-controlled studies // *CNS Spectrums*. – 2015. – Vol. 2 (20). – Pp. 140–147. – DOI: 10.1017/S1092852914000285
21. Mauri M.C., Paletta S., Maffini M., Colasanti A., Dragogna F., Di Pace C., Altamura A.C. Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. // *EXCLI Journal*. – 2014. – Vol. 13. – Pp. 1163–1191.
22. Tocco M., Newcomer J.W., Mao Y., Pikalov A., Loebel A. Lurasidone and risk for metabolic syndrome: results from short- and long-term clinical studies in patients with schizophrenia // *CNS Spectrums*. – 2020. – Pp. 1–11. – DOI: 10.1017/S1092852920001698
23. Meyer J.M., Mao Y., Pikalov A., Cucchiario J., Loebel A. Weight change during long-term treatment with lurasidone: pooled analysis of studies in patients with schizophrenia // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2015. – Vol. 30. – Pp. 342–350. – DOI: 10.1097/YIC.0000000000000091
24. Stahl S.M., Cucchiario J., Simonelli D., Hsu J., Pikalov A., Loebel A. Effectiveness of Lurasidone for patients with schizophrenia following 6 weeks of acute treatment with Lurasidone, Olanzapine, or Placebo // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2013. – Vol. 05 (74). – Pp. 507–515. – DOI: 10.4088/JCP.12m08084
25. Citrome L., Cucchiario J., Sarma K., Phillips D., Silva R., Tsuchiya S., Loebel A. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2012. – Vol. 3 (27). – Pp. 165–176. – DOI: 10.1097/YIC.0b013e32835281ef
26. Agapoff J.R., Olson D.J., White S., Huyunh V. Rapid and sustained resolution of risperidone associated hyperprolactinemia and galactorrhea with low-dose Lurasidone // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2020. – Vol. 4 (40). – Pp. 410–412.
27. Hooijer C., Zitman F.G., Griez E., van Tilburg W., Willemsse A., Dinkgreve M.A. The Hamilton Depression Rating Scale (HDRS); changes in scores as a function of training and version used // *J Affect Disord*. – 1991, May–June. – Vol. 22 (1–2). – Pp. 21–29. – DOI: 10.1016/0165-0327(91)90079-8. – PMID: 1880305.
28. Spearing M.K., Post R.M., Leverich G.S., Brandt D., Nolen W. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP // *Psychiatry Res*. – 1997, Dec 5. – Vol. 73 (3). – Pp. 159–171. – DOI: 10.1016/S0165-1781(97)00123-6. – PMID: 9481807.
29. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P., Dencker S.J., Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients // *Acta Psychiatr Scand Suppl*. – 1987. – Vol. 334. – Pp. 1–100. – DOI: 10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x. – PMID: 2887090.
15. Harvey P.D., Siu C.O., Ogasa M., Loebel A. Effect of lurasidone dose on cognition in patients with schizophrenia: Post-hoc analysis of a long-term, double-blind continuation study // *Schizophrenia Research*. – 2015. – Vol. 1–3 (166). – Pp. 334–338. – DOI: 10.1016/j.schres.2015.06.008
16. Harvey P.D., Ogasa M., Cucchiario J., Loebel A., Keefe R.S.E. Performance and interview-based assessments of cognitive change in a randomized, double-blind comparison of lurasidone vs. ziprasidone // *Schizophrenia Research*. – 2011. – Vol. 1–3 (127). – Pp. 188–194. – DOI: 10.1016/j.schres.2011.01.004
17. Bekker R.A., Bykov Yu.V. Effektivnost' i bezopasnost' antipsikhotika III pokoleniya lurasidona (Latuda) pri shizofrenii i bipolyarnykh depressiyakh (obzor literatury s kommentariyami) // *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. – 2019. – № 4 (21). – С. 20–33.
18. Smulevich A.B. Depressii i shizofreniya // *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2003. – № 4. – С. 4–12.
19. Tyuvina N.A., Magomedova D.O., Morozova V.D. Tipologiya i klinicheskie osobennosti depressii v period remisii pri pristupoobraznoy shizofrenii // *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. – 2017. – № 9 (3). – С. 24–30.
20. Nasrallah H.A., Cucchiario J.B., Mao Y., Pikalov A.A., Loebel A.D. Lurasidone for the treatment of depressive symptoms in schizophrenia: analysis of 4 pooled, 6-week, placebo-controlled studies // *CNS Spectrums*. – 2015. – Vol. 2 (20). – Pp. 140–147. – DOI: 10.1017/S1092852914000285
21. Mauri M.C., Paletta S., Maffini M., Colasanti A., Dragogna F., Di Pace C., Altamura A.C. Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. // *EXCLI Journal*. – 2014. – Vol. 13. – Pp. 1163–1191.
22. Tocco M., Newcomer J.W., Mao Y., Pikalov A., Loebel A. Lurasidone and risk for metabolic syndrome: results from short- and long-term clinical studies in patients with schizophrenia // *CNS Spectrums*. – 2020. – Pp. 1–11. – DOI: 10.1017/S1092852920001698
23. Meyer J.M., Mao Y., Pikalov A., Cucchiario J., Loebel A. Weight change during long-term treatment with lurasidone: pooled analysis of studies in patients with schizophrenia // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2015. – Vol. 30. – Pp. 342–350. – DOI: 10.1097/YIC.0000000000000091
24. Stahl S.M., Cucchiario J., Simonelli D., Hsu J., Pikalov A., Loebel A. Effectiveness of Lurasidone for patients with schizophrenia following 6 weeks of acute treatment with Lurasidone, Olanzapine, or Placebo // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2013. – Vol. 05 (74). – Pp. 507–515. – DOI: 10.4088/JCP.12m08084
25. Citrome L., Cucchiario J., Sarma K., Phillips D., Silva R., Tsuchiya S., Loebel A. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2012. – Vol. 3 (27). – Pp. 165–176. – DOI: 10.1097/YIC.0b013e32835281ef
26. Agapoff J.R., Olson D.J., White S., Huyunh V. Rapid and sustained resolution of risperidone associated hyperprolactinemia and galactorrhea with low-dose Lurasidone // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2020. – Vol. 4 (40). – Pp. 410–412.
27. Hooijer C., Zitman F.G., Griez E., van Tilburg W., Willemsse A., Dinkgreve M.A. The Hamilton Depression Rating Scale (HDRS); changes in scores as a function of training and version used // *J Affect Disord*. – 1991, May–June. – Vol. 22 (1–2). – Pp. 21–29. – DOI: 10.1016/0165-0327(91)90079-8. – PMID: 1880305.
28. Spearing M.K., Post R.M., Leverich G.S., Brandt D., Nolen W. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP // *Psychiatry Res*. – 1997, Dec 5. – Vol. 73 (3). – Pp. 159–171. – DOI: 10.1016/S0165-1781(97)00123-6. – PMID: 9481807.
29. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P., Dencker S.J., Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients // *Acta Psychiatr Scand Suppl*. – 1987. – Vol. 334. – Pp. 1–100. – DOI: 10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x. – PMID: 2887090.

Клинически значимые лекарственные взаимодействия при лечении антипсихотиками второго поколения

Д.И. Малин, П.В. Рывкин

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор литературы по проблеме лекарственных взаимодействий современных антипсихотиков. Описаны клинически значимые фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия антипсихотиков второго поколения с психотропными и соматотропными средствами при проведении комбинированной фармакотерапии. Раскрыты механизмы, лежащие в основе возникновения лекарственных взаимодействий. Показано, что наиболее часто лекарственные взаимодействия возникают на метаболическом уровне при участии изоферментов CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4. Мощные ингибиторы CYP3A4 (флувоксамин и флуоксетин) и CYP2D6 (флуоксетин и пароксетин) способны замедлять метаболизм антипсихотиков и приводить к развитию побочных эффектов. Особое внимание уделено проблеме фармакодинамических взаимодействий, связанных с удлинением интервала QT. Представлен перечень соматотропных средств, назначения которых следует избегать совместно с антипсихотиками второго поколения с целью профилактики развития нарушений сердечного ритма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антипсихотики второго поколения, цитохром P450, лекарственные взаимодействия, побочные эффекты, интервал QT

КОНТАКТ: Малин Д.И., doctormalin@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Малин Д.И., Рывкин П.В. Клинически значимые лекарственные взаимодействия при лечении антипсихотиками второго поколения // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 2. – С. 36–45. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.005

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinically Relevant Drug Interactions in the Treatment of Second-Generation Antipsychotics

D.I. Malin, P.V. Ryzkin

Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

The article provides a review of the literature on the problem of drug interactions among modern antipsychotics. Clinically significant pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of second-generation antipsychotics with psychotropic and somatotropic agents during combined pharmacotherapy are described. The mechanisms underlying the occurrence of drug interactions are disclosed. It has been shown that most often drug interactions occur at the metabolic level with the participation of isoenzymes CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4. Potent inhibitors of CYP3A4 (flvoxamine and fluoxetine) and CYP2D6 (fluoxetine and paroxetine) can slow down the metabolism of antipsychotics and lead to the development of side effects. Particular attention is paid to the problem of pharmacodynamic interactions associated with prolongation of the QT interval. A list of somatotropic drugs is presented, the appointment of which should be avoided in conjunction with second-generation antipsychotics in order to prevent the development of cardiac arrhythmias.

KEY WORDS: second generation antipsychotics, cytochrome P450, drug interactions, side effects, interval QT

CONTACT: Malin D.I., doctormalin@gmail.com orchid

CITATION: Malin D.I., Ryzkin P.V. Clinically Relevant Drug Interactions in the Treatment of Second-Generation Antipsychotics // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2021. – No. 2. – Pp. 36–45. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.005

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest.

Введение

Антипсихотики составляют одну из главных групп современных психотропных средств и занимают центральное место в клинической психофармакологии. Антипсихотики являются препаратами первой линии при лечении шизофрении, органических психозов, включая делирий, и при биполярном расстройстве. Кроме того, антипсихотики применяются для коррекции психических нарушений при болезни Альцгеймера, нарушении поведения при задержке психического развития, генерализованном тревожном расстройстве, нарушении сна и в комплексной терапии алкоголизма и наркоманий [1–3]. Антипсихотики второго поколения (АВП), или атипичные антипсихотики, помимо блокады различных подтипов дофаминовых рецепторов обладают высоким антагонизмом к 5-HT₂-серотониновым рецепторам. Препараты этой группы в меньшей степени вызывают экстрапирамидные побочные эффекты, но могут приводить к развитию гиперпролактинемии и метаболического синдрома [4]. По клинической эффективности АВП не уступают антипсихотикам первого поколения (АПП) [5]. Кроме того, с точки зрения потенциала лекарственного взаимодействия АВП в меньшей степени влияют на метаболизм печеночных ферментов [6, 7].

Известно, что большинство психически больных получают комбинированную фармакотерапию. Одновременное использование психотропных средств различных групп и классов позволяет эффективно воздействовать на разные виды психических нарушений и добиваться клинического улучшения в случаях терапевтической резистентности [4]. Проведенное недавно эпидемиологическое исследование показало, что до 56 % больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, находящихся на амбулаторном лечении, получают комбинированную психофармакотерапию [8]. Кроме того, у большого числа психически больных с сопутствующей соматической патологией психотропные средства назначаются в комбинации с другими лекарственными препаратами, применяемыми при лечении этих заболеваний [2, 9]. Большинство таких комбинаций является терапевтически оправданным. Однако в ряде случаев из-за неблагоприятных лекарственных взаимодействий возможно снижение эффективности препаратов или развитие тяжелых побочных эффектов и осложнений в связи с замедлением скорости их метаболизма.

