



журнал имени

ISSN 2075-1761

# П.Б. ГАННУШКИНА

№3 | том 23 | 2021

п с и х и а т р и я   и   п с и х о ф а р м а к о т е р а п и я





**ПОРТАЛ «CON-MED.RU»**  
и Журнал имени П.Б. Ганнушкина  
«Психиатрия и психофармакотерапия»  
представляют вашему вниманию  
уникальный образовательный проект



## **УЧЕНЫЙ СОВЕТ**

**Серия лекций по актуальным проблемам современной психиатрии**  
**ЛЕКТОРЫ — ведущие западные психиатры — звезды зарубежной психиатрии**

профессора Charles Nemeroff (USA), H-J Moeller (Germany), Silvana Galderisi (Italy),  
Celco Arango (Spain), Steven Stahl (USA) и многие другие.

Синхронный перевод на русский язык — молодые ученые Российского общества психиатров.  
Комментарии, ответы на вопросы слушателей: Эксперты — ведущие специалисты РОП.  
Руководитель проекта: профессор П.В. Морозов.

**СМОТРИТЕ И СЛУШАЙТЕ ВСЕ ЛЕКЦИИ В ПРОГРАММЕ «УЧЕНЫЙ СОВЕТ»**  
**на портале «CON-MED.RU»**

В качестве «закрепляющего» материала наш «Ученый Совет» продолжает отправлять  
вам электронные версии статей, опубликованных в наших журналах,  
по темам, затронутым на последних заседаниях.

**Ученый Совет — УС — Мотай себе на ус!**





Журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б. Ганнушкина — издание Российского общества психиатров (РОП), рецензируемый научно-практический журнал для профессионалов в области здравоохранения. Основан в 1999 году П.В. Морозовым. Журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б. Ганнушкина индексируется в следующих электронных поисковых системах/базах данных: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Web of Science, Google Scholar

Том 23, №3, 2021 / Vol. 23, No.3, 2021



Журнал имени П.Б.Ганнушкина  
 Gannushkin Journal

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА**

П.В. Морозов, д.м.н., проф.

**EDITOR-IN-CHIEF**

P.V.Morozov, prof. Dr. Sci.

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

А.С. Аведисова, д.м.н., проф.  
 Ю.А. Александровский, чл.-кор. РАН  
 А.В. Андриященко, д.м.н.  
 И.П. Анохина, акад. РАН  
 А.Е. Бобров, д.м.н., проф.  
 Н.А. Бохан, акад. РАН  
 Д.С. Данилов, д.м.н.  
 Э.Б. Дубницкая, д.м.н., проф.  
 Н.Н. Иванец, чл.-кор. РАН  
 М.В. Иванов, д.м.н., проф.  
 С.В. Иванов, д.м.н., проф.  
 Б.А. Казаковцев, д.м.н., проф.  
 В.В. Калинин, д.м.н., проф.  
 М.А. Кинкулькина, чл.-кор. РАН  
 В.Н. Краснов, д.м.н., проф.  
 Г.П. Костюк, д.м.н., проф.  
 Е.Г. Костюкова, к.м.н.  
 В.И. Крылов, д.м.н., проф.  
 Н.А. Мазаева, д.м.н., проф.  
 В.Э. Медведев, к.м.н., доцент  
 М.А. Морозова, д.м.н., проф.  
 С.Н. Мосолов, д.м.н., проф.  
 Н.Г. Незнанов, д.м.н., проф.  
 С.А. Овсянников, д.м.н., проф.  
 А.Б. Смудевич, акад. РАН  
 Н.В. Треушников, к.м.н.  
 Г.М. Усов, д.м.н., проф.  
 А.Б. Шмуклер, д.м.н., проф.

**EDITORIAL COUNCIL**

A.S.Avedisova, prof. Dr. Sci.  
 Yu.A.Alexandrovsky, prof. Assoc. Member RAS  
 A.V.Andryuschenko, Dr. Sci.  
 I.P.Anokhina, prof. Assoc. Member RAS  
 A.E.Bobrov, prof. Dr. Sci.  
 N.A.Bohan, prof. Assoc. Member RAS  
 D.S.Danilov, Dr. Sci.  
 E.B.Dubnitskaya, prof. Dr. Sci.  
 N.N.Ivanets, prof. Assoc. Member RAS  
 M.V.Ivanov, prof. Dr. Sci.  
 S.V.Ivanov, prof. Dr. Sci.  
 B.A.Kazakovtsev, prof. Dr. Sci.  
 V.V.Kalinin, prof. Dr. Sci.  
 M.A.Kinkulkina, prof. Assoc. Member RAS  
 V.N.Krasnov, prof. Dr. Sci.  
 G.P.Kostuk, prof. Dr. Sci.  
 E.G.Kostukova, Ph. D.  
 V.I.Krylov, prof. Dr. Sci.  
 N.A.Mazaeva, prof. Dr. Sci.  
 V.E.Medvedev, Ph. D., Associate Professor  
 M.A.Morozova, prof. Dr. Sci.  
 S.N.Mosolov, prof. Dr. Sci.  
 N.G.Neznanov, prof. Dr. Sci.  
 S.A.Ovsiannikov, prof. Dr. Sci.  
 A.B.Smulevich, prof. Member RAS  
 N.V.Treoushnikova, Ph.D.  
 G.M.Usov, prof. Dr. Sci.  
 A.B.Schmukler, prof. Dr. Sci.

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ СОВЕТ**

Председатель — A.Jablensky (Педрт)  
 С.А. Алтынбеков (Алматы)  
 З.Ш. Ашууров (Ташкент)  
 Т.И. Галако (Бишкек)  
 Н.В. Измайлов (Баку)  
 Н.А. Марута (Харьков)  
 А.Э. Мелик-Пашаян (Ереван)  
 О.А. Скугаревский (Минск)

**INTERNATIONAL COUNCIL**

Н.И. Ходжаева (Ташкент)  
 J.Rybakowski (Познань)  
 C.Soldatos (Афины)  
 D.Moussaoui (Касабланка)  
 G.Milavic (Лондон)  
 J.Sinzelle (Париж)  
 T.Shulze (Мюнхен)  
 J.Chihai (Кишинев)

E-mail: prof.morozov@gmail.com

Электронная версия: con-med.ru

**По вопросам рекламы и продвижения:**

COFACTOR  
 117292, Москва, ул. Кедрова, д. 21, корп. 1  
 info@cofactor.ru  
 +7 (495) 255-01-04  
 cofactor.ru

Издатель: ИП Морозов П.В.

Адрес издателя: 119071, Москва, Ленинский пр-т, 16, 15  
 Адрес типографии: 107023, Москва, ул. Электровзводская, 21  
 Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).  
 Рег. номер: ПИ № ФС77-73902.  
 Общий тираж: 30 тыс. экз.  
 Учредитель: ИП Морозов П.В.  
 Издание распространяется бесплатно.  
 Каталог «Пресса России» 29575.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация на сайте con-med.ru.  
 Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.  
 Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.  
 Все права защищены. 2021 г.  
 Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения. Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

**СОДЕРЖАНИЕ**

**CONTENT**

<b>В ФОКУСЕ</b> Антипсихотики Т.С. Сюняков	4	<b>FOCUS ON</b> Antipsychotics T.S. Syunyakov	4
<b>ИССЛЕДОВАТЕЛЬ – ПРАКТИКЕ</b> Аугментация антидепрессантов (сообщение 1) Нежелательные явления при аугментации антидепрессантов (сообщение 2) Е.А. Григорьева, И.В. Лобанова	16	<b>RESEARCHER – TO THE PRACTICE</b> Augmentation of antidepressants (part 1) Adverse effects during augmentation of antidepressants (part 2) E.A. Grigorieva, N.V. Lobanova	16
<b>Эффективность, переносимость и безопасность карипразина при расстройствах биполярного спектра</b> Р.А. Беккер, А.Ю. Быкова, Ю.В. Быков, П.В. Морозов	24	<b>Efficacy, tolerability and safety of cariprazine in bipolar spectrum disorders</b> R.A. Bekker, A.Yu. Bykova, Yu.V. Bykov, P.V. Morozov	24
<b>Тразодон: грани клинической эффективности</b> Н.Н. Петрова, Ф.Ш. Шагиахметов, Р.Р. Борукаев	40	<b>Trazodone – a multi-faceted antidepressant drug</b> N.N. Petrova, F.S. Shagiakhmetov, R.R. Borukaev	40
<b>Психофармакотерапия и психотерапия патологических телесных ощущений в челюстно-лицевой области</b> Ю.С. Фофанова, В.Э. Медведев, В.И. Фролова	48	<b>Treatment of patients with pathological corporal sensations in the maxillofacial area</b> Y.S. Fofanova, V.E. Medvedev, V.I. Frolova	48
<b>ТОЧКА ЗРЕНИЯ</b> Нейроэндокринный саногенез при длительной психофармакотерапии: предикторы и основные механизмы И.В. Доровских, Т.А. Павлова, Л.Н. Горобец, А.В. Литвинов, В.С. Буланов, С.К. Гамдуллаев	56	<b>POINT OF VIEW</b> Neuroendocrine sanogenesis in long-term psychopharmacotherapy: predictors and main mechanisms I.V. Dorovskih, T.A. Pavlova, L.N. Gorobets, A.V. Litvinov, V. S. Bulanov, S. K. Gamidullaev	56
<b>ИНФОРМАЦИЯ</b> Кратко об итогах Регионального Конгресса ВПА в Санкт-Петербурге П.В. Морозов	62	<b>INFORMATION</b> Briefly about the results of the WPA Regional Congress in St. Petersburg P.V. Morozov	62

Решением ВАК Минобрнауки России журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б. Ганнушкина включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

# Антипсихотики

Т.С. Сюняков

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»  
sjunja@bk.ru

## Резюме

Антипсихотики – препараты, подавляющие симптомы психоза (бред, галлюцинации, дезорганизация мышления/поведения, психомоторное возбуждение). Психотические состояния при эндогенных психических расстройствах ассоциируются с избыточной активностью дофаминергических нейронов мезолимбического пути – одного из 4 больших дофаминергических путей головного мозга. Все зарегистрированные антипсихотики блокируют рецепторы к дофамину 2 типа (D2-рецепторы) и снижают активность в мезолимбической системе.

**Ключевые слова:** антипсихотики, психотические состояния, механизмы действия, классификация, побочные явления.

**Для цитирования:** Т.С. Сюняков. Антипсихотики. Психиатрия и психофармакотерапия. 2021; 3: 4–15.

## Antipsychotics

T.S. Syunyakov

FSBSI "Research Institute of Pharmacology named after V.V. Zakusov"  
sjunja@bk.ru

## Summary:

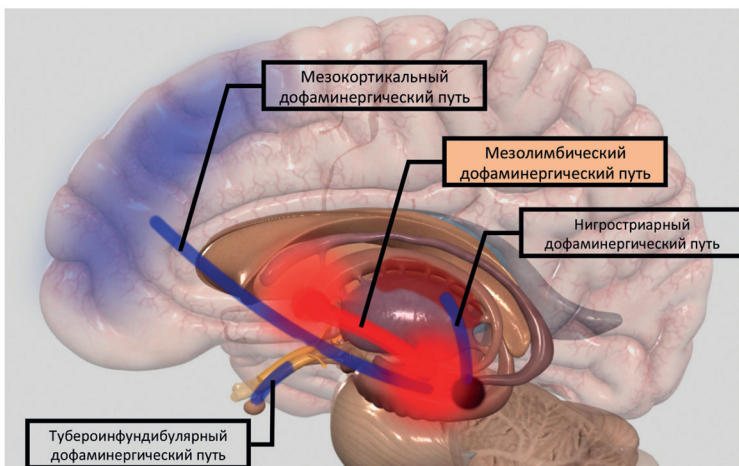
Antipsychotics – drugs that suppress the symptoms of psychosis (delusions, hallucinations, disorganized thinking / behavior, psychomotor agitation). Psychotic conditions in endogenous mental disorders are associated with excessive activity of dopaminergic neurons in the mesolimbic pathway – one of the 4 large dopaminergic pathways of the brain. All registered antipsychotics block dopamine type 2 receptors (D2 receptors) and decrease activity in the mesolimbic system.

**Key words:** antipsychotics, psychotic conditions, mechanisms of action, classification, side effects.

**For citation:** T.S. Syunyakov. Antipsychotics. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2021; 3: 4–15.

1.

### Что делает препарат антипсихотиком



Антипсихотики – препараты, подавляющие симптомы психоза (бред, галлюцинации, дезорганизация мышления/поведения, психомоторное возбуждение)

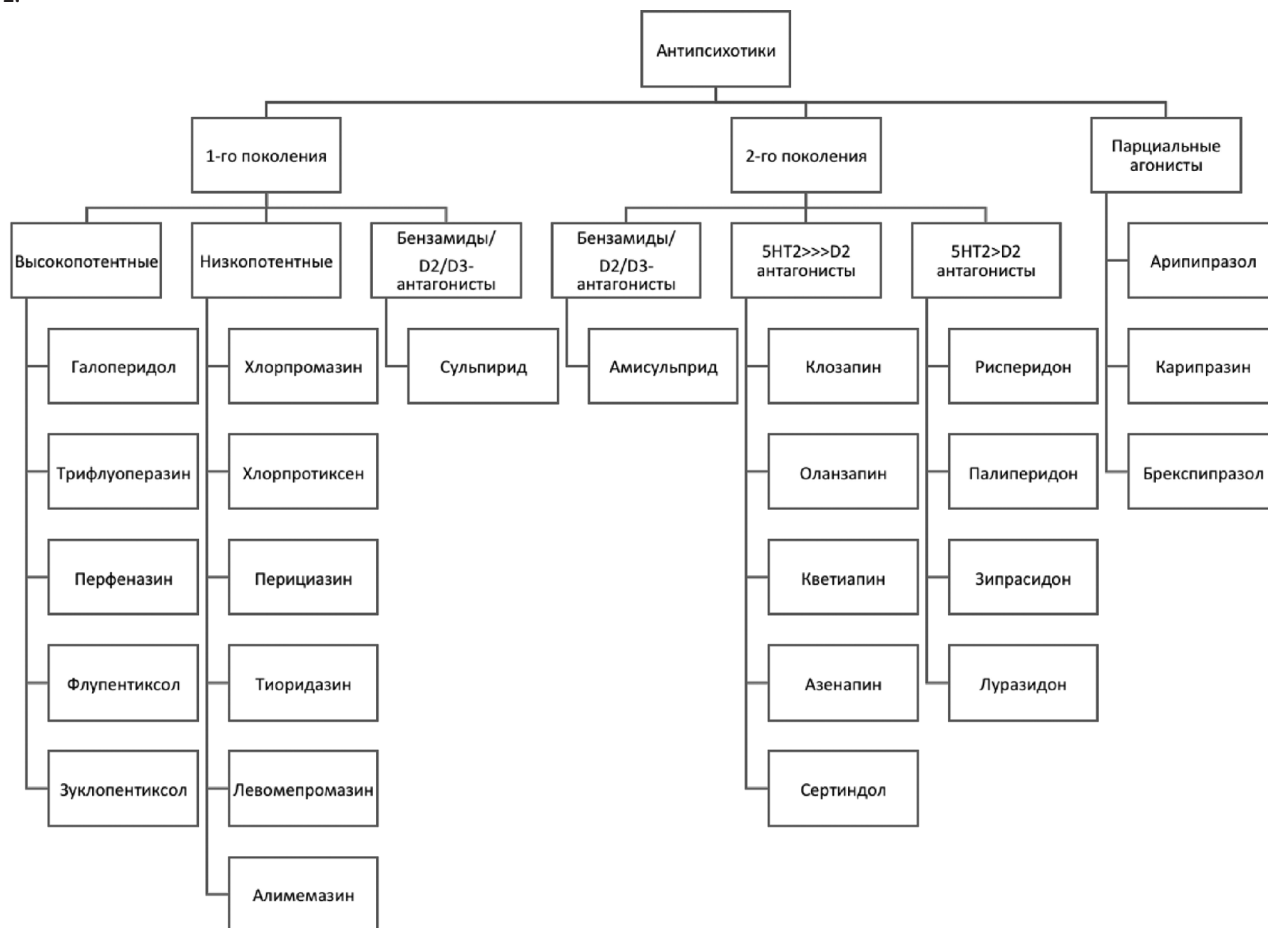
Психотические состояния при эндогенных психических расстройствах ассоциируются с избыточной активностью дофаминергических нейронов мезолимбического пути – одного из 4 больших дофаминергических путей головного мозга

Все зарегистрированные антипсихотики блокируют рецепторы к дофамину 2 типа (D2-рецепторы) и снижают активность в мезолимбической системе

Все известные антипсихотики обладают свойством блокировать дофаминовые D2-рецепторы. У традиционных нейролептиков – это основное свойство, лежащее в основе клинического действия, и они неизбирательно снижают дофаминергическую активность в отношении D2-рецепторов во всех отделах головного мозга, что объясняет как терапевтическое действие на позитивные симптомы, так и побочные эффекты. Блокада дофаминовых рецепторов мезолимбического дофаминового пути объясняет собственно антипсихотические свойства этих препаратов. Блокада дофаминовых рецепторов в других дофаминовых путях мозга нарушает баланс между тонусом различных нейромедиаторных систем (наибольшее значение имеет баланс между дофаминергической активностью и серотонинергической, а также холинергической импульсацией). Нарушение данного баланса в нигростриарном дофаминовом пути вызывает повышение тонуса холинергических воздействий и возникновение экстрапирамидных неврологических симптомов (ЭПС, тремор, акатизия, паркинсонизм, дискинезии). Блокада дофаминергических рецепторов в тубероинфундибулярном дофаминергическом пути приводит к увеличению секреции гормона пролактина и последствиям гиперпролактинемии. Наконец, блокада дофаминовых рецепторов в передних отделах коры головного мозга (префронтальная кора) ассоциируется с потенциалом антипсихотиков (в первую очередь традиционных) вызывать вторичные негативные расстройства и усиливать когнитивный дефицит.



2.



Выделяют антипсихотики первого и второго поколения. Как уже говорилось ранее, основное терапевтическое действие препаратов первого поколения (традиционных антипсихотиков) при психотических расстройствах определяется в первую очередь блокадой дофаминовых рецепторов 2 типа. Большинство атипичных антипсихотиков обладает также важным дополнительным свойством – они блокируют серотониновые рецепторы 2 типа (5-HT<sub>2A</sub> и 5-HT<sub>2C</sub> рецепторы) сильнее, чем дофаминовые. Это действие приводит к компенсации чрезмерной блокады дофаминовых рецепторов в нигростриарном, тубероинфундибулярном и мезокортикальном дофаминовых путях, но не в мезолимбическом пути. Как следствие, в полосатом теле и гипофизарной области практически не меняется баланс между дофаминергическим и холинергическим (в первом случае) или серотонинергическим (во втором случае) тонусом. Клинически эта совокупность эффектов обычно ассоциируется со значительно меньшей способностью вызывать экстрапирамидные побочные эффекты, гиперпролактинемия, и не только не вызывают когнитивные нарушения, вторичную нейролептик-индуцированную дефицитарную симптоматику и нейролептическую депрессию, как в случае традиционных нейролептиков, но и улучшают эти симптомы шизофрении.

В последние годы появилось сразу несколько антипсихотиков с видоизмененным механизмом действия на дофаминовые рецепторы. Они являются одновременно агонистами и антагонистами этих рецепторов. В ситуации избытка дофамина эти препараты препятствуют его связыванию с рецепторами, а в случае недостатка дофамина они сами стимулируют дофаминовые рецепторы. И хотя эти препараты блокируют серотониновые рецепторы слабее, чем дофаминовые, они все равно, так же как и другие атипичные антипсихотики, с меньшей вероятностью, по сравнению с традиционными нейролептиками, будут вызывать ЭПС, повышение пролактина и могут улучшать негативные и когнитивные симптомы.

Наконец, традиционный антипсихотик сульпирид и атипичный антипсихотик амисульприд являются родственными соединениями, производными бензамидов со сходными фармакологическими свойствами: они селективно блокируют дофаминовые D<sub>2</sub>- и D<sub>3</sub>-рецепторы. В низких дозах они могут проявлять слабые свойства парциального агониста этих рецепторов, что может объяснять относительно низкую вероятность экстрапирамидных расстройств и активирующие свойства их низких доз.

3.

### Общие представления о различиях антипсихотиков 1-го и 2-го поколений

#### Первое поколение:

- Высокий потенциал вызывать неврологические экстрапирамидные побочные эффекты
- Высокий потенциал вызывать другие побочные эффекты
  - Повышенная секреция пролактина
  - Вторичные негативные, когнитивные и аффективные расстройства
  - Нейролептический злокачественный синдром

#### Второе поколение:

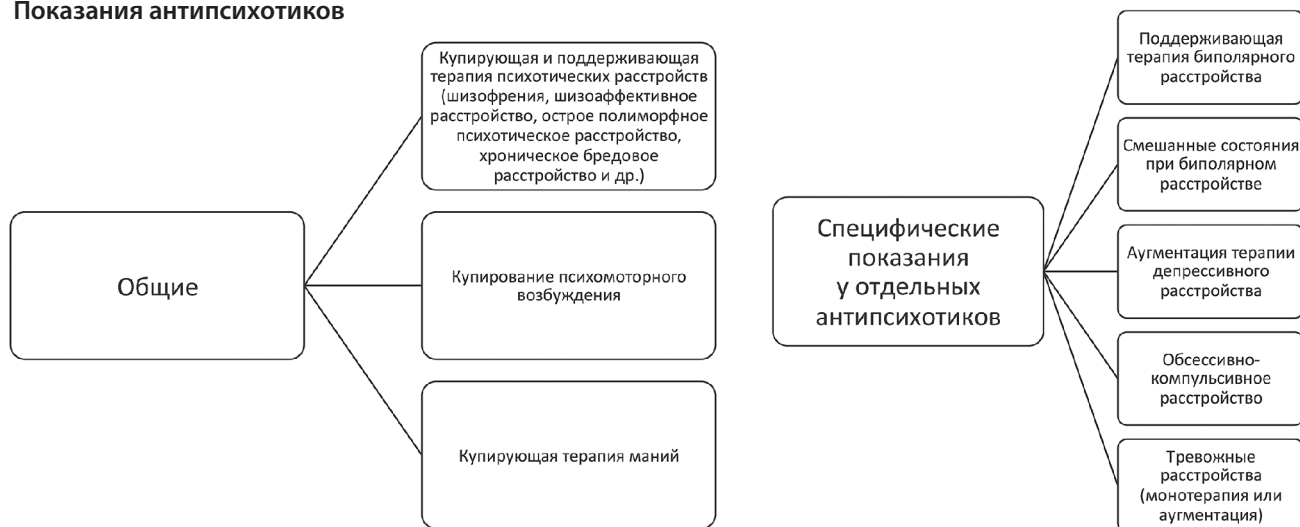
- Меньше потенциал вызывать экстрапирамидные симптомы
- Потенциал улучшать негативные, когнитивные и аффективные симптомы
- На первый план выходят другие побочные эффекты:
  - Увеличение веса
  - Дислипидемия
  - Диабет II типа

#### Отдельные представители обоих классов могут существенно различаться по профилям переносимости

Эти особенности механизмов действия объясняют различия в реализующихся у пациентов различиях в наблюдаемом психо-фармакологическом действии традиционных нейролептиков и атипичных антипсихотиков. При сопоставимой эффективности обоих классов препаратов препараты первого поколения с более высокой вероятностью могут вызывать побочные эффекты, ассоциирующиеся с блокадой дофаминовых рецепторов, – экстрапирамидные неврологические эффекты, вторичные негативные симптомы, усиление/провокация депрессивных расстройств (нейролептическая дисфория, нейролептическая депрессия), усиление когнитивных расстройств, а также более высокий риск тяжелых побочных эффектов: злокачественного нейролептического синдрома и поздней дискинезии.

4.

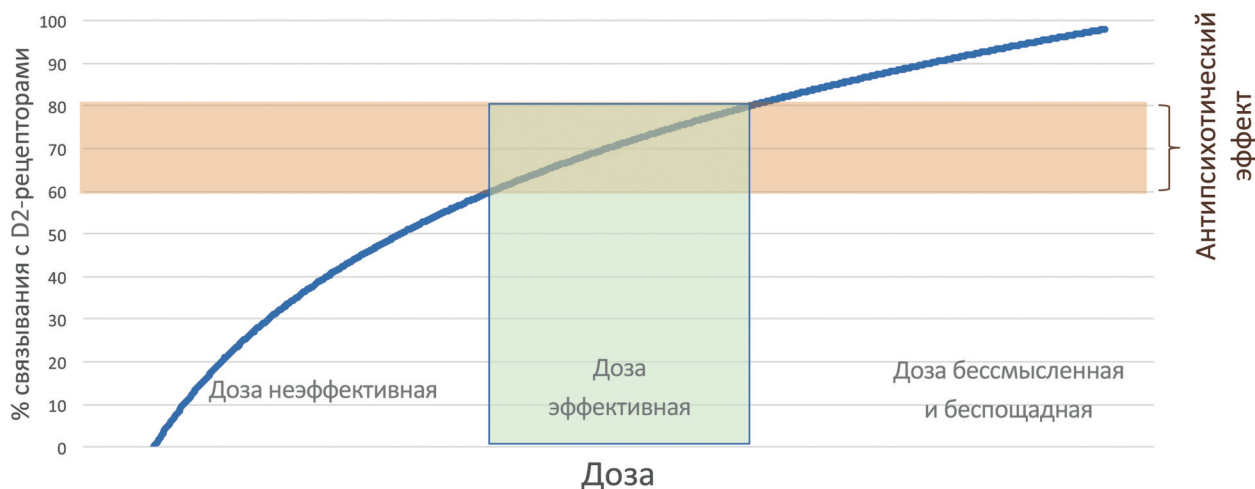
**Показания антипсихотиков**



В клинических условиях эти свойства антипсихотиков позволяют снижать выраженность искажения процессов циркуляции информации в головном мозге, которые приводят к формированию бредовых и галлюцинаторных симптомов, а также понижать напряженность аффекта, агрессию и двигательную активность. Эти свойства определяют показания антипсихотических препаратов: купирующая и поддерживающая терапия психотических расстройств (шизофрения, шизоаффективное расстройство, острое полиморфное психотическое расстройство, хроническое бредовое расстройство и др.), купирование психомоторного возбуждения, маний. Некоторые антипсихотики продемонстрировали также потенциал и при других расстройствах.

5.

**Антипсихотическое действие наблюдается при занятости 60–80% D2-рецепторов**

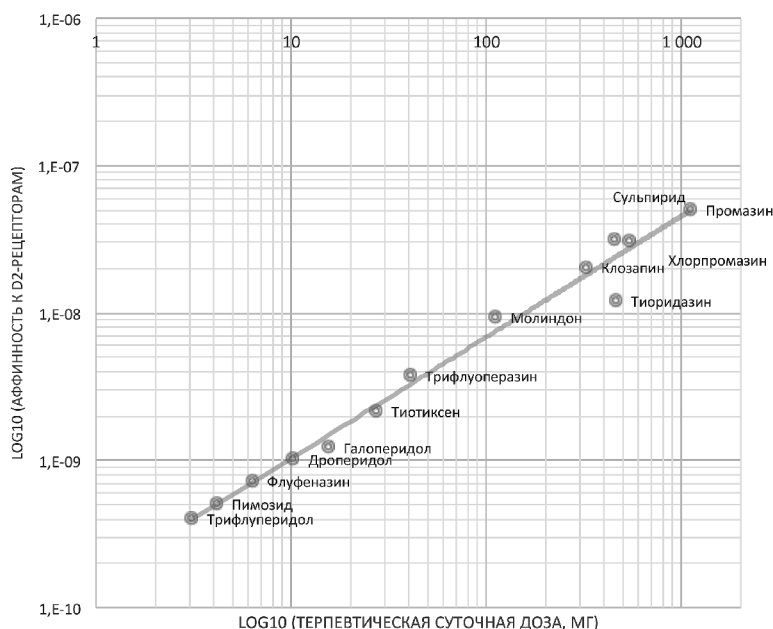


Считается, что антипсихотический эффект достигается при связывании от 60 до 80% дофаминовых рецепторов 2 типа. Такая степень связывания формируется для каждого препарата в своем собственном дозовом диапазоне. Для примера, у рисперидона такая степень связывания формируется в дозах 2–6 мг в сутки, а у сульпирида – при применении препарата в дозах 600–1200 мг. Более высокие дозы связывают рецепторы избыточно, что не ассоциируется с повышением эффективности, но увеличивает риск превышения порога 80%-го связывания и может приводить к формированию экстрапирамидных побочных эффектов. Меньшие дозы оказываются недостаточными для купирования психотического состояния.



6.

**Аффинность к D2-рецепторам объясняет эффективные дозы**



Creese, I., Burt, D. R., & Snyder, S. H. (1976). Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*, 192(4238), 481-483.  
 Richtand, N. M., Welge, J. A., Logue, A. D., Keck, P. E., Strakowski, S. M., & McNamara, R. K. (2007). Dopamine and serotonin receptor binding and antipsychotic efficacy. *Neuropsychopharmacology*, 32(8), 1715-1726.

При этом сила связывания с дофаминовыми рецепторами ассоциируется с дозами, которые демонстрируют эффективность антипсихотика в клинических условиях.

7.

**Дозы**

	Кратность приема	Минимальная эффективная доза	Начальная доза (мг/д)	Средние дозы (мг/д)	Рекомендуемая максимальная доза (мг/д)	Утвержденная максимальная доза (мг/д)
Амисульприд	(1) – 2	–	100	200–800	1000	1200
Арипипразол	1	10	5–10	7.5–30	30	30
Карипразин	1	1.5	1.5	1.5–6	6	6
Клозапин	2–(4)	300	12.5	150–500	800	900
Флупентиксол	1 – (2)	–	3	5–12	18	60
Флуфеназин	2–(3)	–	3	5–15	20	40
Галоперидол	1 –(2)	4	3	2–10	10	207
Луразидон	1	40	40	40–160	160	160
Оланзапин	1	7.5	5	5–20	20	20
Палиперидон	1	3	3	3–9	12	12
Перфеназин	1 – 2	–	8	8–12	24	24
Кветиапин	2	150	100	150–750	750	750
Рisperидон	1 – (2)	2	2	2–6	8	16
Сертиндол	1	12	4	12–20	20	24
Зипрасидон	2	40	40	120–160	160	160
Зуклопентиксол	1 – 3	–	20	20–60	75	75

S3 Guideline for Schizophrenia. AWMF Register No. 038-009 Abbreviated version (english) [Internet]. German Association for Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, DGPPN. Date: 15.03.2019. Available from: [https://www.dgppn.de/\\_Resources/Persistent/b794e84f9cbdf0d761b26cb1bd323b65188cb9e6/038-009e\\_S3\\_Schizophrenie\\_2019-03.pdf](https://www.dgppn.de/_Resources/Persistent/b794e84f9cbdf0d761b26cb1bd323b65188cb9e6/038-009e_S3_Schizophrenie_2019-03.pdf)  
 Richtand, N. M., Welge, J. A., Logue, A. D., Keck, P. E., Strakowski, S. M., & McNamara, R. K. (2007). Dopamine and serotonin receptor binding and antipsychotic efficacy. *Neuropsychopharmacology*, 32(8), 1715-1726.

В приведенной таблице представлены особенности применения и дозирования разных антипсихотических препаратов в соответствии с немецкими рекомендациями S3 (2019).

8.

**Антипсихотики – препараты со сложными фармакодинамическими свойствами**

Антипсихотик	D1	D2	D3	5-HT2	M1	α1	H1
Амисульприд	0	+++	+++	0	0	0	0
Арипипразол	0	+++	+++	++	0	+	+
Карипразин	+	+++	+++(+)	++	0	0	+
Клозапин	++	+	++	+++	+++	+	+++
Флупентиксол	++	+++	+++	++	0	+	+
Флуфеназин	++	+++	+++	++	0	++	++
Галоперидол	++	+++	++	+	0	++	0
Мелперон	0	+	+	++	0	+	+
Луразидон	+	++	0	++	0	0	0
Оланзапин	++	+++	++	+++	++	++	+++
Палиперидон	0	+++	+	+++	+	+	+
Перфеназин	+	+++	+++	++	0	++	++
Пипамперон	0	+	+	++	0	+	0
Кветиапин	+	+	+	+	0	+	++
Рисперидон	++	+++	++	+++	0	+++	+
Сертиндол	++	+++	+	+++	0	++	0
Зипрасидон	+	++	++	+++	0	+	++
Зуклопентиксол	++	+++	++	0	+++	+++	+++

Однако современные антипсихотики являются препаратами со сложными фармакодинамическими свойствами. Помимо способности блокировать дофаминовые и серотониновые рецепторы они могут связываться с рецепторами других типов, как в ЦНС, так и на периферии. Наибольшее клиническое значение имеет способность антипсихотиков блокировать мускариновые рецепторы 1 типа (M1), альфа-адренорецепторы 1 типа (α1) и гистаминовые рецепторы 1 типа (H1). В приведенной таблице представлен потенциал разных антипсихотиков связываться с разными рецепторами.

9.

**Взаимосвязь между фармакодинамическими свойствами, эффективностью и переносимостью антипсихотиков**

Препарат	D2 (антагонист)	D2 (парц. антагонист)	D3 (антагонист)	5HT1A (агонист)	5HT2A (антагонист)	5HT2C (антагонист)	5HT7 (антагонист)	α1 (антагонист)	M1 (антагонист)	M3 (антагонист)	H1 (антагонист)
Потенциальные позитивные эффекты	Влияние на позитивные симптомы	Влияние на позитивные симптомы	Влияние на позитивные, негативные, когнитивные и депрессивные симптомы	Снижение ЭПС, пролактина	Снижение ЭПС и пролактина	Влияние на депрессивные симптомы	Влияние на нарушения циркадного ритма	Влияние на кошмарные сновидения	Снижение ЭПС	Снижение ЭПС	Гипнотическое действие
Потенциальные негативные эффекты	ЭПС; пролактин, усиление негативных симптомов, когнитивного дефицита; седация	ЭПС (риск ниже)	?	?	Кардиометаболические	Кардиометаболические	?	Заторможенность, седация, гипотензия	Запоры, седация, сухость во рту, нарушения зрения	Кардиометаболические, запоры, седация, сухость во рту, нарушения зрения	Кардиометаболический, седация

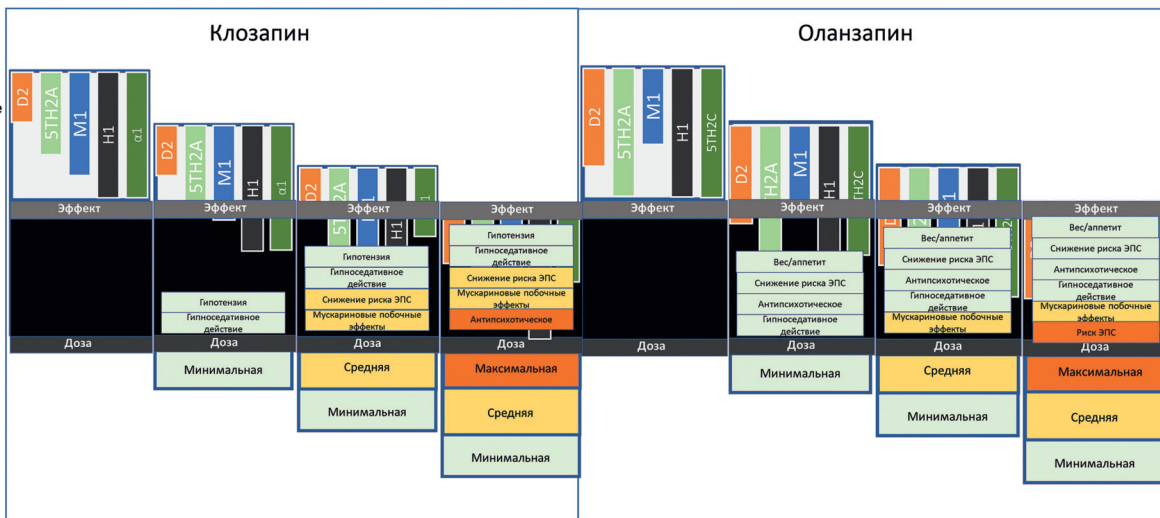
Neuroscience Education Institute, Stahl S., 2013

Понимание фармакодинамических профилей разных антипсихотиков позволяет предсказывать вероятность реализации тех или иных свойств препарата, включая как полезные терапевтические эффекты, так и нежелательное действие. Гипотетические взаимосвязи между способностью связываться (блокировать) ту или иную мишень и клиническими последствиями приведены в данной таблице.



10.

**Особенности связи «доза – клинический эффект» у антипсихотиков со сложными фармакологическими свойствами**

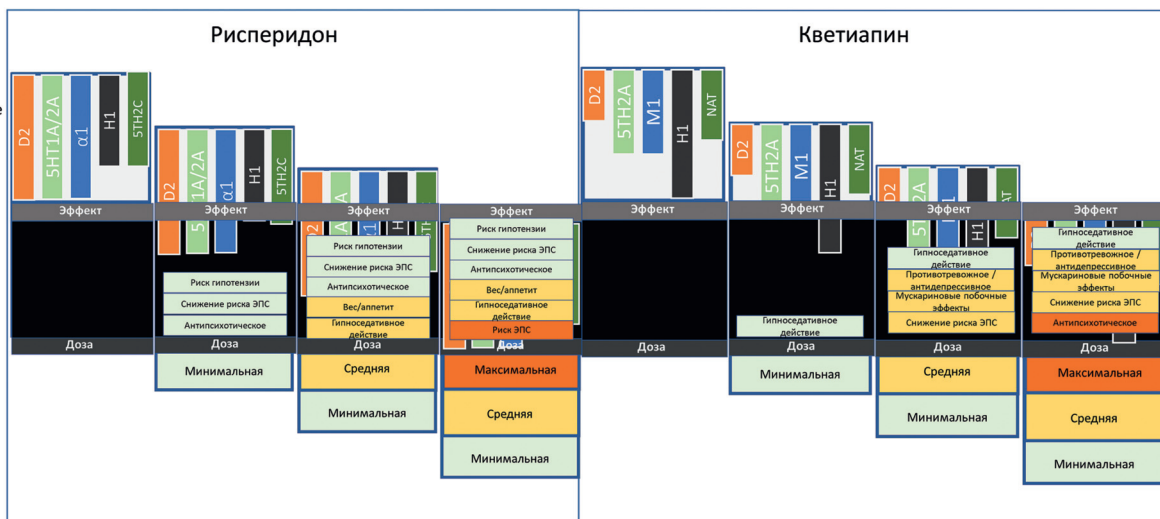


Способность антипсихотиков связываться со множеством нейрорецепторных мишеней с различной силой ассоциируется с тем, что разные дозы этих препаратов могут варьировать по выявляемым клиническим эффектам. На данном рисунке и на 2 последующих рисунках представлена взаимосвязь между дозами и наиболее вероятными доминирующими эффектами клозапина, оланзапина, кветиапина, рисперидона, зипрасидона и амисульприда.

Так, клозапин и оланзапин имеют очень высокое сродство к гистаминовым рецепторам 1 типа. Поэтому высокая степень блокады этого рецептора достигается уже при применении малых доз препаратов. Учитывая, что антагонизм в отношении H1-рецепторов ассоциируется со снижением уровня бодрости и инициацией сна, то наиболее вероятным эффектом малых доз станет гипно-седативное действие. У клозапина в этих дозах проявятся также эффекты, связанные с блокадой альфа-1-адренорецепторов, которые могут проявляться в виде понижения артериального давления. При увеличении дозы клозапина до среднего уровня происходит насыщение мест связывания с мускариновыми рецепторами и серотониновыми рецепторами 2A типа. Блокада M-холинорецепторов ассоциируется с нарушениями зрения, сухостью слизистых, задержкой мочи, снижением моторики желудочно-кишечного тракта, запорами, тахикардией и другими холинолитическими побочными эффектами. Благодаря связыванию с серотониновыми рецепторами 2A типа, которое происходит уже в этих дозировках, при их повышении до антипсихотических снижается вероятность возникновения экстрапирамидных побочных эффектов, формирования вторичной негативной симптоматики и гиперпролактинемии.

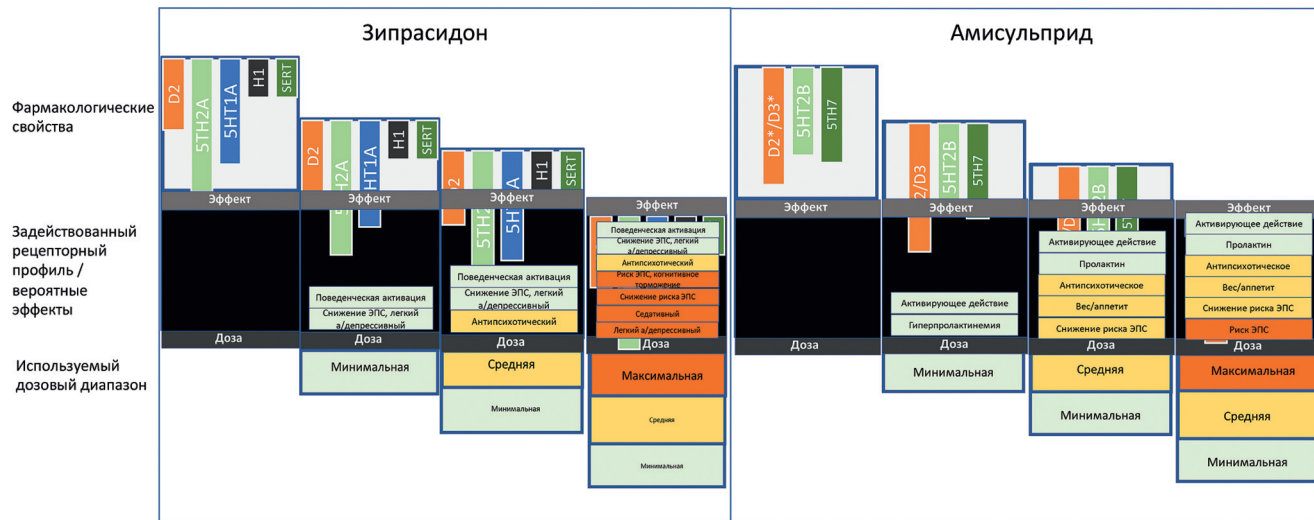
11.

**Особенности связи «доза – клинический эффект» у антипсихотиков со сложными фармакологическими свойствами**



12.

**Особенности связи «доза – клинический эффект» у антипсихотиков со сложными фармакологическими свойствами**



13.

**В разных дозах могут проявляться разные свойства препаратов**

**Константы связывания с рецепторами (чем ниже – тем сильнее связывание)**

Препарат	Ki D2	Ki 5HT1A	Ki 5HT2A	Ki 5HT2C	Ki α1	Ki α2	Ki H1	Ki M2
Хлорпромазин	86 →3	2115	4,06	32,5	2,6	750	3	244
Галоперидол	2,6	1800	61	4700	17	600	260	10000
Локсапин	9,8	NA	2	NA	250	NA	14,9	NA
Молиндон	120	3797	5000	10000	2500	625	10000	NA
Перфеназин	1,4	421	5	132	10	500	8	NA
Амисульприд	1,3	10000	2000	10000	7100	1600	10000	NA
Арипипразол	0,7	5,5	8,7	22	26	74	30	3510
Асенапин	1,3	2,5	0,06	0,03	1,2	1,2	1	10000
Брексипразол	0,3	0,12	0,47	NA	3,8	0,59	19	NA
Карипразин	0,5	2,6	18,8	1134	155	NA	23,2	10000
Клозапин	210	160	2,59	4,8	6,8	158	3,1	204
Илоперидон	6,3	168	5,6	14	4,7	4,7	437	3311
Луразидон	1	6,4	0,5	NA	NA	11	10000	10000
Оланзапин	20	610	1,5	4,1	44	280	0,1	622
Палиперидон	2,8	480	1,2	48	10	80	3,4	10000
Рisperидон	3,8	190	0,1	32	2,7	8	5,2	10000
Кветиапин	770	300	31	3500	8,1	80	19	630
Сертиндол	2,7	2200	0,14	6	3,9	190	440	NA
Зипрасидон	4,8	3,4	0,4	1,3	10	154	4,6	3000

Цвета отражают соотношение связывания для каждого конкретного препарата.  
**Красный** – наиболее сильное связывание, эффекты проявляются в **наименьшей дозе**;  
**Желтый** – умеренное связывание, проявляется с наибольшей вероятностью в **средних дозах**;  
**Зеленый** – наиболее слабое связывание, проявляется с наибольшей вероятностью в **максимальных дозах или не проявляется**

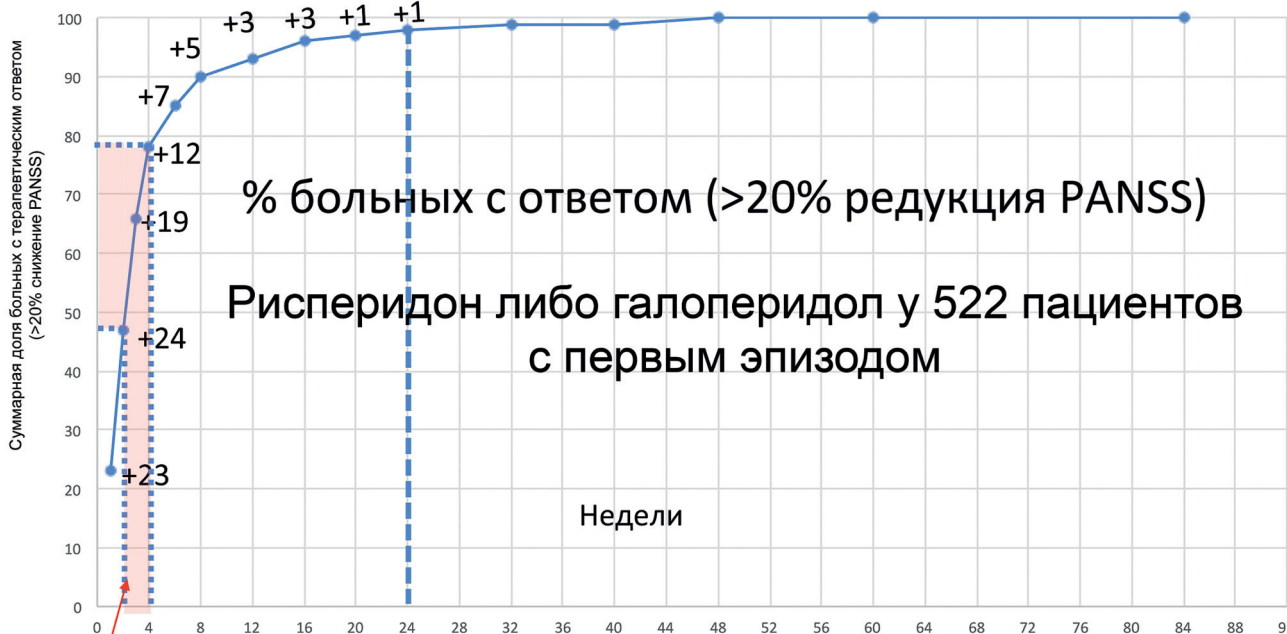
Solmi, M., Murru, A., Pacchiarotti, I., Undurraga, J., Veronese, N., Fornaro, M., ... Carvalho, A. F. (2017). Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Therapeutics and clinical risk management*, 13, 757–777. doi:10.2147/TCRM.S117321

Аналогичный вероятностный анализ особенностей терапевтического и нежелательного действия может быть проведен и в отношении других антипсихотических препаратов. На данном слайде приведена информация о приблизительных константах связывания разных препаратов со своими мишенями. Красным выделены те механизмы, которые будут реализовываться в первую очередь в самых низких терапевтических дозах, зеленым – те механизмы, которые будут активны при увеличении дозы до максимальных терапевтических.



14.

**Время достижения терапевтического ответа**



**% больных с ответом (>20% редукция PANSS)**  
**Рisperидон либо галоперидол у 522 пациентов с первым эпизодом**

Окно принятия решений (НПА, 2020)

*Emsley R et al. Am J Psychiatry 2006;163:743-5.*

Антипсихотическая эффективность является проявлением взаимодействия разных фармакологических свойств антипсихотических препаратов, но для ее реализации требуется время, в течение которого в условиях противодействия механизмам формирования психотических феноменов редуцируется искаженное восприятие. Обычно для достижения более чем 50%-ной редукции психотических феноменов требуется от 2 до 4 недель.

15.

**Выбор антипсихотика для терапии**

**Начинать с антипсихотика, вызывающего наименьшее число побочных эффектов, которых опасается пациент**

*(Рекомендации NICE, 2014)*

Все имеющиеся на сегодняшний день в арсенале психиатров антипсихотики прошли жесткий отбор по эффективности в условиях клинических исследований. Вероятно, с этим связано то, что, согласно метаанализам, эффективность разных антипсихотиков существенно не различается, хотя вероятно, что клозапин, обладающий наиболее сложным фармакодинамическим профилем, несколько превосходит остальные препараты. Вместе с тем клозапин обладает высокой вероятностью вызывать различные, в том числе опасные для жизни, побочные эффекты, поэтому он, согласно большинству клинических рекомендаций, зарезервирован в качестве препарата, применяемого в фармакорезистентных случаях.

Другие препараты, применяемые в сопоставимых клинически эффективных антипсихотических дозовых диапазонах, согласно независимым натуралистическим исследованиям, не различаются по способности уменьшать тяжесть психотических симптомов. В этой связи в современных клинических рекомендациях основой выбора антипсихотика для терапии является переносимость и приемлемость профиля побочных эффектов для пациента.

16.

**Побочные эффекты, происходящие из основных механизмов действия, можно классифицировать по разным группам**



1. Jibson MD. Second-generation antipsychotic medications: pharmacology, administration, and comparative side effects. In: UpToDate, Stephen Marder (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Accessed March 13, 2015. 2. Lehman AF, et al. [APA Practice Guidelines] 2010. 3. Lieberman JA, et al. N Engl J Med. 2005;353(12):1209–23. 4. Kane JM, et al. Schizophr Res. 2016 pii: S0920-9964(16)30162–1. 5. Cheng-Shannon J et al. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2004;14(3):372-94

Побочные эффекты, происходящие от основных механизмов действия антипсихотиков, имеют достаточно высокую степень предсказуемости и могут быть надежно классифицированы по типологии. Наиболее быстро реализуются стимулирующие либо седативные свойства, которые могут проявляться в виде моторной и/или психической заторможенности, сонливости, повышенной утомляемости либо как повышение уровня бодрости, облегчения интенции к деятельности, а при повышении градиента стимуляции в виде тревоги, беспокойства, бессонницы, агитации. Промежуточное положение между стимуляцией и экстрапирамидными побочными эффектами занимает акатизия, которая может быть связана как с дофамин-блокирующим действием, так и с неспецифической стимуляцией (как, например, в случае СИОЗС). Экстрапирамидные побочные эффекты могут иметь разные фенотипические проявления: псевдопаркинсонизм, острые дистонические реакции, дискинезии и акатизия. ЭПС чаще всего проявляются в краткосрочном периоде после введения препарата или увеличения его дозы. Однако поздняя дискинезия обычно возникает спустя несколько месяцев (обычно более 6) после инициации терапии, как правило, традиционными антипсихотиками.

Выделяется группа сексуальных расстройств в качестве побочного действия этих препаратов. Эта группа расстройств может проявляться сразу либо приобретать актуальность в более долгосрочном периоде. Гиперпролактинемия является частой причиной сексуальной дисфункции у мужчин и женщин. Она связана с основным механизмом действия антипсихотиков и сопряжена не только с сексуальной дисфункцией, но и с рядом других проявлений.

Метаболические побочные эффекты могут иметь широкий круг проявлений, являющихся частью единого порочного патологического круга: увеличение веса (и аппетита), дислипидемия, гипергликемия, повышение артериального давления, сахарный диабет 2 типа.

17.

**Неврологические побочные эффекты антипсихотиков**



Экстрапирамидные побочные эффекты могут иметь несколько проявлений: в виде острых дистонических реакций, ранних и поздних дискинезий, акатизии и псевдопаркинсонизма. Их характеристика и клинические описания приведены на следующих 5 рисунках.

18.

### Виды острых дистонических реакций

Симптом	Описание
Окулогирный криз	Спазм глазодвигательных мышц вызывает отклонение глазного яблока вверх и наружу. Блефароспазм
Кривошея	Голова постоянно повернута в одну сторону, часто сопровождается болезненными ощущениями в мышцах
Опистотонус	Некомфортное вынужденное положение шеи. При высокой тяжести напряжение затрагивает спину, пациент может выгибаться в дугу
Макроглоссия	Язык совершает поступательные движения, возникает ощущение отека языка
Буколингвальный криз	Может проявляться тризмом, сардонической улыбкой вследствие спазма мимических мышц, дизартрия, гримасы
Ларингоспазм	Спазм мышц голосовых связок, сопряженный с ощущением затрудненного дыхания, неспособности говорить. Обычно возникает внезапно и может сильно напугать больного

19.

### Дискинезии: аномальные мышечные движения, не такие сильные, как спазмы

Вид дискинезии	Симптомы
Ранние дискинезии (возникают через 3–4 дня)	1. Лицевые тики и подергивания
	2. Жевательные движения
	3. Насильственная ходьба
	4. Моргание
	5. Движения языка
	6. Пожимание плечами
	7. Педальные движения ног
	8. Подергивания рук
Поздняя дискинезия (временные рамки: через >3–4 месяца, у пожилых – через >1 месяца)	Позднее начало дискинезий. Поздняя дискинезия может стать необратимой и должна лечиться при первом появлении

Коррекция: уменьшение дозировки или добавление пероральных антихолинергических агентов (например, бензтропина, дифенгидрамина); следует помнить, что эти лекарства могут вызывать свои побочные эффекты.

20.

### Поздняя дискинезия

Непроизвольное двигательное расстройство, которое может возникнуть при длительном применении антипсихотиков и может стать необратимым и сохраняться даже после отмены антипсихотика. Поздняя дискинезия обычно затрагивает орофациальную область, но могут быть вовлечены все части тела. Аномальные движения могут включать миоклонические подергивания, тики, хореоподобные движения и дистонии, которые могут усиливаться, когда пациенты возбуждаются, но уменьшаются в покое и исчезают во время сна.

**Факторы риска:** длительное применение антипсихотиков первого поколения, корреляция с экспозицией, пожилой возраст, женский пол и сопутствующие аффективные расстройства.

**Попытки лечения поздней дискинезии** обычно начинаются с прекращения приема антипсихотика или переключения на препарат с более низким риском. Надежных данных об эффективном лечении недостаточно.

21.

### Паркинсоноподобные симптомы: мышечные движения, которые имитируют болезнь Паркинсона

Псевдопаркинсонизм – это обратимый синдром, который включает тремор рук и кистей, ригидность в руках и плечах, брадикинезию, акинезию, гиперсаливацию, маскообразность лица и шаркающую походку. Брадикинезию или акинезию трудно дифференцировать с симптомами депрессии или с негативными симптомами шизофрении.

Коррекция паркинсонизма: уменьшение дозировки или добавление пероральных антихолинергических агентов (например, бензтропина, дифенгидрамина); следует помнить, что эти лекарства могут вызывать свои побочные эффекты.

#### Симптомы

1. Скванность и медлительность произвольных движений
2. Маскообразная неподвижность мышц лица
3. Сутулая осанка
4. Медленная, монотонная речь
5. Шаркающая походка с ускорением
6. Акинезия или брадикинезия

22.

**Акатизия: психомоторное беспокойство, менее выраженное, чем дистония или дискинезия**

- Акатизия субъективно описывается как чувство внутреннего беспокойства, которое может проявляться как чрезмерная активация или неспособность сохранять неподвижность (неусидчивость). Ее бывает трудно отличить от психической тревоги и возбуждения.
- Лечение акатизии: уменьшение при возможности дозировки антипсихотика или добавление бета-блокатора (пропранолол) в дозах от 20 до 80 мг в день.

**Симптомы**

1. Непереносимость бездействия
2. Неусидчивость, непрерывное возбуждение и беспокойство
3. Ходьба
4. Постоянные движения ног и пальцев
5. Раскачивание и смещение веса в положении стоя
6. Смещение ног и перетаптывания в положении сидя

23.

**Традиционные антипсихотики – вопросы переносимости**

**Нейролептики**

- Гиперседация
- Экстрапирамидные побочные эффекты
- Паркинсонизм
  - Акатизия
  - Острые дискинезии
- «Нейролептическая депрессия»
- Усиление негативных и когнитивных расстройств
- Потенциал вызывать структурные изменения мозга?

**Корректоры**

- Серьезные когнитивные побочные эффекты
- Антихолинергические побочные эффекты: запоры, задержка мочи и проч.
- У пожилых – делирий
- Зависимость
- Снижение эффективности

Мосолов, С. Н., Цукарзи, Э. Э., & Алфимов, П. В. (2014). Алгоритмы биологической терапии шизофрении. Современная терапия психических расстройств, (1), 27-36.  
 Moncrieff J, Leo J (January 2010). «A systematic review of the effects of antipsychotic drugs on brain volume». Psychol Med: 1–14.

Lieberman III, J. A. (2004). Managing anticholinergic side effects. Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry, 6(suppl 2), 20.

При назначении традиционных антипсихотиков в качестве корректоров экстрапирамидных побочных эффектов используются препараты с М-холиноблокирующим действием (тригексифенидил, бензтропин, дифенгидрамин), которые добавляют в общий профиль переносимости характерные для них побочные эффекты, перечисленные на рисунке. Эти нежелательные эффекты также могут быть неприятными или опасны для пациентов и их необходимо учитывать при подборе терапии.

24.

**Распределение антипсихотиков по вероятности вызывать побочные эффекты**



Leucht, S., Leucht, C., Huhn, M., Chaimani, A., Mavridis, D., Hefner, B., ... & Geddes, J. R. (2017). Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: systematic review, Bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors. American Journal of Psychiatry, 174(10), 927-942.

Помимо экстрапирамидных симптомов при назначении антипсихотиков часто могут возникать другие нежелательные эффекты: увеличение аппетита, веса, метаболический синдром, гиперпролактинемия и удлинение интервала QT, скорректированного на частоту сердечбиений, ассоциирующееся с риском потенциально опасных для жизни сердечных аритмий. На данном рисунке антипсихотики ранжированы согласно риску вызвать определенные нежелательные эффекты, согласно результатам метаанализа 167 клинических исследований [Leucht S. Am J Psychiatry. 2017;174(10):927-942], оценивающего сравнительную эффективность и переносимость.



25.

**Переносимость атипичных антипсихотиков (эффекты, проистекающие из механизмов действия)**

Препарат	Увеличение веса	Метаболические эффекты	ЭПС	Пролактин	Седация	Гипотония (ортостатическая)	Удлинение QTc	Антихолинергические
Амисульприд	+	+	+	++	-	-	+++	-
Арипипразол	0–10%	0–10%	10–20%	-	10–20%	0–10%	-	-
Азенапин	0–10%	20%	0–10%	0–10%	10–20%	0–10%	+	-
Зипрасидон	0–10%	0–10%	0–10%	-	20–30%	0–10%	++	-
Карипразин	0–10%	0–10%	10–20%	-	0–10%	0–1%	0–1%	+/-
Кветиапин	20–30%	0–15%	10–20%	-	> 30%	0–10%	++	+
Клозапин	20–30%	0–15%	-	-	> 30%	20–30%	+	+++
Оланзапин	20–30%	0–15%	20–30%	20–30%	> 30%	0–10%	+	+
Палиперидон	0–10%	-	10–20%	0–10%	20–30%	0–10%	+/- (7%)	-
Рisperидон	10–20%	0–10%	20–30%	> 30%	> 30%	0–10%	+	-
Сертиндол	++	+/-	-	++	-	+++	+++	-
Сульпирид	+	+	+	+++	-	+++	+	-

В данной таблице представлены данные о вероятности возникновения основных (ожидаемых, предсказуемых) побочных эффектов антипсихотиков на основании информации, приведенной в инструкциях по применению.

26.

**Переносимость атипичных антипсихотиков (редкие и очень редкие эффекты – требуются дополнительные условия для возникновения)**

Препарат	Другие побочные эффекты
Амисульприд	Судороги, суицидальные мысли
Арипипразол	Судороги, тревога, рабдомиолиз, панкреатит (<0,1%), агранулоцитоз (<1%), лейкопения, нейтропения, суицидальные мысли, ангионевротический отек (0,1–1%)
Азенапин	Иммунная реакция гиперчувствительности, ангионевротический отек, суицидальные мысли
Зипрасидон	Обморок (0,6%), дисфагия (0,1–2%), подавление костного мозга, судороги (0,4%), приапизм
Карипразин	Дискинезии, снижение ТТГ, увеличение билирубина, КФК, судороги, нейтропения
Кветиапин	Агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения (0,3%), анафилактический шок, судороги (0,05–0,5%), приапизм, поздняя дискинезия (0,1–5%), суицидальные мысли, панкреатит, обмороки (0,3–1%)
Клозапин	Судороги (3–5%), агранулоцитоз (1,3%), лейкопения, пневмония, остановка дыхания, закрытоугольная глаукома, эозинофилия (1%), тромбоцитопения, синдром Стивенса-Джонсона, миокардит, эритема
Оланзапин	Острый геморрагический панкреатит, гиперчувствительность, судороги (0,9%), эпилептический статус, суицидальные мысли (0,1–1%)
Палиперидон	Агранулоцитоз, лейкопения, приапизм, дисфагия
Рisperидон	Обморок (1%), панкреатит, гипотермия, агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, инсульт (<5%), поздняя дискинезия (<5%), приапизм, злокачественный нейролептический синдром (<1%), гинекомастия, галакторея

Наконец, на данном рисунке приведены вероятности возникновения редких и очень редких побочных эффектов. Многие из приведенных побочных эффектов являются потенциально опасными для жизни, поэтому их следует выявлять и/или обучать пациентов распознавать их.

# Аугментация антидепрессантов (сообщение 1) Нежелательные явления при аугментации антидепрессантов (сообщение 2)

Е.А. Григорьева, И.В. Лобанова

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 150000, Россия, Ярославская обл., г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5  
prof.grigorieva@mail.ru; lobanova-yar@mail.ru

## Резюме

Обзор посвящен обобщению имеющихся в научной литературе материалов, посвященных применению различных медикаментозных методов аугментации антидепрессантов при лечении депрессий в структуре рекуррентного депрессивного расстройства, а также биполярного аффективного расстройства. В сообщении 1 затрагиваются вопросы преимущества стратегии аугментации антидепрессантов. В сообщении 2 рассматриваются нежелательные явления и отрицательные стороны комбинированной терапии.

**Ключевые слова:** рекуррентное депрессивное расстройство, биполярное аффективное расстройство, антидепрессанты, аугментация антидепрессантов.

**Для цитирования:** Е.А. Григорьева, И.В. Лобанова. Аугментация антидепрессантов (сообщение 1). Нежелательные явления при аугментации антидепрессантов (сообщение 2). Психиатрия и психофармакотерапия. 2021; 3: 16–23.

## Augmentation of antidepressants (part 1) Adverse effects during augmentation of antidepressants (part 2)

E.A. Grigorieva, I.V. Lobanova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 150000, Russia, Yaroslavl Region, Yaroslavl, st. Revolutionary, 5  
prof.grigorieva@mail.ru; lobanova-yar@mail

## Summary

The review is devoted to summarizing the materials available in the scientific literature on the use of various medical methods of augmentation of antidepressants in the treatment of depression in the structure of recurrent depressive disorder, as well as bipolar disorder. Communication 1 raises questions about the benefits of an antidepressant augmentation strategy. Communication 2 discusses the adverse events and disadvantages of combination therapy.

**Keywords:** recurrent depressive disorder, bipolar disorder, antidepressants, antidepressant augmentation

**For citation:** E.A. Grigorieva, N.V. Lobanova. Augmentation of antidepressants (part 1). Adverse effects during augmentation of antidepressants (part 2). Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2021; 3: 16–23.

## Аугментация антидепрессантов (сообщение 1)

Вопросы лечения депрессивных расстройств остаются актуальными на протяжении многих десятилетий. В первую очередь это связано с высокой распространенностью депрессий в популяции, которая составляет, по данным различных авторов, от 2 до 11% [33]. По существующим прогнозам ВОЗ и Национального института психического здоровья США (Depression Guideline Panel), к 2030 году депрессивные расстройства займут первое место по распространенности во всем мире. И это не случайно. Результаты исследований последних лет дают основание полагать, что существует сходство механизмов формирования депрессии органической и соматической природы, психогенных и многих эндогенноморфных депрессий. Во всех случаях вовлечены в той или иной степени сходные нейрорецепторные, нейромедиаторные изменения [30, 104, 180].

Монотерапия антидепрессантами, безусловно, является наиболее простым и безопасным методом лечения депрессий. На современном рынке представлено достаточно большое разнообразие препаратов различных групп, однако ни для одного из них в клинических исследованиях не удалось показать 100% эффективность. Результаты эффективности колеблются от 30% [284] до 50-70% [70, 71] и

до 60-80% [49]. Кроме того, несмотря на большое количество антидепрессантов, полученные к настоящему времени результаты клинических исследований не представили доказательств преимущества того или иного класса антидепрессантов по эффективности или скорости развития эффекта, хотя имеются данные о разной эффективности при отдельных вариантах депрессии [46, 67].

Неполный выход из депрессии связан с увеличенным риском рецидивов, суицидов, когнитивных нарушений, снижением социального функционирования, появлением коморбидных соматических расстройств и, наконец, с хронификацией депрессии [98]. К хронификации депрессий приводит и тахифилаксия (адаптация, быстрое снижение терапевтического эффекта) при длительном или периодическом повторении назначенного препарата [33, 41]. Рецидивирование депрессий приводит к значимой социальной дезадаптации, а затем и к инвалидизации.

Для повышения эффективности лечения применяется стратегия аугментации – добавления другого вещества, которое само по себе редко используется в качестве специализированного препарата для лечения депрессии, но способно усилить ответ на принимаемые антидепрессанты. Во многих случаях комбинация фармакотерапии рассматривает-

ся как более рациональная, особенно при сложных аффективных синдромах, включающих, наряду с проявлениями собственно гипотимических, симптомы другой психопатологии (сверхценные образования, тревожно-фобические, обсессивно-компульсивные, соматизированные, личностные расстройства), а также при лечении депрессий в структуре расстройств шизофренического спектра [21, 228]. А.А. Nierenberg [215] считал, что если эффективность монотерапии при депрессиях составляет около 30%, то добавление в схему других препаратов повышает эффективность более чем в 2 раза.

При биполярном аффективном расстройстве даже с преобладанием депрессивных фаз монотерапия представляется необоснованной: может вызвать инверсию фазы, индуцировать изменение типа течения в сторону быстрой цикличности [42, 66, 134, 151, 267]. Исследования последних лет показали, что спектр клинического действия антипсихотиков второго поколения близок к действию нормотимиков, и сочетание антидепрессантов и антипсихотиков при биполярном аффективном расстройстве позволяет существенно сократить или предотвратить социальную дезадаптацию в связи с частыми обострениями [27, 47]. Положительный эффект сочетаний антидепрессантов с атипичными антипсихотиками объясняется еще и тем, что атипичные антипсихотики гораздо сильнее блокируют 5-HT<sub>2</sub> рецепторы, что приводит к увеличению уровня антидепрессанта в крови [186]. Поэтому, по мнению ряда исследователей [119, 241], указанная сочетанная терапия эффективна не только для биполярной, но и для униполярной депрессии. Однако сочетанная терапия требует тонких знаний фармакокинетики и фармакодинамики не только каждого препарата в отдельности, но и их взаимодействия, в том числе на уровне метаболитов.

Кроме того, по мнению S.M. Stahl [273], название «атипичные антипсихотики» не очень удачное, поскольку многие препараты этого класса обладают также антидепрессивным действием как при монотерапии, так и в сочетании с антидепрессантами. Антидепрессивный эффект зачастую развивается при использовании более низких доз, что косвенно может свидетельствовать о различных фармакологических механизмах, лежащих в основе этого феномена. Например, все «пины» – антагонисты в отношении альфа<sub>2</sub> рецепторов как у миртазапина (кветиапин, оланзапин, клозапин, азенепин), амисульприд в низких дозах «сам антидепрессант» и пр. В связи с этим ряд антипсихотиков применяется не только с целью аугментации действия антидепрессантов, но и в качестве монотерапии, что предопределяет эффективность сочетанного применения. Так, успешно применяется при лечении депрессий оланзапин [122, 147, 234]; рисперидон [18, 43, 197, 222] и его активный метаболит палиперидон [28, 221]; кветиапин [85]; zipразидон [89]; луразидон и брекспипразол [274]. Констатируется неплохой антидепрессивный эффект при использовании аripипразола [209, 227, 266, 287]. Довольно сильный антидепрессивный потенциал у плазменного эквивалента кветиапина (норкветиапина) [277]. В одном из исследований проанализирована эффективность различных доз кветиапина (300 и 600 мг/с), оланзапина (в пределах 5–20 мг/с), аripипразола (5–30 мг/с) при терапии депрессии в структуре биполярного аффективного расстройства. Отмечено быстрое начало действия и положительный результат при больших дозах [126]. Однако А.С. Tsai [285] воздействие аripипразола на большую депрессию считал недостаточно убедительным. Данные другого контролируемого испытания показали, что у пациентов с психотической депрессией монотерапия рисперидо-

ном была значительно менее эффективной, чем комбинация амитриптилина и галоперидола [205].

Рядом авторов показана хорошая эффективность при использовании амисульприда [72, 73, 111, 197] особенно при дистимиях и при тяжелых депрессиях [75, 108, 199, 201, 234, 235]. При этом монотерапия амисульпридом при депрессиях столь же эффективна, как и лечение амитриптилином при назначении «в среднесрочный период» (улучшение в 62% при использовании амитриптилина и в 60% – амисульприда, ≥50% по шкале MADRS). По пункту «улучшение» шкалы SGI («очень хороший» или «хороший» результаты) показатели были одинаковыми [198]. В ряде двойных слепых исследований показана эффективность амисульприда не только при сравнении с плацебо [111, 124, 198], но и при сравнении с флуоксетином [271], пароксетином [237, 253], сертралином [187]. Аналогичные результаты сравнительного изучения амисульприда и пароксетина у пациентов с большой депрессией представлены в работе G. Cassano и M. Jori (2002). Авторы провели 8-недельное исследование на 272 пациентах (монотерапия – амисульприд – 50 мг/сут либо пароксетин – 20 мг/сут) и установили, что антидепрессивный эффект у обоих препаратов сопоставим: 82,0% и 79,0% соответственно. Не было выявлено различий и по скорости антидепрессивного эффекта [117]. Антидепрессивные свойства малых доз амисульприда (50 мг/сут) выявлены [110, 111, 173, 175, 182, 237, 270], в то время как большие дозы препарата антидепрессивными свойствами не обладают. Дозировка амисульприда, используемая при лечении больших депрессивных эпизодов, должна быть такой же, как при дистимии [88, 153]. Указывалось на быстрое достижение эффекта с редукцией депрессивной симптоматики в течение 1–2 недель от начала терапии [102, 107, 131]. Описан хороший и быстрый (в течение недели) эффект монотерапии амисульпридом в дозе 50 мг/сут при ларвированной депрессии («синдром горящего рта»), который превосходил монотерапию пароксетином (20 мг/сут), сертралином (50 мг/сут) [187]. В целом амисульприд выявляет при воздействии на депрессию сходные фармакологические профили с сульпиридом [185, 217, 260, 275]. При депрессии в структуре шизофрении используется большинство атипичных антипсихотиков (кветиапин, аripипразол, сертиндол, zipразидон и пр.) [51].

В связи с изложенным, перспективность аугментации антидепрессантов атипичными антипсихотиками оправдана и подтверждена большим количеством исследований. В открытом исследовании установлено, что комбинация антидепрессантов СИОЗС и антипсихотиков увеличивает эффективность антидепрессивного эффекта до 73,0% (уменьшение показателей HAMD-D по меньшей мере на 50%) [257]. По данным других исследователей [3], при монополярных депрессиях сочетанное применение антидепрессантов и нейролептиков достигает 57,4% случаев. Существуют предложения по применению сочетания антидепрессантов группы СИОЗС с атипичными нейролептиками во всех случаях депрессий, резистентных к терапии [138], во всех случаях тяжелых депрессий [46, 142], тревожных депрессий [103], депрессий с суицидальными мыслями и тенденциями [244]. При этом для более успешного результата требуется раннее использование комбинационной терапии [245]. При первичном эпизоде депрессии [8] монотерапия составляет 92%, при присоединении к депрессии тревоги, другом «увеличении серьезности» депрессии, сочетание антидепрессантов нового поколения и атипичных нейролептиков применяется в 20% случаев.

Хорошая эффективность обеспечивается при аугментации антидепрессантов группы СИОЗС рисперидоном [165, 184, 220, 288] или палиперидоном [220, 283, 295], при этом показан антагонизм рисперидона и палиперидона к 5-HT<sub>2</sub> рецепторам в 100 раз больший, чем к D<sub>2</sub>-рецепторам, что и повышает антидепрессивный эффект СИОЗС. Отмечено быстрое купирование суицидальных мыслей, половой дисфункции, беспокойства и расстройства сна; эффективность сохранялась до 12 месяцев. Хороший эффект также получен при комбинации СИОЗС с кветиапином, особенно при депрессиях с тревогой [77, 218], при резистентных депрессиях [285], депрессиях в структуре шизофрении [134, 174]; с зипразидоном [167, 226, 256]; с сульпиридом [286]; с клозапином [194]; с тиапридалом [274]. Кветиапин в сочетании с СИОЗС неплохо при депрессии купирует «коморбидную тревогу», при этом положительный результат зафиксирован уже через неделю от начала терапии и улучшение сохранялось на всем протяжении лечения [192].

Большое исследование было посвящено изучению монотерапии эсциталопрамом и сочетанием эсциталопрама и арипипразола у больных с большим депрессивным эпизодом [296]. Комбинация препаратов показала лучший результат, чем монотерапия [296]. Имеются сведения об эффективности добавления арипипразола не только к эсциталопраму, но и другим СИОЗС [101, 190, 207, 226, 227, 266]. Установлено, что наиболее быстро на сочетанную терапию реагируют следующие пункты шкалы HAM-D-17: подавленное настроение, чувство вины, работоспособность и активность, психическая тревога [208]. Американское управление по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) включило арипипразол в список средств первого выбора для дополнительного назначения в случаях депрессий, резистентных к монотерапии антидепрессантами [240, 290]. Отмечалась целесообразность применения сочетаний СИОЗС с арипипразолом или кветиапином при лечении эндогенных депрессий юношеского возраста, резистентных к монотерапии СИОЗС [58]. При этом резистентность при комбинировании с арипипразолом снижалась до 69%, с кветиапином – до 63%.

Проведенное сравнительное изучение эффективности терапии пароксетином и сочетанием пароксетина с амисульпридом на «дистимиях со значительным психосоциологическим ухудшением» показало значительное преимущество сочетанной терапии [254], но в другом аналогичном исследовании авторы не обнаружили статистически значимой разницы между группами [230].

В ряде исследований отмечена превосходящая эффективность при совместном применении циталопрама или пароксетина с оланзапином [170], циталопрама с рисперидоном [210] (подчеркивалось, что сочетание препаратов не должно быть длительным и не должно использоваться с профилактической целью [246]); циталопрама с зипразидоном [291]; пароксетина с рисперидоном [168]; флувоксамина с рисперидоном [83, 155, 160], с палиперидоном или рисперидоном (при этом достижение ремиссии имело место в 76% случаев, в то время как при монотерапии флувоксамином – только в 20-30%) [155]; флувоксамина или флуоксетина с оланзапином [120, 130]; сертралина с рисперидоном [302]. Установлена хорошая эффективность при комбинации эсциталопрама с кветиапином при большой депрессии у онкологических больных [7], а также при депрессии, коморбидной с артритом. Авторы подчеркивали не только антидепрессивное, но и анальгезирующее действие сочетания [95]. Обнаружена [58] ранговая эффективность при комбинированной терапии. Так, по ран-

говой оценке уровня терапевтического ответа, изученные препараты расположились в следующей регрессии: пароксетин и зипразидон; флуоксетин и оланзапин; циталопрам и оланзапин; флувоксамин и зипразидон; сертралин и амисульприд. Кветиапин в качестве потенцирующего препарата, используемого при лечении рекуррентного депрессивного расстройства, биполярного аффективного расстройства, привлекает к себе внимание в последнее десятилетие [94, 218], т.к. может улучшить у пациентов когнитивное функционирование.

Существуют рекомендации добавлять оланзапин к любому антидепрессивному лечению в случаях, резистентных к терапии [236]. Успешное применение при лечении депрессий сочетания флуоксетина и оланзапина доказано в большом количестве исследований и одобрено FDA [15, 20, 82, 106, 113, 152, 154, 263, 265, 274]. При проведении 8-недельного сравнительного исследования монотерапии оланзапином или флуоксетином и комбинации оланзапина с флуоксетином у больных депрессией, резистентных к терапии, были получены следующие данные: результаты монотерапии были «одинаково скромны», в то время как оланзапин с флуоксетином демонстрировали «превосходящую эффективность» [264, 282]. Сравнение аналогичного сочетания с монотерапией оланзапином у больных с рекуррентной депрессией и депрессией в структуре биполярного аффективного расстройства продемонстрировало превосходство комбинированной терапии, в то время как достоверных различий при сравнении монотерапии и сочетанной терапии между группами (рекуррентные депрессии, депрессии в структуре биполярных расстройств) выявлено не было [100]. Определялся положительный эффект [164, 238] от использования комбинации флуоксетина с оланзапином при биполярных расстройствах и отсутствие такового при совместном применении флуоксетина и рисперидона [112, 164]. М.Н. Trivedi (2003) предположил, что положительный эффект сочетания может быть связан с «фармакодинамической синергией», приводящей к увеличению выхода норадреналина и допамина [283].

В сравнительном исследовании на пациентах с дистимией и двойной депрессией показано, что комбинация амисульприда и сертралина по антидепрессивному действию после 4-недельного приема гораздо эффективнее, чем монотерапия сертралином (63% против 50%,  $p < 0,02$ ) [84]. Через 8 недель эта зависимость сохраняется (82% против 69%,  $p < 0,009$ ). Через 12 недель терапии показатели выравниваются. Авторы делают вывод, что комбинированная терапия амисульпридом и сертралином оказывает более быстрый антидепрессивный эффект. Кроме того, сочетание помогает избежать расстройств сна, усиления тревоги (8,8%), вызванных приемом сертралина [29].

В исследованиях [191, 294] авторы доказали наибольшую эффективность представителя СИОЗСН венлафаксина при аугментации кветиапином, при сравнении с монотерапией венлафаксином при «униполярной психотической депрессии» [224], а также венлафаксина – рисперидоном [132], сочетания милнаципрана и таких атипичных антипсихотиков, как оланзапин, кветиапин, рисперидон, палиперидон [19].

Неплохой результат выявлен при аугментации антагониста альфа<sub>2</sub> адренорецепторов мirtазапина арипипразолом [161], сертиндолом [69], амисульпридом [16, 17, 31]. Сравнительное изучение влияния монотерапии мirtазапином и комбинации мirtазапина и арипипразола на больных большой депрессией без психотических симптомов и депрессией в структуре биполярного аффективного расстройства выявило: дополнительное введение арипи-



празола ускоряет антидепрессивный эффект (4-недельное открытое исследование в параллельных группах) [261]. Г. Иоффе, В. Теревников, Я.Х. Стенберг и др. (2010) [22] ослабление депрессии наблюдали в случаях добавления к миртазапину любого атипичного антипсихотика.

R. Yoshimura, A. Ikenouchi, H. Hori et al. (2010) рекомендовали в случаях депрессий, резистентных к терапии антидепрессантами (трициклическими, СИОЗС, СИОЗСН и нормотимиками), добавлять малые дозы любого атипичного нейрорептика, при этом констатируют положительную динамику в 50% и более [301].

V.A. Furtado, V. Sichari (2008) пришли к выводу о недостаточной убедительности доказательств в предпочтении атипичных антипсихотиков в сравнении с традиционными [145]. В ряде случаев неплохие результаты отмечаются и при использовании классических нейрорептиков, например хлорпрофитоксена, тиоридазина, флуентиксола [1, 21, 67].