Лекарственные взаимодействия антипсихотиков второго поколения

О лекарственных взаимодействиях говорят тогда, когда эффективность или токсичность действия одного препарата меняется под влиянием другого. Механизм лекарственных взаимодействий делится на две категории – фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия [6, 10]. Фармакокинетические взаимодействия связаны с нарушением всасывания, распределения, связывания

с белками плазмы крови и биотрансформации (метаболизма) препаратов. Большая часть лекарственных взаимодействий психотропных средств возникает на метаболическом уровне на первой фазе оксидации и, как правило, связана с изменением активности фермента монооксигеназы цитохрома P450. Антипсихотики второго поколения метаболизируются в печени при участии трех изоферментов цитохрома P450, к ним относятся CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4 (табл. 1) [11–13].

Активность изоферментов CYP определяется генетически и может существенно варьироваться. Наиболее часто генный полиморфизм выявляется в отношении изофермента CYP2D6, который принимает участие в биотрансформации большинства психотропных средств. Пациенты с недостаточностью этого изофермента, так называемые медленные метаболизаторы (poor metabolizers), составляют до 10 % населения и уровни содержания лекарственных препаратов в плазме крови у них могут быть в 2–3 раза выше, чем у пациентов с нормальным метаболизмом [14, 15]. Отмечено, что у таких пациентов чаще развиваются тяжелые побочные эффекты и осложнения психофармакотерапии и, в частности, поздняя (тардивная) дискинезия [16]. С целью профилактики метаболических лекарственных взаимодействий следует избегать одновременного назначения препаратов, подвергающихся метаболизму с одним и тем же ферментом CYP, особенно с сильными ингибиторами или индукторами метаболизма, поскольку это приводит к повышению концентрации препарата в крови и развитию токсических эффектов или ослаблению действия лекарственного средства [6, 9].

Таблица 1. Изоферменты цитохрома P 450, участвующие в метаболизме АВП, зарегистрированных в РФ [4, 6, 9, 11, 13]

Наименование препарата	CYP1A2	CYP2D6	CYP3A4
Амисульприд*	–	–	–
Арипипразол	–	+	+
Зипрасидон**	–	–	±
Карипразин	–	±	+
Кветиапин	–	–	+
Клозапин	+	+	+
Луразидон	–	–	+
Оланзапин	+	±	–
Палиперидон***	–	±	±
Рисперидон	–	+	±
Сертиндол	–	+	+

* Амисульприд не подвергается печеночному метаболизму и выводится с мочой практически в неизменном виде.

** Зипрасидон метаболизируется альдегид оксидазой и в меньшей степени изоферментом CYP3A4.

*** Палиперидон не подвергается интенсивному печеночному метаболизму и в большей части выделяется с мочой в неизменном виде, в биотрансформации препарата минимальное участие могут принимать изоферменты CYP2D6 и CYP3A4.

Фармакодинамическое взаимодействие обусловлено изменением фармакологического действия препаратов в результате их воздействия на одни и те же или взаимосвязанные рецепторы или медиаторы, приводящего к аддитивным, синергическим или антагонистическим эффектам. Антипсихотики второго поколения усиливают действие этанола и лекарственных средств, оказывающих угнетающе влияющих на ЦНС, а также снижают эффективность воздействия леводопы и других дофаминовых агонистов. Ряд препаратов, обладающих α_1 -адреноблокирующим действием, усиливает эффекты гипотензивных средств [17, 18]. Среди атипичных антипсихотиков наибольший гипотензивный эффект выражен у клозапина и в меньшей степени у рисперидона и оланзапина [19, 20]. Клозапин и рисперидон снижают порог судорожной активности и уменьшают эффективность противосудорожных средств, что может приводить к развитию судорожных припадков у больных эпилепсией [17, 21].

Антипсихотики второго поколения, как и традиционные антипсихотики, могут вызывать удлинение интервала QT. С удлинением интервала QT связывают развитие желудочковой «пируэтной» тахикардии (*torsa depointes*) с переходом к фибрилляции желудочков, приводящей к внезапной смерти [22–24]. Механизм развития этого побочного эффекта до конца не изучен. Он может быть обусловлен хинидиноподобным действием антипсихотиков и электролитными нарушениями гипокали- и гипомagneмией [25, 26]. В наибольшей степени этот побочный эффект выражен у сертиндола и зипрасидона [21, 27]. Сравнительные исследования показали, что при назначении зипрасидона интервал QT в среднем увеличивался на 20,3 мс, сертиндола – на 20 мс, а тиоридазина – на 35, 6 мс, в то время как на фоне лечения другими нейролептиками (галоперидол,

рисперидон, кветиапин) этот показатель составил в среднем 15 мс [28–30].

При комбинированном назначении нескольких антипсихотиков или их сочетании с ТАД (трициклическими антидепрессантами) побочный эффект, связанный с удлинением интервала QT в результате синергических взаимодействий, может усиливаться [31]. Кроме того, при проведении антипсихотической терапии целесообразно отказаться от назначения соматотропных лекарственных средств, серьезно удлиняющих интервал QT (табл. 2). В случае назначения антипсихотиков, способных в наибольшей степени вызывать удлинение интервала QT, или их комбинаций с другими препаратами, обладающими таким же эффектом, рекомендуется проводить повторные исследования по оценке концентрации калия и магния в плазме крови, а также регулярный мониторинг ЭКГ. При увеличении интервала QT до значения более 500 мс рекомендуется под контролем ЭКГ прекратить терапию или снизить дозу антипсихотика в связи с возрастающим риском возникновения «пируэтной тахикардии» [19]. Факторами риска удлинения интервала QT является возраст старше 65 лет, использование диуретиков и высоких доз антипсихотиков, особенно тиоридазина [32].

Амисульприд

Поскольку амисульприд не подвергается печеночному метаболизму с участием изоферментов CYP и выводится с мочой в неизменном виде, он не имеет фармакокинетических взаимодействий [13, 33]. Препарат может вызывать удлинение интервала QT на электрокардиограмме, поэтому его не рекомендуется сочетать с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT (см. табл. 2) [33].

Таблица 2. Основные группы фармакологических средств соматотропного действия, удлиняющие интервал QT*

Фармакологическая группа	Препараты
Антиаритмические средства	Класс IA: блокаторы Na ⁺ -каналов: хинидин, дизопирамид, прокаинамид; Класс III: блокаторы K ⁺ -каналов: N-ацетилпрокаинамид, амиодарон, соталол; Класс IV: блокаторы Ca ⁺ -каналов: бепридил, лидофлазин
Антигистаминные средства	I поколение: хлорфенамин, дифенилгидрамин, гидроксизин, прометазин II поколение: терфенадин, цетиризин, фексофенадин, лоратадин, мизоластин
Антибиотики	Макролиды: азитромицин, кларитромицин, эритромицин, спирамицин Фторхинолоны: ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, спарфлоксацин
Антиретровирусные средства	Атазановир, ритонавир и др.
Агонисты бета-2-адренорецепторов	Фенотерол, сальбутамол, тербуталин
Диуретики (за исключением калийсберегающих)**	Гидрохлортиазид, индапамид, фуросемид, торасемид
Противогрибковые средства	Кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол
Противомалярийные средства	Галофатрин, мефлохин, примахин, хинин, хлорохин, гидросихлорохин
Противоопухолевые средства	Тамоксифен, октреотид, сунитиниб, циклофосфамид
Сульфаниламиды	Сульфаметоксазол

* Для составления таблицы использован портал сайта qtldrugs.org.

** Прием диуретиков, за исключением калийсберегающих, может приводить к развитию электролитных нарушений (гипокалиемии и гипомagneмией) и вызывать удлинение интервала QT при лечении.

Арипипразол

Арипипразол подвергается печеночному метаболизму под влиянием изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 [13, 34]. Мощные ингибиторы CYP2D6 (хинидин) и CYP3A4 (кетоконазол) уменьшают клиренс арипипразола при приеме внутрь на 52 и 38 % соответственно. Противовирусные препараты (лопинавир/ритонавир, азатановир) и противомалярийные средства (хлорохин, гидроксихлорохин) являются мощными ингибиторами CYP3A4 и могут повышать концентрацию арипипразола в плазме крови [35–37]. При совместном назначении арипипразола с антидепрессантами – ингибиторами изофермента CYP3A4 (флувоксамин, флуоксетин) или CYP2D6 (флуоксетин, пароксетин и дулоксетин) возможно повышение концентрации антипсихотика в плазме крови с необходимостью коррекции дозировки [36, 38]. Прием арипипразола в дозе 30 мг одновременно с карбамазепином, мощным индуктором CYP3A4, сопровождался значительным ускорением метаболизма арипипразола и снижением плазменной концентрации препарата и его активного метаболита. Такого же эффекта можно ожидать и при назначении других мощных индукторов CYP3A4 и CYP2D6 (рифампицина, барбитуратов) [36, 38]. При сочетании арипипразола с карбамазепином рекомендуется увеличить дозу антипсихотика в 2 раза [38].

Зипрасидон

Зипрасидон метаболизируется альдегидоксидазой и в меньшей степени изоферментом CYP3A4 [39]. Клинически значимые ингибиторы или индукторы альдегидоксидазы неизвестны. Лекарственные средства индукторы (карбамазепин) или ингибиторы (кетоконазол) CYP3A4 могут соответственно понижать или повышать концентрацию зипрасидона в плазме крови [40, 41]. Препарат вызывает удлинение интервала QT и может спровоцировать развитие пароксизмальной желудочковой аритмии с риском внезапной смерти. В связи с этим следует избегать одновременного назначения зипрасидона с лекарственными средствами, вызывающими удлинение интервала QT (см. табл. 2) [13, 42].

Карипразин

Метаболизм карипразина и его основных метаболитов дезметилкарипразина и дидезметрилкарипразина осуществляется преимущественно изоферментом CYP3A4 и частично CYP2D6 [43]. В связи с этим прием препарата противопоказан в сочетании с лекарственными средствами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (кетоконазолом, флуконазолом, кларитромицином, эритромицином, ритонавиром и индинавиром, верапамилом и др.). Антидепрессанты флувоксамин и флуоксетин, которые являются ингибитором и субстратом изофермента CYP3A4 соответственно, могут повышать плазменную концентрацию карипразина, поэтому в случае их совместного назначения рекомендуется более тщательное наблюдение за дозировкой и концентрацией

антипсихотика в крови [38]. Одновременный прием карипразина с мощными и умеренными индукторами изофермента CYP3A4 (карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином, рифампицином, нивирапином, зверобоем и др.) может привести к резкому снижению концентрации препарата в плазме крови [43].