Несмотря на многие положительные результаты сочетанной терапии, ряд авторов подчеркивают, что усиление антидепрессивного эффекта имеет место не всегда. Так, исследователями получены данные, что примерно в 7% наблюдений послепослабление депрессии отсутствует при сочетании флуоксетина с rispеперидоном [150]. Сочетание флуоксетина и кветиапина имело «минимальный эффект» [228], сертралина с зипразином – эффективность без статистически достоверных результатов, по сравнению с монотерапией сертралином [136].

Аугментация проводится также транквилизаторами, хотя они и не оказывают непосредственного тимоаналептического действия, но устраняют тревогу и нарушения сна [21, 47, 146, 259]. Б.А. Вовель (2002) рекомендует аугментацию бензодиазепинами осуществлять при депрессиях с преобладанием позитивной аффективности [10]. Акцент на бензодиазепины делает А.А. Горбуновой, Е.В. Колюцкой, 2014; S. Morishita, 2009 [14, 202].

Большое внимание уделяется использованию в качестве средств аугментации антидепрессантов нормотимиков и антиконвульсантов с нормотимическим спектром действия [23, 33, 47, 70, 71, 176, 178]. Из антиконвульсантов используются в основном карбамазепин, вальпроевая кислота и ее соли, ламотриджин, в перспективе рилузол [273]. Так, эффективность ламотриджина в сочетании с флуоксетином при тяжелых депрессиях оценена на 84% [90]. В меньшей степени рекомендован топирамат и габапентин. Так, предлагалось использовать габапентин только при наличии болей в структуре депрессивного расстройства [299]. Если M. Ivkovic, A. Damjanovic, A. Jovanovic et al. (2009) полагали, что эффект ламотриджина при аугментации выше, чем при добавлении солей лития [161], то S.P. Thomas, H.S. Nandhra, A. Jayaraman (2010) сомневались в отношении эффективности ламотриджина [279].

Интерес к солям лития и литию в настоящее время несколько ослабел, т.к. требуется тщательное титрование дозы, мониторинг концентрации в крови, возможен летальный исход при передозировке и пр. [71, 134]. Однако большинство исследователей дают положительную оценку литию при стратегии усиления антидепрессантов [204]. Особенно результативно действует литий на тяжелые депрессии и депрессии с большим количеством депрессивных эпизодов [33, 114]. M. Bauer, M. Adli, C. Baethge et al. (2003) отмечали [91], что приблизительно 30–65% пациентов с тяжелой депрессией отвечали на литий в течение 2–6 недель терапии. Аугментация литием трициклических антидепрессантов более эффективна [4]. В то же время другие исследователи при добавлении лития к СИОЗС не замечали особого положительного эффекта [143].

G. Resler, R. Lavie (2008) использовали с целью аугментации фолиевую кислоту и цианкобаламин [252]. Авторы пришли к выводу, что метилфолат и метформин гораздо эффективнее, чем синтетическая фолиевая кислота, т.к. лучше проникает через гематоэнцефалический барьер. L-метилфолат модулятор моноаминов. Низкая концентрация L-метилфолата, связанная с генетическими, средовыми, диетическими причинами, может привести к недостаточному синтезу моноаминов и способствовать развитию депрессии или резистентности к терапии [273]. Насыщение синтеза моноаминов за счет L-метилфолата позволяет создать условия для положительного ответа на прием антидепрессантов [54, 189, 206, 229]. Кроме того, низкая концентрация L-метилфолата приводит к снижению концентрации дофамина, особенно в префронтальной коре, что ставит под угрозу процессы обработки информации при депрессии и способствует развитию когнитивных нарушений [273]. К настоящему времени не совсем ясны четкие критерии отбора пациентов для аугментации фолатами в начале лечения антидепрессантами или при недостаточном ответе на терапию [55]. L-метилфолат превращается в метионин и, наконец, в S-аденозилметионин, которые также могут быть использованы для аугментации антидепрессантов [224, 273].

Для аугментации антидепрессантов применяются предшественники моноаминов – триптофан, фенилаланин [12, 57, 70, 158, 199]. С.Н. Мосолов, Е.Г. Костюкова (2018) рекомендовали L-триптофан на III этапе резистентности [47]. Аугментация фенилаланином «не произвела впечатления» на А.Ф. Шацберга, Г. ДеБагиста (2017) [71]. В.Е. Bedson, D. Belletal (2014) были получены отрицательные результаты при использовании фолиевой кислоты [97].

Ряд авторов указывали на возможность использования для аугментации омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (эйкозапентаеновая, докозагексаеновая) [54, 213, 276]. Отмечалось снижение депрессивной симптоматики, тревоги, улучшался сон, корректировалась сексуальная дисфункция [212]; у детей улучшалось настроение [211].

Для аугментации действия антидепрессантов применялись тиреоидные гормоны (в основном Т3 и Т4) [92, 93, 156]. Успешно использовался трийодтиронин при терапии тяжелых депрессий, резистентных к СИОЗС [78, 166]. Однако другие авторы не выявили усиления антидепрессивного эффекта при присоединении к СИОЗС трийодтиронина [86, 148, 225].

Для усиления действия антидепрессантов у женщин с резистентными послеродовыми или постменопаузальными депрессиями применяли в малых дозах дегидроэпиандростерон (ГЭА-стероидный предшественник андрогенов и эстрогенов) [297]. Эстрогены могут усилить эффект антидепрессантов при терапии БАП [201]. Для мужчин пожилого возраста с низким уровнем тестостерона рекомендован – тестостерон [219, 304].

Многими исследователями с целью усиления действия антидепрессантов использовались препараты, которые являлись основными для терапии других заболеваний. Целекоксиб (ревматоидный и псориатический артрит) – селективный ингибитор циклооксигеназы-2, блокирует образование воспалительных простагландинов [80, 118, 129]. Особенно целекоксиб показан в качестве потенцирующего средства при БАП [214] и при наличии в структуре депрессии болевого синдрома [9].

Парамипексил (мирапекс – антагонист дофаминовых D2 и D3, рекомендован FDA для лечения болезни Паркинсона) также усиливает действие антидепрессантов и рекомендован в качестве аугментации [79, 195, 242].

Пиндолол (антагонист бета-адренорецепторов и 5HT<sub>1A</sub> рецепторов, применяется при сердечно-сосудистых нарушениях) способен ускорить ответ при аугментации СИОЗС, СИОЗСН, ИМАО [46, 233]. Аналогичные результаты получены при аугментации психостимулятором метилфенидатом, используемым при дефиците внимания и гиперактивности [195, 242], при аугментации салициловой кислотой [63, 249], блокаторами Са-каналов [63, 249]; внутривенным введением церебролизина (при апатико-

динамических депрессиях) [61]. Для стратегии усиления используются соли Mg (магнезия) при депрессии на фоне сахарного диабета [137] и цинка [269].

Таким образом, аугментация антидепрессантов другими препаратами имеет свои преимущества, по сравнению с монотерапией, но есть и другие отрицательные стороны, кроме указанного отсутствия в ряде случаев желаемого эффекта, что будет отражено в сообщении 2.

## Нежелательные явления при аугментации антидепрессантов (сообщение 2)

Особенностью современного этапа психофармакотерапии является массовая полипрагмазия, т. е. широкое применение различных комбинаций психотропных средств. До 80–90 % больных как в стационаре, так и амбулаторно одновременно получают два или более психотропных препарата [43, 64]. Особую проблему при сочетании препаратов создает так называемая отрицательная резистентность, т.е. повышенная чувствительность к развитию побочных эффектов [44]. В результате обработки данных о лечении более 10 000 больных установлено, что назначение 1–5 препаратов приводит к нежелательным эффектам, требующим отмены, у 4% пациентов; при одновременном назначении более 5 препаратов – у 54%. Под проблемным воздействием лекарственных препаратов подразумеваются такие явления, когда одновременное назначение 2 или более препаратов дает эффект, отличающийся от эффекта, наблюдаемого при применении каждого препарата в отдельности. При фармакокинетическом воздействии констатируется нарушение всасывания, связывания с белками плазмы крови и тканями, биотрансформацией и выделением одного препарата под воздействием другого. Фармакодинамическое взаимодействие проявляется тогда, когда механизм действия одного препарата пересекается с другим. Так, благодаря избирательности фармакологического действия ингибиторов обратного захвата серотонина они меньше на фармакодинамическом уровне взаимодействуют с другими препаратами [6]. Однако комбинацию СИОЗС с антипсихотиками ввиду крайней сложности взаимодействия нельзя рассматривать однозначно [24, 25, 53]. Блокада обратного захвата серотонина ведет к повышению концентрации серотонина, повышению стимуляции постсинаптических структур и по петле обратной регуляции, в ответ на активацию постсинаптических рецепторов, снижается чувствительность пресинаптических образований, облегчая выброс медиатора. Все это тесно связано с противоречивыми нейрхимическими процессами при депрессии. Повышение активности серотониновых нейронов и усиление выброса медиатора оказывается реакцией второго уровня и очень зависит от исходной активации серотонинергических структур. Существует еще одна проблема совместного применения антидепрессантов нового поколения и атипичных нейролептиков, долгосрочная эффективность комбинированного лечения является «весьма неопределенной», в связи с чем необходимы дальнейшие исследования [178, 198].

В ряде случаев при биполярном расстройстве новые антипсихотики могут вызывать усиление депрессии [300]. Высокие дозы амисульприда могут спровоцировать развитие депрессии как побочного эффекта [248, 268].

Сочетание СИОЗС и атипичных антипсихотиков может изменять и фармакокинетику и фармакодинамику каждого препарата в отдельности, усиливать или ослаблять нежелательные явления. Серотонинергические антидепрессанты могут сами вызвать экстрапирамидные симптомы, а также потенцировать экстрапирамидные эффекты нейролептиков как через фармакодинамические, так и через фармакокинетические взаимодействия [52, 62, 125, 298]. Так, при сочетании селективных ингибиторов реаптейка серотонина с рисперидоном описана тардивная дискинезия и другие серьезные экстрапирамидные нежелательные явления [112, 288, 300], а также тошнота и беспокойство [89]. Авторы склонны связывать это с увеличением плазменной концентрации рисперидона. Кроме того, считается, что рисперидон и палиперидон обладают среди всех атипичных антипсихотиков наибольшей депрессогенностью, в ряде случаев могут усугублять депрессию, а также наибольшей способностью вызывать ЭПС, т.к. они по своим фармакологическим свойствам и спектру действия близки к типичным антипсихотикам [9]. По мнению авторов, при потенцировании СИОЗС лучше использовать оланзапин, арипипразол, кветиапин, утвержденные в качестве препаратов первой линии FDA. В то же время комбинация с кветиапином может вызвать сухость во рту, запоры, головокружение [77], выраженную седацию, сонливость [191]. При аугментации оланзапином и клозапином увеличивается вероятность развития метаболического синдрома (наименьшая – при использовании арипипразола). Кроме того, арипипразол снижает уровень пролактина, повышение которого способствует формированию трудно курабельных депрессий [15].

При сочетании флувоксамина с рисперидоном описан злокачественный нейролептический синдром [160], а также нейротоксический серотониновый синдром, который по нарастающей развивался следующим образом: на второй день терапии возникает психомоторное возбуждение с дисфорией, гиперрефлексия, диарея, миоклонические подергивания в мышцах; далее появилось повышение температуры тела, спутанность сознания, нарушение дыхания, потребовавшее эндотрахеальной интубации [251]. Кроме того, при сочетании флувоксамина с рисперидоном определялась реакция со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тошноты и рвоты [155]. При сочетании флувоксамина с клозапином происходит значительное повышение концентрации последнего со всеми вытекающими отсюда последствиями [39, 40, 150]. При этой комбинации концентрация клозапина возрастает в 5–10 раз [3]. Исследователи доказали, что сочетание флувоксамина с оланзапином – более безопасное.

Нейротоксическая реакция наблюдалась при сочетании флуоксетина с рисперидоном [121, 272]. При совместном применении флуоксетина и рисперидона регистрировалась также выраженная гинекомастия, связанная с повышением пролактина [100], выраженная антихолинергическая реакция с задержкой мочеиспускания [112].

Серотониновый синдром описан при лечении комбинацией флуоксетина и оланзапина у больного с рекуррентной большой депрессией и хроническим алкоголизмом в анамнезе (в период наблюдения была ремиссия) [121]. Серотониновый синдром при использовании флуоксетина в комбинации с другими препаратами В.Л. Козловский объяснял следующим образом: полупериод биологической активности флуоксетина ( $T_{1/2}=50-70$  час.) в процессе метаболического превращения дает активный длительно живущий метаболит ( $T_{1/2}=160-360$  час), близкий по спектру психотропной активности флуоксетину (время полужизни или полувыведения следует отличать от полупериода биологической активности, который отражает физиологическое или терапевтическое действие вещества). Поэтому переходить с флуоксетина на другой препарат или комбинировать флуоксетин с другим препаратом необходимо крайне осторожно из-за риска развития тяжелых последствий в виде серотонинового синдрома [26].

При сочетании с флуоксетином выявлено [34, 40] повышение концентрации сертиндола, зотепина. Циталопрам, напротив, при совместном применении с клозапином снижает концентрацию последнего в плазме крови (FDA, 2009), в то время как циталопрам с zipразидоном способны вызвать галакторею. При сочетании сертралина с аripипразолом – беспокойство с головными болями и бессонницей [99]. При комбинации оланзапина с дулоксетином описан «серьезный побочный эффект» – задержка мочеиспускания, неполное опорожнение мочевого пузыря, «слабый мочевого поток» [141]. Все указанные явления исчезли после замены дулоксетина (60 мг/с) на венлафаксин (150 мг/с). При комбинации эсциталопрама с палиперидоном зарегистрирован хореоатетодный синдром [159].

При аугментации сертралина оланзапином были рассмотрены нежелательные явления у двух категорий больных: старше 60 лет (средний возраст 71,7) и моложе 60 лет (средний возраст 41,3). В обеих возрастных группах было существенное увеличение холестерина и триглицеридов, но статистически значимое увеличение глюкозы и увеличение веса тела наблюдалось только в более молодом возрасте [196]. Совместное применение флуоксетина и оланзапина может приводить к увеличению массы тела, уровня пролактина и холестерина [105]; к метаболическому синдрому, сонливости, сухости во рту, увеличению аппетита, головной боли [133], указанные изменения были выражены в большей степени, чем при монотерапии тем или иным препаратом. Имеется сообщение о «плохой» комбинации сертралина с амисульпридом у больного тяжелой депрессией на фоне органического поражения головного мозга (лобно-височная афазия) [144]. У пациента усилился «познавательный дефицит» и развилась выраженная гипотония. При исследовании фармакотерапии юношеской эндогенной депрессии отмечалось, что частота нежелательных явлений в случаях комбинирования антидепрессантов нового поколения и антипсихотиков возрастает весьма значительно [59]. У больных в возрасте обратного развития (чаще у женщин) при сочетании антидепрессантов с атипичными антипсихотиками фиксируется удлинение интервала QT [289]. В связи с этим указанная комбинация в пожилом возрасте расценивается как фактор риска. В целом, по мнению ряда авторов, добавление к

антидепрессантам атипичных нейролептиков увеличивает риск нежелательных явлений [205]. Вероятность развития побочных эффектов возрастает пропорционально количеству назначенных препаратов [123]. Настороженность, необходимая при назначении атипичных антипсихотиков больным с депрессиями, связана с общностью патогенетических механизмов, сложностью медиаторного взаимодействия, в результате которого возможны описанные нейроэндокринные дисфункции [34].

Выявлены серьезные нежелательные явления при попытке комбинации селективных ингибиторов обратного захвата серотонина с классическими нейролептиками: пароксетина, флуоксетина с галоперидолом, пимозидом, флуфеназином [96]. В ответ на сочетание автором описаны острые дистонические реакции. Другие исследователи показали, что флувоксамин, флуоксетин, пароксетин, сертралин вызывают клинически значимое повышение уровня галоперидола, требующее, во избежание серьезных нежелательных явлений, коррекции дозы нейролептика [140, 162]. Авторы объясняют повышение концентрации нейролептика способностью большинства СИОЗС ингибировать либо широкий спектр изоферментов, цитохрома P450 (флуоксетин, флувоксамин), либо отчетливым ингибирующим эффектом на один или два изофермента цитохрома P-450 (пароксетин, сертралин).

В целом при присоединении любого нейролептика возрастает общее число побочных эффектов (лейкопения, седация и сонливость, антихолинергический и экстрапирамидные побочные эффекты, метаболические и прочие нарушения). Это требует взвешенного подхода к оценке риск/польза при использовании их совместно с антидепрессантами, и в качестве аугментации начинать использовать нейролептики в низких начальных дозах [47].

Аугментация бензодиазепинами увеличивает риск развития зависимости, нарушений памяти, поведенческой токсичности [48]. В случаях острых ситуаций у больных с суицидальными мыслями бензодиазепины могут усугублять депрессию или вызвать растормаживающий эффект, что требует тщательного наблюдения [303]. Кроме того, применение транквилизаторов бензодиазепинового ряда во время беременности может вызвать у новорожденных мышечную гипотонию, гипотермию, нарушения сосательного рефлекса и такие дефекты, как незаращение твердого неба, верхней губы, развитие паховой грыжи [74].

Особой осторожности требует аугментация антидепрессантов литием, и не только из-за того, что требуется титрование дозы, мониторинг концентрации в крови, возможность летального исхода при передозировке [71, 134], но и из-за нейротоксических реакций (миоклония, атаксия, возбуждение, спутанность сознания, кардио- и нефротоксичность) [46]. Ряд авторов наблюдали токсическую реакцию в виде атаксии, ажитации, мышечных подергиваний, сонливости, головокружения, полиурии [9]; литиевую интоксикацию (недержание мочи и кала, гипернатриемию, судороги) [33]; серьезные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде предсердно-желудочкового блока [68]. Все нежелательные явления усиливаются при несоблюдении водно-солевого режима [56].

Аугментация противосудорожными препаратами, обладающими нормотимическими свойствами, также имеет свои недостатки. Например, карбомазепин, вальпроаты, могут стимулировать тошноту, снижать уровень гормонов щитовидной железы, тромбоцитопению, нарушения сердечного ритма, гематотоксическое действие [13, 71, 46]. По мнению А.Ф. Шацберга, Ч. ДеБаттиста, карбомазепин на фоне СИОЗСН может вызывать судорожную готовность



мозга, а ламотриджин – аллергические реакции [71]. Авторы предупреждают от комбинации карбамазепина с флуоксетином из-за возможного развития токсической реакции (смазанная речь, диплопия, тремор, головокружение). A. Carvalho, J.L. Covalconte, M.S. Castello, M.C. Lima (2007) отмечали токсическую реакцию при потенцировании антидепрессантов карбамазепином (кроме перечисленного) в виде повышенной седации, запоров, увеличения массы тела [116]. Кроме того, авторы указывают на возможную гепатотоксичность, которая гораздо выше, чем при применении окскарбазепина. При аугментации карбамазепином возможна также лейкопения, у женщин – остеопороз и повышенный риск тератогенности [68]. F.L. Rocha, C. Nara (2003) описывали токсическую реакцию в виде слабости, головокружения, головных болей, тошноты при аугментации антидепрессантов ламотриджином [255]. Аугментация топираматом негативно сказывается на когнитивных функциях [9]. Все указанные антиконвульсанты влияют на развитие плода, вызывая дефект нейрональной трубки (spina bifida), аномалии мочеиспускательного канала у мальчиков, расщепление неба, верхней губы, врожденные заболевания сердца [74].

Опубликованы данные о влиянии противосудорожных средств на отдельные препараты из группы СИОЗС: карбамазепин уменьшает концентрацию циталопрама и сертралина в крови, вальпроаты повышают концентрацию пароксетина, ламотриджин-сертралина [60].

В отношении фолатов четко не определены сроки применения и дозы; в больших дозах и при длительном приеме возникает дефицит витамина B12, увеличивается риск онкологических заболеваний, провоцируются судороги [81, 183]. В связи с этим S. Hanna, L. Lachover, R.P. Rajarethinam (2009) рекомендуют перед назначением фолатов в качестве аугментации определять концентрацию витамина B12 у всех пациентов старше 50 лет [157].

Предшественник моноаминов L-триптофан может вызывать эозинофильный миозит или миокардит, поражение печени (претензии в основном к Японской компании). Авторы советуют использовать 5-гидрокситриптофан (5-НТФ), который при «стратегии усиления» более безопасен и способствует улучшению сна [9].

Тиреоидные гормоны, в частности Т3, при использовании в качестве средств аугментации антидепрессантов могут вызвать тахикардию и гипертензию (особенно с ИМАО), поэтому G. Abraham, R. Milevetal. (2006) считают, что их лучше использовать, когда есть признаки гипотиреоза [76]. А.Ф. Шацберг, Ч. ДеБатиста, (2017) [71], T. Kelly, D.Z. Liberman (2009) [166] предупреждали об осторожности применения Т3 (трийодтиронина) при ИБС, артериальной гипертензии, аритмии в анамнезе. По мнению авторов, при этом нужно контролировать уровень ТТГ, т.к. его снижение может усилить деминерализацию костей. Аналогичные изменения фиксировал P.C. Whybrow (1994) и считал, что Т3 для усиления действия антидепрессантов можно применять только 60 дней с дальнейшим постепенным снижением дозы [293]. Использование Т4 (L-тироксина) у пациентов с БАП может привести к биполярному типу течения расстройства. С.Н. Мосолов, Е.Г. Костюкова (2018) описывали синдром гипертиреоза (головные боли, гипергидроз, тремор, тахикардия, боли в сердце) [47].

Применение у женщин в пременопаузу и менопаузу эстрогенов для усиления действия СИОЗС повышало риск рака молочной железы, шейки и тела матки, сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта [181, 292]. Кроме того, эстрогены способны индуцировать быстрые циклы у

некоторых женщин с БАП, которые подавляет прогестерон. Однако прогестерон может вызвать или усилить депрессию. Тестостерон, полезный в качестве потенцирующего агента к антидепрессантам у мужчин с гипогонадизмом, может провоцировать рак простаты, изменения резистентности к инсулину, повышать риск сердечно-сосудистых заболеваний. Дегидроэпиандростерон (ДГЭА) – стероидный предшественник андрогенов и эстрогенов (прогормон надпочечников) – приводит к необратимой потере волос, понижает тембр голоса [71].

Линдолол (бета-адреноблокатор) способен вызвать при совместном применении с антидепрессантами сонливость, брадикардию, ортостатическую гипотензию, тошноту, сухость во рту, а психостимулятор метилфенидат – повышение артериального давления, усиление галлюцинаторно-бредовой симптоматики при депрессиях с психотическими расстройствами [47].

Дополнительный прием прапипексола (мирапекс, ропиринол, применяемый при лечении болезни Паркинсона, агонист D2- и D3-рецепторов) сопровождается головной болью, тошнотой, головокружением и (редко) компульсивным поведением (в частности, страсть к азартным играм) [71].

Блокаторы Са-каналов, в частности верапамил, сами могут провоцировать депрессию [179]; инъекции магнезии при депрессии на фоне сахарного диабета – диарею [137].

Некоторые исследователи заявляли о том, что в ряде случаев совместное применение СИОЗС и атипичных нейрорептиков смягчает нежелательные явления препаратов: дополнительное введение в схему лечения депрессии миртазапином арипипразола уменьшает влияние миртазапина на увеличение массы тела, в свою очередь миртазапин оказывает благоприятное действие, уменьшая акатизию, вызываемую арипипразолом [261]. В работе других авторов также указывалось, что миртазапин способен смягчать острую акатизию, вызванную атипичными нейрорептиками [171]. При тревожных и «нетипичных» депрессиях добавление к лечению антидепрессантами арипипразола не ведет к акатизии и увеличению массы тела [281]. Высказывалось предположение, что сочетание оланзапина с флуоксетином может ослаблять прибавку в весе, вызванную оланзапином, т.к. оланзапин увеличивает массу тела, а флуоксетин в ряде случаев снижает, однако в результате проведенного исследования было дано заключение, что флуоксетин не уменьшает массу тела, вызванную оланзапином [239]. В работе других авторов утверждается, что объединенное использование СИОЗС и атипичных нейрорептиков имеет «уникальный эффект» на снижение веса [188, 262].

В связи с изложенным, по мнению ряда исследователей, существующие опасения использования СИОЗС в комбинации с атипичными антипсихотиками из-за фармакокинетических взаимодействий и риска усиления побочных эффектов несколько преувеличены.

1) Отдельные СИОЗС различаются по способности ингибировать систему цитохрома P450: флуоксетин, пароксетин – сильные ингибиторы, флувоксамин – менее, сертралин и циталопрам – практически не воздействуют на систему микросомальных ферментов [3, 36].

2) Фармакокинетические исследования показывают, что все СИОЗС в терапевтических дозировках не вызывают клинически значимого изменения концентрации антипсихотика в плазме крови, и их сочетанное применение допустимо [87, 238]. Более того, с позиций доказательной медицины такое сочетание является одним из методов вы-



бора при лечении психотической и терапевтически резистентной депрессии.

Таким образом, аугментация антидепрессантов любыми из перечисленных средств требует дальнейших наблюдений, взвешенного подхода к вопросу риск/польза, к во-

просу продолжительности сочетанной терапии и наиболее оптимальных доз используемых препаратов. Кроме того, необходим поиск новых способов аугментации в связи с появлением новых препаратов с другим механизмом действия.

#### Список литературы

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психических больных 2-е изд.// М. Медицина.-1988.-528с.
2. Андреев Б.В. Некоторые проблемные составляющие комбинированной психофармакотерапии.//Ученые записки.-2009.-16.-4.-с.12-14.
3. Андрусенко М.П., Морозова М.А. Комбинированное использование антидепрессантов и нейролептиков при аффективных расстройствах и шизофрении: показания к назначению, побочные эффекты и осложнения. //Психиатрия и психофармакотерапия. -2001- 1. - с. 4-9.
4. Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств (пер. с англ)//М.БИНОМ.-2004.-416 с.
5. Астахова Л.В., Гусева Л.И., Анопа Г.Д., Недик С.П., Оприш Г.М. К вопросу о профиле безопасности препарата «Амисульприд».// Психиатрия и психофармакотерапия. - 2006. - 8. - 4. - с. 35-36.
6. Балтикайс Л.Л., Фатеев В.А. Взаимодействие лекарственных веществ. // М.Медицина. - 1991.
7. Бурлаков А.В. Применение эсциталопрама в терапии депрессивных расстройств у пациентов с онкологическими заболеваниями//Психич. расстройства в общей медицине.-2007.-3.-с.46-49.
8. Быков Ю.В. Резистентные к терапии депрессии. - Ставрополь.-2009.-77с.
9. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К. Депрессии и резистентность. Практическое руководство.// М.: РИОР ИНФРА.-М.-2013.-373 с.
10. Вовель Б.А. Навязчивые сомнения по контрасту//Ж. неврол. психиатр.-2002.-9.-102.-с.14-18
11. Вовель Б.А., Нефедова И.О. Терапия гетерогенных по клинической структуре депрессивных нарушений: опыт применения кветиапина (лаквеля)//Соврем. тер. в психиатр. неврол. - 2011. -1. - с. 29 – 36.
12. Вовин Р.Я., Аксенова И.О. Затяжные депрессивные состояния//Л.: Медицина.-1982.-191 с.
13. Воронкова К.В., Пылаева О.А., Холин А.А. Побочные эффекты антиэпилептической терапии – современное состояние проблемы// Ж. неврол. психиатр.-2011.-10 (вып.2).-111.-с.44-51
14. Горбунова А.А., Колоцкая Е.В. Паническое расстройство и аффективная патология (аспекты коморбидности)// Ж. неврол. психиатр.-2014
15. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия//М.- ИД «Медпрактика».-2007.-312 с.
16. Григорьева Е.А., Лобанова И.В. Сравнительный анализ и отдаленные результаты действия сертралина и сочетания сертралина с амисульпридом //Доктор.Ру Неврол. психиатр.-2014.-6.-94.-ч.1.-С.68-71.
17. Григорьева Е.А., Лобанова И.В. Терапия рекуррентного депрессивного расстройства комбинацией сертралина и амисульприда в сравнении с монотерапией сертралином // Материалы 15 съезда психиатров России. - 2010. - С. 187-188.
18. Дороженко И.Ю., Никишина М.Б. Эффективность рisperона при аффективных расстройствах.//Ж. психиатр. психофармакотер. - 2002. - 4.-4. - с. 143-145.
19. Дороженко И.Ю., Терентьева М.А., Воронова Е.И. Использование иксела в лечении депрессий у пациентов с хронической шизофренией.//Ж. неврол. психиатр. им С.С.Корсакова - 2009. - 2.-109.-с. 40-43.
20. Дьяконов А.Л., Лобанова И.В. Сравнительное изучение эффективности сочетаний антидепрессантов группы СИОЗС и антипсихотических средств при терапии рекуррентного депрессивного расстройства//Ж. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. - 2012. -11.- 112. - выпуск 2. - с. 61 – 66.
21. Иванов С.В. Современные подходы к терапии депрессий. Раздел 15. В кн. А.Б.Смулевич «Депрессии при психических и соматических заболеваниях». М.: МИА.-2015.-с.414-538.
22. Иоффе Г., Теревников В., Стенберг Я.Х., Иоффе М., Тихоан Я., Буркин М. (Хельсинки, Петрозаводск) Миртазапин, добавленный к антипсихотикам – потенциальный соперник клозапина?//15 съезд психиатров России. - 2010. - с.192.
23. Кинкулькина М.А., Иванец Н.Н. Депрессии при шизофрении и алкоголизме. Клиника и лечение//М.:Медпрактика.-2009.-216с.
24. Козловский В.А., Незнанов Н.Г. Комбинированная терапия антипсихотиками и антидепрессантами: рациональность, стратегия, тактика (сообщение 1)//Обозр. психиатр. клин. психол. им В.М.Бехтерева.-2008.-3.-с.4-8.
25. Козловский В.А., Незнанов Н.Г. Комбинированная терапия антипсихотиками и антидепрессантами: рациональность, стратегия, тактика (сообщение 2)//Обозр. психиатр. клин. психол. им В.М.Бехтерева.-2008.-4.-с.1-7.
26. Козловский В.Л. Основы адекватного применения препаратов в психиатрии.//Обозр. психиатр. клин. психол. им В.М.Бехтерева. - 2004. - 4. - с. 3 – 6.
27. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Обзор рандомизированных контролируемых исследований атипичных антипсихотиков при длительной противоречивой терапии биполярного аффективного расстройства// Современ. терап. психич. расстр.-2013.-1.-с.2-11
28. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике депрессий при биполярном расстройстве//Соц. клин. психиатр.-2003.-4.-13.-с.106-114.
29. Кравченко Н.Е. Клиническая эффективность стимулотона при лечении непсихотических депрессивных расстройств у подростков//Психиатрия. - 2005. - 1. - с. 50- 54.
30. Краснов В.Н. Депрессии и другие расстройства аффективного спектра при неврологической и соматической патологии //Гл.6. В кн. Острые психические расстройства в интенсивной терапии. Практическое руководство под редакцией Б.Ф.Ильфанда, В.Н. Краснова. М.МИА.-2014.-с.104-121.
31. Краснов В.Н. Рекуррентное депрессивное расстройство. Гл.12.1.- стр 333-347. В кн. Психиатрия Нац. руковод. под ред. чл.-кор. РАМН Ю.А.Александровского, Н.Г.Незнанова//М.:ГЭОТАР.-Медиа.-2018.-1002 с.
32. Лобанова И.В. Аугментация антидепрессантов атипичными антипсихотиками при терапии тяжелого (без психотических симптомов) депрессивного эпизода в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (клинико-катамнестическое исследование)//Автореф. диссерт. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук.-М.-2018.-23с.
33. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии.// С-Пб.:Береста.-2012.-444с.
34. Мазо Г.Э., Шмакова Т.М. Атипичные антипсихотики в лечении депрессивных нарушений.//Психиатр. психофармакотер.-2009.-3.-11.-с.32-36.
35. Мазо Г.Э. Влияние терапии сероквелем на депрессивную симптоматику в структуре шизофрении//Психиатр. психофармакотер. - 2003. - 6. - 259 – 262.
36. Мазо Г.Э., Бубнова Ю.С. Депрессия при шизофрении: диагностика и терапия.// Ж.-неврол. психиатр.-2013.-3.-с.90-93.
37. Мазо Г.Э., Иванов М.В. Терапевтически резистентные депрессии: подходы к лечению//Психиатр. психофармакотер.-2007.-1.-9.-с.42-45
38. Мазо Г.Э., Ганзенко М.А. Омега 3-полиненасыщенные жирные кислоты. Глава в книге Депрессия и риск развития соматических заболеваний. Рукдл. врачей под ред. Н.Г.Незнанова, Г.Э.Мазо, А.О.Кибитова//М.-ИМК.-2018.-с.148-153
39. Малин Д.И. Лекарственное взаимодействие психотропных средств (часть 1)//Психиатр. психофармакотер.-2000.-2.- 6.-с.172-174.
40. Малин Д.И. Лекарственное взаимодействие психотропных средств (часть 2)//Психиатр. психофармакотер.-2002.- 5.- с.190-194.
41. Малин Д.И., Рывкин П.В. Современные подходы к проблеме резистентности и интолерантности к психофармакотерапии у больных эндогенными психозами.//В кн.: Новые достижения в терапии психических заболеваний./Под ред. С.Н.Мосолова. М.-2—2.-с. 477-483.
42. Морозова М.А. Основные группы психотропных препаратов и принципы лечения психических заболеваний. В книге Психиатрия. Научно-практический справочник под ред. А.С. Тиганова. М.МИА.-2018.-с.503-538.
43. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств//Доказательная медицина – клинической практике.- под ред. С.Н. Мосолова. - М., 2012.
44. Мосолов С.Н. Резистентность в психофармакотерапии и методы ее преодоления// Психиатр. психофармакотер. -2002.-4.-с.132- 136.
45. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Актуальные вопросы фармакотерапии депрессий// Новые достижения в терапии психических заболеваний. М.-2002.-с.311-423.
46. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Биполярное расстройство. Гл.12.3. В кн. Психиатрия. Национальное руководство, под редакцией чл.-кор. РАН Ю.А.Александровского, проф.Н.Г.Незнанова. М.:ГЭОТАР-Медиа.-2018.-с.379-438.
47. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Лечение больных с рекуррентным депрессивным расстройством. Гл.12.2 В кн. Психиатрия. Национальное руководство, под редакцией чл.-кор. РАН Ю.А.Александровского, проф. Н.Г.Незнанова. М.:ГЭОТАР-Медиа.-2018.-с.347-379.
48. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Сердитов О.В. Серотониновый синдром при лечении депрессий//Международ. журн. мед. практик.-2000.-8.-с.28-33

# Эффективность, переносимость и безопасность карипразина при расстройствах биполярного спектра

Р.А. Беккер<sup>1</sup>, А.Ю. Быкова<sup>2</sup>, Ю.В. Быков<sup>2</sup>, П.В. Морозов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве. 8410501, Израиль, Беэр-Шева;

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310.

<sup>3</sup> ФГБОУ УВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

## Резюме

Как известно, аффективные расстройства являются весьма широкой и гетерогенной группой расстройств, включающей в себя как униполярные депрессивные расстройства, так и биполярное аффективное расстройство (БАР) 1-го и 2-го типов.

В последние десятилетия, в связи с появлением и развитием концепции расстройств биполярного спектра (РБС), а также в связи с расширением критериев диагностики смешанных состояний, наше понимание аффективных расстройств значительно изменилось. Многие варианты аффективных расстройств, которые до недавнего времени считали униполярными депрессивными, сегодня относят к биполярному спектру. Это вызвало необходимость пересмотра подходов не только к диагностике, но и к лечению такого рода расстройств – а именно все большее расширение применения препаратов с нормотимическими свойствами и сужение применения классических антидепрессантов (АД) и типичных антипсихотиков (ТАП).

С другой же стороны, объективные трудности в разграничении и дифференциальной диагностике между шизофренией, шизоаффективным расстройством (ШАР) и БАР, в комбинации с обнаружением нормотимических свойств у ряда атипичных антипсихотиков (ААП), привели к тому, что эти препараты, эффективные как при шизофрении и ШАР, так и при БАР и РБС, стали применяться в качестве нормотимиков все чаще и чаще, и во многих странах по частоте назначения при БАР уже обгоняют «классические» нормотимики (НТ) – литий и некоторые противосудорожные препараты (ПЭП), такие как вальпроаты, ламотриджин, карбамазепин.

Особенный интерес в контексте лечения БАР и РБС, в связи с уникальным профилем фармакологического действия, отличной переносимостью, низким уровнем побочных эффектов (ПЭ) и способностью гармонично воздействовать и на депрессивную, и на маниакальную стороны болезни, а также на сопутствующие психотические проявления, вызывает самый новый член семейства ААП с нормотимическими свойствами – карипразин.

В данной статье мы кратко представим читателю этот препарат, которого мы уже касались в одной из предыдущих статей, посвященных его эффективности при негативной симптоматике шизофрении, опишем его фармакокинетику и фармакодинамику, а затем представим доказательную базу по его эффективности, переносимости и безопасности при расстройствах биполярного спектра, как при маниакальных и смешанных, так и при депрессивных эпизодах.

**Ключевые слова:** биполярное аффективное расстройство, расстройства биполярного спектра, депрессивный эпизод, маниакальный эпизод, смешанный эпизод, смешанные симптомы, шизофрения, шизоаффективное расстройство, карипразин.

**Для цитирования:** Р.А. Беккер, А.Ю. Быкова, Ю.В. Быков, П.В. Морозов. Эффективность, переносимость и безопасность карипразина при расстройствах биполярного спектра. Психиатрия и психофармакотерапия. 2021; 3: 24–39.

## Efficacy, tolerability and safety of cariprazine in bipolar spectrum disorders

R.A. Bekker<sup>1</sup>, A.Yu. Bykova<sup>2</sup>, Yu.V. Bykov<sup>2</sup>, P.V. Morozov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> David Ben-Gurion University in Negev. 8410501, Israel, Be'er Sheva;

<sup>2</sup> Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 355017, Russian Federation, Stavropol, ul. Mira, d. 310.

<sup>3</sup> N.I.Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

## Abstract

Mood disorders are a very broad and heterogeneous group of disorders, which includes unipolar depressive disorders and bipolar affective disorder with its two subtypes — type 1 and type 2.

During the last two decades, in connection with the emergence and development of the concept of bipolar spectrum disorders, as well as the expansion of the diagnostic criteria for mixed states, our understanding of affective disorders has changed significantly. Many variants of affective disorders which until recently were considered unipolar depressive disorders, are now referred to as bipolar spectrum disorders. This, in turn, had caused the need to revise approaches not only to diagnosis, but also to the treatment of those disorders. It led to the increasing use of drugs with mood stabilizing properties, and the decrease of use of both classical antidepressants and typical antipsychotics.

On the other hand, difficulties in distinguishing and differential diagnosis between schizophrenia, schizoaffective disorder and bipolar affective disorder, in combination with the clinical recognition of mood stabilizing properties in a number of atypical antipsychotics, led to the fact that these drugs, which are effective both in schizophrenia and schizoaffective disorder, as well as in bipolar affective disorder and bipolar spectrum disorders, began to be increasingly used as mood stabilizers more and more often. In many countries the per-year number of different atypical antipsychotic prescriptions for bipolar affective disorder is already overtaking the «classic» mood stabilizers, which are lithium and some antiepileptic drugs, such as valproate, lamotrigine, carbamazepine. Of particular interest in the context of the treatment of bipolar affective disorder and bipolar spectrum disorders, due to the unique profile of pharmacological action, excellent tolerability, low level of side effects and the ability to harmoniously affect both the depressive and manic aspects of the disease, as well as associated psychotic manifestations, is the newest member of the atypical antipsychotic family with mood stabilizing properties — cariprazine.

In this article, we will briefly introduce the reader to this drug, which we have already touched upon in one of our previous articles, which was devoted to its effectiveness in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. Then we will describe its pharmacokinetics and pharmacodynamics, and then present the existing evidence base regarding its effectiveness, its tolerability and safety in bipolar spectrum disorders, both in manic and mixed episodes as well as in depressive episodes.

**Key words:** bipolar affective disorder, bipolar spectrum disorders, depressive episode, manic episode, mixed episode, mixed symptoms, schizophrenia, schizoaffective disorder, cariprazine

**For citation:** R.A. Bekker, A.Yu. Bykova, Yu.V. Bykov, P.V. Morozov. Efficacy, tolerability and safety of cariprazine in bipolar spectrum disorders. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2021; 3: 24–39.