Кветиапин

Кветиапин в значительной степени метаболизируется в печени при участии изофермента CYP3A4 [44, 45]. Совместное применение кветиапина с кетоконазолом, мощным ингибитором изофермента CYP3A4, приводит к увеличению AUC кветиапина в 5–8 раз [46]. Снижение дозы препарата может потребоваться при одновременном применении с другими сильнодействующими ингибиторами CYP3A4, такими как азольные противогрибковые средства и макролидные антибиотики [7]. Флуоксетин, мощный ингибитор CYP2D6 и умеренный CYP3A4, вызывал незначительное увеличение плазменной концентрации кветиапина. Остальные антидепрессанты – избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина и ТАД – не влияют на метаболизм кветиапина [44]. Индукторы CYP3A4, такие как фенитоин, карбамазепин, барбитураты и рифампицин, могут ускорять метаболизм кветиапина и снижать его концентрацию в плазме крови [47]. Антиретровирусные препараты азатановир, лопинавир и ритонавир, являясь ингибиторами CYP3A4, могут существенно замедлять метаболизм кветиапина и увеличивать его концентрацию в плазме крови [35, 37]. Отмечено незначительное повышение концентрации солей лития при одновременном назначении с кветиапином [44].

Клозапин

Клозапин является производным дибензодиазепина и имеет сложный печеночный метаболизм. Основные метаболические пути включают *N*-деметилирование и *N*-оксидацию с образованием *N*-десметилклозапина. Исследования *in vivo* и *in vitro* предполагают, что несколько изоформ CYP450 участвуют в биотрансформации клозапина [48, 49]. Так, *N*-деметилирование опосредуется изоферментами CYP1A2 и, в меньшей степени, CYP3A4 и CYP2D6. *N*-оксидация преимущественно катализируется с использованием CYP3A4. При одновременном приеме с ингибиторами изоферментов CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4 циметидином, кофеином, антибиотиками макролидами и ципрофлоксацином, антидепрессантами (флувоксамином, флуоксетином, пароксетином, сертралином, дулоксетином) уровень клозапина в сыворотке крови может существенно возрасти, и наоборот, индукторы этих изоферментов (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, никотин) могут приводить к снижению концентрации клозапина в плазме крови [44, 50].

Противовирусные и противомалярийные средства (атазановир, лопинавир, ритонавир, рибавирин, бета-интерферон, хлорохин и гидроксихлорохин) могут замедлять метаболизм клозапина и приводить к повышению его концентрации в плазме крови [35,

37]. При одновременном применении с рисперидоном возможно повышение концентрации клозапина в плазме крови, обусловленное конкурентным влиянием на изофермент CYP2D6, что приводит к угнетению метаболизма клозапина [50, 51].

Имеются противоречивые данные о влиянии вальпроевой кислоты на метаболизм клозапина в сторону как незначительного увеличения, так и уменьшения его плазменной концентрации [52, 53]. Одним из недостатков клозапина является его потенциальная способность вызывать развитие гранулоцитопении вплоть до агранулоцитоза. В связи с этим не следует назначать клозапин вместе с лекарственными средствами, угнетающими лейкопоэз (карбамазепин, пропилтиурацил, сульфаниламиды, хлорамфеникол, пиразолоновые анальгетики, пеницилламин, противоопухолевые средства) [54, 55].

Риск агранулоцитоза возрастает при сочетании клозапина с калийсберегающими мочегонными диуретиками (спиронолактон) и тиазидными диуретиками (гидрохлортиазид, индапамид, гипотиазид), ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), а также при одновременном приеме с препаратами, повышающими концентрацию клозапина в плазме крови. Как и все антипсихотики, клозапин усиливает центральные эффекты алкоголя, седативных, снотворных, наркотических и антигистаминных средств, ослабляет эффекты леводопы. Отмечены токсические явления при сочетании клозапина с бензодиазепинами и солями лития [56]. Описаны единичные случаи угнетения дыхания и тяжелой гипотензии с риском внезапной смерти при сочетании с лоразепамом [44].

При одновременном применении клозапина со средствами, оказывающими α_1 -адреноблокирующее или M_1 -холиноблокирующее действие (например, ТАД) возможны синергический гипотензивный и антихолинергический эффекты [13]. Поскольку клозапин снижает порог судорожной активности, у пациентов, принимающих противоэпилептические средства, может потребоваться коррекция дозы. Риск припадков повышается при сочетании клозапина с другими препаратами, снижающими порог судорожной активности, например ТАД и мапротилином [54, 55].

Луразидон

Луразидон метаболизируется главным образом в печени через систему цитохрома CYP3A4 [56, 57]. В связи с этим совместный прием луразидона противопоказан с препаратами, которые являются сильными ингибиторами или индукторами этого изофермента. Одновременное применение луразидона с кетоконазолом, мощным ингибитором изофермента CYP3A4, приводит к многократному увеличению плазменной концентрации луразидона и его активного метаболита. Прием луразидона с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (дилтиаземом, эритромицином, флуконазолом, верапамилом и др.) может увеличивать плазменную концентрацию луразидона. При приеме луразидона с дилтиаземом происходит увеличение экспозиции луразидона и его

активного метаболита в 2,2 и 2,4 раза соответственно [13, 58]. Противовирусные препараты (лопинавир/ритонавир, азатановир) и противомаларийные средства (хлорохин, гидроксихлорохин) являются мощными ингибиторами CYP3A4 и могут повышать концентрацию луразидона в плазме крови [37]. Антидепрессанты флуоксетин, флувоксамин, имипрамин являются умеренными ингибиторами CYP3A4 и способны замедлять метаболизм луразидона [38]. Противопоказано одновременное применение луразидона с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином, рифампицином, зверобоем), так как они ускоряют метаболизм и существенно снижают концентрацию антипсихотика в плазме крови. Одновременное применение луразидона с сильным индуктором изофермента CYP3A4, рифампицином, приводит к шестикратному снижению плазменной концентрации луразидона. При совместном применении луразидона со слабыми и умеренными индукторами изофермента CYP3A4 необходимо тщательно контролировать эффективность луразидона с возможным увеличением дозы антипсихотика. Луразидон как слабый ингибитор изофермента CYP3A4 может замедлять метаболизм других лекарственных средств. Одновременный прием луразидона с мидазоламом, который является субстратом изофермента CYP3A4, приводит к повышению экспозиции мидазолама в 1,5 раза. Такого же эффекта можно ожидать при совместном назначении луразидона с другими препаратами, являющимися субстратами CYP3A4 [57, 58].

Оланзапин

Оланзапин метаболизируется в печени путем конъюгации и окисления при участии главным образом, изофермента CYP1A2 и в меньшей степени CYP2D6. В связи с этим метаболизм оланзапина может изменяться под действием ингибиторов или индукторов изофермента CYP1A2. При этом сам препарат не является ингибитором или индуктором изофермента CYP1A2 и не влияет на биотрансформацию других лекарственных средств, подвергающихся метаболизму с участием этого изофермента [59]. Исследования показали, что флувоксамин повышает примерно в 2 раза концентрацию оланзапина в плазме крови [60, 61]. Аналогичный эффект наблюдался при назначении ципрофлоксацина [62]. В то же время умеренный ингибитор изофермента CYP1A2 и CYP2D6 флуоксетин в дозе 60 мг/сут вызывал клинически незначимое повышение концентрации оланзапина [63]. Индукторы CYP1A2, такие как никотин, карбамазепин и др. могут ускорять метаболизм оланзапина. Так, интенсивное курение может увеличить клиренс оланзапина и сократить период его полувыведения на 40 % [64]. Установлено, что прием карбамазепина приводит к снижению плазменной концентрации оланзапина примерно на 30–50 % [65, 66]. Антиретровирусный препарат ритонавир, индуктор изофермента CYP1A2, в дозе 600–1000 мг/сут приводил к увеличению скорости метаболизма на 115 % и к снижению плазменной концентрации оланзапина на 53 %, что значительно больше, чем при курении и приеме карбамазепина

[67]. Для предотвращения фармакодинамических взаимодействий не рекомендуется сочетать назначение оланзапина с гипотензивными средствами, этанолом, препаратами, угнетающими ЦНС и удлиняющими интервал QT (табл. 2) [13].

Палиперидон

В молекуле палиперидона в отличие от молекулы рисперидона имеется одна гидроксильная группа, поэтому изоферменты печени не участвуют в процессе гидроксилирования палиперидона. Палиперидон не вызывает угнетения или индукции изоферментов цитохрома P450 и в основном выводится с мочой в неизменном виде. В результате риск нежелательных фармакокинетических лекарственных взаимодействий при использовании палиперидона в комбинациях с препаратами, метаболизирующимися в печени с участием ферментов цитохрома P450, отсутствует. Как и другие антипсихотики, палиперидон усиливает действие гипотензивных препаратов, этанола и лекарственных средств, оказывающих угнетающее воздействие на ЦНС. Необходимо соблюдать осторожность при назначении палиперидона с препаратами, удлиняющими интервал QT (см. табл. 2) [13, 68].

Рисперидон

Рисперидон отличается от молекулы палиперидона отсутствием гидроксильной группы. Препарат метаболизируется в печени путем гидроксилирования и окислительного деалкилирования, главным образом при участии изофермента CYP2D6 и в меньшей степени при участии изофермента CYP3A4 [69–71]. Фармакокинетика рисперидона может существенно различаться у различных пациентов в связи с полиморфизмом CYP2D6 [72]. Сопутствующее лечение препаратами, ингибиторами или индукторами изофермента CYP2D6 и CYP3A4 может изменять плазменные концентрации рисперидона [73]. Исследования, проведенные у больных шизофренией, показали, что сопутствующее назначение флуоксетина и пароксетина, потенциальных ингибиторов изофермента CYP2D6, может значительно повышать плазменную концентрацию рисперидона и его активных метаболитов, в связи с чем возрастает риск появления экстрапирамидных побочных эффектов [74–76].

В отличие от флуоксетина и пароксетина, другие антидепрессанты с более слабым ингибирующим эффектом на CYP2D6 мало влияют на метаболизм и плазменную концентрацию рисперидона [77, 78]. При одновременном применении клозапина с рисперидоном возможно повышение концентрации клозапина в плазме крови, обусловленное конкурентным влиянием на изофермент CYP2D6, что приводит к угнетению метаболизма клозапина [50, 51].

Кетоконазол и антибиотики макролиды, являющиеся мощными ингибиторами CYP2D6, могут потенциально приводить к выраженному повышению плазменной концентрации рисперидона [78].

Верапамил, являющийся ингибитором изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина, увеличивает кон-

центрацию рисперидона в плазме [44]. Такой же эффект потенциально могут оказывать антиретровирусные (азатановир, лопинавир, ритонавир и индинавир) и противомалярийные средства (хлорохин и гидроксихлорохин), которые также являются ингибиторами изофермента CYP2D6 и CYP3A4 [35, 37]. Кроме того, эти препараты могут усиливать вызываемые антипсихотиками удлинение интервала QT. Карбамазепин, индуктор изоферментов цитохрома P450, приводил к снижению концентрации рисперидона и его активных метаболитов в плазме крови на 50 и 80 % соответственно по сравнению с пациентами, получавшими рисперидон в сочетании с солями вальпроевой кислоты [79, 80].