**Введение****(Обоснование актуальности)**

Как известно, аффективные расстройства представляют собой большую и гетерогенную группу расстройств. В частности, в группу аффективных расстройств входят как униполярные большие депрессивные эпизоды (БДЭ), в рамках ли рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) или же в рамках однократного за жизнь большого депрессивного расстройства (БДР), так и биполярное аффективное расстройство (БАР) 1-го и 2-го типов, а также персистирующее депрессивное расстройство (ранее называвшееся дистимией) и циклотимия [Stahl SM et al, 2013; 2017].

Некоторые специалисты относят именно к спектру аффективных расстройств (а не к расстройствам шизофренического или психотического спектра, как это сделано в действующих редакциях DSM-5 и МКБ-11) также шизоаффективное расстройство (ШАР) и ряд других вариантов коротких циклических психозов с выраженной аффективной составляющей [Stahl SM et al, 2013; 2017].

В последние два десятилетия, в связи с созданием и расширением концепции расстройства биполярного спектра (РБС), а также в связи со значительным смягчением диагностических критериев смешанных аффективных эпизодов в DSM-5 и в МКБ-11, по сравнению с DSM-IV-TR и МКБ-10 (отныне для диагностики смешанного аффективного эпизода более не требуется одновременное соответствие клинической картины аффективного эпизода полным синдромальным критериям как маниакального эпизода (МЭ), так и БДЭ – достаточно лишь наличия полных синдромальных критериев одного из двух типов аффективных эпизодов, плюс два или три симптома из синдромальных критериев аффективного эпизода противоположного знака, чтобы поставить квалификатор «со смешанными симптомами» в диагнозе, соответственно, МЭ или БДЭ) – наше понимание диагностической номенклатуры, методов дифференциальной диагностики и самой природы аффективных расстройств претерпело значительные изменения [Stahl SM et al, 2013; 2017].

Изменение диагностических подходов к аффективным расстройствам связано с принципиальным сдвигом парадигмы их восприятия от жесткой дихотомической, категориальной системы сначала к многоосевой, а затем – к современному представлению о них как о некоем непрерывном спектре, или даже скорее многомерном континууме различных расстройств. Это означает, что МЭ и БДЭ сегодня рассматриваются не как две отдельные, принципиально различные и взаимоисключающие диагностические категории (даже если ввести третью категорию «смешанных эпизодов» с обязательным полным синдромальным соответствием как МЭ, так и БДЭ, как это было сделано в DSM-IV-TR, то все равно получится жесткая тритомиа), не как дихотомия или дуальность противоположностей, а как некий непрерывный спектр, или даже скорее многомерный континуум состояний в диапазоне от «чистого» классического МЭ до «чистого» классического БДЭ, с различными вариантами смесей субсиндромальной депрессии с полномасштабной манией, или, наоборот, – субсиндромальной мании с полномасштабной депрессией и т.п. между ними [American Psychiatric Association, 2013; Stahl SM, Morrissette DA, 2019; Stahl SM et al, 2013; 2017; 2020].

Аналогичным образом «классическое» БАР (БАР 1-го типа) и униполярное РДР также сегодня рассматриваются не как две взаимоисключающие диагностические категории, не как жесткая дихотомия, а как крайние варианты спектра РБС, между которыми лежат и БАР 2-го типа, и

циклотимия, и персистирующее депрессивное расстройство (дистимия), и многие другие варианты «атипичного БАР», введенные в научный оборот Хагопом Акискалом (подтипы БАР от 3-го до 7-го) [American Psychiatric Association, 2013; Stahl SM, Morrissette DA, 2019; Stahl SM et al, 2013; 2017; 2020].

А это, в свою очередь, означает, что многие варианты аффективных расстройств, которые ранее были бы расценены как униполярные БДЭ, сегодня, при более тщательном дифференциально-диагностическом рассмотрении, с большой вероятностью будут расценены как тот или иной «мягкий» вариант РБС [American Psychiatric Association, 2013; Stahl SM, Morrissette DA, 2019; Stahl SM et al, 2013; 2017; Zohar J et al, 2014].

Это, в свою очередь, повлекло за собой значительные изменения и в подходах к лечению аффективных расстройств в последние два десятилетия. А именно в последние два десятилетия наблюдается общемировая тенденция к постепенному снижению употребления для лечения аффективных расстройств как классических антидепрессантов (АД), так и «традиционных», или «типичных» антипсихотиков (ТАП), и одновременно – тенденция к постепенному расширению употребления для лечения аффективных расстройств тех или иных лекарств со свойствами нормотимиков (НТ), или, иначе говоря, стабилизаторов настроения (mood stabilizers) [American Psychiatric Association, 2013; Stahl SM, Morrissette DA, 2019; Stahl SM et al, 2013; 2017; Zohar J et al, 2014].

Более того, сегодня подвергается сомнению научная корректность даже самих, ранее устоявшихся в психофармакологии, названий АД и «антипсихотик» (АП). Эти названия сильно расходятся с текущим реальным положением дел в психиатрии и психофармакологии. В самом деле, многие АП уже давно применяются вовсе не только для лечения психозов, и обладают вовсе не только антипсихотическим эффектом (например, они могут применяться и для лечения БДЭ, даже протекающих без психотической симптоматики, и для купирования МЭ, и для лечения некоторых тревожных расстройств, и в качестве противорвотных средств, и так далее) [Stahl SM et al, 2013; 2017].

Аналогичным образом многие «классические» АД, с одной стороны, уже давно применяются вовсе не только для лечения депрессий, но и для лечения многих других психических, неврологических и общесоматических расстройств (например, тревожных расстройств, мигрени или хронических болевых синдромов), а с другой – уже давно не только не являются препаратами первой линии для лечения БДЭ, возникающих в рамках БАР или РБС, но многими специалистами даже считаются противопоказанными при этих так называемых «биполярных» депрессиях, из-за возможности дестабилизации психического состояния, инверсии знака фазы в манию или гипоманию, провокации смешанного состояния, дисфории, агрессивности, раздражительности, из-за риска неблагоприятного долгосрочного влияния на течение болезни (ускорения, учащения и утяжеления аффективных эпизодов обоого знака, вплоть до развития «быстрого цикла»), а также риска оказания ими парадоксального депрессогенного и суцидогенного эффекта при биполярных депрессиях. Кроме того, выяснилось, что антидепрессивным эффектом обладают вовсе не только «классические» АД, но и многие другие препараты, например, целый ряд НТ и АП [Stahl SM et al, 2013; 2017].

Чтобы избежать всех этих противоречий и некорректностей, некоторые специалисты предложили новую но-



менклатуру психофармакологических препаратов, так называемую «номенклатуру, основанную на данных нейронаук» (Neuroscience-based Nomenclature, или NbN). Эта номенклатура основывается в первую очередь на знании механизмов фармакологического действия тех или иных психотропных препаратов, а не на формально утвержденных тем или иным государственным регулирующим органом официальных показаниях к их применению [Zohar J et al, 2014].

С другой же стороны, объективные трудности в дифференциальной диагностике между шизофренией, ШАР и БАР (или каким-либо другим РБС), в частности ярко проиллюстрированные профессором Стивеном М. Шталем в одном из описанных им клинических примеров в книге Case Studies, где женщине за 25 лет болезни 25 раз (!) циклически меняли диагноз с шизофренией на ШАР или на БАР 1-го типа и обратно, причем иногда это делал один и тот же психиатр в разные эпизоды ее болезни, вместе с обнаружением того факта, что целый ряд так называемых «атипичных антипсихотиков» (ААП) обладают, наряду с антипсихотическим эффектом, также профилактическими нормотимическими, «острыми» антиманиакальными и/или «острыми» антидепрессивными свойствами, и могут быть эффективны как в лечении шизофренией и ШАР, так и в лечении аффективных расстройств, – привели к значительному расширению применения ААП именно в качестве НТ, а также в качестве «острых» антиманиакальных и/или «острых» антидепрессивных средств при лечении аффективных расстройств [Stahl SM et al, 2013; 2015; 2020].

Во многих странах применение ААП для этих целей уже обогнало по частоте назначения «классические» НТ, к которым принято относить препараты лития и некоторые противосудорожные препараты (ПЭП), в частности вальпроаты, карбамазепин, ламотриджин [Stahl SM et al, 2013; 2015; 2020].

Обнаружение того факта, что целый ряд ААП, помимо «основного» их антипсихотического действия, обладает также выраженными профилактическими нормотимическими и/или «острыми» антидепрессивными свойствами, наряду с обнаружением значительного генетического, биохимического и нейрофизиологического пересечения между шизофренией, ШАР, БАР и психотическими формами униполярных депрессий (то есть обнаружением того факта, что часть генетических полиморфизмов, создающих предрасположенность к заболеванию, например полиморфизмы в гене  $D_3$  дофаминового рецептора (DRD3), по-видимому, является общей для всех этих заболеваний, и что в семьях пациентов с шизофренией и ШАР повышена частота заболевания не только этими же заболеваниями, но и БАР, и психотическими униполярными депрессиями и наоборот, и что некоторые биохимические и нейрофизиологические сдвиги, например повышенный уровень нейровоспаления, являются общими или сходными для всех этих заболеваний) – даже привело ряд специалистов к идее о существовании некоего «шизо-биполярного» спектра или континуума, к идее о том, что не существует никаких отдельных диагностических категорий для шизофренией, ШАР, БАР и психотических форм РДР, и что на самом деле это – непрерывный спектр или даже континуум состояний [Stahl SM et al, 2013].

Эти же специалисты выдвигают мысль, что поскольку многие ААП эффективны и при шизофрении, и при ШАР, и при БАР, и при психотических формах униполярных депрессий, то, возможно, механизм действия и рецепторные эффекты этих ААП, на самом деле, лежат ближе к ядру

(или, если угодно, основе) общих звеньев патогенеза всех этих заболеваний, чем механизм действия и рецепторные эффекты препаратов, которые влияют только на некоторые из этих болезней, – традиционных НТ вроде лития и ПЭП (влияют только на БАР и на аффективную составляющую ШАР/шизофренией), ТАП (влияют в основном на проявления продуктивной психопатологической симптоматики) или классических АД (лучше всего влияют на униполярные непсихотические депрессии) [Stahl SM et al, 2013].

Эту идею можно, в некотором роде, рассматривать как своеобразное возвращение на современном уровне к бытовавшей в свое время «концепции единого психоза», отвергнутой Эмилем Крепелиным при введении им знаменитой крепелинской жесткой дихотомии между «деменцией прекокс» и «маниакально-депрессивным безумием» [Stahl SM et al, 2013].

Особый интерес, в связи с хорошим профилем безопасности, отличной переносимостью (в частности, практически полным отсутствием склонности вызывать такие побочные эффекты (ПЭ), как повышение аппетита и прибавка массы тела, метаболические нарушения, сонливость и седация), а также в связи с клинически выявленной эффективностью в лечении аффективных эпизодов обоого знака (как маниакальных, гипоманиакальных и смешанных, так и депрессивных), в этом плане вызывает новый член семейства ААП – карипразин [Stahl SM et al, 2013; 2015; 2020].

Мы уже ранее касались этого препарата в статье, посвященной рассмотрению его уникальной высокой эффективности при негативной симптоматике шизофренией и фармакодинамического объяснения причин этой эффективности [Быков Ю.В. с соавт., 2018].

Ниже мы представим читателю краткую общую характеристику этого препарата, затем кратко опишем его фармакокинетику и фармакодинамику, а затем представим доказательную базу по его эффективности в лечении аффективных эпизодов обоого знака.

### Карипразин: общая характеристика

Карипразин химически является производным пиперазина, близким химическим родственником таких соединений, как арипипразол и брекспипразол. Близок он к ним и по фармакодинамике (механизму действия), и по рецепторному профилю (но все же он отличается от них в этом плане, и, как полагают, в лучшую сторону). Известный психофармаколог Стивен М. Штал относится к так называемой «группе арипов», в противоположность к «группе донов» (рисперидон, палиперидон, илоперидон, зипрасидон) и «группе пинов» (клозапин, кветиапин, оланзапин, азенапин и др.). Он был разработан компанией Gedeon-Richter из Венгрии [Stahl SM, 2013; 2015; Roberts RJ et al, 2016].

Интересно отметить, что первоначально «вещество 2m», или транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)-пиперазин-1-ил]этил]-циклогексил]-N', N'-диметилкарбамида гидрохлорид, которое впоследствии и назвали карипразином, было идентифицировано как нежелательная примесь в экспериментах по синтезу другого потенциального ААП пиперазиновой структуры [Ágai-Csongor É et al, 2012].

Однако последующее изучение этого вещества в моделях психозов и депрессии на животных показало, что эта, первоначально считавшаяся нежелательной, примесь является на самом деле более многообещающей в качестве потенциального нового ААП, чем то соединение, которое первоначально намеревались синтезировать химики-фар-



макологи компании Гедеон Рихтер. Под кодовым названием RGH-188 этот препарат прошел ряд двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических испытаний (РКИ), показавших его эффективность и безопасность как при шизофрении, так и при аффективных эпизодах обоюбого знака (как маниакальных, гипоманиакальных и смешанных) в рамках БАР 1-го типа, а также его эффективность и безопасность в качестве потенцирующего агента к АД при резистентном униполярном БДЭ [Roberts RJ et al, 2016; Durgam S et al, 2016; Fava M et al, 2018].

На основании данных этих РКИ, в 2015-м году препарат RGH-188 под международным непатентованным названием (МНН) «карипразин» и торговым названием Vraylar® был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств США (US Food and Drug Administration, US FDA) в качестве средства для лечения взрослых пациентов с шизофренией, а также в качестве средства для лечения взрослых пациентов с острыми МЭ, острыми смешанными эпизодами или острыми БДЭ, возникающими в рамках БАР 1-го типа [Vraylar package insert, 2019].

Позднее карипразин, под торговым названием Reagila® (Реагила®), был также одобрен Европейским Медицинским Агентством (ЕМА) в качестве средства для лечения шизофрении у взрослых [Periclou A et al, 2021].

### Фармакокинетика карипразина

Фармакокинетические свойства карипразина (CAR) характеризуются относительно медленным его всасыванием после приема внутрь (замедленным достижением  $C_{max}$  карипразина в плазме крови после перорального его приема), многоэкспоненциальным его распределением и медленным его выведением из организма (большим периодом полувыведения, или  $T_{1/2}$ , препарата из плазмы крови) [Citrome L, 2013].

При приеме внутрь  $C_{max}$  карипразина достигается через 3–4 часа после приема [Mészáros GP et al, 2007; Karás M et al, 2008].

Период полувыведения карипразина ( $T_{1/2}$ ) составляет приблизительно от 2 до 6 суток. Равновесная стабильная концентрация ( $C_{ss}$ ) самого карипразина (но не его активных метаболитов!) в плазме крови при ежедневном его приеме внутрь достигается в среднем через неделю постоянного приема препарата без пропусков [Mészáros GP et al, 2007; Karás M et al, 2008].

Карипразин интенсивно метаболизируется цитохромами печени, прежде всего изоферментом P450 3A4 (CYP3A4) и, в меньшей степени, изоферментом P450 2D6 (CYP2D6) до двух фармакологически активных метаболитов – сначала до десметил-карипразина (DCAR), а затем до дидесметил-карипразина (DDCAR). При этом DCAR имеет  $T_{1/2}$ , сходный с  $T_{1/2}$  карипразина, в то время как у DDCAR  $T_{1/2}$  значительно больше. Данное свойство карипразина удлиняет время достижения стабильной концентрации активных его метаболитов в плазме крови ( $C_{ss}$ ) при постоянном его приеме до примерно 1 месяца [Kirschner N et al, 2008; Pásztor Mészáros G et al, 2008].

Как мы уже упоминали выше, образовавшийся из карипразина DCAR затем метаболизируется до DDCAR с помощью все тех же CYP3A4 и CYP2D6. Оба активных метаболита (как DCAR, так и DDCAR) обладают рецепторным профилем и профилем фармакологической активности, аналогичными рецепторному профилю и профилю фармакологической активности исходного родительского соединения (карипразина) [Kiss B et al, 2019]. В дальнейшем

DDCAR при участии изофермента CYP3A4 метаболизируется до гидроксированного метаболита, не обладающего клинически значимой фармакологической активностью [Mészáros GP et al, 2008].

### Фармакодинамика карипразина

Как мы уже упоминали в предыдущей нашей статье о карипразине, он является парциальным (частичным) агонистом дофаминовых рецепторов подтипов D2 и D3 [Citrome L, 2013; Stahl SM, 2016; Быков Ю.В. с соавт., 2018].

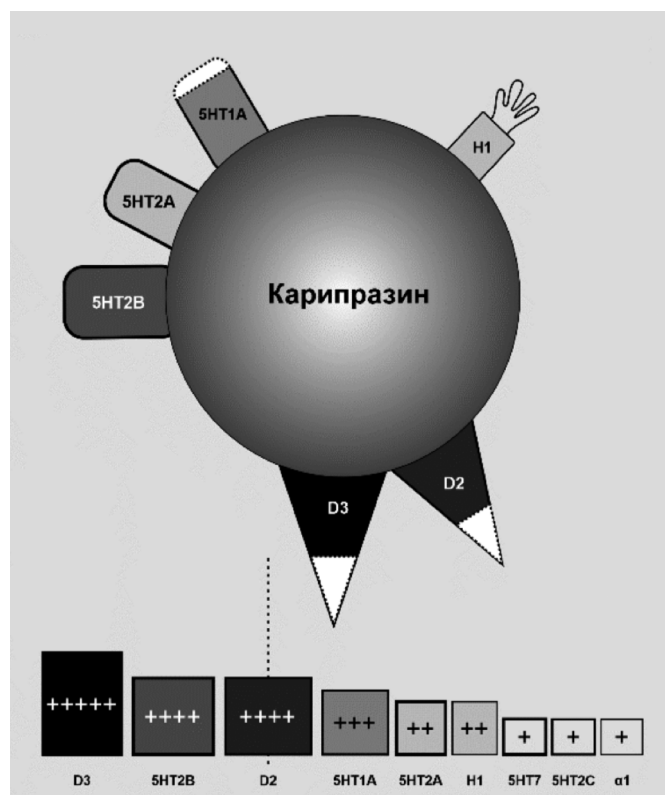
Особенностью фармакодинамики карипразина, выгодно отличающей его от двух других клинически применяемых парциальных  $D_2/D_3$  агонистов из «группы арипов» (арипипразола и брекспипразола), является то, что карипразин, в отличие от них, имеет в 10 раз более высокую аффинность к дофаминовым рецепторам подтипа  $D_3$ , чем к дофаминовым рецепторам подтипов  $D_{25}$  или  $D_{2L}$  (его  $K_i$  к ним составляет 0,085, 0,49 и 0,69 нМ соответственно) [Kiss B et al, 2010; Stahl SM, 2016].

Помимо этого, карипразин также с высокой (клинически значимой) аффинностью (перечисление в порядке убывания аффинитета) связывается с серотониновыми рецепторами подтипов 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> ( $K_i$  соответственно, 0,58, 2,6, 18,8, 111 и 134 нМ; см. также рисунок № 1) [Kiss B et al, 2010; Citrome L, 2013].

При этом для серотониновых рецепторов 5-HT<sub>1A</sub> подтипа карипразин является парциальным агонистом, для серотониновых рецепторов 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> и 5-HT<sub>7</sub> подтипов – «молчаливым» (фармакологически неактивным) антагонистом, а для серотониновых рецепторов 5-HT<sub>2C</sub> подтипа – инверсным агонистом [Kiss B et al, 2010; Citrome L, 2013; 2018].

Низкая аффинность карипразина к адренергическим рецепторам подтипа  $\alpha_{1A}$  ( $K_i=155$  нМ), к гистаминовым рецепторам подтипа  $H_1$  ( $K_i=23,2$  нМ), и очень низкая аффин-

Рисунок № 1. Схематическое изображение карипразина, отражающее аффинность связывания препарата с рецепторами (по Stahl SM et al, 2020).



ность его к различным подтипам М-холинергических рецепторов ( $K_i > 1000$  нМ) обуславливает очень низкую вероятность возникновения при лечении им таких связанных с этими рецепторами ПЭ, как ортостатическая гипотензия, сонливость и седация, повышение аппетита и прибавка массы тела, метаболические нарушения, антихолинергические ПЭ (запоры, задержка мочи, мидриаз, повышение внутриглазного давления и т. п.) [Kiss B et al, 2010; Citrome L, 2013; 2018].

#### **Клиническое значение аффинности карипразина к дофаминовым рецепторам подтипа D2**

Как известно, антипсихотический и антиманиакальный эффект всех без исключения клинически применяемых на сегодняшний день АП (как ТАП, так и ААП) связан с их способностью снижать чрезмерно повышенную при психозах и маниакальных состояниях дофаминергическую активность в мезолимбическом тракте, связывающем вентральную область покрышки (Ventral Tegmental Area, VTA) и прилежащее ядро (Nucleus Accumbens, NAcc) [Stahl SM, 2013].

В свою очередь, эта способность всех клинически применяемых сегодня АП основывается на том, что все они являются либо «молчаливыми нейтральными антагонистами», либо инверсными агонистами дофаминовых рецепторов подтипа D2 (таковыми являются большинство ТАП и ААП), либо парциальными агонистами D2 дофаминовых рецепторов с внутренней агонистической активностью (Intrinsic Activity, или IA), значительно меньшей, чем у эндогенного агониста этих рецепторов – дофамина (к этому типу ААП относятся арипипразол, брекспипразол и герой сегодняшнего обзора – карипразин, значение IA у которого составляет около 40% как для D2L, так и для D2S подтипов D2 рецептора) [Stahl SM, 2013; 2020].

В равной мере это относится и к герою нашего сегодняшнего обзора – карипразину. В частности, в моделях психозов на животных показано, что выраженное антипсихотическое действие карипразина связано прежде всего с его способностью связываться с D2 дофаминергическими рецепторами мезолимбического тракта и снижать их чрезмерную активацию [Gyertyan I et al, 2011; Citrome L, 2018].

Однако, к сожалению, при применении любого психотропного препарата вызываемые им в ЦНС рецепторные эффекты не ограничиваются влиянием препарата на какую-либо одну ограниченную область мозга или какой-либо один проводящий нервный путь – они являются глобальными по всей ЦНС. Это, в свою очередь, часто приводит к развитию, наряду с полезным терапевтическим эффектом, многообразных нежелательных ПЭ [Stahl SM, 2013].

Так, в частности, блокада D2 рецепторов мезокортикальной системы, связывающей стриатум и префронтальную кору, вызывает такие ПЭ, как апатия, абулия, ангедония (нейролептик-индуцированный дефицитарный синдром), когнитивные нарушения (КН), нейролептические депрессии. Блокада D2 рецепторов нигростриарной системы, связывающей черную субстанцию и бледный шар, вызывает разнообразные проявления экстрапирамидного синдрома (ЭПС), такие как лекарственный паркинсонизм (ЛП), акатизия, острые дискинезии (ОД), поздние дискинезии (ПД) и даже злокачественный нейролептический синдром. Блокада D2 рецепторов тубероинфундибулярной системы, связывающей нейроэндокринные ядра гипоталамуса и переднюю долю гипофиза, вызывает повышение содержания пролактина в крови, что может вы-

звать такие ПЭ, как гинекомастия и импотенция у мужчин, нарушения менструального цикла вплоть до полной аменореи у женщин, галакторею и бесплодие у обоих полов, прибавку массы тела, метаболические нарушения (ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа), ускорение развития остеопороза [Stahl SM, 2013].

Как показывают современные исследования, для достижения антипсихотического эффекта при применении большинства АП (как ТАП, так и ААП) необходимо достижение уровня занятости D2 рецепторов стриатума не менее чем 60-65%. Это – так называемый «антипсихотический порог». Единственными известными на сегодняшний день исключениями из этого общего правила являются клозапин и кветиапин, которые могут начать оказывать АП эффект уже при 50-55% занятости D2 рецепторов стриатума. Поэтому для этих двух препаратов постулируется вероятное наличие у них, наряду с D2 блокадой, и других механизмов реализации антипсихотического действия, например, возможно, связанных с N-метил-D-аспаратным (NMDA) подтипом глутаматергических рецепторов [Madras BK, 2013; Stahl SM, 2013].

Между тем при уровне блокады D2 рецепторов стриатума, превышающем 70%, возникают первые легкие признаки ЭПС, а при уровне блокады D2 рецепторов стриатума, превышающем 80%, существует риск развития выраженного ЭПС. Это – так называемый «экстрапирамидный порог». А при уровне блокады D2 рецепторов стриатума «нейтральным антагонистом» или инверсным агонистом, превышающем 90-95%, в отсутствие одновременной дачи антихолинергических корректоров существует риск развития полной акинезии и прострации с соответствующими последствиями (пролежни, пневмония) [Nordström AL et al, 1993; Kapur S et al, 1996; Stahl SM, 2013; Johnson M et al, 2014].

Значительная часть клинического искусства врача, занимающегося лечением психозов с помощью АП, при этом состоит в том, чтобы методом тщательного индивидуального подбора дозы АП виртуозно проскочить между Сциллой недостаточного антипсихотического эффекта и Харибдой развития выраженных ЭПС. Однако сделать это нередко бывает очень трудно [Stahl SM, 2013].

Тщательно подобрать дозу АП сегодня тем более трудно, что большинство применяемых сегодня АП (как ТАП, так и ААП) являются очень высокопотентными препаратами, дозы которых измеряются единицами или десятками миллиграммов, а от применения низкопотентных АП типа хлорпромазина, чьи дозы измеряются сотнями миллиграммов, сегодня повсеместно отказываются из-за выраженных ПЭ, связанных с их влиянием на другие рецепторы помимо D2 подтипа дофаминовых рецепторов (сонливость, седация, ортостатическая гипотензия, антихолинергические ПЭ и т. д.) [Stahl SM, 2013].

Из-за всех этих трудностей большинство практикующих врачей, применяющих АП для лечения психозов, на практике используют АП в дозах, дающих 70-80% и даже 90% уровень блокады D2 рецепторов стриатума, а для уменьшения или избежания ЭПС одновременно назначают антихолинергические корректоры [Kapur S et al, 1997; Stahl SM, 2013].

Между тем такое положение дел трудно назвать оптимальным, поскольку применение антихолинергических корректоров, во-первых, позволяет решить лишь небольшую часть проблем, связанных с избыточной блокадой D2 рецепторов «где не надо» (а именно проблему ЭПС), но не решает или не полностью решает другие связанные с этим проблемы, такие как НИДС, нейролептик-индуцирован-

ные КН, нейролептические депрессии, гиперпролактинемия и др. А во-вторых, добавление антихолинергических ПЭ к заведомо завышенной дозе АП добавляет к уже имеющимся ПЭ от избыточной дофаминергической блокады еще и ПЭ от антихолинергической блокады, как периферические (запоры, сухость во рту, задержка мочи и др.), так и центральные (нарушения памяти и другие КН) [Stahl SM, 2013].

Для решения этой проблемы и расширения терапевтического диапазона между Сциллой недостаточного антипсихотического эффекта и Харибдой выраженного ЭПС предложены два принципиально разных подхода. Первый подход основывается на том, что блокада 5-HT<sub>2A/C</sub> рецепторов префронтальной коры реципрокно повышает уровень дофамина в нигростриарной системе, в самой префронтальной коре и в ряде других областей мозга. Это снижает уровень блокады D<sub>2</sub> рецепторов в этих областях мозга и позволяет уменьшить связанные с избыточной их блокадой ПЭ, такие как ЭПС, акатизия, НИДС, нейролептические депрессии, нейролептик-индуцированные КН, гиперпролактинемия. Это также потенциально может увеличить эффективность лечения негативных, депрессивных и когнитивных симптомов шизофрении. На этом принципе основана работа большинства современных ААП, как «пинов», так и «донов» [Stahl SM, 2013].

Второй же подход, впервые примененный при создании препаратов «группы арипов» (арипипразола, брекспипразола и героя сегодняшнего обзора – карипразина), основывается на том, что если использовать для лечения психозов не «молчаливый антагонист» или инверсный агонист D<sub>2</sub> рецепторов, а их парциальный агонист с внутренней агонистической активностью, значительно меньшей, чем у эндогенного их агониста – дофамина, – то можно получить эффект снижения избыточной дофаминергической активности в тех областях мозга, где она при психозах чрезмерно повышена (например, в мезолимбической системе), и одновременно – эффект повышения дофаминергической активности в тех областях мозга, где она при шизофрении или при депрессиях снижена (в мезокортикальной системе) [Stahl SM, 2013; Roberts RJ et al, 2016].

Этот подход также позволяет добиться уровня занятости D<sub>2</sub> рецепторов, принципиально недостижимого без развития выраженных ЭПС, а то и полной акинезии, при применении «молчаливых антагонистов» или инверсных агонистов D<sub>2</sub> рецепторов – 90–95% и даже 98% в терапевтических дозах, и, несмотря на это, в большинстве случаев обходиться без добавления антихолинергических корректоров. Потенциально это может позволить добиться терапевтического эффекта в тех резистентных случаях шизофрении, где при меньшем уровне занятости D<sub>2</sub> рецепторов добиться удовлетворительного антипсихотического эффекта не удается [Stahl SM, 2013; Roberts RJ et al, 2016].

Нетрудно увидеть, что второй подход является более физиологичным и потенциально более многообещающим в плане устранения негативной, когнитивной и депрессивной симптоматики шизофрении. Клинические данные подтвердили эти теоретические предположения. Это дало основания ряду авторов называть арипипразол, брекспипразол и карипразин «АП третьего поколения», подчеркивая тем самым их превосходство как перед ТАП (АП 1-го поколения), так и перед «более ранними» ААП из групп «пинов» и «донов» (АП 2-го поколения) по целому ряду параметров [Stahl SM, 2013; Roberts RJ et al, 2016].

Конкретно в случае карипразина показано, что даже при дозах карипразина, обеспечивающих 95%-ную занятость D<sub>2</sub> рецепторов стриатума, их частичная активация карипразин

обеспечивает сохранение нормального физиологического уровня фоновой (тонической) дофаминергической стимуляции мозга (около 20–25% от максимально возможного уровня дофаминергического сигнала), и, соответственно, сохранение должного уровня моторной и когнитивной активности пациентов [Sheynikhovich D et al, 2011; Roberts RJ et al, 2016].

У макак резус при дозах карипразина, эквивалентных дозам 2–3 мг/сут для людей, процент занятости дофаминовых рецепторов как D<sub>2</sub>, так и D<sub>3</sub> подтипов в стриатуме превышает 85% [Seneca N et al, 2011].

У пациентов с шизофренией прием карипразина в дозе 1,5 мг/сут обеспечивает занятость D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> рецепторов стриатума на 69–75%. У здоровых же добровольцев из контрольной группы, не имевших психозов в анамнезе, уже при дозе карипразина 1 мг/сут достигается более чем 65% занятость D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> рецепторов стриатума [Laszlovsky I et al, 2007; Potkin S et al, 2009].

### *Клиническое значение аффинности карипразина к дофаминовым рецепторам подтипа D<sub>3</sub>*

Как известно, все подтипы дофаминергических рецепторов человеческого организма (а известно их на сегодняшний день 5 подтипов, от D<sub>1</sub> до D<sub>5</sub>) можно условно подразделить на две большие подгруппы – а именно на D<sub>1</sub>-подобные и D<sub>2</sub>-подобные дофаминергические рецепторы. При этом нечетные подтипы дофаминергических рецепторов являются D<sub>1</sub>-подобными, а четные – D<sub>2</sub>-подобными. Все без исключения подтипы дофаминергических рецепторов по своему внутреннему устройству являются метаболитными G-белок-связанными рецепторами, то есть они связаны с различными подтипами G-белков (гормончувствительных аденилатциклаз) [Stahl SM, 2013].

Однако D<sub>2</sub>-подобные рецепторы являются ингибирующими (они связаны с Gi белками). Их активация снижает внутриклеточную аденилатциклазную активность и уровень циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетке. Напротив, D<sub>1</sub>-подобные рецепторы являются стимулирующими, так как они связаны с Gs белками. Поэтому их активация повышает внутриклеточную аденилатциклазную активность и уровень цАМФ в клетке. Не является исключением из этого правила и D<sub>3</sub> подтип дофаминергических рецепторов [Stahl SM, 2013].

Уже достаточно давно высказывались теоретические предположения о том, что блокада D<sub>3</sub> рецепторов или парциальный агонизм к ним может позволить получить те или иные клинически полезные эффекты – антипсихотический, антидепрессивный, антиманиакальный, антигетеротипный и/или прокогнитивный, а также антиобсессивный и аддиктивный (препятствующий развитию химических зависимостей или снижающий патологическое влечение к психоактивным веществам, ПАВ). Эксперименты на животных моделях с использованием таких исследовательских селективных D<sub>3</sub> антагонистов, как SB-277011-A (80-кратная селективность по сравнению с D<sub>2</sub> подтипом), – систематически подтверждали эти теоретические предположения [Stahl SM, 2013].

Так, в частности, в экспериментах на животных было показано, что генетическая модификация, вызывающая избыточную экспрессию D<sub>3</sub> рецепторов в мозгу мышей, снижает у них мотивацию к познавательной деятельности (исследованию открытых пространств), и что блокада D<sub>3</sub> рецепторов, напротив, улучшает когнитивные функции и снижает нецеленаправленную, бесполезную двигательную гиперактивность у крыс [Simpson EH et al, 2013; Barth V et al, 2013].



Существуют данные о том, что у человека определенные генетические полиморфизмы в гене, кодирующем белок  $D_3$  дофаминового рецептора (гене  $DRD3$ ), могут быть связаны как с повышенным риском развития шизофрении или других расстройств шизофренического спектра, так и с повышенным риском развития ПД при длительном лечении АП [Bakker PR et al, 2006; Stahl SM, 2013].

С другой же стороны, имеются данные и о том, что некоторые другие генетические полиморфизмы в гене  $DRD3$  могут быть ассоциированы и с аффективными расстройствами (как БАП, так и униполярным РДП), а также с повышенным риском развития злоупотребления алкоголем, алкогольной зависимости или злоупотребления психостимуляторами и зависимости от них [Parker P, 2021].

Все это, вместе взятое, говорит о потенциально большой клинической значимости дисфункции  $D_3$  подтипа дофаминергических рецепторов в этиопатогенезе как шизофрении и расстройств шизофренического спектра, так и аффективных расстройств, и наркологических расстройств, и о важности разработки лекарств, имеющих своей преференциальной мишенью именно этот подтип дофаминовых рецепторов [Bakker PR et al, 2006; Stahl SM, 2013; Parker P, 2021].

У человека дофаминергические рецепторы подтипа  $D_3$  имеют наибольшую плотность экспрессии в различных областях лимбической системы, а также в вентральной области покрышки, в черной субстанции и в гипоталамусе. Высокий уровень экспрессии  $D_3$  подтипа дофаминовых рецепторов в лимбических областях мозга и в вентральной области покрышки позволяет предположить, что этот подтип дофаминовых рецепторов может играть важную роль в регуляции настроения и эмоциональных реакций, а также в регуляции аддиктивного поведения [Ridray S et al, 1998; Leggio GM et al, 2013].

Все вышеописанные соображения послужили теоретическим обоснованием для целенаправленного синтеза карипразина как препарата, оказывающего основное, наиболее выраженное (преференциальное) влияние именно на  $D_3$ , а не на  $D_2$  подтип дофаминергических рецепторов мозга [Roberts RJ et al, 2016].

Большинство имеющихся сегодня на рынке АП в той или иной степени блокируют  $D_3$  подтип дофаминергических рецепторов мозга. Однако они делают это неселективно и с низкой аффинностью (намного меньшей, чем их же аффинность по отношению к  $D_2$  подтипу дофаминовых рецепторов, и намного меньшей, чем аффинность к  $D_3$  подтипу рецепторов самого дофамина, – между тем для дофамина этот рецептор как раз наиболее аффинная мишень) [Sokoloff P et al, 1995; Stahl SM, 2013; Stahl SM, 2017].

Кроме того, прочность и продолжительность связи большинства ныне известных АП, кроме карипразина, с  $D_3$  рецептором, в отличие от их же связи с  $D_2$  рецептором, намного меньше, чем прочность и продолжительность связи, которую образует с  $D_3$  рецептором их эндогенный агонист – дофамин. Поэтому любые другие АП (но не карипразин!) могут быть вытеснены с  $D_3$  (но не с  $D_2$ ) рецептора дофамином [Sokoloff P et al, 1995; Stahl SM, 2013; Stahl SM, 2017].

Таким образом, уникальным аспектом фармакодинамики карипразина, принципиально отличающим его от других клинически применяемых  $D_2/D_3$  парциальных агонистов (арипипразола и брекспипразола), является не просто его преференциальное связывание с  $D_3$  подтипом дофаминергических рецепторов с высокой аффинностью (в 10 раз превышающей его же аффинность к  $D_2$  подтипу), но также его «невывесняемость» с этого подтипа рецепторов

эндогенным агонистом (дофамином). Это означает, что при клинически применяемых дозах карипразина, в отличие от арипипразола и брекспипразола, обеспечивает уникально высокий уровень занятости именно  $D_3$  подтипа дофаминовых рецепторов [Stahl SM, 2017].

В экспериментальных моделях на животных было показано, что положительное влияние карипразина на когнитивные функции животных, а также на проявления как депрессии, так и мании связаны в первую очередь с его влиянием именно на  $D_3$  подтип дофаминовых рецепторов [Zimnisky R et al, 2013; Papp M et al, 2014; Gao Y et al, 2015].

Благодаря тому, что карипразин, в отличие от большинства АП, является не «молчаливым антагонистом» или инверсным агонистом, а парциальным агонистом  $D_3$  подтипа дофаминовых рецепторов с внутренней агонистической активностью (IA) около 60% от активности дофамина, то необходимый для нормального функционирования ЦНС, близкий к физиологическому, уровень стимуляции этих рецепторов сохраняется даже при максимальной занятости  $D_3$  рецепторов препаратом [Stahl SM, 2017].

Одна из гипотез по поводу механизма улучшения настроения и уменьшения ангедонии при лечении карипразином биполярных депрессий состоит в том, что парциальный агонизм карипразина к пресинаптическим  $D_3$  ауторецепторам в вентральной области покрышки и в черной субстанции способствует уменьшению подавляющего влияния этих ауторецепторов на высвобождение дофамина, а значит, и улучшению дофаминергического тонуса в префронтальной коре, получающей дофаминергическую иннервацию, среди прочего, также и от этих двух областей мозга [Stahl SM et al, 2020].

#### **Клиническое значение аффинности карипразина к серотониновым рецепторам различных подтипов**

Как мы уже упоминали ранее, карипразин обладает высоким сродством к  $5HT_{1A}$  подтипу серотониновых рецепторов ( $K_i=2,6$  нМ) и является их парциальным агонистом (IA=30%). Тем не менее, несмотря на высокий аффинитет карипразина к  $5HT_{1A}$  серотониновым рецепторам, процент занятости  $5HT_{1A}$  рецепторов при любых клинически применяемых дозах карипразина никогда не превышает 30%. Однако если сравнить эту величину с таковой у буспирона, арипипразола или тразодона (порядка 15–20%), то становится очевидным, что влияние карипразина на  $5HT_{1A}$  рецепторы имеет существенное значение для понимания механизмов его действия [Seneca N et al, 2011; Stahl SM, 2013].

Парциальный агонизм карипразина к  $5HT_{1A}$  подтипу серотониновых рецепторов, за счет реципрокного повышения уровня дофамина в нигростриарной системе, дополнительно снижает вероятность развития ЭПС и акатизии при лечении им (и без того низкую вследствие того, что карипразин, в отличие от большинства АП, является не «молчаливым антагонистом» или инверсным агонистом  $D_2$  дофаминовых рецепторов, а их парциальным агонистом с IA=40%) [Newman-Tacredi A, 2010; Zimnisky R et al, 2013; Papp M et al, 2014].

Кроме того, высокое сродство карипразина к серотониновым рецепторам подтипа  $5HT_{1A}$  и его парциальный агонизм к ним может также частично обуславливать его выраженную антидепрессивную и анксиолитическую активность (по аналогии с буспироном или тразодоном), и вносить некоторый вклад в улучшение когнитивных функций при лечении им [Stahl SM et al, 2020].

Антагонизм карипразина к серотониновым рецепторам подтипа  $5HT_{2B}$  с высоким аффинитетом ( $K_i=0,58$ ), по-ви-



димому, также может играть существенную роль в его антидепрессивной, анксиолитической и прокогнитивной активности, по аналогии с агомелатином [Stahl SM et al, 2013; 2020].