Можно предположить, что и другие индукторы изоферментов цитохрома P450 будут оказывать эффект, аналогичный эффекту карбамазепина [13, 44]. Как и многие антипсихотики, рисперидон усиливает действие гипотензивных средств и лекарственных препаратов, угнетающих функцию ЦНС (этанол, опиаты, антигистаминные средства, клонидин и др.). Также не рекомендуется сочетать рисперидон с препаратами, удлиняющими интервал QT (см. табл. 2) [13].

Сертиндол

Метаболизм сертиндола осуществляется в печени изоферментами CYP2D6 и CYP3A4 [81]. Фармакокинетика сертиндола может существенно различаться у различных пациентов в связи с полиморфизмом CYP2D6. Ингибиторы и индукторы CYP2D6 и CYP3A4 могут менять метаболизм сертиндола и его концентрацию в плазме крови. Антидепрессанты, мощные ингибиторы изофермента CYP2D6, флуоксетин или пароксетин, значительно замедляют метаболизм сертиндола и в несколько раз повышают его плазменную концентрацию, что может потребовать снижения дозировки антипсихотика. Ингибиторы изофермента CYP3A4 (флувоксамин, флуоксетин, кетоконазол и др.) могут значительно увеличивать плазменную концентрацию сертиндола, поэтому совместного назначения этих лекарственных средств рекомендуется избегать [13].

Незначительное повышение концентрации сертиндола в плазме крови отмечалось при применении антибиотиков-макролидов (например, эритромицина) и блокаторов «медленных» кальциевых каналов (дилтиазема, верапамила). Влияние на метаболизм сертиндола могут оказать антиретровирусные препараты (азатановир, лопинавир/ритонавир) и противомалярийные средства (хинидин, хлорохин и гидроксихлорохин), которые являются ингибиторами изофермента CYP2D6 и CYP3A4 [9, 13, 37]. Метаболизм сертиндола может значительно ускоряться при сочетании с индукторами изоферментов CYP, особенно с рифампицином, карбамазепином, фенитоином и фенобарбиталом [13]. За счет α_1 -адреноблокирующей активности сертиндол увеличивает действие гипотензивных средств. Сертиндол может вызывать значительное удлинение интервала QT [30], в связи с чем не рекомендуется сочетать его прием с препаратами, удлиняющими интервал QT (см. табл. 2) [82].

Заключение

Показанием для назначения АВП является широкий круг психопатологических расстройств. При лечении сложных психопатологических синдромов, коморбидных состояниях, явлениях терапевтической резистентности антипсихотические средства назначаются в комбинации с другими психотропными препаратами (антидепрессантами, транквилизаторами и нормотимиками). Кроме того, части пациентов, принимающих антипсихотики, могут назначаться лекарственные средства для лечения сопутствующих соматических или неврологических заболеваний. Большинство таких комбинаций является терапевтически оправданным. Однако в ряде случаев из-за неблагоприятных лекарственных взаимодействий возможно снижение эффективности препаратов или развитие тяжелых побочных эффектов и осложнений в связи с замедлением скорости их метаболизма.

Большинство АВП обладают более низким по сравнению с АПП потенциалом лекарственных взаимодействий как на фармакодинамическом, так и на фармакокинетическом уровне. Так, амисульприд и палиперидон практически не подвергаются печеночному метаболизму, а значит, не имеют фармакокинетических взаимодействий. Достаточно низким потенциалом с точки зрения фармакокинетических лекарственных взаимодействий обладают кветиапин, карипразин, луразидон и оланзапин. Метаболизм этих

антипсихотиков осуществляется при участии только одного из семейства изоферментов CYP (CYP1A2 или CYP3A4). Наибольшая частота лекарственных взаимодействий наблюдается при применении клозапина, в метаболизме которого участвуют сразу три изофермента CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4.

С целью предотвращения нежелательных побочных эффектов или снижения эффективности действия антипсихотиков при комбинированной фармакотерапии необходимо учитывать возможные неблагоприятные лекарственные взаимодействия и избегать совместного назначения мощных ингибиторов или индукторов изоферментов CYP, принимающих участие в метаболизме препарата. Среди психотропных средств мощными ингибиторами CYP3A4 являются антидепрессанты флувоксамин и флуоксетин, а CYP2D6 – флуоксетин и пароксетин. Кроме того, фармакокинетика АВП, в биотрансформации которых участвует изофермент CYP2D6, может значительно меняться в связи с недостаточностью этого изофермента, обусловленного генным полиморфизмом.

Поскольку некоторые ААП и особенно зипрасидон и сертиндол могут способствовать удлинению интервала QT, приводящего к аритмии и связанному с ней риску внезапной смерти, следует отказаться от совместного назначения психотропных и соматотропных лекарственных средств, вызывающих аналогичные изменения на ЭКГ из-за синергических фармакодинамических взаимодействий.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996. – 288 с.
2. Незнанов Н.Г., Мосолов С.Н., Иванов М.В. Психофармакотерапия // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 820–893.
3. Психиатрия: справочник практического врача / под ред. А.Г. Гофмана. Изд. 2. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 592 с.
4. Мосолов С.Н., Капилетти С.Г., Цукарзи Э.Э. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 11–60.
5. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении (метаанализ оригинальных исследований оланзапина, рисперидона, кветиапина, клозапина и галоперидола) // Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2002. – С. 82–94.
6. Spina E., Scordo M., D'Arrigo C. Metabolic drug interaction with new psychotropic agents // Blackwell Publishing Fundamental and Clinical Pharmacology. – 2003. – Vol. 17. – Pp. 517–538.
7. 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.: Эхо, 2007 (М.: Шчербинская типография). – 1003 с.
8. Костюк Г.П., Шмуклер А.Б., Голубев С.А. и др. Эпидемиологические аспекты диагностики шизофрении в Москве // Социальная и клиническая психиатрия. – 2017. – № 3. – С. 5–9.
9. Brett A., Dortch M., Ereshefsky L. et al. S.Clinically Significant Psychotropic Drug–Drug Interactions in the Primary Care Setting // Curr Psychiatry Rep. – 2012. – Vol. 14. – Pp. 376–390.
10. Балткайс Я.Я., Фатеев В.А. Взаимодействие лекарственных средств. – М.: Медицина, 1991. – 304 с.
11. Сюняков Т.С. Взаимодействия лекарственных средств при антипсихотической терапии шизофрении: правильные и рискованные сочетания лекарственных средств // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 1. – С. 11–17.
12. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А. Г. Чучалина, В.В. Яснецова. – Вып. XIII. – М.: Эхо, 2012. – 984 с.
1. Mosolov S.N. Osnovy psikhofarmakoterapii. – M.: Vostok, 1996. – 288 s.
2. Neznanov N.G., Mosolov S.N., Ivanov M.V. Psikhofarmakoterapiya // Psikhiatriya: natsional'noe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovskogo. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – S. 820–893.
3. Psikhiatriya: spravochnik prakticheskogo vracha / pod red. A.G. Gofmana. Izd. 2. – M.: MEDpress-inform, 2010. – 592 s.
4. Mosolov S.N., Kapiletti S.G., Tsukarzi E.E. Antipsikhoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchnykh dannykh k klinicheskim rekomendatsiyam // Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – S. 11–60.
5. Mosolov S.N., Kalinin V.V., Eremin A.V. Sravnitel'naya effektivnost' i perenosimost' novogo pokoleniya antipsikhoticheskikh sredstv pri lechenii obostrenii shizofrenii (metaanaliz original'nykh issledovaniy olanzapina, risperidona, kvetiapina, klozapina i galoperidola) // Novye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zabolevanii. – M.: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2002. – S. 82–94.
6. Spina E., Scordo M., D'Arrigo C. Metabolic drug interaction with new psychotropic agents // Blackwell Publishing Fundamental and Clinical Pharmacology. – 2003. – Vol. 17. – Pp. 517–538.
7. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina, Yu.B. Belousova, V.V. Yasnetsova. – 8-e izd., pererab. i dop. – M.: Ekho, 2007 (M.: Shcherbinskaya tipografiya). – 1003 s.
8. Kostyuk G.P., Shmukler A.B., Golubev S.A. i dr. Epidemiologicheskie aspekty diagnostiki shizofrenii v Moskve // Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya. – 2017. – № 3. – S. 5–9.
9. Brett A., Dortch M., Ereshefsky L. et al. S.Clinically Significant Psychotropic Drug–Drug Interactions in the Primary Care Setting // Curr Psychiatry Rep. – 2012. – Vol. 14. – Pp. 376–390.
10. Baltkais Ya.Ya., Fateev V.A. Vzaimodeistvie lekarstvennykh sredstv. – M.: Meditsina, 1991. – 304 s.
11. Syunyakov T.S. Vzaimodeistviya lekarstvennykh sredstv pri antipsikhoticheskoi terapii shizofrenii: pravil'nye i riskovannye sochetaniya lekarstvennykh sredstv // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2013. – № 1. – S. 11–17.
12. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A. G. Chuchalina, V.V. Yasnetsova. – Vyp. XIII. – M.: Ekho, 2012. – 984 s.

13. Spina E., Hiemke C., De Leon J. Assessing drug-drug interactions through therapeutic drug monitoring when administering oral second-generation antipsychotics // *Expert Opin Drug MetabToxicol.* – 2016. – Vol. 12 (4). – Pp. 407–422.
14. Fleeman N., Dundar Y., Dickson R. et al. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses // *Pharmacogenomics J.* – 2011. – Vol. 11. – Pp. 1–14.
15. Arranz M.J., Rivera M., Munro J.C. Pharmacogenetics of response to antipsychotics in patients with schizophrenia // *CNS Drugs.* – 2011. – Vol. 25. – Pp. 933–969.
16. Kapitanov T., Meszaros K., Lenzinger E. et al. Genetic polymorphisms for drug metabolism (cyp2d6) and tardive dyskinesia in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 1998. – Vol. 32. – Pp. 101–106.
17. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств. – М.: Вузовская книга, 2000. – 207 с.
18. Спивак Л.И., Райский В.А., Виленский Б.С. Осложнения психофармакотерапии. – Л.: Медицина, 1988. – 168 с.
19. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – Изд. 7-е, перераб. и доп. – М.: Эко, 2006.
20. Naber D., Leppig M., Grohmann R., Hippus H. Efficacy and adverse effects of clozapine in the treatment of schizophrenia and tardive dyskinesia—a retrospective study of 387 patients // *Psychopharmacology (Berl).* – 1989. – Vol. 99. (Suppl.). – Pp. 73–76.
21. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Психофармакотерапия шизофрении // *Психиатрия: Национальное руководство* / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 578–633.
22. Song S. Cardiotoxicity of antipsychotic drugs: Abnormal ECG in 1266 cases // *Chung Hua Shen Ching Shen Ko Tsa Chih.* – 1989. – Vol. 22 (2). – Pp. 77–79.
23. Warner J., Barnes T., Henry J. Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication // *Acta Psychiatr Scand.* – 1996. – Vol. 93 (4). – Pp. 311–313.
24. Glassman A., Bigger J. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death // *Am J Psychiatr.* – 2001. – Vol. 158. – Pp. 1774–1782.
25. Волков В.П. Кардиотоксичность фенотиазиновых нейролептиков (обзор литературы) // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2010. – № 2. – С. 41–45.
26. Aunsholt N.A. Prolonged Q-T interval and Hypokalemia by haloperidol // *Acta Psychiatr Scand.* – 1989. – Vol. 79 (4). – Pp. 411–420.
27. Pfizer. Briefing document for ziprasidone HC1 presented at the FDA. – Psychopharmacological Drugs Advisory Committee. – July 19, 2000.
28. Gottschalk E., Dinovo E., Biener R., Nandi B. Plasma concentrations of thioridazine metabolites and ECG abnormalities // *J Pharm Sci.* – 1978. – Vol. 67 (2). – Pp. 155–157.
29. Metzger E., Friedman R. Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill // *J Clin Psychopharmacol.* – 1993. – Vol. 13 (2). – Pp. 128–132.
30. Nielsen J., Wang F., Graff C., Kanters J. QT dynamics during treatment with sertindole // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 5 (1). – Pp. 26–31.
31. Hiroyoshi T., Takefumi S., Gary R. and Hiroyuki U. Antipsychotic polypharmacy and corrected QT interval: A systematic review // *Can J Psychiatry.* – 2015. – Vol. 60 (5). – Pp. 215–220.
32. Reilly J.G., Ayis S.A., Ferrier I.N. et al. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – Pp. 1048–1052.
33. Rosenzweig P., Canal M., Patat A. et al. A review of the pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers // *Human Psychopharmacology.* – 2002. – Vol. 17, No. 1. – Pp. 1–13.
34. Daniel D.G., Saha A.R., Inenito G. et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic: overview of a phase II study result // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2000. – Vol. 3 (Suppl. 1). – Pp. 157–174.
35. Liverpool Drug Interaction Group // *Interactions with Experimental COVID-19 Therapies.* – April, 9, 2020.
36. Aung C.L., Brien J.C., Nien P.C. et al. Increased aripiprazole concentration in an HIV-positive male concurrently taking duloxetine, darunavir and ritonavir // *Ann Pharmacoter.* – 2010. – Vol. 44 (11). – Pp. 1850–1854.
37. Goodlet K.J., Zmarlicka M.T. and Peckham A.M. Drug-drug interaction and clinical considerations with co-administration of antiretrovirals and psychotropic drugs // *CNS Spectrums.* – 2018. – Pp. 1–26.
38. Leon J., Spina E. Possible Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions That Are Likely to Be Clinically Relevant and/or Frequent in Bipolar Disorder // *Current Psychiatry Reports.* – 2018. – Vol. 20. – Pp. 17.
39. Prakash C., Kamel A., Cui D. et al. Identification of the major human liver cytochrome P450 isoform(s) responsible for the formation of the primary metabolites of ziprasidone and prediction of possible drug interactions // *Br J Clin Pharmacol.* – 2000. – Vol. 49 (Suppl. 1). – Pp. 35–42.
40. Miceli J.J., Anziano R.J., Robarge L. et al. The effect of carbamazepine on the steady-state pharmacokinetics of ziprasidone in healthy volunteers // *British Journal of Clinical Pharmacology.* – 2000. – Vol. 49 (Suppl. 1). – Pp. 65–70.
41. Miceli J.J., Smith M., Robarge L. et al. The effects of ketoconazole on ziprasidone pharmacokinetics—a placebo-controlled crossover study in healthy volunteers // *British Journal of Clinical Pharmacology.* – 2000. – Vol. 49 (Suppl. 1). – Pp. 71–76.
13. Spina E., Hiemke C., De Leon J. Assessing drug-drug interactions through therapeutic drug monitoring when administering oral second-generation antipsychotics // *Expert Opin Drug MetabToxicol.* – 2016. – Vol. 12 (4). – Pp. 407–422.
14. Fleeman N., Dundar Y., Dickson R. et al. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses // *Pharmacogenomics J.* – 2011. – Vol. 11. – Pp. 1–14.
15. Arranz M.J., Rivera M., Munro J.C. Pharmacogenetics of response to antipsychotics in patients with schizophrenia // *CNS Drugs.* – 2011. – Vol. 25. – Pp. 933–969.
16. Kapitanov T., Meszaros K., Lenzinger E. et al. Genetic polymorphisms for drug metabolism (cyp2d6) and tardive dyskinesia in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 1998. – Vol. 32. – Pp. 101–106.
17. Malin D.I. Pobochnoe deistvie psikhotroponykh sredstv. – M.: Vuzovskaya kniga, 2000. – 207 s.
18. Spivak L.I., Raiskii V.A., Vilenskii B.S. Oslozhneniya psikhofarmakoterapii. – L.: Meditsina, 1988. – 168 s.
19. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv [formulyarnaya sistema] / pod red. A.G. Chuchalina, Yu.B. Belousova, V.V. Yasnetsova. – lzd. 7-e, pererab. i dop. – M.: Ekho, 2006.
20. Naber D., Leppig M., Grohmann R., Hippus H. Efficacy and adverse effects of clozapine in the treatment of schizophrenia and tardive dyskinesia—a retrospective study of 387 patients // *Psychopharmacology (Berl).* – 1989. – Vol. 99. (Suppl.). – Pp. 73–76.
21. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E. Psikhofarmakoterapiya shizofrenii // *Psikhiatriya: Natsional'noe rukovodstvo* / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovskogo. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – S. 578–633.
22. Song S. Cardiotoxicity of antipsychotic drugs: Abnormal ECG in 1266 cases // *Chung Hua Shen Ching Shen Ko Tsa Chih.* – 1989. – Vol. 22 (2). – Pp. 77–79.
23. Warner J., Barnes T., Henry J. Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication // *Acta Psychiatr Scand.* – 1996. – Vol. 93 (4). – Pp. 311–313.
24. Glassman A., Bigger J. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death // *Am J Psychiatr.* – 2001. – Vol. 158. – Pp. 1774–1782.
25. Volkov V.P. Kardiotoksichnost' fenotiazinovykh neuroleptikov (obzor literatury) // *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* – 2010. – № 2. – S. 41–45.
26. Aunsholt N.A. Prolonged Q-T interval and Hypokalemia by haloperidol // *Acta Psychiatr Scand.* – 1989. – Vol. 79 (4). – Pp. 411–420.
27. Pfizer. Briefing document for ziprasidone HC1 presented at the FDA. – Psychopharmacological Drugs Advisory Committee. – July 19, 2000.
28. Gottschalk E., Dinovo E., Biener R., Nandi B. Plasma concentrations of thioridazine metabolites and ECG abnormalities // *J Pharm Sci.* – 1978. – Vol. 67 (2). – Pp. 155–157.
29. Metzger E., Friedman R. Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill // *J Clin Psychopharmacol.* – 1993. – Vol. 13 (2). – Pp. 128–132.
30. Nielsen J., Wang F., Graff C., Kanters J. QT dynamics during treatment with sertindole // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 5 (1). – Pp. 26–31.
31. Hiroyoshi T., Takefumi S., Gary R. and Hiroyuki U. Antipsychotic polypharmacy and corrected QT interval: A systematic review // *Can J Psychiatry.* – 2015. – Vol. 60 (5). – Pp. 215–220.
32. Reilly J.G., Ayis S.A., Ferrier I.N. et al. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – Pp. 1048–1052.
33. Rosenzweig P., Canal M., Patat A. et al. A review of the pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers // *Human Psychopharmacology.* – 2002. – Vol. 17, No. 1. – Pp. 1–13.
34. Daniel D.G., Saha A.R., Inenito G. et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic: overview of a phase II study result // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2000. – Vol. 3 (Suppl. 1). – Pp. 157–174.
35. Liverpool Drug Interaction Group // *Interactions with Experimental COVID-19 Therapies.* – April, 9, 2020.
36. Aung C.L., Brien J.C., Nien P.C. et al. Increased aripiprazole concentration in an HIV-positive male concurrently taking duloxetine, darunavir and ritonavir // *Ann Pharmacoter.* – 2010. – Vol. 44 (11). – Pp. 1850–1854.
37. Goodlet K.J., Zmarlicka M.T. and Peckham A.M. Drug-drug interaction and clinical considerations with co-administration of antiretrovirals and psychotropic drugs // *CNS Spectrums.* – 2018. – Pp. 1–26.
38. Leon J., Spina E. Possible Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions That Are Likely to Be Clinically Relevant and/or Frequent in Bipolar Disorder // *Current Psychiatry Reports.* – 2018. – Vol. 20. – Pp. 17.
39. Prakash C., Kamel A., Cui D. et al. Identification of the major human liver cytochrome P450 isoform(s) responsible for the formation of the primary metabolites of ziprasidone and prediction of possible drug interactions // *Br J Clin Pharmacol.* – 2000. – Vol. 49 (Suppl. 1). – Pp. 35–42.
40. Miceli J.J., Anziano R.J., Robarge L. et al. The effect of carbamazepine on the steady-state pharmacokinetics of ziprasidone in healthy volunteers // *British Journal of Clinical Pharmacology.* – 2000. – Vol. 49 (Suppl. 1). – Pp. 65–70.
41. Miceli J.J., Smith M., Robarge L. et al. The effects of ketoconazole on ziprasidone pharmacokinetics—a placebo-controlled crossover study in healthy volunteers // *British Journal of Clinical Pharmacology.* – 2000. – Vol. 49 (Suppl. 1). – Pp. 71–76.