Несколько меньшее клиническое значение, в порядке убывания значимости, имеет антагонизм карипразина к серотониновым рецепторам подтипа 5-HT<sub>2A</sub> (K<sub>i</sub>=18,8 нМ; дополнительное уменьшение риска возникновения ЭПС, а также, возможно, антидепрессивное и анксиолитическое, прокогнитивное влияние), 5-HT<sub>7</sub> (K<sub>i</sub>=111 нМ; антидепрессивное и анксиолитическое, прокогнитивное влияние) и 5-HT<sub>2C</sub> (K<sub>i</sub>=134 нМ, антидепрессивное и анксиолитическое, прокогнитивное влияние) [Stahl SM et al, 2013; 2020].

### Эффективность и безопасность карипразина при расстройствах биполярного спектра

#### Эффективность и безопасность карипразина при купировании острых маниакальных и острых смешанных эпизодов

Эффективность и безопасность карипразина при купировании острых МЭ и острых смешанных эпизодов изучалась в нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ [Durgam S et al, 2014; Kane JM et al, 2015].

Так, в 2015-м году были опубликованы результаты краткосрочного (3 недели) двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ фазы II предрегистрационных испытаний карипразина, посвященного изучению именно этого вопроса [Kane JM et al, 2015].

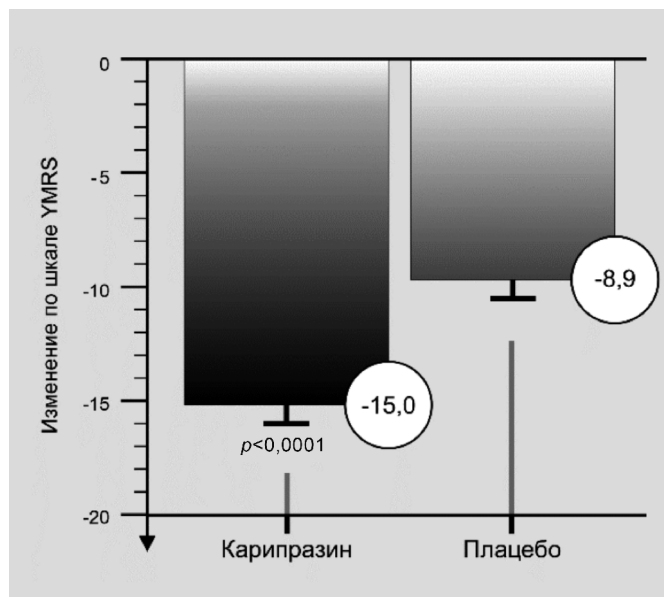
В этом исследовании приняли участие 238 пациентов с острым МЭ или острым МЭ со смешанными признаками, диагностированным в соответствии с критериями DSM-5 и возникшим в рамках БАР 1-го типа. Все они были рандомизированы к получению либо гибкой дозы карипразина, постепенно титровавшейся индивидуально в диапазоне от 3 до 12 мг/сут, в зависимости от переносимости и эффективности препарата, либо плацебо. При этом большинство участников исследования из группы карипразина (66,1%) смогли достичь максимальной рекомендованной для карипразина дозы 12 мг/сут. Средняя доза карипразина составила 8,8 мг/сут. Это говорит о хорошей переносимости данного препарата пациентами с острым МЭ или острым смешанным эпизодом, возникшим в рамках БАР 1-го типа [Kane JM et al, 2015].

Как показано на рисунке № 2, среднее снижение по шкале оценки мании Янга (Young Mania Rating Scale, YMRS) в группе карипразина составило -6,12 балла уже на 3-й неделе исследования [Kane JM et al, 2015].

К этому сроку около половины пациентов (48%) в группе, получавшей карипразин, достигли улучшения по шкале YMRS не менее чем на 50% от исходного уровня. В том числе 42% пациентов в группе карипразина достигли полной эутимии (нормализации показателей шкалы YMRS), то есть вышли в лекарственную ремиссию к сроку 3 недели. В то же время в контрольной группе, получавшей плацебо, эти показатели были гораздо более скромными: только у 25% пациентов (¼ от общего числа) было достигнуто снижение показателей шкалы YMRS не менее чем на 50% к сроку 3 недели. В том числе только у 23% от общего числа пациентов, получавших плацебо, была достигнута полная эутимия (нормализация показателей по шкале YMRS) [Kane JM et al, 2015].

Стоит отметить, что цифры, полученные в группе плацебо, приблизительно соответствуют не только обычным величинам плацебо-эффекта при лечении острых МЭ и острых смешанных эпизодов, наблюдавшимся в других

Рисунок № 2. Снижение баллов по «Оценочной шкале мании Янга» (YMRS) у пациентов с манией, получавших карипразин либо плацебо на протяжении 21 дня (по Kane JM с соавт, 2015).



РКИ, но и обычно наблюдаемой в реальной клинической практике частоте спонтанных (без всякого лекарственного вмешательства) ремиссий острых МЭ и острых смешанных эпизодов за такой срок, поскольку большинство наблюдаемых в клинике острых МЭ или острых смешанных эпизодов, на самом деле, довольно короткие, в отличие от БДЭ [Kane JM et al, 2015].

В еще нескольких краткосрочных (тоже 3-недельных) двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ фазы II/III предрегистрационных испытаний также изучалась эффективность и безопасность гибких доз карипразина (от 3 до 12 мг/сут), в сопоставлении с плацебо, при купировании острых МЭ и острых смешанных эпизодов, возникших в рамках БАР 1-го типа, но диагностированных согласно критериям DSM-IV-TR, а не DSM-5 (то есть смешанные эпизоды в этих РКИ должны были одновременно соответствовать полным синдромальным критериям как для МЭ, так и для БДЭ, в отличие от того, что требуется по критериям DSM-5 для диагностики МЭ со смешанными признаками, как в описанном нами ранее РКИ) [Calabrese JR et al, 2015; Durgam S et al, 2015; Sachs GS et al, 2015].

Во всех этих РКИ было продемонстрировано, что среднее улучшение по шкале оценки мании Янга (YMRS) по сравнению с исходным уровнем к сроку 3 недели было статистически достоверно значительно более выраженным в группе пациентов, получавших карипразин, по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо. Кроме того, значительно больший процент пациентов, получавших карипразин, к сроку 3 недели соответствовал заранее определенным критериям положительного ответа на лечение (снижение показателей по шкале YMRS более чем на 50% от исходного уровня) и/или критериям достижения полной клинической ремиссии (оценка по шкале YMRS ниже 12 баллов), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [Calabrese JR et al, 2015; Durgam S et al, 2015; Sachs GS et al, 2015].

В одном из этих исследований было отмечено, что антиманиакальный эффект карипразина начинал статистически достоверно отличаться от плацебо уже к концу 1-й недели лечения, а значительное улучшение по шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression –

Severity, или CGI-S) отмечалось уже на 2-е сутки лечения. В этом исследовании почти вдвое больше пациентов в группе карипразина к сроку 3 недели достигли либо удовлетворительного клинического ответа (редукции симптомов по шкале YMRS более чем на 50% от исходного уровня), либо полной клинической ремиссии (показателя YMRS менее 12 баллов), по сравнению с группой плацебо [Durgam S et al, 2015].

В другом двойном слепом предрегистрационном плацебо-контролируемом РКИ фазы III, также опубликованном в 2015-м году, было показано, что как низкие, так и высокие дозы карипразина эффективно уменьшают выраженность симптомов мании, оцениваемых по шкале YMRS, по сравнению с плацебо [Calabrese JR et al, 2015].

В упомянутом выше РКИ использовался несколько другой дизайн – с фиксированными диапазонами доз карипразина в каждой из подгрупп. В исследовании приняли участие 497 пациентов с острым МЭ, диагностированным согласно критериям DSM-IV-TR и возникшим в рамках БАР 1-го типа. Все они были рандомизированы в одну из трех подгрупп: подгруппу низких доз карипразина (от 3 до 6 мг/сут), подгруппу высоких доз карипразина (от 6 до 12 мг/сут) и контрольную подгруппу, получавшую плацебо [Calabrese JR et al, 2015].

В данном РКИ было показано, что среднее снижение баллов по шкале YMRS к сроку 3 недели статистически достоверно не различалось между подгруппами низких и высоких доз карипразина (-6,1 балла YMRS для диапазона доз 3–6 мг/сут и -5,9 балла YMRS для диапазона доз 6–12 мг/сут), но при этом обе подгруппы статистически достоверно значительно отличались от плацебо ( $p < 0,001$ ) [Calabrese JR et al, 2015].

В третьем двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ от 2015 года, также посвященном изучению эффективности и безопасности карипразина в купировании острых МЭ и острых смешанных эпизодов в рамках БАР 1-го типа, было показано, что статистически достоверное значительное уменьшение выраженности симптомов мании, оцениваемых по шкале YMRS, по сравнению с плацебо, достигается уже начиная с 4-го дня лечения карипразином [Sachs GS et al, 2015].

В упомянутом выше РКИ приняли участие 312 пациентов с острым МЭ или острым смешанным эпизодом, диагностированным согласно критериям DSM-IV-TR и возникшим в рамках БАР 1-го типа. Все они были рандомизированы либо в группу гибких доз карипразина (от 3 до 12 мг/сут), либо в группу плацебо. Авторы этого РКИ сумели показать, что к сроку 3 недели более половины пациентов в группе гибких доз карипразина показали хороший клинический ответ (снижение балла YMRS более чем на 50% от исходного уровня; 59% от общего числа пациентов) или даже достигли эутимии, полной клинической ремиссии (показателя YMRS менее 12 баллов; 52% от общего числа пациентов). В контрольной же группе, получавшей плацебо, эти показатели были значительно более скромными (44% и 35% соответственно) [Sachs GS et al, 2015].

В 2019-м году Р. Макинтайр опубликовал подробный ретроспективный метаанализ совокупной выборки трех описанных нами выше двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, посвященных изучению эффективности и безопасности применения карипразина для купирования острых МЭ и острых смешанных эпизодов, возникших в рамках БАР 1-го типа [McIntyre RS et al, 2019].

Поскольку в каждом из этих трех РКИ использовались несколько разные диагностические критерии для определения того, что есть такое смешанный эпизод (в одних

РКИ использовались критерии DSM-5 для «маниакального эпизода со смешанными признаками», то есть требовалось наличие полных синдромальных критериев МЭ плюс хотя бы три симптома БДЭ, а в других – использовались критерии DSM-IV-TR для «смешанного эпизода», требующие одновременного наличия полных синдромальных критериев как для МЭ, так и для БДЭ у одного и того же пациента), то одним из важнейших вопросов, которые интересовали автора этого метаанализа, был вопрос о том, насколько была распространена синдромальная или субсиндромальная (согласно критериям DSM-5) депрессивная симптоматика в объединенной выборке, то есть – вопрос о том, какое количество пациентов из этой выборки на самом деле соответствовало критериям DSM-5 для «маниакального эпизода со смешанными признаками», а какое – еще более «смягченным» относительно DSM-5 критериям «маниакального эпизода со смешанными признаками», предложенными в 2018 году Х. Акискалом [McIntyre RS et al, 2019].

При этом Р. Макинтайр показал, что 14% пациентов из объединенной выборки на момент начала исследования соответствовали критериям DSM-5 для «маниакального эпизода со смешанными признаками» (то есть имели на этот момент, наряду с полными синдромальными критериями МЭ, также минимум три симптома БДЭ), а еще 15% пациентов из объединенной выборки соответствовали смягченным критериям для «маниакального эпизода со смешанными признаками», предложенным Х. Акискалом в 2018 году (то есть имели, наряду с полномасштабной картиной МЭ, также минимум два, а не три, как требуется по критериям DSM-5, симптома БДЭ). У 44% пациентов из объединенной выборки на момент начала исследования уровень депрессивной симптоматики, измеренный по шкале депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS), был равен или превышал 10 баллов (то есть позволял говорить о наличии как минимум субклинической депрессии, наряду с полноразвернутым МЭ) [McIntyre RS et al, 2019].

Р. Макинтайр также показал, что во всех этих трех выделенных им подгруппах «явных или мягких смешанных состояний» применение карипразина не только значительно и статистически достоверно уменьшало выраженность симптомов мании, измеренных по шкале YMRS, но также наблюдался числовой тренд в пользу одновременной редукции выраженности депрессивной симптоматики, измеренной по шкале MADRS. Из-за сравнительно небольшого количества пациентов со смешанными состояниями в выборке (поскольку все три РКИ были посвящены изучению эффективности карипразина прежде всего при МЭ, а не при БДЭ или смешанных эпизодах), этот тренд не достиг уровня статистической значимости, но, тем не менее, был весьма заметным [McIntyre RS et al, 2019].

Поскольку ни одно из двойных слепых РКИ, посвященных изучению эффективности и безопасности применения карипразина для купирования острых МЭ и острых смешанных эпизодов в рамках БАР 1-го типа, не показало более высокой антиманиакальной эффективности высоких доз карипразина (6–12 мг/сут), по сравнению с более низкими (3–6 мг/сут), а применение более высоких доз карипразина ассоциировалось с более частым возникновением ПЭ и большей их выраженностью (то есть с худшей переносимостью и безопасностью), а также с более высоким процентом отказов от дальнейшего лечения, то для лечения острых МЭ и острых смешанных эпизодов в рамках БАР 1-го типа инструкция производителя препарата рекомендует диапазон доз 3-6 мг/сут [Vraylar package insert, 2019].

Помимо описанных нами выше двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, эффективность и безопасность карипразина в купировании острых МЭ или острых смешанных эпизодов, возникающих в рамках БАР 1-го типа и диагностированных согласно критериям DSM-IV-TR, изучалась также в одном 16-недельном открытом исследовании от 2018 года. В нем было показано, что антиманиакальный эффект карипразина увеличивается при более длительном лечении им, а безопасность и переносимость препарата остаются хорошими на протяжении всего срока исследования, то есть по крайней мере на протяжении 16 недель [Ketter TA et al, 2018].

**Улучшение по CGI-S при применении карипразина для купирования острых маниакальных и острых смешанных эпизодов**

Изучение эффективности того или иного препарата по формальным шкалам для оценки той или иной симптоматики (например, по шкале YMRS для мании или MADRS для депрессии) – весьма важно и полезно. Но не меньшее значение имеет изучение эффективности препарата по критерию субъективного общего клинического впечатления врача (CGI-S) – ведь именно этот критерий, а не формальные шкалы измерения симптоматики, чаще всего используется в реальной повседневной клинической практике [Durgam S et al, 2017].

Как показало опубликованное в 2017-м году двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ, среди пациентов, получавших карипразин, статистически достоверно значительно больший процент к концу исследования достиг показателя CGI-S, соответствующего легкой или умеренной тяжести состояния, по сравнению с процентом общего клинического улучшения в группе пациентов, получавших плацебо. Улучшение наблюдалось независимо от исходного уровня оценки тяжести состояния по шкале CGI-S. Однако оно было особенно выражено у пациентов с более тяжелым состоянием (возможно, в том числе и потому, что у таких пациентов улучшение более заметно с первого взгляда, то есть сильнее бросается в глаза). Распределение баллов по CGI-S в начале и в конце исследования в обеих подгруппах показано на рисунке № 3А-С [Durgam S et al, 2017].

Так, среди пациентов с исходным баллом CGI-S, указывающим на среднетяжелое, тяжелое или крайне тяжелое маниакальное состояние, в группе карипразина подавляющее большинство достигли менее тяжелого состояния (например, перешли из группы «крайне тяжелых» в группу просто тяжелых, среднетяжелых или даже легких пациентов, или из группы тяжелых пациентов в группу среднетяжелых или легких) к сроку 3 недели. В то же время среди таких же пациентов, получавших плацебо, к сроку 3 недели большинство продолжали оставаться среднетяжелыми, тяжелыми или крайне тяжелыми (см. рисунок № 3А) [Durgam S et al, 2017].

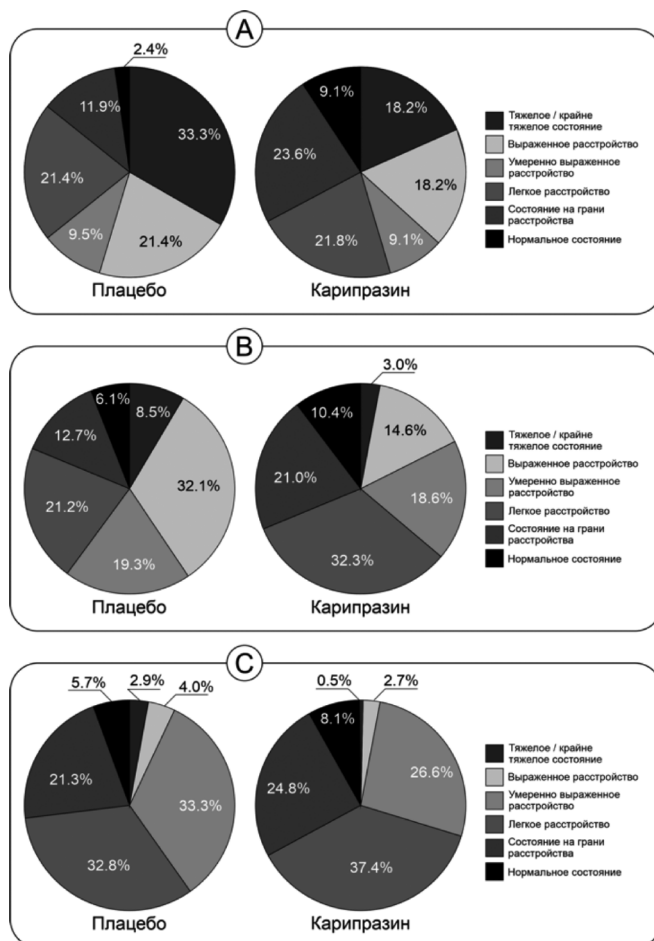
Среди пациентов с исходными показателями CGI-S, указывающими на значительную тяжесть заболевания (группы среднетяжелых, тяжелых и крайне тяжелых вместе), в группе карипразина 64% от общего числа достигли к сроку 3 недели показателя CGI-S, указывающего на легкую или умеренную тяжесть заболевания или на его полное купирование. В то же время в группе плацебо среди пациентов с такой же исходной степенью тяжести, аналогичного улучшения по шкале CGI-S к сроку 3 недели достигли лишь 40% (см. рисунок № 3В) [Durgam S et al, 2017].

Среди среднетяжелых, тяжелых и крайне тяжелых маниакальных и смешанных пациентов, получавших карипразин,

только 18% оставались столь же серьезно больны (без существенных улучшений) или ухудшились по шкале CGI-S к сроку 3 недели. В то же время среди пациентов с аналогичной степенью тяжести исходного состояния, получавших плацебо, к этому сроку оставались столь же серьезно больны (то есть оставались в стабильно плохом состоянии) или ухудшились 41%. Если выделить только пациентов с ухудшением состояния на фоне лечения, то среди пациентов, получавших плацебо, таких было 7%, в то время как в группе карипразина – лишь 3% [Durgam S et al, 2017].

Среди маниакальных и смешанных пациентов с исходными баллами CGI-S, указывающими на легкое или умеренное заболевание, к сроку 3 недели 70% пациентов достигли показателей по шкале CGI-S, указывающих на легкое заболевание или отсутствие симптомов заболевания. В то же время среди пациентов с легким или умеренным маниакальным/смешанным состоянием, получавших плацебо, к сроку 3 недели аналогичного улучшения достигли только 60%. Эта разница не столь значительна, как у пациентов с более тяжелым исходным заболеванием, но, тем не менее, достигла статистической достоверности. Опять-таки, у 7% пациентов с легким или умеренным заболеванием, получавших плацебо, к сроку 3 недели наблюдалось

**Рисунок № 3. Биполярная мания: распределение значений «Шкале общего клинического впечатления – тяжесть состояния» (CGI-S) по окончании терапии у пациентов с (А) тяжелой/крайней, (В) выраженной либо (С) умеренной тяжестью заболевания. В каждой исходной категории пациентов при назначении карипразина в конечной точке был отмечен больший процент улучшения по шкале CGI-S по сравнению с пациентами той же категории, получавшими плацебо. Распределение баллов CGI-S по степени тяжести: норма = 1; состояние на грани расстройства = 2; легкое расстройство = 3; умеренно выраженное расстройство = 4; выраженное расстройство = 5; тяжелое/крайне тяжелое расстройство ≥ 6.**





ухудшение, тогда как в группе карипразина ухудшение к этому сроку было зафиксировано только у 3% пациентов. Распределение показано на рисунке № 3С [Durgam S et al, 2017].

**Распределение показателей улучшения CGI-S при лечении карипразином острых маниакальных и острых смешанных состояний по категориям**

Как показывает рисунок № 4, больший процент пациентов с острым МЭ или острым смешанным эпизодом в рамках БАР 1-го типа, получавших карипразин, к сроку 3 недели переходил в менее тяжелую категорию по CGI-S, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [Durgam S et al, 2017].

Так, в частности, переход из категории «тяжелых» или «крайне тяжелых» маниакальных/смешанных пациентов (исходный балл по шкале CGI-S – 6 или выше) в категорию пациентов с легким заболеванием или отсутствием явных признаков заболевания (CGI-S – 3 балла или ниже) к сроку 3 недели наблюдался у 30 пациентов (55%) из числа получавших карипразин, и только у 15 пациентов, получавших плацебо (36%) [Durgam S et al, 2017].

Переход из категории пациентов со среднетяжелым, тяжелым или крайне тяжелым состоянием (исходный балл по шкале CGI-S – 5 или выше) в категорию пациентов с пограничным состоянием или с отсутствием явных признаков заболевания (балл по шкале CGI-S – 2 или ниже) к сроку 3 недели наблюдался у 121 пациента из числа получавших карипразин (32% от общего числа), но только у 46 пациентов (18% от общего числа) из тех, кто получал плацебо. Таким образом, шансы на улучшение (odds ratio, или OR) были более чем вдвое выше (2,1) у пациентов, получавших карипразин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (p=0,0002) [Durgam S et al, 2017].

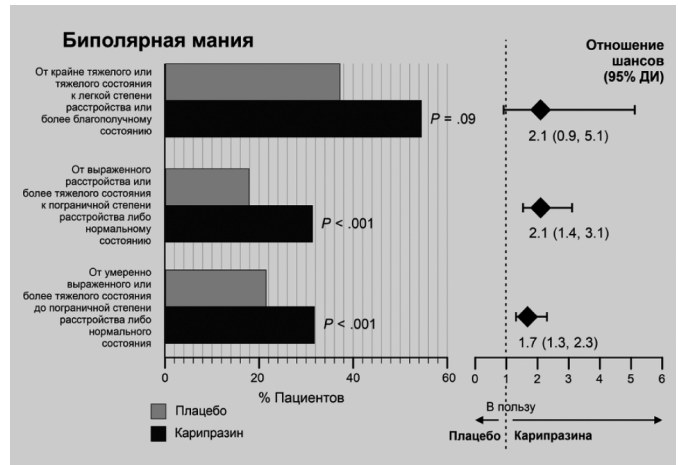
Переход из категории пациентов с умеренно выраженным, среднетяжелым или тяжелым и крайне тяжелым состоянием (исходный балл по шкале CGI-S – 4 или выше) в категорию пациентов с пограничным состоянием или с отсутствием явных признаков заболевания (балл по шкале CGI-S – 2) к сроку 3 недели был отмечен у 194 пациентов (32% от общего числа) в группе карипразина, но только у 93 пациентов (22% от общего числа) в группе плацебо. Таким образом, шансы на улучшение (odds ratio, или OR) для этих, сравнительно менее тяжелых, пациентов были в 1,7 раза выше в группе карипразина, чем в группе плацебо (p=0,0003) [Durgam S et al, 2017].

**Эффективность и безопасность карипразина при депрессии с сопутствующими симптомами мании или без них**

В 2019-м году FDA одобрило применение карипразина в США по еще одному дополнительному показанию – а именно для лечения биполярной депрессии (то есть для лечения БДЭ, возникающих в рамках БАР 1-го типа) у взрослых пациентов. Ранее карипразин имел одобрение FDA только для лечения шизофрении у взрослых и для лечения МЭ и смешанных эпизодов, возникающих в рамках БАР 1-го типа у взрослых. Это одобрение FDA основывалось на результатах трех двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых предрегистрационных РКИ фазы II/III, посвященных изучению эффективности и безопасности карипразина при лечении биполярной депрессии у взрослых пациентов [Durgam S et al, 2016; Earley W et al, 2019; 2020].

Все три цитируемых нами РКИ имеют сходный дизайн с 2-недельным периодом отмены и «отмывания» (washout)

**Рисунок № 4. Оценка улучшений по шкале CGI-S у пациентов с биполярной манией. Оценивались следующие переходы пациентов из одной категории в другую: от крайне тяжелого/тяжелого состояния (CGI-S ≥ 6) до легкой степени расстройства или более благополучного состояния (CGI-S ≤ 3); от выраженного расстройства или более тяжелого состояния (CGI-S ≥ 5) до пограничной степени расстройства либо нормального состояния (CGI-S ≤ 2); и от умеренно выраженного или более тяжелого состояния (CGI-S ≥ 4) до пограничной степени расстройства либо нормального состояния (CGI-S ≤ 2). \*P<.05; \*\*P<.01; \*\*\*P<.001 (по Durgam S et al, 2017).**



от всей предшествующей терапии и наблюдения за состоянием пациента, за которым следовал «основной» период двойной слепой фазы РКИ с еженедельной оценкой состояния пациентов, эффективности и безопасности терапии. Исследования проводились одновременно в США и в 12 других странах. Критериями включения в РКИ были: возраст пациента от 18 до 65 лет, диагноз БАР 1-го типа согласно критериям DSM-5, текущий диагноз БДЭ любой степени тяжести в рамках БАР 1-го типа согласно критериям DSM-5, но без сопутствующих психотических симптомов или сопутствующих симптомов кататонии, продолжительность БДЭ на момент начала исследования – не менее 4 недель, но не более 12 недель (то есть без хронизации депрессии) [Durgam S et al, 2016; Earley W et al, 2019; 2020].

Первое из РКИ, посвященных изучению эффективности и безопасности применения карипразина для лечения депрессивных форм БДЭ, возникающих в рамках БАР 1-го типа у взрослых, было опубликовано в 2016-м году. По своему дизайну оно представляло собой 8-недельное двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ с фиксированными дозами карипразина и параллельными группами [Durgam S et al, 2016].

Все участники этого РКИ были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в одну из четырех групп: контрольная группа (плацебо), и три группы фиксированных доз карипразина – 0,75 мг/сут, 1,5 мг/сут, 3 мг/сут. Авторы этого исследования сумели показать, что карипразин в дозе 1,5 мг/сут был статистически достоверно значительно эффективнее плацебо в отношении снижения общего балла депрессивной симптоматики от исходного уровня по шкале оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS) к сроку 6 недель лечения [Durgam S et al, 2016].

Карипразин в дозе 3 мг/сут в этом РКИ тоже показал значительно более выраженное снижение общего балла по шкале MADRS от исходного уровня к сроку 6 недель, по сравнению с плацебо. Вместе с тем в этой подгруппе пациентов результаты не достигли статистической значимости после введения поправок на множественные сравнения. Кроме того, карипразин в дозе 3 мг/сут не был эффективнее, чем в дозе 1,5 мг/сут, и вызывал больше ПЭ и больше



отказов от продолжения лечения (то есть хуже переносился) [Durgam S et al, 2016].

Результаты лечения карипразином в дозе 0,75 мг/сут в этом РКИ статистически достоверно не отличались от плацебо. По итогам исследования его авторы пришли к выводу, что карипразин в дозе 1,5 мг/сут является высокоэффективным и безопасным препаратом для лечения БДЭ, возникающих в рамках БАР 1-го типа («биполярных депрессий»), что эта доза карипразина демонстрирует стабильно высокую эффективность по всем предусмотренным дизайном исследования параметрам оценки (как по шкале MADRS, так и по шкале общего клинического впечатления CGI-S), и в то же время хорошо переносится [Durgam S et al, 2016].

Второе из представленных в FDA двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, посвященных исследованию эффективности и безопасности применения карипразина для лечения БДЭ, возникающих в рамках БАР 1-го типа («биполярных депрессий»), было опубликовано в 2019-м году [Earley W et al, 2019].

В этом РКИ все пациенты были рандомизированы в одну из трех групп: контрольную группу, получающую плацебо, и две группы фиксированных доз карипразина – 1,5 мг/сут либо 3 мг/сут. В этом РКИ, в отличие от предыдущего, обе исследованные дозы карипразина – как 1,5 мг/сут, так и 3 мг/сут – к сроку 6 недель оказались статистически достоверно значительно эффективнее плацебо как в снижении общего балла по шкале MADRS от исходного уровня, так и в улучшении общего клинического впечатления по шкале CGI-S. Обычными ПЭ, которые были зафиксированы более чем у 5% пациентов в обеих подгруппах карипразина и статистически достоверно примерно в 2 раза отличались от плацебо по частоте возникновения, были тошнота, акатизия, головокружение и умеренная сонливость или умеренный седативный эффект. Изменения массы тела и метаболических параметров были относительно небольшими и сопоставимыми во всех трех подгруппах, что дало авторам основание утверждать, что карипразин при лечении биполярных депрессий метаболически нейтрален [Earley W et al, 2019].

Наконец, результаты третьего, самого свежего из двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ фазы III, посвященных изучению эффективности и безопасности карипразина в лечении непсихотических форм БДЭ, возникающих в рамках БАР 1-го типа («биполярных депрессий») у взрослых, и представленных в FDA для обоснования регистрации препарата по этому показанию, увидели свет в научной периодике только в 2020-м году, то есть уже после получения от FDA официального одобрения нового показания к применению карипразина, которое состоялось в 2019-м году [Earley W et al, 2020].

В этом РКИ, так же как и в предыдущем, все участники исследования были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в одну из трех групп: контрольную группу, получавшую плацебо, или же в одну из двух групп фиксированных доз карипразина – группу 1,5 мг/сут или группу 3 мг/сут. Конечной точкой для оценки эффективности (clinical efficacy endpoint) в этом РКИ было предопределено изменение общего балла по шкале оценки депрессии MADRS и по шкале общего клинического впечатления CGI-S от исходного уровня к сроку 6 недель у карипразина, по сравнению с плацебо [Earley W et al, 2020].

Как и в обоих процитированных нами ранее исследованиях, в данном двойном слепом РКИ карипразин в дозе 1,5 мг/сут тоже статистически достоверно значительно уменьшал проявления депрессивной симптоматики, оце-

ниваемые по шкале MADRS, и улучшал общее клиническое впечатление по шкале CGI-S к сроку 6 недель, по сравнению с плацебо. Вместе с тем, как и в первом из процитированных РКИ, эти различия в эффективности между карипразином и плацебо в данном РКИ не достигли статистической значимости в подгруппе карипразина 3 мг/сут (хотя числовой тренд на улучшение был очевиден и в этой подгруппе), а уровень ПЭ и уровень отказов от продолжения лечения в подгруппе карипразина 3 мг/сут был выше, чем в подгруппе карипразина 1,5 мг/сут [Earley W et al, 2020].

В этом РКИ наиболее частыми из зафиксированных ПЭ в обеих дозовых подгруппах карипразина (1,5 мг/сут и 3 мг/сут) были акатизия, беспокойство или тревога, тошнота и повышенная утомляемость или чувство усталости. Как и в предыдущем РКИ, карипразин оказался в целом метаболически нейтральным при лечении биполярных депрессий: средние изменения массы тела и метаболических параметров были небольшими и сопоставимыми во всех трех подгруппах (то есть карипразин не отличался от плацебо по этим показателям при обеих использованных в этом РКИ дозировках – 1,5 мг/сут и 3 мг/сут). Среднее увеличение массы тела за время исследования составило менее 0,5 кг во всех трех подгруппах [Earley W et al, 2020].

По итогам данного РКИ авторы сделали тот же вывод, что и авторы первого РКИ, а именно – что карипразин в дозе 1,5 мг/сут высокоэффективен, безопасен и хорошо переносится при лечении непсихотических форм БДЭ, возникающих в рамках БАР 1-го типа у взрослых [Earley W et al, 2020].

Таким образом, в каждом из этих трех двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ статистически достоверная разница в антидепрессивной эффективности между карипразином и плацебо стабильно наблюдалась только в группе карипразина 1,5 мг/сут. Доза карипразина 3 мг/сут статистически достоверно отличалась от плацебо только во втором из трех РКИ, хотя в двух других РКИ в этой подгруппе наблюдался числовой тренд к улучшению (но и уровень ПЭ и отказов от лечения при дозе 3 мг/сут был достоверно выше). Доза карипразина 0,75 мг/сут, изучавшаяся только в первом из трех РКИ (в рамках стратегии dose finding, обычной для РКИ II фазы), статистически достоверно не отличалась по эффективности от плацебо. Эти данные послужили основанием для того, чтобы рекомендовать для лечения непсихотических форм БДЭ, возникающих в рамках БАР 1-го типа («биполярных депрессий»), дозу карипразина 1,5 мг/сут либо 3 мг/сут, предпочтительно при этом начинать с пробного лечения дозой 1,5 мг/сут [Vraylar package insert, 2019].

В 2021-м году М. Patel с соавторами опубликовали ретроспективный метаанализ объединенной выборки из этих трех РКИ. Они указали, что во всех трех РКИ оценивался один и тот же первичный результат (primary endpoint), а именно среднее изменение общего балла по шкале оценки депрессии Монтьомери-Асберга (MADRS) в подгруппах разных доз карипразина (1,5 мг/сут и 3 мг/сут) к сроку 6 недель, по сравнению с плацебо. Дополнительными вторичными оценками (secondary endpoints) во всех трех РКИ были уровень ПЭ и отказов от лечения, изменение среднего балла по шкале общего клинического впечатления CGI-S и другие параметры. Сходство использованных во всех трех вошедших в этот метаанализ РКИ первичных и вторичных конечных точек значительно облегчило авторам как прямое сопоставление данных этих РКИ, так и объединение выборок пациентов из них [Patel M et al, 2021].

Кроме того, авторы данной публикации также провели вторичный когортный анализ, основанный на клинических и демографических характеристиках пациентов из объединенной выборки [Patel M et al, 2021].

Как показали авторы данного метаанализа, в объединенной выборке среднее улучшение показателей шкалы оценки депрессии MADRS и шкалы общего клинического впечатления CGI-S от исходного уровня достигло статистической достоверности, по сравнению с плацебо, для обеих используемых доз карипразина – как для дозы 1,5 мг/сут, так и для дозы 3 мг/сут. Кроме того, улучшение оказалось статистически достоверным во всех исследованных авторами метаанализа клинических и демографических подгруппах пациентов. Оно не зависело от таких характеристик, как пол, возраст, раса, этническая принадлежность, исходный уровень тяжести депрессии, индекс массы тела. Карипразин в дозах 1,5 или 3 мг/сут статистически достоверно значительно уменьшал симптомы депрессии, по сравнению с плацебо, во всех этих подгруппах пациентов [Patel M et al, 2021].

В еще одном интересном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ от 2014 года изучали эффективность и безопасность различных доз карипразина в монотерапии, в сопоставлении с плацебо, в лечении БДЭ как таковых (возникающих как в рамках БАР, так и в рамках униполярного РДР). В нем приняли участие 584 пациента с униполярными или биполярными БДЭ. Исследование проводилось на протяжении 8 недель. Все участники данного РКИ были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 либо в контрольную группу, получавшую плацебо, либо в одну из трех групп фиксированных доз карипразина – 0,75 мг/сут, 1,5 мг/сут или 3 мг/сут. При этом только в группе, получавшей 1,5 мг/сут карипразина, было зафиксировано статистически достоверное и значительное (-4,0 балла по шкале MADRS) клиническое улучшение к сроку 6 недель ( $p=0,003$ ). Оно наблюдалось как у униполярных, так и у биполярных пациентов в примерно равной степени [Forest Laboratories Inc, 2014 (a)].

В другом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ, тоже от 2014 года, изучали эффективность и безопасность применения карипразина в качестве аугментатора (потенцирующего агента) в дополнение к «классическому АД», по сравнению с добавлением плацебо к АД, при лечении терапевтически резистентных депрессий (ТРД). В этом РКИ приняли участие в общей сложности 819 пациентов. Все они были рандомизированы к получению либо комбинации АД + плацебо-препарат, либо комбинации АД с гибко варьируемой дозой карипразина (1,5–4,5 мг/сут) на протяжении 8 недель исследования [Forest Laboratories Inc, 2014 (b)].

При этом было показано, что состояние пациентов с ТРД, получавших карипразин в дополнение к АД, к сроку 6 недель статистически достоверно улучшалось по сравнению с группой плацебо-аугментации, причем это улучшение было статистически достоверно более выраженным у пациентов, получавших более высокие дозы карипразина (3 мг/сут или 4,5 мг/сут) ( $p=0,0114$ ) [Forest Laboratories Inc, 2014 (b)].

Таким образом, можно говорить о том, что карипразин в монотерапии, по-видимому, может быть эффективным в лечении БДЭ не только в рамках БАР («биполярных депрессий»), но также и униполярных БДЭ, и что он может быть эффективным также в качестве аугментатора (потенцирующего агента) в дополнение к АД при лечении ТРД. Вместе с тем точный механизм антидепрессивного эффекта карипразина пока остается неясным [Forest Laboratories Inc, 2014 (a), (b)].

### **Депрессия со смешанными симптомами или с наличием признаков психоза**

Особый интерес представляет раздельное изучение и сопоставление эффективности и безопасности карипразина в подгруппах пациентов с БДЭ со смешанными симптомами (квалификатор «with mixed features» согласно DSM-5, то есть полное соответствие синдромальным критериям БДЭ, плюс минимум три симптома из синдромальных критериев МЭ) или же с наличием психотической симптоматики (квалификатор «with psychotic features» согласно DSM-5) и без таковых [McIntyre RS et al, 2019].

Стоит попутно отметить, что DSM-5 позволяет использовать квалификатор «with mixed features» не только для БДЭ в рамках БАР 1-го или 2-го типа, но и для униполярных БДЭ, и не требует в подобных случаях замены или уточнения диагноза РДР или БДР на диагноз БАР 2-го типа, хотя многие специалисты считают, что такого рода депрессии явно указывают на принадлежность пациента к «биполярному спектру» [McIntyre RS et al, 2019].

Роберт Макинтайр с соавторами в 2019-м году опубликовали ретроспективный метаанализ всех найденных ими к тому времени двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ по изучению эффективности и безопасности применения карипразина для лечения БДЭ, как униполярных, так и биполярных. Они сумели показать, что карипразин в дозах 1,5 мг/сут или 3 мг/сут статистически достоверно эффективнее плацебо у пациентов с БДЭ со смешанными признаками (БДЭ плюс минимум три маниакальных симптома), и у пациентов с БДЭ и наличием психотической симптоматики. Однако у пациентов с БДЭ без смешанных симптомов или симптомов психоза только доза карипразина 1,5 мг/сут статистически достоверно отличалась от плацебо [McIntyre RS et al, 2019].

В принципе, подобные результаты для карипразина были довольно логичны и ожидаемы, так как из опыта применения других АП (например, кветиапина или арипипразола) было и ранее известно, что при депрессивных состояниях, протекающих без одновременного наличия психоза или смешанных (маниакальных или дисфорических) симптомов, сравнительно низкие дозы АП могут быть эффективнее более высоких, а завышение доз АП увеличивает ПЭ и может оказывать депрессогенное действие за счет избыточной блокады  $D_2$  рецепторов [McIntyre RS et al, 2019].

В то же время давно известно из опыта применения других АП также и то, что при депрессиях, протекающих с психотическими и/или со смешанными (маниакальными или дисфорическими) симптомами, увеличение дозы АП в разумных пределах способно увеличить антипсихотический и/или антиманиакальный, антидисфорический и антиагрессивный эффект, не ослабляя антидепрессивного. Эти общие теоретические положения оказались справедливыми и в случае карипразина [McIntyre RS et al, 2019].

В соответствии с этим, Р. Макинтайр рекомендует при выборе дозы карипразина для лечения БДЭ (1,5 или 3 мг/сут) учитывать одновременное наличие или отсутствие у пациента смешанных (маниакальных или дисфорических) симптомов и/или симптомов психоза [McIntyre RS et al, 2019].

### **Эффективность карипразина в улучшении психосоциального и когнитивного функционирования пациентов с биполярными депрессиями**

Несколько недавних исследований были посвящены изучению влияния карипразина на психосоциальное и когнитивное функционирование пациентов с биполярными



депрессиями без психотических симптомов [Patel MD et al, 2021; Vieta E et al, 2021].

Авторы одного такого исследования провели ретроспективный анализ данных их собственного 8-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ с фиксированными дозами карипразина в параллельных группах (рандомизация в соотношении 1:1:1:1 к получению плацебо или карипразина в одной из трех дозировок – 0,75 мг/сут, 1,5 мг/сут или 3 мг/сут) [Earley W et al, 2019].

В подгруппе карипразина 1,5 мг/сут к сроку 6 недель отмечалось статистически достоверное значительное улучшение общего балла шкалы психосоциального функционирования FAST от исходного уровня, по сравнению с плацебо, а также улучшение по 5 из 6 подшкал шкалы FAST и по психометрическим тестам когнитивного функционирования. В подгруппе карипразина 3 мг/сут статистически достоверное улучшение отмечалось только по подшкале межличностных отношений и конфликтности [Earley W et al, 2019].

Показатели достижения полной функциональной ремиссии (полного восстановления доболезненного уровня трудоспособности или способности учиться, способности к повседневному бытовому самообслуживанию и к социальным взаимодействиям) и показатели достижения клинически значимых уровней функционального улучшения (улучшение на 30% и более, а также на 50% и более по шкале FAST) по сравнению с исходным уровнем до начала лечения тоже были статистически достоверно выше в подгруппе карипразина 1,5 мг/сут, чем в подгруппе плацебо. Показатели достижения функционального улучшения на 30% и более были статистически достоверно лучше плацебо в подгруппе карипразина 3 мг/сут [Earley W et al, 2019].

Авторы этого исследования пришли к выводу, что карипразин может быть особенно полезен пациентам, страдающим биполярной депрессией с выраженным когнитивным дефицитом, или с выраженным функциональным психосоциальным дефицитом (инвалидизация в быту, снижение или утрата трудоспособности, способности учиться или получить/закончить образование, одиночество, конфликтность в семье и т. д.). Важно отметить, что улучшение когнитивных функций и параметров психосоциального функционирования было более выраженным и более устойчивым при дозе карипразина 1,5 мг/сут, чем при дозе 3 мг/сут (возможно, из-за общеизвестного негативного влияния чрезмерной блокады D<sub>2</sub> дофаминовых рецепторов на когнитивное функционирование, или из-за каких-то других ПЭ) [Earley W et al, 2019].

### Заключение

Как видно из приведенных нами данных литературы, карипразин высокоэффективен, безопасен и хорошо переносится при лечении РБС, как при маниакальных и смешанных эпизодах, так и при депрессивных эпизодах. Кроме того, карипразин также эффективен, безопасен и хорошо переносится в качестве потенцирующего агента (аугментатора) при резистентных униполярных депрессиях.

Важными преимуществами выбора именно карипразина в качестве терапевтического агента для лечения РБС перед выбором других ААП или, например, лития, вальпроатов, являются практически полное отсутствие у него таких ПЭ, как прибавка массы тела, чрезмерная сонливость и седация, повышение уровня пролактина в крови, проявления органной токсичности (у лития – почки и щитовидная железа, у вальпроатов – печень, поджелудочная железа, волосы, ногти).



# Шизофрения ломает судьбы Это возможно изменить



## РЕАГИЛА®

КАРИПРАЗИН

Возвращая жизни смысл



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»  
г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8.  
Тел.: +7 (495) 987-18-80 e-mail: GRFarma@g-richter.ru  
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва  
г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8.  
Тел.: +7 (495) 987-15-55 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Инструкция по медицинскому применению препарата Реагила® РУ: ЛП-005405 от 18.03.2019.  
Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата Реагила® РУ: ЛП-005405 от 18.03.2019. С инструкцией можно ознакомиться на сайте [www.grfs.rosminzdrav.ru](http://www.grfs.rosminzdrav.ru)  
Реклама



## Литература

1. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Морозов П.В. Эффективность карипразина в лечении шизофрении, особенно с преобладанием негативной симптоматики. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина*. 2018;5:27–37.
2. Беккер Р.А., Быков Ю.В., Морозов П.В. Карипразин как социализирующий препарат при шизофрении (Обзор литературы). *Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина*. 2020;02:16–24.
3. Ágai-Csongor É, Domány G, Nógrádi K, et al. Discovery of cariprazine (RGH-188): a novel antipsychotic acting on dopamine D3/D2 receptors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012;22:3437–3440.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of the American psychiatric association*. 5th ed. 2013. Arlington, VA: American Psychiatric Association.
5. Bakker PR, van Harten PN, van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and the Ser9Gly polymorphism in the DRD3 gene: a meta analysis. *Schizophr Res*. 2006;83(2–3):185–192.
6. Barth V, Need AB, Tzavara ET, et al. In vivo occupancy of dopamine D3 receptors by antagonists produces neurochemical and behavioral effects of potential relevance to attention-deficit-hyperactivity disorder. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;344(2):501–510.
7. Calabrese JR, Keck PE, Jr, Starace A, et al. Efficacy and safety of low- and high-dose cariprazine in acute and mixed mania associated with bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(3):284–292.
8. Citrome L. Cariprazine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013;9(2):193–206.
9. Durgam S, Earley W, Guo H, et al. Efficacy and safety of adjunctive cariprazine in inadequate responders to antidepressants: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adult patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(3):371–378.
10. Durgam S, Earley W, Lipschitz A, et al. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression. *Am J Psychiatry*. 2016;173(3):271–281.
11. Durgam S, Earley W, Lu K et al. Global improvement with cariprazine in the treatment of bipolar I disorder and schizophrenia: A pooled post hoc analysis. *Int J Clin Pract*. 2017;71(12):e13037.
12. Durgam S, Starace A, Li D et al. The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: a phase II trial. *Bipolar Disord*. 2015;17(1):63–75.
13. Earley W, Burgess MV, Rebeda L, et al. Cariprazine treatment of bipolar depression: a randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study. *Am J Psychiatry* 2019; 176: 439–448.
14. Earley WR, Burgess MV, Khan B, et al. Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: a double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Bipolar Disord*. 2020;22(4):372–384.
15. Fava M, Durgam S, Earley W, et al. Efficacy of adjunctive low-dose cariprazine in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2018;33(6):312–321.
16. Forest Laboratories Inc. Forest Laboratories Inc Gedeon Richter Plc. announce positive Phase IIb topline results for cariprazine as adjunctive therapy in the treatment of major depressive disorder [press release] 2014 (b).
17. Forest Laboratories Inc. Forest Laboratories Inc. Gedeon Richter Plc Announce positive Phase IIb topline results for cariprazine for the treatment of bipolar depression [press release] 2014 (a).
18. Gao Y, Peterson S, Masri B, et al. Cariprazine exerts antimanic properties and interferes with dopamine D2 receptor  $\beta$ -arrestin interactions. *Pharmacol Res Perspect*. 2015;3(1):e00073.
19. Johnson M, Kozielska M, Pilla Reddy V, et al. Dopamine D2 receptor occupancy as a predictor of catalepsy in rats: a pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling approach. *Pharm Res*. 2014;31(10):2605–2617.
20. Kapás M, Mészáros GP, Yu B, et al. (P.3.c.051) Comparison of the pharmacokinetic behaviour of RGH-188 in schizophrenic patients and healthy volunteers. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18(Suppl 4):S433.
21. Kapur S, Remington G, Jones C, et al. High levels of dopamine D-2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: a PET study. *Am J Psychiatry*. 1996;153(7):948–950.
22. Kapur S, Zipursky R, Roy P et al. The relationship between D2 receptor occupancy and plasma levels on low dose oral haloperidol: a PET study. *Psychopharmacology (Berl)* 1997;131(2):148–152.
23. Ketter TA, Sachs GS, Durgam S, et al. The safety and tolerability of cariprazine in patients with manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder: a 16-week open-label study. *J Affect Disord* 2018; 225: 350–356.
24. Kirschner N, Gémesi LI, Vastag M, et al. In vitro metabolism of RGH-188; Presented at the 10th European International Society of the Study of Xenobiotics (ISSX), Meeting; May 18–21, 2008.
25. Kiss B, Horváth A, Némethy Z, et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D3 receptor-preferring, D3/D2 dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. *J Pharmacol Exp Therap*. 2010;333(1):328–340.
26. Kiss B, Némethy Z, Fazekas K, et al. Preclinical pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of the major metabolites of cariprazine. *Drug Des Develop Ther*. 2019;13:3229–3248.
27. Laszlovsky I, Németh G, Mészáros P, et al. (P.3.c.053) Dopamine D2/D3 receptor occupancy of RGH-188, a D3/D2 antagonist/partial agonist antipsychotic, in healthy volunteers. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17(Suppl 4):S455.
28. Madras BK. History of the discovery of the antipsychotic dopamine D2 receptor: a basis for the dopamine hypothesis of schizophrenia. *J Hist Neurosci*. 2013;22(1):62–78.
29. McIntyre RS, Masand PS, Earley W, et al. Cariprazine for the treatment of bipolar mania with mixed features: a post hoc pooled analysis of 3 trials. *J Affect Disord* 2019; 257: 600–606.
30. McIntyre RS, Suppes T, Earley W, et al. Cariprazine efficacy in bipolar I depression with and without concurrent manic symptoms: post hoc analysis of 3 randomized, placebo-controlled studies. *CNS Spectr*. Epub ahead of print 2 October 2019.
31. Mészáros GP, Kapás M, Borsos M, et al. (P.3.c.047) Pharmacokinetics of RGH-188, a new dopamine D3/D2 antagonist/partial agonist atypical antipsychotic, in healthy subjects. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17(Suppl 4):S451–S452.
32. Newman-Tacredi A. The importance of 5HT1A receptor agonism in antipsychotic drug action: rationale and perspectives. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010;11(7):802–812.
33. Nordström AL, Farde L, Wiesel FA, et al. Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects – a double-blind PET study of schizophrenic-patients. *Biol Psychiatry*. 1993;33(4):227–235.
34. Papp M, Gruca P, Lason-Tyburkiewicz M, Adham N, Kiss B, Gyertyán I. Attenuation of anhedonia by cariprazine in the chronic mild stress model of depression. *Behav Pharmacol*. 2014;25(5–6):567–574.
35. Parker P. The 2021–2026 World Outlook for Bipolar Disorder Drugs. ICON Publishing, 2021 (E-publication ahead of print). E-book ASIN: B0863TKL3P. 299 p.
36. Pásztor Mészáros G, Ágai-Csongor E, Kapás M. Sensitive LC-MS/MS methods for the quantification of RGH-188 and its active metabolites, desmethyl- and didesmethyl-cariprazine in human plasma and urine. *J Pharm Biomed Anal*. 2008;48(2):388–397.
37. Patel M, Jain R, Tohen M, Maletic V, Earley WR, Yatham LN. Efficacy of cariprazine in bipolar I depression across patient characteristics: a post hoc analysis of pooled randomized, placebo-controlled studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 2021;36(2):76–83.
38. Patel MD, Vieta E, Calabrese J, Whelan J, Tohen M. Efficacy of cariprazine on functioning in patients with bipolar depression: post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled trial. Poster to be presented at: American Psychiatric Association Annual Meeting; May 2021; virtual.
39. Periclou A, Phillips L, Ghahramani P, Kapás M, Carrothers T, Khariton T. Population Pharmacokinetics of Cariprazine and its Major Metabolites. *Eur J Drug Metab Pharmacokin*. 2021;46(1):53–69.
40. Potkin S, Keator D, Mukherjee J, et al. (P.1.e.028) Dopamine D3 and D2 receptor occupancy of cariprazine in schizophrenic patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009;19(Suppl 3):S316.



41. Ridray S, Griffon N, Mignon V, et al. Coexpression of dopamine D1 and D3 receptors in islands of Calleja and shell of nucleus accumbens of the rat: opposite and synergistic functional interactions. *Eur J Neurosci.* 1998;10:1676–1686.
42. Roberts RJ, Findlay LJ, El-Mallakh PL, El-Mallakh RS. Update on schizophrenia and bipolar disorder: focus on cariprazine. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:1837–42.
43. Sachs GS, Greenberg WM, Starace A, et al. Cariprazine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *J Affect Disord* 2015; 174: 296–302.
44. Seneca N, Finnema SJ, Laszlovszky I, et al. Occupancy of dopamine D2 and D3 and serotonin 5-HT1A receptors by the novel antipsychotic drug candidate, cariprazine (RGH-188), in monkey brain measured using positron emission tomography. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;218(3):579–587.
45. Sheynikhovich D, Otani S, Arleo A. The role of tonic and phasic dopamine for long-term synaptic plasticity in the prefrontal cortex: a computational model. *J Physiol Paris.* 2011;105(1–3):45–52.
46. Simpson EH, Winiger V, Biezonski DK, Haq I, Kandel ER, Kellendonk C. Selective overexpression of dopamine D3 receptors in the striatum disrupts motivation but not cognition. *Biol Psychiatry.* 2013;76(10):823–831.
47. Sokoloff P, Diaz J, Levesque D, et al. Novel dopamine receptor subtypes as targets for antipsychotic drugs. *Ann NY Acad Sci.* 1995;757:278–292.
48. Stahl SM, Laredo S, Morrissette DA. Cariprazine as a treatment across the bipolar I spectrum from depression to mania: mechanism of action and review of clinical data. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2020;10:2045125320905752.
49. Stahl SM, Morrissette DA. Mixed mood states: baffled, bewildered, befuddled and bemused. *Bipolar Disord* 2019; 21: 560–561.
50. Stahl SM, Morrissette DM, Faedda G, et al. Guidelines for the recognition and management of mixed depression. *CNS Spectr* 2017; 22: 203–219.
51. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications.* Cambridge university press, 2013. 626 p. ISBN 978-1107686465.
52. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Case studies. Volume 2.* Cambridge university press, 2015. 504 p. ISBN 978-1107607330.
53. Vieta E, Calabrese JR, Whelan J, Tohen M, Earley W. The efficacy of cariprazine on function in patients with bipolar depression: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2021.
54. Vraylar [package insert]. Madison, NJ: Allergan USA, Inc; 2019.
55. Citrome L. Cariprazine for acute and maintenance treatment of adults with schizophrenia: an evidence-based review and place in therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14:2563–2577.
56. Zimnisky R, Chang G, Gyertyán I, et al. Cariprazine, a dopamine D3-receptor-preferring partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;226(1):91–100.
57. Zohar J, Nutt DJ, Kupfer DJ, et al. A proposal for an updated neuropsychopharmacological nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 1005–1014.

# Тразодон: грани клинической эффективности

Н.Н. Петрова<sup>1</sup>, Ф.Ш. Шагиахметов<sup>2</sup>, Р.Р. Борукаев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ООО «Анджелини Фарма Рус», Москва, Россия

## Резюме

Тразодон был впервые одобрен для лечения депрессии у взрослых около 40 лет назад. В клинических исследованиях тразодон продемонстрировал эффективность, сравнимую с другими классами антидепрессантов (ТЦА, СИОЗС(Н) и др.). Тразодон позволяет избежать наблюдаемого при приеме СИОЗС(Н) негативного воздействия на сексуальные функции и сон, что особенно важно для поддержания длительной приверженности лечению и высокого качества жизни пациентов. В этом обзоре описывается механизм действия тразодона и резюмируются его положительные эффекты при лечении различных психических и медицинских состояний, таких как депрессия, бессонница, обструктивное апноэ сна, тревожные расстройства, бензодиазепиновая зависимость, сексуальная дисфункция, когнитивное снижение у пожилых и акатизия. Несмотря на эффективность тразодона при лечении множества состояний, для которых он часто используется в клинической практике, многие из таких показаний не являются официально одобренными, поскольку необходимо проведение дорогостоящих полномасштабных регистрационных клинических исследований, что для препаратов с истекшей патентной защитой является крайне маловероятным.

**Ключевые слова:** тразодон, депрессия, механизм действия, off-label.

**Для цитирования:** Н.Н. Петрова, Ф.Ш. Шагиахметов, Р.Р. Борукаев. Тразодон: грани клинической эффективности. Психиатрия и психофармакотерапия. 2021; 3: 40–46.

## Trazodone – a multi-faceted antidepressant drug

N.N. Petrova<sup>1</sup>, F.S. Shagiakhmetov<sup>2</sup>, R.R. Borukaev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Angelini Pharma Rus LLC

## Abstract

40 years ago, trazodone was first approved for the treatment of depression in adults. In clinical trials, trazodone has been shown to possess efficacy comparable to other classes of antidepressants (TCAs, SSRIs, SNRIs, etc.). Trazodone avoids the negative effects on sexual function and sleep observed with SSRIs, which is crucial for maintaining long-term treatment adherence and high quality of life. This review describes the mechanism of action of trazodone and summarizes its beneficial effects in the treatment of various psychiatric and medical conditions such as depression, insomnia, obstructive sleep apnea, anxiety disorders, benzodiazepine dependence, sexual dysfunction, cognitive decline in the elderly, and akathisia. Despite the effectiveness of trazodone in the treatment of many conditions for which it is often used in clinical practice, most of these indications are not officially approved, because large expensive registrational clinical trials are required. Such huge financial investments are unlikely for drugs with expired patent protection.

**Key words:** trazodone; major depressive disorder; pharmacology; psychiatric disorders, off-label.

**For citation:** N.N. Petrova, F.S. Shagiakhmetov, R.R. Borukaev. Trazodone – a multi-faceted antidepressant drug. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2021; 3: 40–46.

По данным ВОЗ, в настоящее время в мире от депрессивных расстройств страдает более 300 миллионов человек. ВОЗ оценивает депрессию как третью ведущую причину глобального бремени болезней во всем мире и прогнозирует, что к 2030 году она выйдет на первое место по этому показателю. Использование антидепрессантов растет в Великобритании и в других западных странах, таких как Канада и США. Количество рецептов на антидепрессанты, выданных в Англии, увеличилось на 3,9 миллиона (6,8%) в период с 2014 по 2015 г. – больше, чем на любое другое терапевтическое средство. В Германии применение антидепрессантов за последние годы увеличилось на 46%, в Испании более чем на 20%. В Южной Корее, где люди принимают меньше всего антидепрессантов, наблюдается самый высокий уровень самоубийств среди развитых стран. В США более чем 60% больных депрессией получают антидепрессанты на протяжении более 2 лет (Gould et Friedman, 2019). Одним из предполагаемых факторов, лежащих в основе возрастающего использования антидепрессантов, также является расширяющийся набор показаний к их применению, многие из которых не являются официально зарегистрированными (Devularalli et Nasrallah, 2009). Главной причиной отсутствия официальной регистрации таких показаний является истекшая или истекающая патентная защита оригинального препарата и, как следствие, утрата интереса со стороны фармацевти-

ческой индустрии к инвестициям в полномасштабные регистрационные клинические исследования 2 и 3 фазы. Таким образом, после даты возможного выхода в оборот воспроизведенных аналогов лекарственных препаратов (дженериков), основным источником информации о ранее неизвестных аспектах их эффективности становятся, как правило, небольшие клинические исследования, проводимые инициативными группами исследователей.

Почти треть антидепрессантов назначается по официально не зарегистрированным показаниям для симптоматического купирования различных болевых синдромов, бессонницы, мигрени и тревожных состояний (O'Brien et al., 2005; Wong et al., 2017). Из 107 000 назначений антидепрессантов для 21 000 взрослых пациентов 29% составляют назначения по незарегистрированным показаниям. При этом трициклические антидепрессанты (ТЦА) назначаются не по официальным показаниям в 81% случаев. Далее по частоте назначения по иным, нежели депрессия, показаниям идут тразодон, бупропион и мirtазапин – 42% назначений. Антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) применяются по незарегистрированным показаниям в 22% случаев.

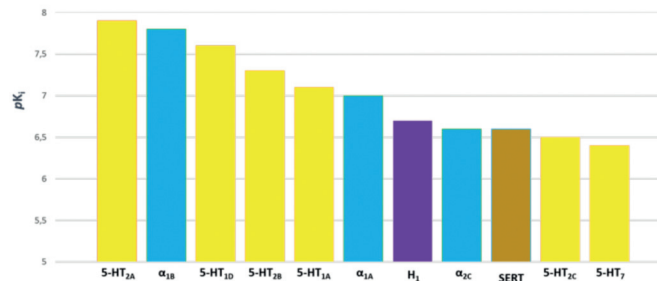
Многообразие клинических эффектов тразодона определяется его плейотропным (множественным) механизмом действия. Тразодон был разработан итальянской фармацевтической компанией Анджелини [Angelini Rese-

arch Laboratories] и впервые одобрен для клинического применения в качестве антидепрессанта в США в 1981 году. Тразодон можно считать исторически первым полимодальным (мультимодальным) антидепрессантом. В последующем были разработаны и другие мультимодальные антидепрессанты – нефазодон (2003), вилазодон (2011) и вортиоксетин (2013). Общим свойством, объединяющим эти антидепрессанты, является способность одновременно выступать в роли прямого агониста 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов и ингибитора обратного захвата серотонина.

Доклинические исследования предполагают, что дополнительная прямая стимуляция 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов молекулой мультимодального антидепрессанта приводит к гораздо более быстрой и полной десенситизации пресинаптических 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов, определяя более раннее, по сравнению с СИОЗС(Н), начало действия (Albert et al., 2021). Так, тразодон показал более раннее начало действия по сравнению с венлафаксином – статистически значимо большее снижение среднего балла по шкале HAM-D-17 наблюдалось в группе тразодона уже после 7 дней лечения, в то время как в группе венлафаксина – только через 2 недели (Fagiolini et al., 2020; Albert et al., 2021). В целом процентное снижение показателя HAM-D после 7 дней лечения тразодоном варьирует от 18% до 33% и не зависит от лекарственной формы препарата (Albert et al., 2021; Fagiolini et al., 2020; Beasley et al., 1991; Weisler et al., 1994; Zhang et al., 2014). Раннее начало действия тразодона, вероятно, связано с блокадой и других фармакологических мишеней, таких как 5-HT<sub>2</sub> и 5-HT<sub>7</sub> рецепторы серотонина. Стимуляция этих рецепторов приводит к возбуждению тормозных ГАМКергических нейронов, подавляющих активность моноаминергических ядер ствола мозга (Drempcov et al. 2009). Предполагается, что с этим связаны такие дозозависимые дофамин-дефицитные нежелательные психотропные эффекты СИОЗС, возникающие у значительной части пациентов, как СИОЗС-индуцированная апатия (Padala et al. 2020; Sansone et al., 2010; Popovic et al., 2015). Сравнительные клинические исследования продемонстрировали, что по антидепрессивной эффективности тразодон не уступает антидепрессантам групп СИОЗС, СИОЗСН, ТЦА и др., однако значительно лучше переносится, поскольку не оказывает значимого отрицательного влияния на сексуальные функции, вес, а также не вызывает инициального усиления тревоги и бессонницы (Florkowski et al., 2005; Papakostas et Fava 2007; Munizza et al., 2006; Kasper et al., 2005; Vuoli et al., 2017; Albert et al., 2021).

Плейотропный (многогранный) фармакологический профиль тразодона представлен на рисунке 1. Следует отметить, что аффинитет связывания тразодона с 5-HT<sub>1A</sub> рецептором превосходит таковой в отношении транспортера серотонина (SERotonin Transporter – SERT). По характеру взаимодействия с этим рецептором тразодон ведет себя как полный агонист (Odagaki et al., 2005). Известно, что чем выше эффективность агонизма (внутренняя активность) в отношении 5-HT<sub>1A</sub> рецептора, тем выше антидепрессивная активность соединения (Koek et al., 2001). Эффективность агонизма тразодона в отношении 5-HT<sub>1A</sub> рецептора составляет 95% эффективности серотонина (Odagaki et al., 2005). Рассчитано, что клинически значимая оккупированность 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов и SERT тразодоном наблюдается уже в дозе 150 мг/сут (Settimo et al., 2018). Однако оптимальная занятость всех релевантных мишеней, необходимая для лечения депрессии средней степени тяжести, вероятно, достигается в дозе 300 мг/сут, в связи с чем эта доза является целевой в амбулаторной клинической практике. Максимальное сродство тразодо-

**Рисунок 1. Обновленные данные по связыванию тразодона с фармакологическими мишенями** (Mangano et al., 2020; ECNP 2020 Poster URL: <https://ecnp33-ecnp.ipostersessions.com/Default.aspx?s=04-55-EA-52-BC-53-38-58-88-82-63-79-68-39-7B-94>).



на к 5-HT<sub>2A</sub> и α<sub>1B</sub> рецепторам определяет гипно-седативное и анксиолитическое действие тразодона в дозах ниже 150 мг/сут, а также инициальную сонливость у некоторых пациентов в первые дни-недели титрования доз.

Стартовая доза при депрессии у амбулаторных пациентов может составлять 50–150 мг/сут с последующим постепенным увеличением до целевой терапевтической – 300 мг/сут. Рекомендуемым темпом титрования дозы тразодона является ее повышение на 50 мг/сут каждые 3–4 дня. Альтернативной схемой, при хорошей переносимости, является увеличение суточной дозы до 300 мг уже со второй недели лечения. В случае, если пациент хорошо переносит применение препарата в дневное время, суточная доза может быть распределена на несколько приемов. Седация, возникающая у некоторых пациентов в начале терапии тразодоном, обычно является транзиторной и чаще всего возникает после приема дневной дозы. В этом случае может быть рекомендовано назначение всей суточной дозы 300 мг в один прием на ночь. В связи с замедленным метаболизмом тразодона у пожилых пациентов суточная доза может быть снижена вдвое (UK Compendium /tarazodone /SmPC).

### Депрессия и негативные симптомы шизофрении

Распространенность депрессии среди стабильных пациентов с шизофренией, по данным недавнего метаанализа, проведенного Etchesonag-Etchart с соавт. (2021), составляет 32,6%, и определяет худший прогноз заболевания. В метаанализе, проведенном Helfer с соавт. (2016), включившем 82 РКИ, оценивали антидепрессивную эффективность добавления различных антидепрессантов к антипсихотикам при лечении депрессии у пациентов с шизофренией. Добавление антидепрессантов оказалось более эффективным, чем присоединение плацебо либо отсутствие присоединения антидепрессанта. Среди антидепрессантов различных групп достоверная эффективность была продемонстрирована только для тразодона (p=0,0004), дулоксетина (p=0,01), сертралина (p=0,01) и amitриптилина (p=0,05) (Helfer et al., 2016). Метаанализ, проведенный Singh с соавт. (2010), включивший 23 исследования, оценивал эффективность добавления антидепрессантов (СИОЗС, миртазапин, миансерин, тразодон и др.) к антипсихотику в отношении негативной симптоматики и продемонстрировал, что тразодон и флуоксетин были в этом отношении наиболее эффективны (Singh et al., 2010).

### Экстрапирамидные побочные эффекты антипсихотиков

Преимуществом применения тразодона у пациентов с шизофренией может являться его способность выступать в роли корректора экстрапирамидных побочных эффектов

антипсихотических препаратов. Это особенно актуально в свете проблем переносимости холино- и бета-адреноблокаторов, используемых в качестве препаратов первого выбора для коррекции нейролепсии, особенно учитывая возможность синергизма с антипсихотиками сердечно-сосудистых побочных эффектов (нарушения ритма, ортостатическая гипотензия) (Pouurovsky et Weizman, 2020). Кроме того, бета-адреноблокаторы рекомендуется с осторожностью применять у пациентов с депрессивным синдромом (Sojosari et al., 2020). В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что в группе тразодона (50 мг/сут) к концу пятого дня терапии наблюдалось значительное улучшение как объективных ( $p=0,01$ ), так и субъективных ( $p=0,001$ ) симптомов акатизии, а также глобальной клинической оценки по шкале акатизии ( $p=0,001$ ) (Shams-Alizadeh et al., 2020). Ранее в двойном слепом перекрестном плацебо-контролируемом исследовании Stryjer с соавт. (2010) была показана достоверная эффективность тразодона в дозе 100 мг/сут по шкале акатизии уже на 3 день терапии. Эффективность столь низких доз тразодона при акатизии, вызванной антипсихотиками, связывается с блокадой  $5\text{-HT}_{2A}$  рецепторов серотонина (Pouurovsky et Weizman, 2020). Вместе с тем показана способность купировать экстрапирамидные нарушения агонистов  $5\text{-HT}_{1A}$  рецепторов (Goff et al., 1991; Moss et al., 1993; Ahmadi et al., 2019). Поскольку в дозах от 150 мг/сут тразодон выступает в роли высокоэффективного агониста  $5\text{-HT}_{1A}$  рецепторов, существует обоснованная возможность предполагать, что его эффективность в качестве корректора экстрапирамидных побочных эффектов может иметь дозозависимый характер. Так, описан случай акатизии, возникшей на фоне рисперидона и резистентной к терапии бипериденом, пропранололом и клоназепамом, однако полностью разрешившейся после назначения тразодона. При этом применение тразодона в дозе 100 мг/сут снижало выраженность акатизии на 75%, а в дозе 200 мг/сут полностью купировало ее (Ribosa-Nogué et al., 2012). Высокая актуальность проблемы переносимости и эффективности корректоров экстрапирамидного синдрома диктует необходимость проведения дополнительных исследований тразодона в широком диапазоне доз.

### Сексуальная дисфункция

Сексуальная дисфункция является одним из наиболее частых побочных эффектов антидепрессантов группы СИОЗС и СИОЗСН. Среди пациентов без предшествующей сексуальной дисфункции вероятность ее возникновения после назначения СИОЗС(Н) может превышать 80% (Serretti et Chiesa, 2009). СИОЗС(Н) могут отрицательно влиять на все аспекты сексуального функционирования, приводя не только к эректильной дисфункции или невозможности достижения оргазма, но и к снижению либидо (Serretti et Chiesa, 2009). Качество сексуального функционирования имеет большое значение для пациентов, получающих антидепрессивную терапию. В большом исследовании с участием более 6000 пациентов, получающих терапию антидепрессантами, 85% оценили сексуальное функционирование как «чрезвычайно важное», «очень важное» или «важное» (Clayton et al., 2002; Kennedy et al., 2009). В отличие от большинства нежелательных реакций, которые являются транзиторными, сексуальная дисфункция наблюдается на протяжении всего периода лечения СИОЗС(Н), являясь определяющим фактором, препятствующим долгосрочной приверженности терапии: побочные эффекты сексуального характера являются ведущей причиной, по которой пациенты предпочитают отка-

заться от применения антидепрессантов (Rothmore, 2020; Bull et al., 2002; Atmaca, 2020; Rosenberg et al., 2003). Более 40% пациентов мужского пола отказываются от длительного приема антидепрессантов по причине сексуальных побочных эффектов (Rosenberg et al., 2003). Кроме того, возникающая в связи с лечением сексуальная дисфункция может приводить к серьезным проблемам в межличностных отношениях и быть дополнительным источником стресса для пациентов, усугубляя депрессию, снижая качество жизни и ставя под угрозу благоприятный исход терапии (Kennedy et al., 2009). Следует также иметь в виду, что обратимость СИОЗС-индуцированной сексуальной дисфункции у некоторых пациентов в настоящее время ставится под сомнение. Снижение либидо, генитальная анестезия, эректильная дисфункция, задержка эякуляции, утрата смазки у женщин и аноргазмия могут персистировать до 3 лет и более после прекращения приема СИОЗС (Bala et al., 2018). В связи с этим в мае 2019 года комитет по оценке рисков фармаконадзора Европейского агентства по лекарственным средствам [EMA] пришел к выводу, что сексуальная дисфункция, продолжающаяся после окончания приема СИОЗС и СИОЗСН [Post-SSRI Sexual Dysfunction], является важным идентифицированным риском. Месяц спустя EMA рекомендовало обновить информацию по всем соответствующим антидепрессантам, чтобы отразить риск стойкой сексуальной дисфункции после лечения СИОЗС(Н), что накладывает на клиницистов обязательство заблаговременно информировать об этом пациентов (Reisman, 2020; EMA, 2019).

Способность тразодона улучшать сексуальные функции как у мужчин, так и у женщин (Stryjer et al., 2009; Pyke, 2020; Fink et al., 2003; Калинин с соавт., 2009) может представлять очевидные преимущества, в долгосрочной перспективе перевешивающие возможные сложности, связанные с необходимостью медленного наращивания доз у некоторых пациентов в начале лечения.

Расстройство гипоактивного сексуального влечения [Hypoactive Sexual Desire Disorder] у женщин в пременопаузе является актуальной клинической проблемой. На сегодняшний день единственным препаратом, одобренным в мире для его лечения, является флибансерин – агонист  $5\text{-HT}_{1A}$  и антагонист  $5\text{-HT}_{2A}$  рецепторов (Simon et al., 2019; Stahl, 2010). В связи с этим обращает на себя внимание способность тразодона к аналогичному взаимодействию с этими мишенями. В недавнем обзоре Pyke (2020) показана эффективность тразодона в отношении недостаточности сексуального возбуждения у женщин даже в дозах до 50 мг/сут (Pyke, 2020). В соответствии с дозовой зависимостью оккупированности тразодоном  $5\text{-HT}_{1A}$  и  $5\text{-HT}_{2A}$  рецепторов в головном мозге (Settimo et al., 2018) было продемонстрировано увеличение клинического эффекта по шкале Индекса женской сексуальности в диапазоне доз от 50 до 150 мг/сут (Калинин с соавт., 2009). В метаанализе Fink et al., (2003), изучавшем эффективность тразодона при различных видах эректильной дисфункции, также была показана большая эффективность доз 150 и 200 мг/сут по сравнению с дозой 50 мг/сут. Наибольшая эффективность тразодона наблюдалась у пациентов с психогенной эректильной дисфункцией (Fink et al., 2003). Эффективность тразодона при эректильной дисфункции очевидно признается и практикующими врачами, что служит причиной его широкого применения в урологии (Cheng et al., 2013).

### Диссомнии

Тразодон широко используется при бессоннице вместо бензодиазепинов и z-гипнотиков из-за отсутствия ограниче-



ния допустимой продолжительности использования и отсутствия риска развития лекарственной зависимости. В США тразодон является вторым наиболее часто назначаемым средством для лечения первичной или вторичной бессонницы (Fagiolini et al., 2012). В некоторых странах такое применение тразодона составляет почти треть всех назначений антидепрессантов по незарегистрированным показаниям [Mueller, 2017]. Столь широкое использование низких доз тразодона для коррекции нарушений сна связано не только с уменьшением времени засыпания и количества пробуждений в ночное время, но и со способностью тразодона восстанавливать физиологическую архитектуру сна, прежде всего, увеличивать долю восстановительного медленноволнового дельта-сна (Wichniak et al., 2017). Когнитивные функции во многом зависят от способности к консолидации памяти во время сна. Медленные волны помогают организовать эффективный диалог между гиппокампом и неокортексом (Varga et al., 2016). Критическое значение медленного сна для поддержания функционального состояния психики определяется его ролью в периодическом формировании глимфатической (псевдолимфатической; параваскулярной) системы мозга. Глимфатические каналы формируются только во время фазы медленного сна вследствие значительной потери клеточного объема астроцитами (Xie et al., 2013; Hablitz et al., 2019; Reddy et van der Werf, 2020). Спинномозговая жидкость входит в параваскулярные пространства, окружающие проникающие артерии головного мозга, смешивается с интерстициальной жидкостью и растворенными в паренхиме веществами и выходит через параваскулярные пространства дренирующих вен. Продукты метаболизма и растворенные вещества, включая белки, участвующие в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, такие как бета-амилоид, выводятся этим путем (Vasuyinski et al., 2017). Механизм взаимодействия между сном и расстройствами настроения остается неясным, однако появляется все больше свидетельств, что дисфункция глимфатической системы может служить мостом между нарушениями сна и депрессией (Yan et al., 2021). Учитывая ключевую роль глимфатической системы в церебральном клиренсе бета-амилоида, в ряде публикаций ее гипофункция рассматривается в качестве фактора, определяющего темп прогрессирования болезни Альцгеймера и нейродегенеративных заболеваний (Iliff et al., 2012).

### Диссомния и когнитивное снижение

Представленность медленноволнового сна уменьшается с возрастом. Кроме того, как у молодых людей, так и у пожилых меньший объем префронтальной коры коррелирует с меньшей представленностью медленноволновой активности во время сна (Varga et al., 2016). В свете этого применение у пожилых таких индукторов медленноволнового сна, как тразодон, представляет значительный интерес. В недавнем ретроспективном исследовании La et al. (2019) продолжительное (около 4 лет) применение низких доз тразодона по поводу бессонницы снижало темп нарастания когнитивного дефицита у пожилых в 2,6 раза ( $p=0,023$ ). У пациентов с болезнью Альцгеймера тразодон снижал скорость прогрессирования когнитивных нарушений в 2,4 раза ( $p=0,038$ ). Величина эффекта коррелировала с улучшением сна ( $p=0,0006$ ) (La et al. 2019). Авторы также заметили, что другие психотропные препараты с седативным эффектом, как правило, связаны с ухудшением когнитивных функций с течением времени, и не улучшают характеристики сна, как это делает тразодон. Предполагается влияние тразодона и на нейропластичность (Ashford, 2019).

В недавнем пилотном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Wang et al. (2020) у пациентов с хронической бессонницей и сопутствующей артериосклеротической болезнью мелких сосудов головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатии) было показано, что тразодон в дозе 50 мг/сут вызывает значимое улучшение способности к концентрации внимания и запоминанию. При этом наблюдалось улучшение таких параметров полисомнографии, как непрерывность и эффективность сна, а также увеличение представленности N3 (медленноволновой) фазы сна. Значимых различий в переносимости с группой плацебо выявлено не было. Наблюдалась корреляция между улучшением качества сна и улучшением концентрации внимания и памяти. Также наблюдалась корреляция между субъективным улучшением сна и снижением дневной сонливости, что подтверждает важность качества ночного сна для поддержания уровня бодрствования в дневное время (Wang et al., 2020).

### Обструктивное апноэ сна

Низкий порог респираторной возбудимости (т. е. более легкое пробуждение ото сна или нестабильность сна) может мешать некоторым пациентам с обструктивным апноэ сна достичь стабильного дыхания (Sands et al., 2018). Агенты, которые повышают порог дыхательной возбудимости, могут способствовать накоплению респираторных стимулов, таких как двуокись углерода, во время стабильного сна, которые могут стимулировать дыхательный центр, снизить эзофагеальное давление, активировать мышцы-расширители глотки и, в свою очередь, стабилизировать верхние дыхательные пути (Malhotra et Jordan, 2016). Тразодон в дозе 100 мг перед сном увеличивал порог возбуждения в ответ на гиперкапнию у пациентов с обструктивным апноэ сна и позволял им достигать более высоких уровней  $CO_2$  в крови (Heinzer et al., 2008). Применение тразодона в дозе 100 мг/сут значительно снижало индекс апноэ/типопноэ ( $p=0,041$ ) без ухудшения сатурации крови кислородом и при этом не увеличивало продолжительность респираторных событий (Smales et al., 2015).

### Бензодиазепиновая зависимость и тревожные расстройства

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании была продемонстрирована сопоставимая эффективность тразодона (в средней дозе 255 мг/сут), имипрамина (в средней дозе 143 мг/сут) и диазепема (в средней дозе 26 мг/сут) у пациентов с генерализованным тревожным расстройством (ГТР) (Rickels et al., 1993). Противотревожный и снотворный потенциал тразодона обусловил интерес к нему как средству для замены бензодиазепиновых транквилизаторов.

Примерно у 10–15% пациентов, длительно употреблявших бензодиазепины, развивается затяжной синдром отмены, когда депрессивные нарушения, тревога и бессонница персистируют в течение года или более (Soyka, 2017).

Первые попытки применения тразодона для облегчения отказа от транквилизаторов показали его возможную клиническую эффективность у пациентов, длительное время принимавших бензодиазепины (Ansseau et Roeck, 1993). В дальнейшем в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов, длительно принимавших бензодиазепины, было показано, что к пятой неделе терапии 67% пациентов, получавших тразодон, и 31%, получавших плацебо, обходились без бензодиазепинов (Rickels et al., 1999). В другом плацебо-контролируемом исследова-

нии было показано, что выраженность симптомов отмены бензодиазепинов была достоверно ниже в группе trazодона уже на 7 день терапии, а достоверное улучшение по шкале тревоги Гамильтона (HAM-A) наблюдалось через 2 недели лечения. По результатам полисомнографии наблюдалось увеличение общей продолжительности и продолжительности медленноволнового сна, эффективности сна и уменьшение времени засыпания (Zhang et al., 2013). В недавнем исследовании Scaglione et al. (2018) у 20 пациентов, принимавших бензодиазепины на протяжении от 2 до 18 лет, показана эффективность относительно низких доз trazодона. Отмена бензодиазепинов производилась постепенно в условиях стационара на протяжении периода времени от 4 недель до 6 месяцев с назначением trazодона в дозе 75–150 мг/сутки. В результате удалось полностью отменить бензодиазепины у всех пациентов с полным восстановлением ЭЭГ картины и архитектуры сна (Scaglione et al., 2018).