42. Komossa K., Rummel-Kluge C., Hunger H. et al. Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009. – Vol. 7 (4). – Pp. 81–90.
43. Citrome L. Cariprazine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* – 2013. – Vol. 9, No. 2. – Pp. 193–206.
44. Bazire S. Drug interaction // *Psychotropic Drug Directory (The Professionals Pocket Handbook and Aide Memoire).* – Quay Books Division. – 2002. – Pp. 223–230.
45. Shen W.W. The metabolism of atypical antipsychotic drugs: an update // *Ann Clin Psychiatry.* – 1999. – Vol. 1. – Pp. 145–158.
46. Dev V., Raniwalla J. Quetiapine: a review of its safety in the management of schizophrenia // *Drug Saf.* – 2000. – Vol. 23. – Pp. 295–307.
47. Wong Y.W.J., Yeh C., Thyrum P.T. The effects of concomitant phenytoin administration on the steady-state pharmacokinetics of quetiapine // *J Clin Psychopharmacol.* – 2001. – Pp. 2189–2193.
48. Eierman B., Engel G., Johansson I. et al. The involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in the metabolism of clozapine // *Br J Clin Pharmacol.* – 1997. – Vol. 44. – Pp. 439–446.
49. Linnet K., Olesen O.V. Metabolism of clozapine by c DNA expressed human cytochrome P450 enzymes // *Drug Metab Dispos.* – 1997. – Vol. 25. – Pp. 1379–1382.
50. Taylor D. Pharmacokinetic interactions involving clozapine // *Br J Psychiatry.* – 1997. – Vol. 17. – Pp. 109–112.
51. Edge S.C., Markowitz J.S., DeVane C.L. Clozapine drug interactions: a review of the literature // *Hum. Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 12. – Pp. 5–20.
52. Facciola G., Avenoso A., Scordo G.M. et al. Small effects of valproic acid on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenic or affective disorders // *Ther Drug Monit.* – 1999. – Vol. 21. – Pp. 341–345.
53. Longo L.P., Salzman C. Valproic acid effects on serum concentrations of clozapine and norclozapine // *Am J Psychiatry.* – 1995. – Vol. 152. – Pp. 650–654.
54. Iqbal M.M., Rahman A., Husain Z. et al. Clozapine: a clinical review of adverse effects and management // *Ann Clin Psychiatry.* – 2003. – Vol. 15. – Pp. 33–48.
55. Lieberman J.A. Maximizing clozapine therapy: managing side effects // *J Clin Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59 (Suppl. 3). – Pp. 38–43.
56. Blake L.M., Marks R.C., Luchins D.J. Reversible neurologic symptoms with clozapine and lithium // *J Clin Psychopharmacol.* – 1992. – Vol. 12 (4). – Pp. 297–299.
57. Citrome L. Lurasidone for schizophrenia: a brief review of a new second-generation antipsychotic // *Clin Schizophr Relat Psychoses.* – 2011. – Vol. 4, No. 4. – Pp. 251–257.
58. Greenberg W.M., Citrome L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Lurasidone Hydrochloride, a Second-generation antipsychotic: A systematic review of the published literature // *Clin Pharmacokinet.* – 2017. – Vol. 56 (5). – Pp. 493–503.
59. Kassahun K., Mattiuz E., Nyhart E. et al. Disposition and biotransformation of the antipsychotic agent olanzapine in humans // *Drug Metab Dispos.* – 1997. – Vol. 25. – Pp. 81–93.
60. De Jong J., Hoogenboom B., van Troostwijk L.D., De Hann L. Interaction of olanzapine with fluvoxamine // *Psychopharmacology.* – 2001. – Vol. 156. – Pp. 219–220.
61. Hiemke C., Avi P., Jabarin M. et al. Fluvoxamine augmentation of olanzapine in chronic schizophrenia: pharmacokinetic interactions and clinical effects // *J Clin Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 22. – Pp. 502–506.
62. Markowitz J.S., DeVane C.L. Suspected ciprofloxacin inhibition of olanzapine resulting in increased plasma concentrations // *J Clin Psychopharmacol.* – 1999. – Vol. 19. – Pp. 289–291.
63. Gossen D., de Suray J.M., Vandenhende F., Onkelinx C., Gangji D. Influence of fluoxetine on olanzapine pharmacokinetics // *AAPS Pharm Sci.* – 2002. – Vol. 4. – Pp. 11–16.
64. Callaghan J.T., Bergstrom R.F., Ptak L.R., Beasley C.M. Olanzapine: Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile // *Clin Pharmacokinet.* – 1999. – Vol. 37. – Pp. 177–193.
65. Lucas R.A., Gilfillan D.J., Bergstrom R.F. A pharmacokinetic interaction between carbamazepine and olanzapine: observations on possible mechanisms // *Eur J Clin Pharmacol.* – 1998. – Vol. 54. – Pp. 639–643.
66. Olesen O.V., Linnet K. Olanzapine serum concentrations in psychiatric patients given standard doses: the influence of comedication // *Ther Drug Monit.* – 1999. – Vol. 21. – Pp. 87–90.
67. Penzak S.R., Hon Y.Y., Lawhorn W.D. et al. Influence of ritonavir on olanzapine pharmacokinetics in healthy volunteers // *J Clin Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 22. – Pp. 366–370.
68. Citrome L. Oral paliperidone extended-release: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics and metabolism, clinical efficacy, safety and tolerability // *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology.* – 2012. – Vol. 8. – Pp. 873–888.
69. Fang J., Bourin M., Baker G.B. Metabolism of risperidone to 9-hydroxyrisperidone by human cytochrome P450 2D6 and 3A4 // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 359. – Pp. 147–151.
70. Yasui-Furukori N., Hidestrand M., Spina E. et al. Different nantioselective 9-hydroxylation of risperidone by the two human CYP2D6 and CYP3A4 enzymes // *Drug Metab Dispos.* – 2001. – Vol. 29. – Pp. 1263–1268.

71. Huang M.L., Van Peer A., Woestenborghs R. et al. Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects // *Clin Pharmacol Ther.* – 1993. – Vol. 54. – Pp. 257–268.
72. Scordo M.G., Spina E., Facciola` G. et al. Cytochrome P450 2D6 genotype and steady-state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone // *Psychopharmacology.* – 1999. – Vol. 147. – Pp. 300–305.
73. DeVane C.L., Nemeroff C.B. An evaluation of risperidone drug interactions // *J Clin Psychopharmacol.* – 2001. – Vol. 21. – Pp. 408–416.
74. Bondolfi G., Eap C.B., Bertschy G. et al. The effect of fluoxetine on the pharmacokinetics and safety of risperidone in psychiatric patients // *Pharmacopsychiatry.* – 2002. – Vol. 35. – Pp. 50–56.
75. Spina E., Avenoso A., Facciola` G., et al. Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone during combined treatment with paroxetine // *Ther Drug Monit.* – 2001. – Vol. 23. – Pp. 223–227.
76. Spina E., Avenoso A., Scordo M.G. et al. Inhibition of risperidone metabolism by fluoxetine in patients with schizophrenia: a clinically relevant pharmacokinetic drug interaction // *J Clin Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 22. – Pp. 419–423.
77. Amchin J., Zarycransky W., Taylor K.P. et al. Effect of venlafaxine on the pharmacokinetics of risperidone // *J Clin Pharmacol.* – 1999. – Vol. 39. – Pp. 297–309.
78. Sommers D.K., Snyman J.R., van Wyk M. et al. Lack of effect of amitriptyline on risperidone pharmacokinetics in schizophrenic patients // *Int Clin Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 12. – Pp. 141–143.
79. De Leon J., Bork J. Risperidone and cytochrome P450 3A // *J Clin Psychiatry.* – 1997. – Vol. 58. – Pp. 450.
80. Spina E., Scordo M.G., Avenoso A., Perucca E. Adverse drug interaction between risperidone and carbamazepine in a patient with chronic schizophrenia and deficient CYP2D6 activity // *J Clin Psychopharmacol.* – 2001. – Vol. 21. – Pp. 108–109.
81. Spina E., Zoccali R. Sertindole: pharmacological and clinical profile and role in the treatment of schizophrenia // *Expert Opin Drug MetabToxico.* – 2008. – Vol. 4. – Pp. 629–638.
82. Lindstrom E., Farde L., Eberhard L., Haverkamp W. QTc interval prolongation and antipsychotic drug treatments: focus on sertindole // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 8. – Pp. 615–629.
71. Huang M.L., Van Peer A., Woestenborghs R. et al. Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects // *Clin Pharmacol Ther.* – 1993. – Vol. 54. – Pp. 257–268.
72. Scordo M.G., Spina E., Facciola` G. et al. Cytochrome P450 2D6 genotype and steady-state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone // *Psychopharmacology.* – 1999. – Vol. 147. – Pp. 300–305.
73. DeVane C.L., Nemeroff C.B. An evaluation of risperidone drug interactions // *J Clin Psychopharmacol.* – 2001. – Vol. 21. – Pp. 408–416.
74. Bondolfi G., Eap C.B., Bertschy G. et al. The effect of fluoxetine on the pharmacokinetics and safety of risperidone in psychiatric patients // *Pharmacopsychiatry.* – 2002. – Vol. 35. – Pp. 50–56.
75. Spina E., Avenoso A., Facciola` G., et al. Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone during combined treatment with paroxetine // *Ther Drug Monit.* – 2001. – Vol. 23. – Pp. 223–227.
76. Spina E., Avenoso A., Scordo M.G. et al. Inhibition of risperidone metabolism by fluoxetine in patients with schizophrenia: a clinically relevant pharmacokinetic drug interaction // *J Clin Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 22. – Pp. 419–423.
77. Amchin J., Zarycransky W., Taylor K.P. et al. Effect of venlafaxine on the pharmacokinetics of risperidone // *J Clin Pharmacol.* – 1999. – Vol. 39. – Pp. 297–309.
78. Sommers D.K., Snyman J.R., van Wyk M. et al. Lack of effect of amitriptyline on risperidone pharmacokinetics in schizophrenic patients // *Int Clin Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 12. – Pp. 141–143.
79. De Leon J., Bork J. Risperidone and cytochrome P450 3A // *J Clin Psychiatry.* – 1997. – Vol. 58. – Pp. 450.
80. Spina E., Scordo M.G., Avenoso A., Perucca E. Adverse drug interaction between risperidone and carbamazepine in a patient with chronic schizophrenia and deficient CYP2D6 activity // *J Clin Psychopharmacol.* – 2001. – Vol. 21. – Pp. 108–109.
81. Spina E., Zoccali R. Sertindole: pharmacological and clinical profile and role in the treatment of schizophrenia // *Expert Opin Drug MetabToxico.* – 2008. – Vol. 4. – Pp. 629–638.
82. Lindstrom E., Farde L., Eberhard L., Haverkamp W. QTc interval prolongation and antipsychotic drug treatments: focus on sertindole // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 8. – Pp. 615–629.

Клинические наблюдения применения карипразина у пациентов с шизофренией при обострении психотической симптоматики

Э.Э. Цукарзи

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Нереализованной потребностью в лечении шизофрении является возможность воздействия на различные группы симптомов, в том числе на негативные при хорошей переносимости терапии. В статье представлены два клинических случая, демонстрирующие успешное применение карипразина при лечении позитивной симптоматики. В первом случае препарат использовался в качестве монотерапии при обострении психотической симптоматики. Во втором случае присоединение карипразина позволило преодолеть неблагоприятные тенденции течения психоза у терапевтически резистентного пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, активная фаза терапии, терапевтическая резистентность, карипразин, клиническое наблюдение

КОНТАКТ: tsukarzi@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5443-3405>

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Цукарзи Э.Э. Клинические наблюдения применения карипразина у пациентов с шизофренией при обострении психотической симптоматики // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 2. – С. 47–51. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.006

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: эта работа была выполнена при спонсорской поддержке ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА».

Clinical Experience with Cariprazine in Schizophrenic Patients with Exacerbation of Psychotic Symptoms

E.E. Tsukarzi

Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

There are still some unmet needs in schizophrenia treatment like the persistence of negative symptoms and unsatisfactory tolerability of antipsychotic therapy. This report is showing two clinical cases of schizophrenia exacerbation that required acute treatment. All of them were successfully treated with cariprazine. In the first case patient also had predominant positive symptoms. There were signs of therapy resistance and poor tolerance to most antipsychotics in the second case.

KEY WORDS: schizophrenia, acute treatment, therapy resistance, cariprazine, case report

CONTACT: tsukarzi@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5443-3405>

CITATION: Tsukarzi E. Clinical experience with cariprazine in schizophrenic patients with exacerbation of psychotic symptoms // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2021. – No. 2. – P. 47–51. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.006

CONFLICT OF INTEREST: this work was carried out with a sponsorship from Gedeon Richter Pharma LLC.

Эволюция антипсихотической терапии от использования классических нейролептиков до введения в широкую практику препаратов второго поколения позволила при сопоставимой эффективности в отношении позитивной симптоматики глобально повысить ее переносимость. Достичь это удалось в первую очередь за счет снижения показателей уровня развития экстрапирамидной симптоматики (ЭПС), поздней дискинезии и проявлений седации [1–3]. Тем не менее очевидны нереализованные по-

требности пациентов, страдающих шизофренией. Они выражаются в необходимости терапевтического воздействия на различные группы симптомов, в том числе на негативные, которые в значительной степени определяют прогноз и исходы заболевания [4–6]. Кроме того, очевидна потребность в лучшей безопасности антипсихотической терапии, включая риски развития метаболических и сердечно-сосудистых нарушений. Все это определяет актуальность появления в арсенале психиатров новых антипсихотических

препаратов с различными механизмами фармакологического действия.

Карипразин – антипсихотик нового поколения, являющийся частичным агонистом дофаминовых рецепторов. Препарат отличается от других антипсихотиков высоким аффинитетом к D_3 -дофаминовым рецепторам, который примерно в 10 раз выше, чем у других существующих препаратов [7, 8]. Считается, что D_3 -рецепторы играют важную роль в модуляции когнитивных процессов и эмоциональной регуляции [7, 8]. Эти фармакологические свойства препарата определяют предполагаемые клинические мишени у больных шизофренией. Полученные доказательные данные демонстрируют преимущество карипразина при доминирующей в клинической картине негативной симптоматике и одновременно благоприятный профиль переносимости [9–11].

Клинические исследования являются основным и неотъемлемым компонентом для демонстрации эффективности антипсихотика. Вместе с тем известны их ограничения, лимитирующие интерпретацию данных в условиях реальной клинической практики. В первую очередь к ограничениям относится использование в исследованиях более узкой когорты пациентов за исключением больных с терапевтической резистентностью, проблемным комплаенсом, суицидальным риском и коморбидной психической патологией [2, 5]. Таким образом, случаи из клинической практики помогают практикующим врачам лучше понять и оценить различные аспекты действия препарата, включая его эффективность при различных клинических синдромах, а также при воздействии на «трудных» пациентов. Другим важным практическим аспектом является оправданная осторожность врачей при переводе на новые антипсихотики из-за возможных рисков обострения психоза. В этой связи практическое значение имеет демонстрация результатов применения препарата пациентами с различной структурой и тяжестью симптоматики.

В данном сообщении представлены два клинических случая, в первом показано применение карипразина у пациента с экзацербацией психоза и структурированными негативными симптомами. Во втором случае препарат применялся у пациента с терапевтической резистентностью и плохой переносимостью антипсихотической терапии.

Наблюдение 1. Пациент И., 25 лет. Данных о наследственной отягощенности нет. Единственный ребенок в семье. Беременность и роды у матери протекали без особенностей. Раннее психофизическое развитие своевременное. Рос тихим, застенчивым, покладистым. Имел 1–2 друзей. Детские учреждения посещал, адаптировался достаточно легко. Не очень любил шумные подвижные игры. В школу пошел с семи лет, учился очень хорошо, участвовал в олимпиадах. В старших классах усиленно готовился к поступлению в зарубежный вуз, много занимался. В этот период практически перестал общаться со сверстниками, однако этим не тяготился. После успешного поступления уехал учиться в другую страну.

Период адаптации проходил трудно, с другими студентами общался по необходимости, испытывал тревогу, плохо спал. Родители отмечали, что сын пло-

хо ведет домашнее хозяйство, подолгу носит одну и ту же одежду, что для него ранее было нехарактерно. Однако с учебой в целом справлялся удовлетворительно.

В июле 2018 г. после окончания 1-го курса приехал на каникулы домой. Тогда же при встрече с бывшими одноклассниками было однократное употребление канабиса. Последующие 4 дня испытывал «путаницу мыслей», дома непрерывно переставлял и перекладывал предметы, вещи, был тревожен, не спал. При обращении к психиатру контакт с пациентом был непродуктивен, на вопросы отвечал невпопад, предъявлял жалобы на «наплывы мыслей или пустоту в голове». Другая симптоматика не выявлялась. Был назначен оланзапин 15 мг/сут. Постепенно в течение 3–4 недель состояние существенно улучшилось и все наблюдавшиеся симптомы разрешились.

В сентябре возобновил учебу, принимал оланзапин 10 мг/сут. В декабре самостоятельно прекратил прием препарата из-за наблюдавшейся седации, с чем пациент связывал трудности в учебе. Также наблюдалась прибавка веса. При этом после прекращения терапии сохранялись проблемы с концентрацией внимания, продуктивностью при выполнении заданий. В связи с этим оформил академический отпуск и в феврале 2021 г. вернулся в Москву.

Дома был достаточно бездеятелен, большую часть времени проводил в Интернете, изредка встречался со сверстниками. Откладывал попытки трудоустроиться, сообщал, что ему требуется очень много времени на поиски «другого вуза», где учиться будет легче. От посещения психиатра отказывался.

К осени 2020 г. состояние несколько ухудшилось: стал плохо спать, в беседе с родными изъяснялся «путаными фразами», постоянно терял нить разговора. Под давлением родителей обратился к врачу. При обращении предъявлял жалобы на плохой сон и тревогу. На вопросы отвечал не в плане заданного, очень многословно и витиевато. Обращала на себя внимание эмоциональная монотонность, тусклость эмоциональных реакций. Психотических симптомов выявить не удавалось. Пациенту была назначен карипразин 1,5 мг утром, для коррекции нарушений сна trazодон 50 мг на ночь.

Через 4 дня дозировка карипразина была повышена до 3 мг/сут. Через 10 дней терапии на приеме сообщил, что «чувствует себя лучше, поспокойнее...». Также сообщил, что слышит «два незнакомых голоса внутри головы... мужской и женский», «голоса» обсуждают его между собой и обращаются к нему, комментируя его действия. Сообщил также, что интенсивность «голосов» на фоне терапии постепенно снизилась. Кроме того, рассказал, что ранее и сейчас в меньшей степени ощущает периодическое «постороннее, возможно, телепатическое воздействие на свои мысли», которое «голоса» называли «лечебными процедурами». После этого дозировка карипразина была повышена до 4,5 мг/сут также однократно утром.

Через 2 недели на повторном визите сообщил, что «голоса» и эпизоды воздействия полностью прекратились. Лечение было продолжено в прежней дозировке, которую пациент переносит достаточно

хорошо. Еще через 3 недели состояние пациента продолжает стабилизироваться. Получает терапию в прежних дозировках. Во время беседы в существенно большей степени доступен контакту, высказывает критику к имевшим место психотическим симптомам. Речь и мышление значительно более структурированы, хотя сохраняется некоторая «витаеатость». В целом правильно интерпретирует поговорки, выполняет без ошибок счет по Крепелину.

Разбор клинического наблюдения.

В данном клиническом наблюдении обоснованным представляется диагноз «шизофрения, параноидная форма, течение ближе к приступообразному».

Статус на момент последней оценки определялся начальным этапом становления терапевтической ремиссии после перенесенного острого психотического эпизода параноидной структуры. К части имевших место переживаний острого периода имеется критическое отношение. В клинической картине психоза преобладали проявления синдрома Кандинского – Клерамбо с комментирующими вербальными псевдогаллюцинациями, психическими автоматизмами и бредовыми идеями воздействия. Также наблюдались массивные расстройства мышления, по крайней мере часть из них феноменологически относилась к острым. Кроме того, наблюдалась структурированная негативная симптоматика, в большей степени представленная в эмоциональной сфере.

Заболевание развилось у сенситивно-шизоидной личности в юношеском возрасте с развития острого психотического эпизода, вероятно спровоцированного приемом каннабиса. В его структуре преобладали явления психической дезорганизации, острые расстройства мышления. Также имели место отдельные психические автоматизмы, другая психотическая симптоматика не выявлялась. Лечение оланзапином было эффективным, однако сопровождалось плохой переносимостью терапии с развитием седации и прибавки веса, ставшей одной из причин прекращения терапии.

По выходу из психоза в течение катamnестического периода верифицировалась доминирующая негативная симптоматика [4]. Второй психотический эпизод развился постепенно и был менее острым. В клинической картине на первом плане были расстройства мышления и негативные симптомы, что явилось изначальной мишенью для назначения карипразина. По мере развития антипсихотического эффекта пациент стал более доступен переживаниям, что позволило выявить наличие развернутых психотических симптомов. Терапия карипразином была продолжена в более высокой дозировке, что обеспечило последующее литическое разрешение продуктивной симптоматики. Следует отметить, что одновременно наблюдалась терапевтическая редукция негативной симптоматики. За период наблюдения отмечалась хорошая переносимость карипразина.

Наблюдение 2. Пациент Б., 21 год. Наследственность отягощена: брат-близнец перенес три острых психоза, в течение последних нескольких лет ремиссия с хорошим уровнем социального функционирования. Пациент один из близнецов. Беременность у матери протекала с токсикозом, роды пре-

ждевременные. Раннее психофизическое развитие без особенностей, посещал детские учреждения. По характеру достаточно замкнутый, эмоционально неустойчивый, обидчивый, склонный к реакциям тревоги. В учебных коллективах всегда адаптировался с трудом, но по программе успевал удовлетворительно. С подросткового возраста усилились черты конфликтности, эмоциональной неустойчивости.

Состояние впервые стало меняться в 2016 г. (16 лет), когда стал тревожным, сообщал, что периодически испытывает «панические атаки». В последующем состоянии утяжелилось: стал подавленным, плохо спал, сообщал о «путанице мыслей». Говорил, что отец хочет «отстранить его от себя, исключить из семейного круга». Появлялись мысли о нежелании жить. В тот период многократно наносил себе порезы, «прижигания» с целью облегчения состояния. Тогда же впервые обратился к психиатру. При осмотре были выявлены явления бреда инсценировки, неформальные бредовые идеи отношения и преследования. В частности, сообщал, что слышит в речи окружающих «оклики» в свой адрес, что с «семьей может случиться что-то плохое...». Также были выявлены подавленность, переживания тоски и идеи вины.

Был госпитализирован, в стационаре находился около 1 месяца, проводилась терапия: рисперидон 4–8 мг/сут, амитриптилин 75 мг/сут, а затем флувоксамин 100 мг/сут. Отмечалось уменьшение выраженности симптоматики. Однако в целом состояние было нестабильным с периодической актуализацией переживаний. При этом наблюдалась прибавка веса и высокая чувствительность к развитию ЭПС. Вскоре после выписки был госпитализирован в клинику Московского НИИ психиатрии. Была выявлена гиперпролактинемия, сопровождавшаяся проявлениями гинекомастии. Проводилась терапия кветиапином с титрацией дозировки до 600 мг/сут, также были проведены 2 процедуры плазмафереза.

Пациент был выписан с существенным улучшением. Однако через 3 недели состояние вновь резко ухудшилось, появилась тревога, подавленность, вновь стало казаться, что «родственники странно себя ведут». Был госпитализирован, кветиапин был заменен оланзапином 15 мг/сут. В связи с развитием ЭПС через 7 дней дозировка оланзапина была снижена до 10 мг/сут и назначен тригексифенидил. Также была возобновлена терапия кветиапином 300 мг/сут и назначен сертралин 100 мг/сут. В течение последующих двух недель состояние пациента существенно улучшилось с полным разрешением психотических симптомов и нормализацией настроения.

После выписки получал неизменную схему терапии: оланзапин 10 мг/сут, кветиапин 300 мг/сут, сертралин 100 мг/сут и тригексифенидил 6 мг/сут. Однако через месяц состояние постепенно стало ухудшаться, появились мысли о собственной несостоятельности, никчемности, тревога. Казалось, что любая деятельность не имеет смысла, в голове появился мужской «голос», дающий негативную оценку его действиям.