Показана эффективность trazодона у коморбидных пациентов с ГТР и зависимостью от бензодиазепинов. Постепенную отмену бензодиазепина проводили в течение 14 дней с параллельным наращиванием доз trazодона (в среднем до 225 мг/сут). Улучшение сна наблюдалось с первой недели терапии, а начало анксиолитического действия – со второй. Средний балл по шкале HAM-A на 4 неделе лечения снизился на 53,8%, а на 6 месяце терапии – более чем на 73,6% (Zavoianu et al., 2009).

Возможности клинического применения trazодона простираются далеко за пределы состояний, обсуждаемых в настоящем обзоре. В доступной литературе приводятся свидетельства эффективности trazодона также при посттравматическом стрессовом расстройстве, обсессивно-компульсивном расстройстве, расстройствах пищевого поведения, хронической боли (фибромиалгия, диабетическая полинейропатия, мигрень), алкогольной и опиоидной зависимости и других состояниях.

#### Литература

1. Калинченко С.Ю., Авадиева Н.Э. Современная фармакотерапия женских сексуальных дисфункций. *Лечащий врач*, №08, 2009 С: 78–80
2. Ahmadi SA, Sabahi M, Haddadi R. The effect of acute and repeated administration of buspirone, 8-OHDPAT and fluoxetine on haloperidol-induced extrapyramidal symptoms. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2019 Jun;21(2):59–68. PMID: 31378723.
3. Albert U, Lamba P, Stahl SM. Early response to trazodone once-a-day in major depressive disorder: review of the clinical data and putative mechanism for faster onset of action. *CNS Spectr*. 2021 Mar 18:1–11. doi: 10.1017/S1092852921000304. Epub ahead of print. PMID: 33731232.
4. Ansseau M, De Roeck J. Trazodone in benzodiazepine dependence. *J Clin Psychiatry*. 1993 May;54(5):189–91. PMID: 8509349
5. Ashford JWJW. Treatment of Alzheimer's Disease: Trazodone, Sleep, Serotonin, Norepinephrine, and Future Directions. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2019. 67(3):923–930. DOI:10.3233/JAD-181106
6. Atmaca M. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Induced Sexual Dysfunction: Current Management Perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 Apr 20;16:1043–1050. doi: 10.2147/NDT.S185757. PMID: 32368066; PMCID: PMC7182464.
7. Bacyinski A, Xu M, Wang W, Hu J. The Paravascular Pathway for Brain Waste Clearance: Current Understanding, Significance and Controversy. *Front Neuroanat*. 2017;11:101. Published 2017 Nov 7. doi:10.3389/fnana.2017.00101
8. Bala A, Nguyen HMT, Hellstrom WJG. Post-SSRI Sexual Dysfunction: A Literature Review. *Sex Med Rev*. 2018 Jan;6(1):29–34. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.07.002. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28778697.
9. Beasley CM, Dornseif BE, Pultz JA, Bosomworth JC, Sayler ME. Fluoxetine versus trazodone: efficacy and activating-sedating effects. *J Clin Psychiatry*. 1991;52(7):294–299.
10. Bull, S. A., Hunkeler, E. M., Lee, J. Y., Rowland, C. R., Williamson, T. E., Schwab, J. R., & Hurt, S. W. (2002). Discontinuing or Switching Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors. *Annals of Pharmacotherapy*, 36(4), 578–584. doi:10.1345/aph.1a254
11. Buoli M, Rovera C, Pozzoli SM et al. Is trazodone more effective than clomipramine in major depressed outpatients? A single-blind study with intravenous and oral administration. *CNS Spectr* 2017; 30: 1–7.
12. Cheng WM, Lin TP, Lin AT, Chen KK, Chen TJ. A nationwide population study of trazodone use in urology patients. *J Chin Med Assoc*. 2013 Aug;76(8):432–7. doi: 10.1016/j.jcma.2013.05.002. Epub 2013 Jun 17. PMID: 23786837.
13. Clayton A, Pradko J, Croft H, et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:357Y366
14. Cojocariu SA, Maștaleru A, Sascău RA, Stătescu C, Mitu F, Leon-Constantin MM. Neuropsychiatric Consequences of Lipophilic Beta-Blockers. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Feb 9;57(2):155. doi: 10.3390/medicina57020155. PMID: 33572109; PMCID: PMC7914867.
15. Devulapalli KK, Nasrallah HA. An analysis of the high psychotropic off-label use in psychiatric disorders the majority of psychiatric diagnoses have no approved drug. *Asian J Psychiatr*. 2009;2:29–36.
16. Dremencov E, Mansari M, Blier P. Effects of sustained serotonin reuptake inhibition on the firing of dopamine neurons in the rat ventral tegmental area. *J Psychiatry Neurosci* 2009;34(3)
17. EMA. New product information wording—extracts from PRAC recommendations on signals. 2019. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-informationwording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-13-16-may-2019-prac\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-informationwording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-13-16-may-2019-prac_en.pdf)
18. Etchecopar-Etchart D, Korchia T, Loundou A, Llorca PM, Auquier P, Lançon C, Boyer L, Fond G. Comorbid Major Depressive Disorder in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull*. 2021 Mar 16;47(2):298–308. doi: 10.1093/schbul/sbaa153. PMID: 33252130.
19. Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, Kasper S. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2012;26(12):1033–1049. doi:10.1007/s40263-012-0010-5
20. Fagiolini A, Albert U, Ferrando L, et al. A randomized, double-blind study comparing the efficacy and safety of trazodone once-a-day and venlafaxine extended-release for the treatment of patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2020;35(3):137–146. doi:10.1097/YIC.0000000000000304
21. Fink HA, MacDonald R, Rutks IR, Wilt TJ. Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2003 Sep;92(4):441–6. doi: 10.1046/j.1464-410x.2003.04358.x. PMID: 12930437
22. Florkowski A, Gruszczyński W, Gałęcki P, Zboralski K, Kołodziejska I, Mikołajczyk I. Trazodon i wenlafaksyna w leczeniu zaburzeń depresyjnych [Trazodone and venlafaxine in treatment of depressive disorders]. *Pol Merkur Lekarski*. 2005 May;18(107):556–9. Polish. PMID: 16161955.
23. Goff DC, Midha KK, Brotman AW, McCormick S, Waites M, Amico ET. An open trial of buspirone added to neuroleptics in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*. 1991 Jun;11(3):193–7. PMID: 2066458.
24. Gould S., Friedman L.F. (6 October 2016). "Antidepressant use is rising sharply around the world". *Business Insider*. Archived from the original on 11 May 2019. Retrieved 11 May 2019.
25. Hablitz LM, Vinitzky HS, Sun Q, et al. Increased glymphatic influx is correlated with high EEG delta power and low heart rate in mice under anesthesia. *Sci Adv*. 2019;5(2):eaav5447. Published 2019 Feb 27. doi:10.1126/sciadv.aav5447
26. Heinzer RC, White DP, Jordan AS, et al. Trazodone increases arousal threshold in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2008;31(6):1308–1312. doi:10.1183/09031936.00067607
27. Helfer B., Samara M.T., Huhn M., Klupp E., Leucht C., Zhu Y., Engel R.R., Leucht S. Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 2016 Sep 1;173(9):876–86;

28. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, Benveniste H, Vates GE, Deane R, Goldman SA, Nagelhus EA, Nedergaard M. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$ . *Sci Transl Med*. 2012 Aug 15;4(147):147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748. PMID: 22896675; PMCID: PMC3551275.
29. Kasper S, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2005 Aug;21(8):1139-46
30. Kennedy, S. H., & Rizvi, S. (2009). Sexual Dysfunction, Depression, and the Impact of Antidepressants. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 29(2), 157–164. doi:10.1097/jcp.0b013e31819c76e9
31. Koek W, Vacher B, Cosi C, Assié MB, Patoiseau JF, Pauwels PJ, Colpaert FC. 5-HT<sub>1A</sub> receptor activation and antidepressant-like effects: F 13714 has high efficacy and marked antidepressant potential. *Eur J Pharmacol*. 2001 May 25;420(2-3):103-12. doi: 10.1016/s0014-2999(01)01011-1. PMID: 11408031.
32. La AL, Walsh CM, Neylan TC, et al. Long-Term Trazodone Use and Cognition: A Potential Therapeutic Role for Slow-Wave Sleep Enhancers. *J Alzheimers Dis*. 2019;67(3):911-921
33. Malhotra A, Jordan A. The importance of arousal in obstructive sleep apnea-updates from the American Thoracic Society 2016. *J Thorac Dis*. 2016;8(Suppl 7):S542-S544. doi:10.21037/jtd.2016.06.81
34. Mangano G, Mancini F, Durando L, Ragni L. Early onset of action for trazodone antidepressant activity: insight into potential molecular mechanism. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020;40(Suppl 1):S457-S458.
35. Moss LE, Neppe VM, Drevets WC. Buspirone in the treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol*. 1993 Jun;13(3):204-9. PMID: 8102622.
36. Munizza et al. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2006 Sep;22(9):1703-13
37. O'Brien PL., Cummings N., Mark TL. Off-Label Prescribing of Psychotropic Medication, 2005-2013: An Examination of Potential Influences. *Psychiatr Serv*. 2017 Jun 1;68(6):549-558. doi: 10.1176/appi.ps.201500482. Epub 2017 Jan 17.
38. Odagaki, Y., Toyoshima, R., & Yamauchi, T. (2005). Trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine as partial agonists at 5-HT<sub>1A</sub> receptors assessed by [<sup>35S</sup>]GTP $\gamma$ S binding. *Journal of Psychopharmacology*, 19(3), 235–241
39. Padala PR, Padala KP, Majagi AS, Garner KK, Dennis RA, Sullivan DH. Selective serotonin reuptake inhibitors-associated apathy syndrome: A cross sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(33):e21497. doi:10.1097/MD.00000000000021497
40. Papakostas GI, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing the serotonin (5HT)-2 receptor antagonists trazodone and nefazodone with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Eur Psychiatry* 2007; 22 (7): 444–7.
41. Popovic D, Vieta E, Fornaro M, Perugi G. Cognitive tolerability following successful long term treatment of major depression and anxiety disorders with SSRi antidepressants. *J Affect Disord*. 2015 Mar 1;173:211-5. doi: 10.1016/j.jad.2014.11.008. Epub 2014 Nov 15. PMID: 25462418.
42. Poyurovsky M, Weizman A. Treatment of Antipsychotic-Induced Akathisia: Role of Serotonin 5-HT<sub>2a</sub> Receptor Antagonists. *Drugs*. 2020 Jun;80(9):871-882. doi: 10.1007/s40265-020-01312-0. PMID: 32385739.
43. Pyke RE. Trazodone in Sexual Medicine: Underused and Overdosed? *Sex Med Rev*. 2020 Apr;8(2):206-216. doi: 10.1016/j.sxmr.2018.08.003. Epub 2018 Oct 17. PMID: 30342856
44. Reddy OC, van der Werf YD. The Sleeping Brain: Harnessing the Power of the Glymphatic System through Lifestyle Choices. *Brain Sci*. 2020;10(11):868. Published 2020 Nov 17. doi:10.3390/brainsci10110868
45. Reisman, Y. (2020). Post-SSRI sexual dysfunction. *BMJ* 2020;368:m754. doi:10.1136/bmj.m754
46. Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(11):884–895. doi: 10.1001/archpsyc.1993.01820230054005
47. Rickels K, et al. Trazodone and valproate in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy: effects on withdrawal symptoms and taper outcome. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999 Jan;141(1):1-5
48. Ribosa-Nogué R, Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Efficacy of trazodone in antipsychotic-induced akathisia resistant to conventional treatment. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Aug;18(7):902-3. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.04.001. Epub 2012 Apr 29. PMID: 22548708.
49. Rosenberg KP, Bleiberg KL, Kosci J, Gross C. A survey of sexual side effects among severely mentally ill patients taking psychotropic medications: impact on compliance. *J Sex Marital Ther*. 2003 Jul-Aug;29(4):289-96. doi: 10.1080/00926230390195524. PMID: 14504017.
50. Rothmore, J. (2020). Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Medical Journal of Australia*. Volume 212, Issue 7, April 2020, Pages 329-334 doi:10.5694/mja.2.50522
51. Sands SA, Terrill PL, Edwards BA, et al. Quantifying the Arousal Threshold Using Polysomnography in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 2018;41(1):zxx183. doi:10.1093/sleep/zxx183
52. Sansone RA, Sansone LA, SSRI-induced indifference, *Psychiatry (Edgemont)* 2010;7(10):14–18
53. Scaglione F et al. La gestione dell'insonnia nel paziente anziano: dalla farmacologia alla depressione sottostante. *Riv Psichiatr* 2018; 53:5-17.
54. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Jun;29(3):259-66. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181a5233f. PMID: 19440080.
55. Settimo L, Taylor D. Evaluating the dose-dependent mechanism of action of trazodone by estimation of occupancies for different brain neurotransmitter targets. *J Psychopharmacol*. 2018;32(1):96–104. doi:10.1177/0269881117742101
56. Shams-Alizadeh N, Maroufi A, Asadi Z, Rahmani K, Hassanzadeh K. Trazodone as an Alternative Treatment for Neuroleptic-Associated Akathisia: A Placebo-Controlled, Double-Blind, Clinical Trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2020 Nov/Dec;40(6):611-614. doi: 10.1097/JCP.0000000000001286. PMID: 33044356.
57. Simon JA, Thorp J, Millheiser L. Flibanserin for Premenopausal Hypoactive Sexual Desire Disorder: Pooled Analysis of Clinical Trials. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019 Jun;28(6):769-777. doi: 10.1089/jwh.2018.7516. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30707049.
58. Singh S.P. et al. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2010 Sep;197(3):174-9. doi: 10.1192/bjp.bp.109.067710.
59. Smales ET, Edwards BA, Deyoung PN, McSharry DG, Wellman A, Velasquez A, Owens R, Orr JE, Malhotra A. Trazodone Effects on Obstructive Sleep Apnea and Non-REM Arousal Threshold. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 May;12(5):758-64. doi: 10.1513/AnnalsATS.201408-399OC. PMID: 25719754; PMCID: PMC4418332.
60. Soyka, M. (2017). Treatment of Benzodiazepine Dependence. *New England Journal of Medicine*, 376(12), 1147–1157. doi:10.1056/nejmra1611832
61. Stahl SM. Targeting circuits of sexual desire as a treatment strategy for hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010 Jul;71(7):821-2. doi: 10.4088/JCP.10bs06117blu. PMID: 20667289
62. Stryjer R, Spivak B, Strous RD, et al. Trazodone for the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors: a preliminary open-label study. *Clinical Neuropharmacology*. 2009 Mar-Apr;32(2):82-84. DOI: 10.1097/wnf.0b013e31816d1cdc.
63. Varga AW, Ducca EL, Kishi A, et al. Effects of aging on slow-wave sleep dynamics and human spatial navigational memory consolidation. *Neurobiol Aging*. 2016;42:142-149
64. Wang J, Liu S, Zhao C, et al. Effects of Trazodone on Sleep Quality and Cognitive Function in Arteriosclerotic Cerebral Small Vessel Disease Comorbid With Chronic Insomnia. *Front Psychiatry*. 2020;11:620
65. Weisler RH, Johnston JA, Lineberry CG, et al. Comparison of bupropion and trazodone for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1994;14(3):170–179.



66. Wichniak A, Wierzbicka A, Wałęcka M, Jernajczyk W. Effects of Antidepressants on Sleep. *Curr Psychiatry Rep.* 2017;19(9):63. Published 2017 Aug 9. doi:10.1007/s11920-017-0816-4
67. Wong J, Motulsky A, Abrahamowicz M, et al. Off-label indications for antidepressants in primary care: descriptive study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system. *BMJ* 2017;356:j603.
68. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Iliff JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013 Oct 18;342(6156):373-7. doi: 10.1126/science.1241224. PMID: 24136970; PMCID: PMC3880190.
69. Yan T, Qiu Y, Yu X, Yang L. Glymphatic Dysfunction: A Bridge Between Sleep Disturbance and Mood Disorders. *Front Psychiatry.* 2021;12:658340. Published 2021 May 7. doi:10.3389/fpsy.2021.658340
70. Zavoianu M et al. Efficacy of trazodone in patients diagnosed with generalised anxiety disorder and benzodiazepine dependence. *European Neuropsychopharmacology*, Volume 19, Supplement 3, September 2009, Pages S617-S618
71. Zhang L, Xie WW, Li LH, et al. Efficacy and safety of prolonged-release trazodone in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, flexible-dose trial. *Pharmacology.* 2014;94(5–6):199–206. doi:10.1159/000368559.
72. Zhang H et al. A control study on treatment for benzodiazepine dependence with trazodone / *CJCNN* 2013(5):411-415 DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.05.011

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Петрова Наталья Николаевна**, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н., профессор, с.н.с., психиатр высшей категории, Почетный работник высшего профессионального образования Российской Федерации, Лауреат премии Правительства РФ в области образования, Председатель Правления Бехтеревского психиатрического общества Санкт-Петербурга, член Правления Российского общества психиатров (РОП), член исполкома РОП, Председатель комиссии РОП по работе с молодыми учеными и специалистами. E-mail: petrova\_nn@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

**Шагиахметов Фарид Шамилович**, Региональный медицинский советник, Медицинский департамент, ООО «Анджелини Фарма Рус». E-mail: farid.shagiakhmetov@angelinipharma.com. <https://orcid.org/0000-0002-3130-3149>

**Борукаев Рустам Русланович**, Федеральный медицинский советник, Медицинский департамент, ООО «Анджелини Фарма Рус». E-mail: rustam.borukaev@angelinipharma.com. <https://orcid.org/0000-0001-6080-7293>

# ТРИТТИКО

## Больше чем антидепрессант

- ☀ Быстрое уменьшение ключевых симптомов депрессии<sup>1</sup>
- ☀ Противотревожный эффект с первых дней лечения<sup>2</sup>
- ☀ Восстановление архитектуры сна<sup>3</sup>
- ☀ Позитивное влияние на сексуальную функцию у мужчин и женщин<sup>4</sup>
- ☀ Благоприятный профиль переносимости<sup>5</sup>



1. Kasper S, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2005 Aug;21(8):1139-46. 2. Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry.* 1993 Nov;50(11):884-95. 3. Van Bommel, A. L., Havermans, R. G., van Diest, R. Effects of trazodone on EEG sleep and clinical state in major depression. *Psychopharmacology* 1992, 107:569-574. 4. Stryjer R, Spivak B, Strous RD, et al. Trazodone for the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors: a preliminary open-label study. *Clin Neuropharmacol.* 2009 Mar-Apr; 32 (2): 82-4. 5. Miljevic CD, Lečić-Toševski D Efficacy and tolerability of trazodone retard monotherapy: results of the Serbian non-interventional study *Int J Psychiatry Clin Pract* 2016 Sep;20(3):133-40.

РУ: П N015703/01

Материал предназначен только для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. С полной инструкцией можно ознакомиться на сайте [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru)



ANGELINI

ООО «Анджелини Фарма Рус»  
Москва, 123001,  
Трехпрудный переулок, дом 9, стр. 2  
Тел: +7 495 933 3950  
Факс: +7 495 933 3951  
[www.angelini.it](http://www.angelini.it)

Реклама  
TRI-НСП-12/2020-N5

# Психофармакотерапия и психотерапия патологических телесных ощущений в челюстно-лицевой области

Ю.С. Фофанова<sup>2,3</sup>, В.Э. Медведев<sup>1,2,3</sup>, В.И. Фролова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО МИ РУДН

<sup>2</sup> Клиническая больница №1 УДП РФ

<sup>3</sup> Международный институт психосоматического здоровья, Москва

Medvedev\_ve@rudn.ru

## Резюме

**Цель исследования** – оценка эффективности психофармакологического лечения в сочетании с психотерапией при разных вариантах патологических телесных ощущений (ПТС) в челюстно-лицевой области (ЧЛО).

**Материал и методы.** Обследованы 82 пациента (75 женщин и 7 мужчин, от 18 до 65 лет) в среднем возрасте  $38,4 \pm 13,2$  года с ПТС в ЧЛО, которые были представлены простыми алгиями, конверсиями, телесными фантазиями и сенестопатиями. В исследовании применялись клинико-психопатологический, катamnестический, психометрический и статистический методы.

**Результаты.** В результате лечения доля ремиттеров – пациентов, у которых интенсивность ПТС снизилась более чем на 95%, – при простых алгиях достигла 86,7%, при конверсиях – 71,4%, при телесных фантазиях – 50%, при сенестопатиях – 42,1%. Монотерапия психотропными препаратами оказалась наиболее эффективной у пациентов с простыми алгиями и неэффективной у пациентов с сенестопатиями. Комбинированная психофармакотерапия показала лучший результат у пациентов с конверсиями. Присоединение психотерапии к психофармакологическому лечению способствовало более выраженной положительной динамике у пациентов с простыми алгиями.

**Заключение.** Необходим дифференцированный подход к лечению пациентов с ПТС в ЧЛО с учетом вида ПТС, нозологической категории, в рамках которой они реализуются, и психического статуса пациентов. Эффективность разных схем лечения существенно варьирует в зависимости от варианта ПТС.

**Ключевые слова:** патологические телесные ощущения, простые алгии, конверсии, телесные фантазии, сенестопатии, психофармакотерапия, психотерапия.

**Для цитирования:** Ю.С. Фофанова, В.Э. Медведев, В.И. Фролова. Психофармакотерапия и психотерапия патологических телесных ощущений в челюстно-лицевой области. 2021; 3: 48–55.

## Treatment of patients with pathological corporal sensations in the maxillofacial area

Y.S. Fofanova, V.E. Medvedev, V.I. Frolova

Department of psychiatry, psychotherapy and psychosomatic pathology RUDN University, Moscow, Russia.

## Abstract

**The aim** of the study – assessment of the effectiveness of psychopharmacological treatment in combination with psychotherapy in different variants of pathological corporal sensations in the maxillofacial area.

**Material and methods.** Patients (82 subjects – 75 women and 7 men) with pathological corporal sensations in the maxillofacial area, aged 18–65 years, who gave inform consent for examination and treatment. The study used clinical psychopathological, follow-up, psychometric and statistical methods. Pathological corporal sensations in the maxillofacial area were represented by simple algias, conversions, bodily fantasies, and senestopathies.

**Results.** As a result of all stages of treatment, the proportion of remitters - patients in whom the intensity of pathological corporal sensations decreased by more than 95% – reached 86.7% with simple algias, 71.4% with conversions, 50% with bodily fantasies, and 42.1% with senestopathies. Monotherapy with psychotropic drugs was found to be most effective in patients with simple algias in the and ineffective in patients with senestopathies. Combined psychopharmacotherapy showed the best result in patients with conversions. The addition of psychotherapy to psychopharmacological treatment contributed to a more pronounced positive dynamics in patients with simple algias.

**Conclusion.** A differentiated approach is required for the treatment of patients with pathological corporal sensations in the in the maxillofacial area, taking into account the type of pathological corporal sensations, the nosological category within they are implemented, and the mental status of patients. The effectiveness of treatment and its various schemes varies significantly depending on the type of pathological corporal sensations.

**Key words:** pathological corporal sensations, simple algias, conversions, bodily fantasies, senestopathies, psychopharmacotherapy, psychotherapy.

**For citation:** N.N. Petrova, F.S. Shagiakhmetov, R.R. Borukaev. Treatment of patients with pathological corporal sensations in the maxillofacial area. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2021; 3: 48–55.

Патологические телесные ощущения (ПТС) в челюстно-лицевой области (ЧЛО) являются сложным клиническим феноменом, для дифференциальной диагностики которого требуются совместные усилия невролога, стоматолога, психиатра и других специалистов [1–3].

Согласно современным данным, ПТС в ЧЛО чаще представлены преимущественно простыми алгиями (33,4% набл.), сенестопатиями (29,6% набл.), конверсиями (22,2% набл.) и телесными фантазиями (14,8% набл.) [4–6], реализующимися в рамках гетерогенных психопатологических расстройств: соматоформного, аффективного (депрессив-

ного), шизотипического, конституциональных или нажитых патохарактерологических, а также сенесто-ипохондрической шизофрении [7–11].

Пациенты с ПТС обращаются в первую очередь к неврологам, стоматологам, челюстно-лицевым хирургам. После продолжительного обследования (до нескольких лет) [12–14], включающего разнообразные, часто повторные, инструментальные и лабораторные исследования, пациентам выставляют диагноз атипичной прозопагии, подразумевая, что выраженность патологических ощущений в ЧЛО не имеет органических причин или не соответству-



ет им [15–18]. Соматотропное, ортопедическое и хирургическое лечение, которому нередко подвергаются данные пациенты, обычно не приносит длительного облегчения [19–22].

Таким образом, ПТС в ЧЛО представляют собой не только междисциплинарную медицинскую, но и социально-экономическую проблему, что выражается в высоких затратах на многочисленные, часто повторные обследования, неэффективности проводимого лечения и ограничении трудоспособности пациентов из-за стойко сохраняющейся симптоматики.

**Целью исследования**, выполненного на кафедре психиатрии, психотерапии, психосоматической патологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского Российского университета дружбы народов, являлась разработка и оценка эффективности схем психофармакологического лечения в сочетании с психотерапией при разных клинических вариантах ПТС в ЧЛО.

### Материал и методы

Отбор пациентов проводился в клиническом центре челюстно-лицевой, реконструктивно-восстановительной и пластической хирургии на базе кафедры челюстно-лицевой и пластической хирургии ФГБУ ВО «Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова».

**Критериями включения** являлись: верифицированный диагноз атипичной прозопалгии, то есть наличие телесных ощущений челюстно-лицевой локализации в отсутствие органической патологии, для верификации которой пациенты обследовались стоматологом, челюстно-лицевым хирургом, оториноларингологом и неврологом, а также проходили лабораторные и инструментальные методы исследования (в том числе компьютерная и магнитно-резонансная томография, рентгенография): возраст от 18 до 65 лет. Обязательным условием обследования пациентов психиатром было получение информированного согласия.

**Критериями исключения** были: наличие верифицированной неврологической, стоматологической, хирургической патологии ЧЛО; тяжелого соматического заболевания (злокачественного новообразования, лимфопролиферативного заболевания, поражения ЦНС, сахарного диабета, хронической сердечной, почечной, печеночной или дыхательной недостаточности в стадии декомпенсации); беременность и кормление грудью; алкогольная или наркотическая зависимость; деменция, подтвержденная при помощи шкалы Minimental state examination (MMSE).

В исследовании применялись клинико-психопатологический, психометрический, катamnестический и статистический методы. В качестве инструментов обследования использовались валидизированные шкалы: госпитальный опросник тревоги и депрессии (HADS), шкалы депрессии Гамильтона (HDRS-17), шкалы самооценки тревожности Спилбергера-Ханина, индекса ипохондрии Уайтли, шкала соматизации опросника выраженности психопатологической симптоматики SCL-90-R, визуальная аналоговая шкала (ВАШ) для оценки боли, краткий опросник боли (Brief Pain Inventory (BPI)), опросник Мак-Гилла (McGill Pain Questionnaire (MPQ)), шкала катастрофизации боли.

Лечение состояло из трех последовательных этапов. На первом этапе (1 этап, 6 нед.) всем пациентам назначалась дифференцированная психотропная монотерапия. Дозы препарата подбирались индивидуально с учетом официальных рекомендаций и индивидуальной переносимости [23–26]. Некоторым пациентам в качестве терапии «при-

крытия» в первые 2 недели назначались анксиолитики. На втором этапе (2 этап, 6–12 нед.) нон-ремиттерам проводилась комбинированная терапия – к ранее назначенному препарату присоединялись психофармакологические средства других групп. На третьем этапе (3 этап) пациентам-нон-ремиттерам дополнительно на фоне комбинированной психофармакотерапии квалифицированными сотрудниками кафедры проводилась курсовая когнитивно-поведенческая психотерапия.

Оценка эффективности проводилась через 6 и 12 недель лечения, а также по завершении наблюдения. Респондерами считали пациентов, выраженность ПТС которых редуцировалась (согласно ВРІ эффективность лечения) в результате лечения более чем на 30%. Ремиттерами расценивали пациентов, у которых симптомы сенсопатии регрессировали на 95% и более (согласно ВРІ эффективность лечения) от исходного.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ STATISTICA 12.5 (StatSoft Inc.) for Windows и Microsoft Excel.

### Результаты исследования

Анализируемая выборка состояла из 82 пациентов (75 женщин и 7 мужчин), средний возраст которых составил  $38,4 \pm 13,2$  года. ПТС в ЧЛО, верифицированные в ходе клинико-психопатологического обследования, были представлены простыми алгиями (30 пациентов), конверсиями (21 пациент), телесными фантазиями (12 пациентов) и сенестопатиями (19 пациентов) [7–11].

### Терапия простых алгий в ЧЛО

Группа пациентов с простыми алгиями в ЧЛО состояла из 26 женщин и 4 мужчин (средний возраст  $35,4 \pm 11,2$  года).

Простые алгии – стойкие мономорфные болевые ощущения, для которых характерна локальность и четкая проекция по отношению к отдельным органам и анатомическим образованиям ЧЛО [29–31].

Простые алгии в ЧЛО у 19 (63,3%) пациентов манифестировали преимущественно в рамках расстройств депрессивного спектра, у 9 (30%) – тревожно-аффективных фаз и реакций при истерическом и шизотипическом расстройствах личности. У 4 (13,3%) пациентов алгии диагностировались при ипохондрическом и соматоформных расстройствах.

Общая продолжительность лечения у пациентов группы составила 4–10 мес. (в среднем  $6,2 \pm 1,7$  мес., медиана 6 мес.). В связи с преобладанием депрессивных синдромов в структуре психопатологии при простых алгиях основным классом препаратов выбраны антидепрессанты, которые в качестве монотерапии получали 26 (86,7% пациентов). В качестве терапии «прикрытия» в первые 2 недели эти больные принимали анксиолитики. Остальным пациентам назначены нейрелептики (Табл. 1).

Эффективность монотерапии (1 этап) у пациентов с простыми алгиями в ЧЛО представлена в Таблице 2. Среди ремиттеров по 44,4% пациентов получали СИОЗС и СИОЗСН и 11,1% – сульпирид.

На 2 этапе лечения пациентам-нон-ремиттерам 70% (21 пациент), была назначена комбинация психотропных препаратов. В качестве вспомогательных и аугментирующих средств антидепрессанты были присоединены к проводимой ранее терапии у 14,3% пациентов, антипсихотики – у 80,9% пациентов, антиконвульсанты – у 13,3%.

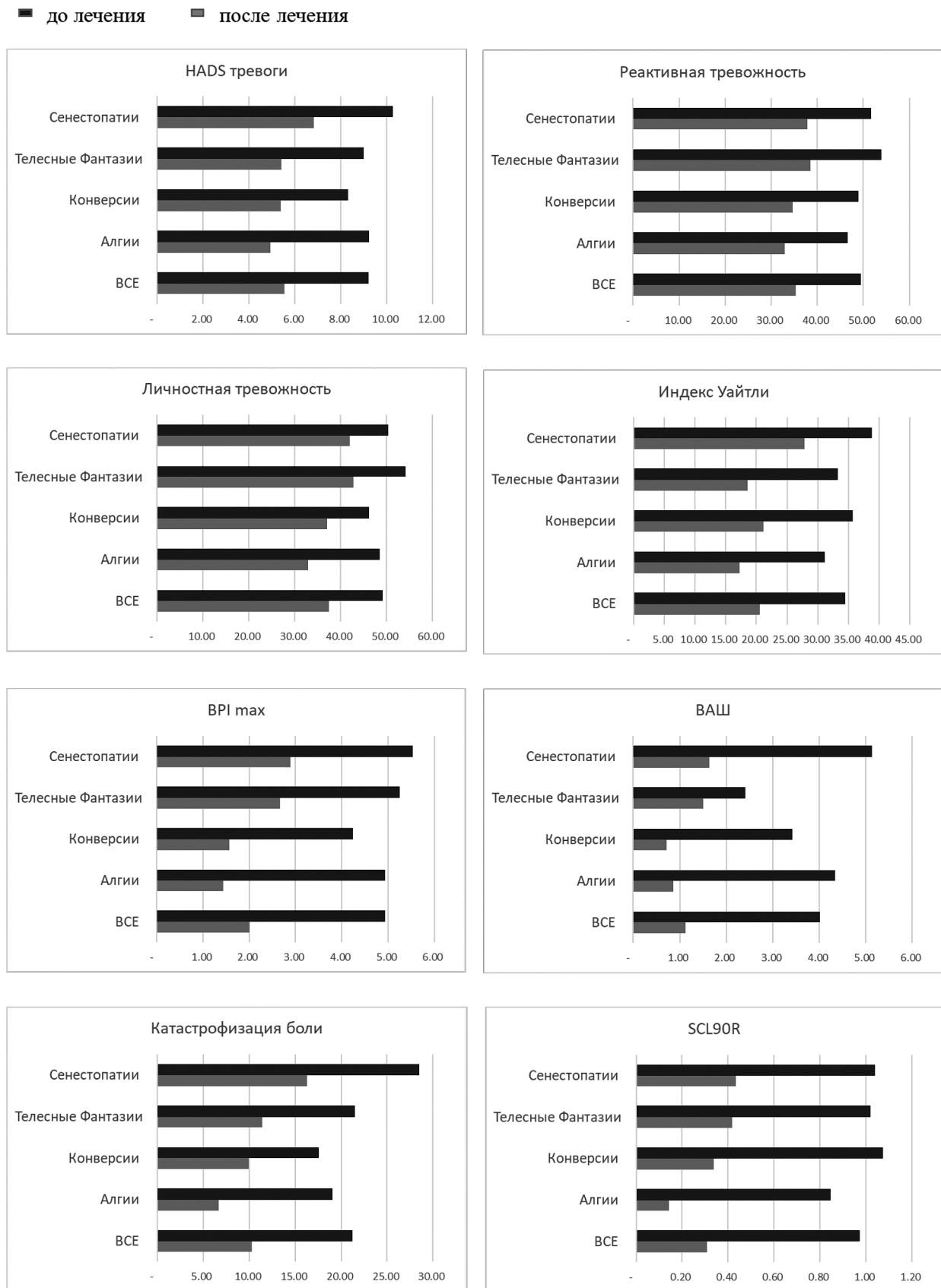
Препараты комбинированной психофармакотерапии, дополнившие ранее назначенную терапию у пациентов с

Препараты	Дозы, мг/сут	Доля получавших пациентов (%)			
		Простые алгии (n=30)	Конверсии (n=21)	Телесные фантазии (n=12)	Сенестопатии (n=19)
<b>Антидепрессанты</b>		<b>86,7</b>	<b>57,3</b>	<b>75</b>	<b>42,1</b>
Сертралин	50–150	20	14,3	8,3	5,3
Пароксетин	30–60	16,7	4,8	0	5,3
Венлафаксин	75–150	16,7	0	8,3	5,3
Эсциталопрам	10–20	13,3	4,8	16,7	5,3
Флувоксамин	75–200	6,7	19,0	33,3	5,3
Дулоксетин	30	3,3	4,8	0	5,3
Миртазапин	30	3,3	4,8	8,3	5,3
Агомелатин	25	3,3	4,8	0	0
Амитриптилин	75	3,3	0	0	0
Тразодон	150	0	0	0	5,3
<b>Нейролептики</b>		<b>13,3</b>	<b>42,9</b>	<b>25</b>	<b>57,9</b>
Сультрипид	100–600	13,3	14,3	16,7	15,8
Кветиапин	37,5–250	3,3	23,8	0	31,6
Тиаприд	400	–	4,8	0	0
Галоперидол	1,5-3	0	0	8,3	10,5
<b>Анксиолитики</b>		<b>86,7</b>	<b>95,2</b>	<b>91,7</b>	<b>73,7</b>
Тофизопам	50–150	30	14,3	25	0
Алпразолам	0,25–1	0	4,8	0	26,3
Гидроксизин	25–75	30	42,9	33,3	31,6
Этифоксин	100–200	13,3	9,5	0	0
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	0,5–2	13,3	23,8	33,3	15,8

Этап терапии	1 (монотерапия)	2	3	Все этапы
Количество пациентов (N)	30	21	9	30
	Доля ответивших на терапию (%)			
Респондеры	33,3	47,6	22,2	100
Нон-респондеры	36,7	4,8	0	0
Нон-реммиттеры:	70	52,4	22,2	13,3
Ремиттеры:	30	47,6	77,8	86,7

Препараты	Дозы, мг/сут	Доля (%) пациентов			
		Простые алгии (N=21)	Конверсии (N=18)	Телесные фантазии (N=12)	Сенестопатии (N=19)
<b>Антидепрессанты</b>		<b>14,3</b>	<b>33,3</b>	<b>27,3</b>	<b>42,1</b>
Сертралин	50–100	4,8	11,1	0	5,3
Флувоксамин	75–150	0	16,7	18,2	10,5
Эсциталопрам	10	0	0	9,1	5,3
Дулоксетин	30–60	9,5	5,6	0	0
Агомелатин	25–50	0	0	0	10,5
Миртазапин	30	0	0	0	5,3
<b>Нейролептики</b>		<b>80,9</b>	<b>72,2</b>	<b>90,9</b>	<b>63,2</b>
Алимемазин	7,5–20	47,6	5,6	27,3	10,5
Сультрипид	100–300	23,8	44,4	36,4	26,3
Тиаприд	200	0	5,6	0	0
Тиоридазин	10–50	9,5	0	9,1	5,3
Кветиапин	37,5–75	0	16,7	18,2	5,3
Галоперидол	1,5–3	0	0	0	15,8
<b>Нормотимики</b>		<b>13,3</b>	<b>5,6</b>	<b>9,1</b>	<b>10,5</b>
Карбамазепин	100–200	10	5,6	9,1	5,3
Ламотриджин	50	3,3	0	0	5,3

Рисунок 1. Динамика средних уровней психометрических показателей на фоне лечения разных вариантов ПТС.



простыми алгиями, и их дозировки отображены в Таблице 3.

Из всех комбинаций психотропных препаратов наиболее эффективным было (Табл. 2) сочетание антидепресс-

сантов группы СИОЗС с алемезазином, которое получали 50% ремиттеров комбинированной психофармакотерапии, а также совместный прием сульпирида с антидепрессантами разных классов (40% ремиттеров).



Этап терапии	1 (монотерапия)	2	3	Все этапы
Количество пациентов (N)	21	18	6	21
	Доля ответивших на терапию (%)			
Респондеры	28,6	44,4	50	100
Нон-респондеры	57,1	5,6	0	0
Нон-ремиттеры	85,7	50	50	28,6
Ремиттеры	14,3	50	50	71,4

На проведение психотерапии в рамках 3 этапа лечения дали согласие 9 (81,8%) из 11 пациентов, двое других по собственному решению прекратили лечение. Таким образом, психотерапевтическое лечение в сочетании с психофармакологическим проводилось 30% (9 из 30) пациентов с простыми алиями.

Минимальная продолжительность курса психотерапии составила 2 мес., максимальная – 5 мес., средняя –  $2,9 \pm 1,1$  мес. В среднем количество психотерапевтических сессий составляло  $9,8 \pm 5,2$  (медиана 8 (минимальное – 6, максимальное – 22)).

Присоединение психотерапии к ранее начатой психофармакотерапии способствовало повышению эффективности лечения, что отражалось в увеличении доли ремиттеров в данной когорте пациентов, продемонстрированном в Таблице 2. Психотерапевтическое лечение определило статистически значимую ( $p < 0,05$ ) регрессию выраженности аллопатии (по ВАШ и ВПИ), а также уровней других показателей: выраженности тревоги (HADS) ( $p < 0,01$ ), депрессивной симптоматики (HDRS) и катастрофизации боли ( $p < 0,05$ ), влияния боли на способность выполнять работу по дому ( $p < 0,01$ ), повседневную активность и сон ( $p < 0,05$ ) (Рис. 1).