Во время последующей госпитализации пациент был переведен на клозапин с наращиванием

дозировки до 600 мг/сут. В состоянии удалось достичь улучшения, однако оно также не было стойким. Кроме того, на фоне приема препарата отмечались разнообразные побочные эффекты (гиперсаливация, тахикардия, седация). В последующие 2 года применялись различные комбинации клозапина (в сниженной дозировке 150–250 мг/сут) и других антипсихотиков (амисульприд, арипипразол, флуанксол, луразидон). Состояние оставалось нестабильным с периодической актуализацией психотической симптоматики и неудовлетворительной переносимостью терапии. Пациент часто госпитализировался (не менее трех раз в год). Во время очередной госпитализации в феврале 2020 г. в схему терапии был введен карипразин с титрацией суточной дозы от 1,5 до 4,5 мг в течение месяца. При этом продолжалась терапия клозапином 250 мг/сут и флувоксамином 100 мг/сут.

В марте–апреле 2020 г. отмечалась постепенная стабилизация состояния. При этом сохранялась седация и дневная сонливость, которые тяжело переносились пациентом. В дальнейшем дозировка карипразина была повышена до 6 мг один раз в день. Через 2 недели терапии стал чувствовать себя значительно лучше. После этого в течение двух месяцев удалось постепенно отменить клозапин, который пациент принимал много лет. Необходимо отметить, что отмена клозапина сопровождалась появлением периодической тревоги и инсомнии, что потребовало присоединения кветиапина в дозировке 50, а затем и 100 мг на ночь. С июля 2020 г. к лечению была присоединена когнитивно-поведенческая психотерапия.

Катамнез (6 месяцев): впервые за длительное время терапевтическая схема практически не меняется. Продолжается терапия карипразином 6 мг/сут в сочетании с флувоксамином 100 мг/сут и кветиапином 100–150 мг на ночь. Проводится психотерапия. Состояние в целом стабильное. Существенно повысилась социальная активность, пациент приступил к работе.

Разбор клинического наблюдения.

Диагноз «шизофрения приступообразная на фоне органической недостаточности центральной нервной системы».

Статус на момент последней госпитализации характеризуется резидуальной депрессивной и невротоподобной симптоматикой с преобладанием тревожного аффекта, иногда достигающего уровня раптуса и депрессивными переживаниями в виде апатии, ангедонии, идей малоценности и экзистенциальной беспомощности. В депрессии преобладают атипичные черты, характеризующиеся повышенным аппетитом, дневной сонливостью, плохой переносимостью ситуации фрустрации и инвертированностью суточной ритмики. Кроме того, в статусе имеют место стойкие идеи отношения, подозрительности в отношении своих близких родственников.

Заболевание началось в 16 лет с развития острого приступа депрессивно-параноидной структуры. В состоянии преобладали острый чувственный бред, вербальные псевдогаллюцинации и неразвернутые психические автоматизмы. Приступ быстро купировался после начала психофармакотерапии. Однако проявления полностью не редуцировались и на пер-

вый план вышла невротоподобная, тимопатическая симптоматика в виде затяжной апатоабулической депрессии с идеями отношения и малоценности, паническими атаками и агорафобией. Неоднократно лечился в психбольнице получал массивную психофармакотерапию включая клозапин до 600 мг/сут и другие нейролептики с появлением гиперпролактинемии и экстрапирамидной симптоматики.

Последнее обострение связано со снижением суммарной дозы антипсихотической терапии и по своей феноменологии напоминает психоз дофаминовой гиперчувствительности или экстрапирамидно-психотическое обострение [5, 13]. Необходимо отметить наличие у пациента признаков интолерантности значительной части антипсихотиков с развитием седации, гиперпролактинемии и экстрапирамидной симптоматики. Интолерантность здесь, по-видимому, является ведущим фактором формирования терапевтической резистентности [5, 12, 13]. Также обращает внимание большой удельный вес симптомов тревоги и депрессии, наблюдающихся на всем протяжении болезни, в том числе в относительно стабильные периоды. Именно эта особенность на наш взгляд определяет «вынужденную» полипрагмазию с назначением комбинаций антипсихотиков и других препаратов. Стабилизация симптоматики была достигнута после введения в схему терапии карипразина в высокой дозе 6 мг/сут. Факт хорошей переносимости препарата и возможность его применения в высоких дозировках, вероятно, являются принципиальными в достижении клинического эффекта у этого пациента.

Обсуждение

Как известно, антипсихотики служат основным фармакологическим средством, применяемым при шизофрении. Их облигатным свойством является способность редуцировать психотическую симптоматику, а также психомоторное возбуждение. Вместе с тем разнообразные клинические проявления шизофрении определяют необходимость воздействия также и на другие группы симптомов, прежде всего на негативные, аффективные расстройства и когнитивные нарушения. По-видимому, такая мультимодальность действия антипсихотического препарата на этапе длительной терапии является необходимой, но при активной и продолженной терапии также желательной.

При традиционной и актуальной классификации препаратов по клиническому действию выделяют седативные, инцизивные и дезингибирующие антипсихотики. В практической работе психиатра данная систематика по-прежнему часто является основополагающей при принятии рационального выбора антипсихотика в различных клинических ситуациях. Однако одновременно существуют издержки такой «избыточной» приверженности. В частности, ограничивается применение препаратов с дезингибирующей активностью у пациентов с психотическими симптомами, где они также могут быть эффективны. Кроме того, в классификации не рассматриваются препараты с широким мультирецепторным механизмом действия и универсальной клинической активностью.

Карипразин является зарегистрированным в РФ антипсихотическим препаратом для лечения шизофрении и рекомендован к применению на этапах активной, продолженной и длительной терапии. Преимуществом карипразина перед другими антипсихотиками является его доказанная эффективность при доминирующей негативной симптоматике. Представленные наблюдения объединяет то, что оба случая посвящены ведению пациентов с острой психотической симптоматикой и успешному применению карипразина. В первом случае при применении препарата также наблюдалась отчетливая терапевтическая динамика негативной симптоматики.

Ограничением данных клинических наблюдений является относительно небольшой период клинического наблюдения на терапии карипразином, в первом случае ограничивающимся двумя месяцами, а во вто-

ром – шестимесячным периодом. Большой период терапии препаратом позволил бы максимально оценить различные аспекты эффективности и переносимости препарата, в том числе долгосрочной.

В заключение следует отметить, что карипразин у данных пациентов показал свою высокую эффективность прежде всего в лечении позитивной (продуктивной) психопатологической симптоматики. В первом случае препарат использовался в качестве монотерапии при обострении психотической симптоматики. Во втором случае присоединение карипразина позволило преодолеть неблагоприятные тенденции течения психоза у терапевтически резистентного пациента. Особо следует отметить благоприятный профиль переносимости препарата, что определенно вносит вклад в повышение приверженности терапии.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996. – 288 с.
2. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1073 с.
3. Huhn M., Nikolakopoulou A., Schneider-Thoma J., Krause M., Samara M., Peter N., Arndt T., Bäcker L., Rothe P., Cipriani A., Davis J., Salanti G., Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet*. – 2019. – Vol. 394. – Pp. 939–951. – DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3
4. Krause M., Zhu Y., Huhn M. et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. – 2018. – Vol. 268 (7). – Pp. 625–639.
5. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Психофармакотерапия шизофрении // *Психиатрия: национальное руководство* / под ред. Н.Г. Незанова, Ю.А. Александровского. – М.: Геотар-Медиа, 2018. – С. 299–328.
6. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // *Современная терапия психических расстройств*. – 2014. – № 1. – С. 27–36.
7. Citrome L. Cariprazine for the Treatment of Schizophrenia: A Review of this Dopamine D3-Preferring D3/D2 Receptor Partial Agonist // *Clin Schizophr Relat Psychoses*. – 2016. – Vol. 10 (2). – Pp. 109–119.
8. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении: руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон: Taylor & Francis, 2004. – 188 с.
9. Corponi F., Serretti A., Montgomery S., Fabbri C. Cariprazine specificity profile in the treatment of acute schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of randomized-controlled trials // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2017. – Vol. 32 (6). – Pp. 309–318.
10. Németh G., Laszlovszky I., Czobor P., et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389 (10074). – Pp. 1103–1113.
11. Marder S., Fleischacker W., Lu K., Zhong Y., Nemeth G., Laszlovszky I., Durgam S. Efficacy of cariprazine across symptom domains in patients with acute exacerbation of schizophrenia: Pooled analyses from 3 phase II/III studies // *Eur Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 1. – Pp. 127–139.
12. Авруцкий Г. Я., Недува А. А. Лечение психически больных. – 2-е изд. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
13. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Оленева Е.В., Алфимов П.В. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении // *Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике*. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 102–117.
1. Mosolov S.N. *Osnovy psikhofarmakoterapii*. – M.: Vostok, 1996. – 288 s.
2. *Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike* / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – 1073 s.
3. Huhn M., Nikolakopoulou A., Schneider-Thoma J., Krause M., Samara M., Peter N., Arndt T., Bäcker L., Rothe P., Cipriani A., Davis J., Salanti G., Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet*. – 2019. – Vol. 394. – Pp. 939–951. – DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3
4. Krause M., Zhu Y., Huhn M. et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. – 2018. – Vol. 268 (7). – Pp. 625–639.
5. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E. *Psikhofarmakoterapiya shizofrenii* // *Psikhiatriya: natsional'noe rukovodstvo* / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovskogo. – M.: Geotar-Media, 2018. – S. 299–328.
6. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Alfimov P.V. *Algoritmy biologicheskoi terapii shizofrenii* // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. – 2014. – № 1. – С. 27–36.
7. Citrome L. Cariprazine for the Treatment of Schizophrenia: A Review of this Dopamine D3-Preferring D3/D2 Receptor Partial Agonist // *Clin Schizophr Relat Psychoses*. – 2016. – Vol. 10 (2). – Pp. 109–119.
8. Karlson A., Lekrub'e I. *Dofaminovaya teoriya patogeneza shizofrenii: rukovodstvo dlya vrachei* / pod red. S.N. Mosolova. – London: Taylor & Francis, 2004. – 188 s.
9. Corponi F., Serretti A., Montgomery S., Fabbri C. Cariprazine specificity profile in the treatment of acute schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of randomized-controlled trials // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2017. – Vol. 32 (6). – Pp. 309–318.
10. Németh G., Laszlovszky I., Czobor P., et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389 (10074). – Pp. 1103–1113.
11. Marder S., Fleischacker W., Lu K., Zhong Y., Nemeth G., Laszlovszky I., Durgam S. Efficacy of cariprazine across symptom domains in patients with acute exacerbation of schizophrenia: Pooled analyses from 3 phase II/III studies // *Eur Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 1. – Pp. 127–139.
12. Avrutskii G. Ya., Neduva A. A. *Lechenie psikhicheskii bol'nykh*. – 2-e izd. – M.: Meditsi-na, 1988. – 528 s.
13. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Oleneva E.V., Alfimov P.V. *Sovremennye metody preodoleniya terapevticheskoi rezistentnosti pri shizofrenii* // *Mosolov S.N. Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike*. – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – S. 102–117.