В целом в результате разных этапов лечения полный регресс аллопатии к 6–36 недели лечения был достигнут у 86,7% пациентов.

### Терапия конверсий в ЧЛО

Группа пациентов с конверсиями в ЧЛО состояла из 20 женщин и 1 мужчины (средний возраст  $34,9 \pm 12,9$  года). Общая продолжительность психофармакотерапии у пациентов группы в среднем составила  $6,3 \pm 2,4$  месяца (медиана 6 месяцев (минимальная 3 месяца; максимальная 12 месяцев)).

Конверсии – изменчивые под влиянием новой информации и психотравмирующих факторов ощущения, с отсутствием четкой локализации, экспрессивными и красочными описаниями [15, 32].

Среди пациентов группы у 61,9% (13 из 21) пациентов диагностированы тревожно-аффективные фазы и реакции при истерическом и шизотипическом расстройствах личности, у 28,6% (6 из 21) пациентов – расстройства аффективного круга, у 9,5% – паническое расстройство. Выраженность тревожной симптоматики определяла тяжесть состояния пациентов и была тесно сопряжена с насыщенностью восприятия патологических ощущений.

В качестве монотерапии 57,1% (12 пациентов) получали антидепрессанты. Тогда как 42,9% (9 пациентов), учитывая стойкость и выраженность ипохондрических и соматоформных расстройств, были назначены нейролептики (Табл. 1).

Эффективность монотерапии представлена в Таблице 4. Среди ремиттеров (14,3% пациентов) 33,3% пациентов получали сертралин (100 мг/сут) и 66,7% пациентов – кветиапин (125–200 мг/сут).

Во втором этапе – комбинированной психофармакотерапии – приняли участие 18 (85,7%) пациентов. Антидепрессанты были присоединены к ранее начатой терапии нейролептиками у 33,3% пациентов, нейролептики – у 72,2% пациентов (Табл. 3).

Комбинированная психофармакотерапия оказалась эффективной у 50% получавших ее пациентов (Табл. 4). Все ремиттеры принимали комбинацию антидепрессантов группы СИОЗС с антипсихотиками группы замещенных бензамидов: сульпирида и тиаприда. При этом наиболее эффективной (66,7% ремиттеров) была комбинация сульпирида и флувоксамина.

В 3 этапе лечения с применением психотерапии согласились принять участие 6 (66,7%) из 9 нон-реммиттеров. Таким образом, психотерапевтическое лечение в сочетании с психофармакотерапией проводилось 28,6% пациентов с конверсиями в ЧЛО.

Средняя продолжительность курса психотерапии составила  $3,5 \pm 1,4$  месяца, максимальная – 6 месяцев, минимальная – 2 месяца. Количество психотерапевтических сессий в среднем было  $10,3 \pm 6,9$  (медиана 8,5, минимальное – 5, максимальное – 24).

Присоединение психотерапии к ранее начатой психофармакотерапии внесло существенный вклад в эффективность лечения, что нашло выражение в увеличении доли ремиттеров в данной когорте пациентов (Табл. 4). На фоне психотерапевтического лечения отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение уровней психометрических показателей по шкалам выраженности депрессивной симптоматики (HADS, HDRS), катастрофизации патологических ощущений и соматизированных феноменов (SCL-90-R) (Рис. 1).

В целом в результате последовательных этапов лечения полный регресс конверсий в ЧЛО к 6–36 недели лечения достигнут у 71,4% пациентов.

### Терапия телесных фантазий в ЧЛО

Группа пациентов с телесными фантазиями в ЧЛО состояла из 12 женщин в среднем возрасте  $39,2 \pm 15,4$  года. Общая продолжительность лечения психотропными средствами в среднем составила  $6,6 \pm 4,3$  месяца (медиана 5 месяцев (минимальная 3 месяца; максимальная 16 месяцев)).

Телесные фантазии – странные, необычные, вычурные аллопатические ощущения фантастического характера, имеющие предметную организацию и четкую пространственную ориентацию [33–34].

Среди пациентов группы у 25% пациентов телесные фантазии реализовывались в рамках аффективных расстройств у истерически акцентуированных личностей, у 41,7% пациентов – в рамках тревожно-аффективных фаз и реакций при истерическом расстройстве личности и по 16,7% – у пациентов при шизотипическом расстройстве и в рамках сенесто-ипохондрической шизофрении.

С учетом преобладания тревожно-депрессивных симптомов комплексов в группе в качестве монотерапии в боль-

Таблица 5. Эффективность терапии в отношении телесных фантазий в ЧЛО

Этап терапии	1 (монотерапия)	2	3	Все этапы
Количество пациентов (N)	12	11	4	12
Доля ответивших на терапию (%)				
Респондеры	33,3	54,5	50	100
Нон-респондеры	58,3	18,2	0	0
Нон-ремиттеры:	91,7	72,7	50	50
Ремиттеры:	8,3	27,3	50	50

Таблица 6. Эффективность терапии в отношении сенестопатий в ЧЛО

Этап терапии	1 (монотерапия)	2	3	Все этапы
Количество пациентов (N)	19	19	7	
Доля ответивших на терапию (%)				
Респондеры	36,8	47,3	71,4	100
Нон-респондеры	63,2	21,1	0	0
Нон-ремиттеры:	100	68,4	71,4	57,9
Ремиттеры:	0	31,6	28,6	42,1

шинстве случаев (75%) выбирались антидепрессанты. В остальных случаях (25%) – нейрорептики (Табл. 1).

Монотерапия психотропными препаратами оказалась достаточно эффективной – только у 1 пациентки с телесными фантазиями в ЧЛО, получавшей мirtазалин 30 мг/сут (Табл. 5).

Нон-ремиттерам монотерапии (91,7% – 11 пациентов) была назначена комбинированная психофармакотерапия (Табл. 3). Антидепрессанты – относящиеся к группе СИОЗС – были присоединены к проводимой ранее терапии у 27,3% пациентов, нейрорептики – у 90,9% пациентов. Из всех комбинаций препаратов наиболее эффективной оказалось сочетание СИОЗС с сульпиридом, которое получали 66,7% ремиттеров, или с галоперидолом (33,3% ремиттеров).

Положительная динамика состояния пациентов с телесными фантазиями на фоне психофармакотерапии была менее статистически значимой, чем в предыдущих группах (Табл. 5). Тем не менее анализ различий психометрической оценки до и после лечения подтвердил существенное снижение ряда показателей в результате психофармакотерапии – в частности, реактивной тревожности, выраженности ипохондрии (Индекс Уайтли), соматизированных (SCL-90-R) и депрессивных симптомов (HDRS) ( $p < 0,001$ ) (Рис. 1).

Минимальная продолжительность курса психотерапии 4 из 8 нон-ремиттеров составила 2 месяца, максимальная – 9 месяцев, средняя –  $4,0 \pm 3,4$  месяца. Количество психотерапевтических сессий в среднем было  $11,0 \pm 6,1$  (медиана 8,5, минимальное – 7, максимальное – 20).

Эффективность сочетанного с психотерапией лечения для пациентов, согласившихся на нее, была выше, чем при терапии психотропными препаратами, что отражалось в увеличении как доли респондеров, так и, в частности, ремиттеров к 6–12 неделе (Табл. 5).

Психотерапевтическое лечение способствовало улучшению самочувствия пациентов, что нашло отражение в снижении уровней психометрических показателей, демонстрирующих как выраженность патологических ощущений в ЧЛО, так и тяжесть других психопатологических симптомов, однако статистическая значимость данной динамики требует подтверждения ввиду малочисленности когорты пациентов. Тем не менее статистический анализ динамики психометрических параметров позволяет говорить о тенденции ( $p < 0,1$ ) к существенной

регрессии катастрофизации патологических ощущений, выраженности ипохондрии (Индекс Уайтли) и соматизации (SCL-90-R).

В целом в результате всех трех этапов лечения к 6–36 неделе полной редукции телесных фантазий в ЧЛО удалось добиться у 50% пациентов.

### Терапия сенестопатий в ЧЛО

Группа пациентов с сенестопатиями состояла из 16 женщин и 3 мужчин в среднем возрасте  $46,7 \pm 12,1$  года. Общая продолжительность психофармакотерапии в среднем составила  $7,1 \pm 3,0$  месяца (медиана 6 месяцев (минимальная – 3 месяца; максимальная – 14 месяцев)).

Сенестопатии – смутные, диффузные, малопонятные пациентам ощущения, имеющие пространственно недифференцированный характер, вычурно описываемые, часто – с использованием неологизмов [34–36].

Сенестопатии в ЧЛО у большинства пациентов группы (73,7%) реализовывались в рамках расстройств шизофренического спектра. У остальных 26,3% пациентов была верифицирована тревожно-аффективная патология, в том числе при истерическом расстройстве личности.

Большой удельный вес психопатологии психотического регистра у пациентов с сенестопатиями в ЧЛО обусловил более частое назначение нейрорептиков (57,9% пациентов) в качестве монотерапии, чем антидепрессантов (42,1% пациентов) (Табл. 1).

Монотерапия психотропными препаратами не продемонстрировала достаточной эффективности – купирование патологических ощущений не было достигнуто ни у одного пациента (Табл. 6). Частичной регрессии сенестопатий удалось добиться только у 36,8% пациентов: на фоне терапии галоперидолом ( $1,5–3$  мг/сут), кветиапином ( $150–200$  мг/сут), сульпиридом ( $400$  мг/сут).

На 2 этапе лечения антидепрессанты были присоединены к ранее начатой терапии у 42,1% пациентов, нейрорептики – у 63,2% пациентов (Табл. 3).

Эффективность комбинированной психофармакотерапии была выше монотерапии – доля ремиттеров достигла 31,6% (Табл. 6). Среди ремиттеров 33,3% пациентов отметили полную редукцию ПТС после присоединения сульпирида (до  $300$  мг/сут) к терапии антидепрессантами, у 66,7% пациентов купирования сенестопатий в ЧЛО, напротив, удалось добиться путем добавления к лечению антипсихотиками антидепрессантов различных групп.

На психотерапию дали согласие только 7 из 13 пациентов с некупировавшимися психофармакотерапией сенестопатиями. Таким образом, психотерапевтическое лечение в комбинации с психофармакологическим проводилось 36,8% (7 из 19 пациентов) с сенестопатиями в ЧЛО. Средняя продолжительность курса психотерапии составила  $3,6 \pm 1,8$  месяца, максимальная – 6 месяцев, минимальная – 2 месяца. Количество психотерапевтических сессий в среднем было  $10,6 \pm 4,7$  (медиана 10, минимальное – 6, максимальное – 20).

Присоединение психотерапии к ранее начатой психофармакотерапии также способствовало увеличению доли респондеров и, в том числе, ремиттеров в данной когорте пациентов, что представлено в Табл. 6.

Анализ динамики психометрических показателей на фоне психотерапии у пациентов с сенестопатиями показал статистически достоверное уменьшение выраженности депрессивных симптомов (HDRS), ипохондрии (Индекс Уайтли), соматизированных симптомов (SCL-90-R) и катастрофизации патологических ощущений ( $p < 0,01$ ). Кроме того, на уровне тенденций ( $p < 0,1$ ) можно говорить о значимом снижении интенсивности самих патологических ощущений (VPI max) и их влияния на настроение, работоспособность и отношения с другими людьми у пациентов, которым были проведены психотерапевтические сессии (Рис. 1).

В целом в результате всех этапов лечения полный регресс сенестопатий к 12–36 неделе лечения достигнут у 42,1% пациентов.

## Обсуждение

Анализируя данные о динамике всех вариантов ПТС на фоне разных этапов лечения, можно заключить, что монотерапия психотропными препаратами оказалась наиболее эффективной у пациентов с простыми алгиями в ЧЛО и неэффективной у пациентов с сенестопатиями. Комбинированная психофармакотерапия показала лучший результат у пациентов с конверсиями в ЧЛО. Присоединение психотерапии к психофармакологическому лечению способствовало более выраженной положительной динамике также у пациентов с простыми алгиями.

Пациенты с простыми алгиями охотнее давали согласие на психотерапию (93,3%), тогда как пациенты с сенестопатиями – реже всех прочих (31,6%).

При конверсиях наиболее эффективным этапом лечения была комбинированная психофармакотерапия. При этом доля ремиттеров среди пациентов с конверсиями в ЧЛО после всех этапов лечения достигла 66,7%.

Комбинированная психофармакотерапия была наиболее эффективным этапом лечения и при телесных фантазиях. Однако ее эффективность была ниже, чем при простых алгиях и конверсиях в ЧЛО. Присоединение психотерапии у пациентов с телесными фантазиями внесло несколько больший вклад в результат лечения, чем при конверсиях, но меньший, чем при простых алгиях.

У пациентов с сенестопатиями комбинированная психофармакотерапия также была наиболее действенным методом лечения. Психотерапевтический этап у пациентов с сенестопатиями был наименее значимым в плане достижения ремиссии по сравнению с другими группами пациентов. В ряде случаев «недостаточный» эффект лечения сенестопатий в ЧЛО мог быть связан с недостаточной комплаентностью пациентов (пропуск, самовольное снижение доз или перерывы в приеме препаратов).

Интересно отметить, что наиболее «универсальным», успешно применявшимся у всех групп пациентов с гетерогенными ПТС в ЧЛО как в качестве моно-, так и комбинированной терапии, оказался сульпирид (Эглонил), что позволяет рассматривать его как препарат первого выбора у данной категории больных.

## Заключение

Результаты исследования демонстрируют, что в зависимости от варианта ПТС эффективность лечения и разных его схем существенно варьирует. Полученные данные указывают на необходимость дифференцированного подхода к лечению пациентов с ПТС в ЧЛО с учетом вида ПТС, нозологической категории, в рамках которой они реализуются, и психического статуса пациентов, что требует квалифицированного клинико-психопатологического обследования и курации пациентов врачом-психиатром.

*Конфликт интересов отсутствует.*

## Литература:

1. Под ред. Дробышева А.Ю. Заболевания височно-нижнечелюстного сустава. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 368 с.
2. Медведев В.Э., Фофанова Ю.С., Фролова В.И. Персистирующие идиопатические лицевые боли с позиции психосоматической медицины. // Архивъ внутренней медицины. – 2015. - № 4. – с.10-15.
3. Фофанова Ю.С., Медведев В.Э., Фролова В.И. Психосоматические аспекты атипичных прозопагий. // Психическое здоровье. – 2015. - №9. – с.43-49.
4. Дробышев А.Ю., Чантырь И.В., Дробышева Н.С., Медведев В.Э., Фролова В.И., Фофанова Ю.С. Психометрическая оценка уровня тревоги и депрессии у взрослых пациентов с зубочелюстно-лицевыми аномалиями. // Медицинский алфавит. Стоматология. – 2015. – Том4. №22(263). – с.39-41.
5. Медведев В.Э. Диморфическое расстройство: клиническая и нозологическая гетерогенность. // Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. – 2016. -№1. – с.49-55.
6. Фофанова Ю.С., Медведев В.Э., Фролова В.И., Зуйкова Н.Л., Дробышев А.Ю. Патологические телесные сенсации в челюстно-лицевой области: этиология и подходы к терапии. // Психическое здоровье. – 2018. - №5. – с.62-70.
7. Медведев В.Э. Диморфическое расстройство: факторы риска и стереотипы динамики. // Психическое здоровье. – 2016. - №5. – с.13-22.
8. Медведев В.Э., Дробышев А.Ю., Фролова В.И., Мартынов С.Е. Психопатологические и патохарактерологические расстройства у пациентов с травмами челюстно-лицевой области (аспекты клиники и терапии). // Российская стоматология. – 2015.- №8(4). - с.44-51.
9. Медведев В.Э., Фролова В.И., Мартынов С.Е., Виссарионов В.А. Диморфическое расстройство в структуре психических расстройств пациентов пластического хирурга и косметолога. // Психическое здоровье. – 2017. - №2. – с.48-55.
10. Медведев В.Э., Фролова В.И., Мартынов С.Е., Виссарионов В.А. Психические расстройства с необоснованным недовольством собственной внешностью у пациентов пластического хирурга и косметолога. // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2016. - №6. – с.49-54.
11. Фофанова Ю.С., Медведев В.Э., Фролова В.И., Дробышев А.Ю., Шипица Д.В., Кузнецов А.Н. Психические расстройства у пациентов с синдромом болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава: распространенность, нозологическая квалификация и терапия. // Российская стоматология. - 2016. – Том 9. №4 – с.3-9.
12. Карлов, В.А. Лицевая боль: лекция / В.А. Карлов // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – № 5. – С. 90-100.
13. Uezato A. et al. Oral Dysesthesia Rating Scale: a tool for assessing psychosomatic symptoms in oral regions. BMC Psychiatry. – 2014. – V.14. – P. 1696.



14. Woda A., Pionchon P. A unified concept of idiopathic orofacial pain: clinical features. *Journal of Orofacial Pain.* – 1999. – V. 13. – P. 172-195.
15. Семке, В.Я. Истерические состояния. АМН СССР. – Москва: Медицина, 1988. – 224 с.
16. Agostoni E., Frigerio R., Santoro P. Atypical facial pain: clinical considerations and differential diagnosis. *Neurological Sciences.* – 2005. – V. 26, S. 2. – P. 71-74.
17. Clarkson E., Jung E. Atypical facial pain. *Dental Clinics of North America.* – 2020. – V. 64, I. 1. – P. 249-253.
18. Madland G., Feinmann C. Chronic facial pain: a multidisciplinary problem. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* – 2001. – V. 71. – P. 716-719.
19. Азимова Ю.Э., Сергеев А.В., Табеева Г.Р. Персистирующая идиопатическая лицевая боль. *Российский журнал боли.* – 2011. – № 3-4. – С. 3-7.
20. Суанова Е.Т. Клинические и электрофизиологические аспекты атипичной лицевой боли: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2013. – 122 с.
21. Slavin K.V. et al. Current algorithm for the surgical treatment of facial pain. *Journal of Head and Face Medicine* – 2007. – V. 3, № 30. – P. 1-8.
22. Evans R.W. Persistent idiopathic facial pain. *Headache.* – 2006. – V. 46. – P. 1298-1300.
23. Медведев В.Э. Алимемазин в психиатрии и психосоматике. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина.* 2018; №20 (3-4); с.26-33.
24. Медведев В.Э. Амисульприд (Солиан) – атипичный антипсихотик широкого спектра действия. // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2015. – №2. – с.15-22.
25. Медведев В.Э. Эффективность и переносимость современных антидепрессантов: результаты сетевых метаанализов и российский опыт. // *Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2018;118(11): 109-117.
26. Stahl St.M. *Stahl's Essential Psychopharmacology (Neuroscientific Basis and Practical Application)* 4ed, Cambridge University Press, 2013.
27. Данилов, А.Б. Атипичная лицевая боль. *Нейростоматология: вчера, сегодня, завтра: материалы научно-практической конференции (Москва, 16-17 февр. 2012 г.).* – М., 2012. – С. 114-115.
28. Shamim T. The psychosomatic disorders pertaining to dental practice with revised working type classification. *Korean Journal of Pain.* – 2014. – V. 27, № 1. – P. 16-22.
29. Смулевич А.Б., Фильц А.О., Лебедева М.О. К проблеме аллопатических состояний. Ипохондрия и соматоформные расстройства: сборник / под ред. А.Б. Смулевича. – М., 1992. – С. 40-59.
30. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Фильц А.О., Морковкина И.В. Соматоформные расстройства (современные методологические подходы к построению модели). Ипохондрия и соматоформные расстройства: сборник / под ред. А.Б. Смулевича. – М., 1992. – С. 8-17.
31. Фильц, А.О. Проблема небредовой ипохондрии: Автореф. дис. докт. мед. наук. – М., 1993. – 49 с.
32. Якубик, А. Истерия: психиатрические, психологические, культурные аспекты. *Модель развития истерии.* – М.: Медицина, 1982. – 224 с.
33. Буренина, Н.И. Патологические телесные сенсации в форме телесных фантазий (типология, клиника, терапия): Автореф. дисс. канд. мед. наук – М., 1997. – 23 с.
34. Снежневский, А.В. Симптоматология психических болезней // *Психиатрия* / Под ред. Кербилова О. В., Коркиной М. В., Наджарова Р. А., Снежневского А. В. – М., 1968. – с. 29-112.
35. Эглитис, И.Р. Сенестопатии / И.Р. Эглитис. – Рига: Зинатне, 1977. – 184 с.
36. Huber, G. Coenetetische schizophrenie / G. Huber // . – 1957. – V. 25, № 9. – P. 491-520.

# Нейроэндокринный саногенез при длительной психофармакотерапии: предикторы и основные механизмы

И.В. Доровских<sup>1</sup>, Т.А. Павлова<sup>1</sup>, Л.Н. Горобец<sup>2</sup>, А.В. Литвинов<sup>2</sup>, В.С. Буланов<sup>2</sup>, С.К. Гамдуллаев<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГКУ «1586 военный клинический госпиталь» Минобороны РФ, Московская обл., г. Подольск, ул. Маштакова, тер. 4.

<sup>2</sup>ФГБУ МНИИП – филиал ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, г. Москва, ул. Потешная, д. 3.

<sup>3</sup>ГБСУ СО МО «Звенигородский психоневрологический интернат», г. Звенигород, Проезд Ветеранов, д. 6.

ig.dorovskih@yandex.ru

## Резюме

В настоящей статье проведен обзор научных работ, доступ к которым получен через базы данных Pubmed и Medline, посвященных исследованию уровня пролактина у хронических больных шизофренией, длительно получающих антипсихотическую терапию. Рассмотрены возможные гипотезы развития толерантности тубероинфундибулярной дофаминовой системы к развитию лекарственной гиперпролактинемии у таких пациентов.

**Ключевые слова:** хроническая шизофрения; длительная терапия; антипсихотики; пролактин.

**Для цитирования:** И.В. Доровских, Т.А. Павлова, Л.Н. Горобец, А.В. Литвинов, В.С. Буланов, С.К. Гамдуллаев. Нейроэндокринный саногенез при длительной психофармакотерапии: предикторы и основные механизмы. Психиатрия и психофармакотерапия. 2021; 3: 56–61.

## Neuroendocrine sanogenesis in long-term psychopharmacotherapy: predictors and main mechanisms

I.V. Dorovskih<sup>1</sup>, T.A. Pavlova<sup>1</sup>, L.N. Gorobets<sup>2</sup>, A.V. Litvinov<sup>2</sup>, V. S. Bulanov<sup>2</sup>, S. K. Gamidullaev<sup>3</sup>

<sup>1</sup>FSCI "1586 military clinical hospital" of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Podolsk, Russian Federation.

<sup>2</sup>Moscow Institute of Psychiatry – branch of FSBI "SMRCPN named by V.P. Serbsky" Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

<sup>3</sup>SBISSI of the Moscow region "Zvenigorod Psychoneurological Boarding School", Zvenigorod, Veterans' Passage, 6.

## Summary

This article provides a review of scientific papers, accessed through the Pubmed and Medline databases, devoted to the study of prolactin levels in chronic schizophrenic patients receiving long-term antipsychotic therapy. Possible hypotheses of the development of tolerance of the tuberoinfundibular dopamine system to the development of drug hyperprolactinemia in such patients are considered.

**Key words:** chronic schizophrenia; long-term therapy; antipsychotics; prolactin.

**For citation:** I.V. Dorovskih, T.A. Pavlova, L.N. Gorobets, A.V. Litvinov, V. S. Bulanov, S. K. Gamidullaev. Neuroendocrine sanogenesis in long-term psychopharmacotherapy: predictors and main mechanisms. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2021; 3: 56–61.

## Введение

Шизофрения – серьезное инвалидизирующее психическое расстройство, которым страдает до 1% населения, оказывающее значительное негативное воздействие как на самих пациентов, так и на их семьи и общество [1]. Это гетерогенное расстройство включает в себя ряд когнитивных, поведенческих и эмоциональных дисфункций [2]. Патопатология и этиология заболевания сложны и неясны, а неоднозначность патогенеза лежит в основе неспособности психиатров использовать эффективные стратегии профилактики и терапии [3, 4].

Принято считать, что симптомы шизофрении возникают в результате нарушений нейротрансмиссии с участием значительного числа рецепторов и ферментов, в основном в дофаминергической, глутаматергической, серотонинергической и адренергической системах. В связи с этим дофаминергическая гипотеза по-прежнему является основной концепцией заболевания, и все антипсихотики, в той или иной степени, оказывают влияние на рецептор дофамина D2. Дофаминергическая гипотеза шизофрении эволюционировала от простой идеи чрезмерного синтеза дофамина к гипотезам, сочетающим префронтальную гиподофаминергию и стриатальную гипердофаминергию, а затем и к современной гипотезе aberrантной значимости [5]. Однако новые открытия в области нейробиологии связывают шизофрению с факторами, выходящими за рамки дофаминергической гипотезы, и подчеркивают, в

частности, роль глутаматергической системы в развитии заболевания [6]. Кроме того, нейроэндокринологические исследования показали, что дисфункция гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГА) и/или гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГГ) систем может вносить вклад в патопатологию шизофрении [7–9].

В настоящее время психофармакотерапия – практически единственное эффективное решение проблемы шизофрении. К настоящему времени показано, что антипсихотики второго поколения (АВП), которые позиционируются как безопасные в отношении возможных экстрапирамидных побочных эффектов, так же как и антипсихотики первого поколения (АПП), вызывают увеличение массы тела, нарушают метаболизм глюкозы и липидов, а также вызывают гиперпролактинемия (ГП) [10]. ГП, связанная с чрезмерной блокировкой рецепторов D2 гипофиза, приводит к галакторее, сексуальным дисфункциям, нарушениям менструального цикла, снижению минеральной плотности костей после длительного использования [11–13].

При лечении антипсихотиками уровень пролактина в крови может повышаться в 10 раз по сравнению с нормальными значениями и требует коррекции [14]. В случае выраженной ГП (более 100 нг/мл) ее коррекция обязательна, даже при отсутствии клинической симптоматики, из-за среднего и долгосрочного риска остеопороза, сердечно-сосудистых осложнений, возможного увеличения числа

случаев рака груди или эндометрия. Кроме того, в этих случаях рекомендована МРТ с целью исключения аденомы гипофиза [15, 16].

Данные литературы показывают, что уровень ГП у пациентов с психозом зависит от пола, возраста [17, 18], клинического или субклинического гипотиреоза [19], типа психотропных препаратов, таких как антипсихотики, антидепрессанты или буспирон [20, 21], стресса [22–24], типа психоза [25], генетической предрасположенности, а также изменения объема желудочков головного мозга [26].

Антипсихотики, обладающие высоким потенциалом повышения пролактина (амисульприд, рисперидон, палиперидон), могут оказывать значительное влияние на уровень пролактина даже при применении в относительно низких дозах, в то время как уровень пролактина при применении антипсихотиков, имеющих минимальный риск развития ГП, может оставаться неизменными (кветиапин) или снижаться (арипипразол) как при применении низких, так и высоких дозировок. При применении АПП ГП является довольно частым побочным эффектом у большинства пациентов [27, 28]. Ряд препаратов данной группы индуцирует значительное повышение сывороточных концентраций пролактина, которое примерно в два-три раза превышает референсные значения [29, 30, 31]. Несмотря на то, что может наблюдаться снижение уровня пролактина после длительного приема антипсихотиков, вызывающих ГП, уровень гормона в большинстве случаев остается выше верхней границы нормы [31]. Тем не менее в научной литературе высказано предположение, что у пациентов, получающих длительное антипсихотическое лечение, может развиваться толерантность D<sub>2</sub> рецепторов в тубероинфундибулярной области в ответ на увеличение дозы антипсихотика, при этом концентрация пролактина в сыворотке крови может возвращаться к норме при продолжении лечения [31].

Целью данного обзора научной литературы является попытка обобщить результаты немногочисленных исследований нейроэндокринного профиля больных с хронической шизофренией, длительно получающих антипсихотики, а также представить возможные гипотезы парадоксального развития толерантности тубероинфундибулярной дофаминовой системы к развитию лекарственной ГП у данной группы пациентов.

Авторами статьи проведен поиск литературы по следующим ключевым словам: хроническая шизофрения, длительная терапия, антипсихотики, пролактин. В базах данных Pubmed и Medline было найдено 2537 публикаций, из которых отобрано 58 статей, полностью удовлетворяющих критериям поиска и отражающих результаты исследований уровня пролактина у больных хронической шизофренией при длительной антипсихотической терапии.

Так, в исследование, проведенное L. Rivera et al., были включены 60 здоровых участников, которые составили контрольную группу, и 83 пациента с шизофренией – мужчины и женщины в возрасте 17–45 лет или 48–85 лет, получавшие антипсихотическую терапию в течение 2–4 недель с целью купирования острого психоза (1 группа), либо непрерывно получающие терапию не менее 5 лет (2 группа). Всем участникам исследования проводилось единичное определение уровня пролактина в сыворотке крови, при этом выявлено, что первая и вторая группы пациентов имели значимо ( $p < 0,01$ ) более высокие средние уровни пролактина, чем контрольная группа. Показано, что женский пол, молодой возраст и длительность антипсихотической терапии не менее пяти лет являются предикторами выявления более высокого уровня пролактина.

В то время как все женщины первой группы имели значения пролактина выше контрольного диапазона, у 1 из 12 (8,3%) женщин в возрасте 17–45 лет и 6 из 14 (42,9%) женщин в возрасте 48–85 лет, входящих во 2 группу, уровень пролактина не выходил за пределы референсного интервала. Нормальные значения пролактина отмечались также у 5 из 16 (31,2%) мужчин первой группы и 9 из 24 (37,5%) мужчин второй группы в возрасте 17–85 лет [32].

В исследовании D. Naber et al. оценка уровня сывороточного пролактина у 50 хронических больных шизофренией, получавших антипсихотики в течение 5–25 лет, не выявила повышенного уровня пролактина ни у мужчин ( $4,9 \pm 4,1$  нг/мл), ни у женщин ( $13,7 \pm 12,1$  нг/мл). Не было выявлено значимой статистической корреляции между длительностью или дозировкой антипсихотической терапии, психопатологическими синдромами и развитием поздней дискинезии или паркинсонических побочных эффектов. Авторы предположили, что отсутствие ГП при длительном применении антипсихотиков можно объяснить развитием толерантности тубероинфундибулярной дофаминовой системы [33].

В работе M.L. Rao, W.A. Brown проводилось измерение концентрации антипсихотиков и пролактина в сыворотке крови у 18 больных шизофренией, получавших галоперидол или тиоридазин в течение 1 года. Уровень антипсихотиков в сыворотке крови определяли с помощью радиорецепторного анализа с использованием стриатума свиньи. Нижняя граница чувствительности анализа составила 0,6 нг/мл галоперидола внутри- и межотраслевые коэффициенты вариации – 3% и 9% соответственно. Наблюдалась линейная корреляция между дозой галоперидола (5–30 мг/сут) и нейролептической активностью сыворотки крови ( $r = 0,706$ ,  $p < 0,001$ ) и криволинейная корреляция между дозой тиоридазина (50–600 мг/сут) и нейролептической активностью сыворотки крови у больных шизофренией. Выявлена положительная корреляция между концентрациями антипсихотиков и пролактина в сыворотке крови у пациентов, принимавших галоперидол ( $r = 0,620$ ,  $p < 0,001$ ) и тиоридазин ( $r = 0,542$ ,  $p < 0,001$ ). У пациентов, принимавших постоянную дозу галоперидола или тиоридазина в течение 1 года, нейролептическая активность сыворотки крови оставалась стабильной, что свидетельствует об отсутствии метаболической толерантности. В группе пациентов, получавших галоперидол, наблюдалось уменьшение концентрации пролактина в сыворотке крови на  $38 \pm 16\%$ , при этом подобный эффект не отмечался в группе пациентов, получавших тиоридазин. По мнению авторов, результаты исследования свидетельствуют о том, что при определенных условиях антипсихотического лечения в тубероинфундибулярной дофаминовой системе развивается функциональная толерантность [34].

В многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, проведенное Qijing Bo et al. [35], вошли 374 пациента с диагнозом шизофрения, 46% мужчин и 54% женщин, средний возраст которых составил  $32,6 \pm 10,8$  года, получавших монотерапию рисперидоном в остром психотическом периоде в терапевтической дозе 4–8 мг/сут и ответивших на антипсихотическое лечение стабильной ремиссией. Участники исследования были разделены на три группы: первую группу составили пациенты, у которых суточная доза рисперидона была снижена через 4 недели от начала исследования (N=125), вторая группа – пациенты, которым снизили дозу рисперидона через 26 недель от начала исследования (N=120), при этом доза препарата постепенно снижалась на 50% от первоначальной в течение 8 недель. В третью группу вошли пациенты, полу-



чавшие одинаковую терапевтическую дозу рисперидона в течение всего 52-недельного периода исследования (N=129). Проводилась оценка клинических симптомов ГП, таких как: нарушения менструального цикла, галакторея, гинекомастия, болезненность молочных желез, сексуальные дисфункции, гирсутизм и возникновение акне. Появление данных симптомов оценивалось в начале исследования, затем каждый месяц в течение 6 месяцев и далее каждые 2 месяца. Симптомы ГП отмечались до начала исследования у 8,4% пациентов в группе снижения дозы рисперидона через 4 недели, 15,0% в группе снижения дозы рисперидона через 26 недель и 14% в группе без снижения дозы. Через 52 недели терапии процент пациентов с симптомами ГП статистически значимо ( $F=6,28$ ,  $p=0,013$ ) снизился как в группах пациентов со снижением дозы рисперидона через 4 недели (9,6%) и 26 недель (11,1%) исследования, так и в группе больных, получающих стабильную дозу препарата в течение 52 недель (7,6%). Кроме того, клинические проявления ГП являлись дозозависимыми – у пациентов с более низкой дозой рисперидона выраженность симптоматики была значимо ниже ( $F=18,84$ ,  $p<0,001$ ). По мере увеличения продолжительности лечения частота встречаемости проявлений ГП уменьшалась даже в группе без снижения дозы. При этом стратегия снижения дозы не оказала существенного влияния на нисходящую тенденцию встречаемости симптомов ГП: даже у пациентов, получающих низкую дозу рисперидона, выраженность клинических проявлений ГП оставалась такой же, как у пациентов, получающих высокую дозу. В других исследованиях также выдвигалось предположение, что после длительного приема антипсихотиков, таких как рисперидон, может развиваться функциональная толерантность дофаминовой системы к развитию ГП и снижение уровня пролактина [36]. Вместе с тем рядом авторов высказано предположение, что зависимость доза-ответ является неопределенной [37], а корреляция между дозой рисперидона и частотой развития симптомов ГП отсутствует [38].

J. Eberhard et al. [39] провели исследование, в котором контролировали уровень пролактина в течение 5 лет у 218 психотических пациентов, получавших рисперидон. В начале исследования средний уровень пролактина в результате применения рисперидона с целью купирования психотической симптоматики составил 1522 нмоль/л (24; 5716) нмоль/л. В течение 5-летнего периода исследователи отметили значимое снижение средних значений пролактина ( $p<0,001$ ) при дальнейшем применении рисперидона: в течение первого года терапии – 1192 нмоль/л; через год терапии – 730 нмоль/л; через 2 года терапии – 533 нмоль/л; через 3 года терапии – 543 нмоль/л; через 4 года терапии – 396 нмоль/л; через 5 лет терапии – 412 нмоль/л. Авторы ожидали, что терапия рисперидоном должна привести к развитию ГП, так как данный препарат обладает высоким потенциалом повышения пролактина по сравнению с другими АПП и АВП. Вместе с тем в течение 5-летнего периода, напротив, отмечалось линейное снижение уровня сывороточного пролактина.

В нескольких исследованиях сообщалось, что устойчивость к развитию ГП при применении антипсихотиков может развиваться со временем. Так, P.A. Marken et al. [40] обнаружили, что 37,5% мужчин и 27% женщин, получавших АПП не менее 5 лет, имели нормальный уровень пролактина. W.A. Brown, T.P. Laughren [41] выявили, что после 4 месяцев лечения АПП уровень пролактина не превышал верхнюю границу нормы, причем был значимо ниже, чем в начале терапии. Результаты других исследова-

ний, напротив, опровергли точку зрения о возникновении устойчивости к развитию лекарственной ГП. H.Y. Meltzer, V.S. Fang [42, 43] изучали уровень пролактина до назначения терапии и во время длительного приема фенотиазинов у 27 вновь поступивших пациентов с шизофренией. Через 72 ч после приема препарата у всех 27 пациентов наблюдалось стойкое повышение уровня пролактина сыворотки крови, в среднем в 3,2 и 3,8 раза превышающие нормальные значения пролактина у мужчин и женщин соответственно. Уровень пролактина оставался повышенным в течение 1-3-месячного периода исследования, что свидетельствовало об отсутствии устойчивости к развитию ГП, по крайней мере, при краткосрочном приеме фенотиазинов. Японское исследование не продемонстрировало таковой устойчивости у 27 хронических стационарных пациентов с шизофренией, получавших пролонгированный галоперидол в течение 5 и более лет [44]. Согласно обзору H.Y. Meltzer, касающемуся долгосрочных эффектов АПП на нейроэндокринную систему, уровень пролактина в сыворотке крови остается повышенным у большинства, хотя и не у всех пациентов с шизофренией, получающих АПП более 5 лет, если доза антипсихотика выше средней терапевтической. Устойчивость к повышению уровня пролактина может развиваться у некоторых пациентов, но даже у них уровень пролактина оставался в пределах нормальных значений, но превышал исходные [45]. Проводимое в течение года открытое клиническое исследование у пациентов с шизофренией, получающих различные дозы амисульприда (средняя доза  $501,4 \pm 283,5$  мг/сут на 12-м месяце), показало, что ГП является наиболее распространенным (41,9%) побочным эффектом среди пациентов с шизофренией. Исходно средний уровень пролактина в сыворотке крови всех пациентов составлял 42,7 нг/мл и значительно увеличился до 92,7 нг/мл через 8 недель терапии ( $p<0,001$ ), а затем снизился до 73,3 нг/мл к 12-му месяцу исследования [46]. Еще одно 12-месячное исследование среди пациентов с шизофренией, получающих амисульприд, выявило ГП в 75,9% случаев у мужчин и 85,7% женщин [47].

L. Dehelean et al. провели исследование, направленное на изучение интенсивности пролактинового ответа на антипсихотическое лечение у стационарных пациентов с психозом с учетом общей продолжительности заболевания и других факторов, влияющих на его течение. В исследование были включены пациенты с психозом, госпитализированные в психиатрическую клинику. Испытуемые соответствовали критериям МКБ-10 для следующих диагностических категорий: шизофрения (F20), бредовое расстройство (F22), острое психотическое расстройство (F23), шизоаффективное расстройство (F25) и биполярное расстройство – депрессивный эпизод с психотическими симптомами, или маниакальный эпизод с психотическими симптомами (F31). Через два дня после госпитализации в условиях антипсихотического лечения проводилось измерение уровня пролактина в сыворотке крови [48].

Выборка включала 170 пациентов, из них – 59 (34,7%) мужчин и 111 (65,3%) – женщин. ГП выявлена у 120 (70,6%) пациентов, из которых 80 (66,7%) – женщины и 40 (33,3%) – мужчины. Из 80 пациенток – 36 (32,4%) находились в постменопаузе. Значимые статистические различия ( $U = 2194,5$ ,  $p<0,0001$ ) обнаружены между женщинами и мужчинами в отношении уровня пролактина, у женщин среднее увеличение уровня пролактина превышало норму в 2,46 раза, а у мужчин – в 1,59 раза. Уровень пролактина в сыворотке крови значимо не различался между менструирующими женщинами и находящимися в

постменопаузе ( $p=0,20$ ). Уровень пролактина достоверно не коррелировал с возрастом пациентов ни у мужчин ( $p=0,11$ ), ни у женщин ( $p=0,54$ ). Средний общий балл BPRS в исследуемой выборке составил  $54,23 \pm 12,7$ , выявлена статистически значимая положительная корреляция ( $r_s=0,157$ ,  $p=0,042$ ) между баллами по BPRS и уровнем пролактина. Среди 120 пациентов с ГП – 58 (48,3%) получали исключительно АВП, 19 (15,9%) пациентов получали АПП и 43 (35,8%) пациента получали комбинированное антипсихотическое лечение. Значимых различий между ГП и антипсихотиками (АВП/АПП/комбинации) выявлено не было ( $p=0,2$ ). Средняя длительность психоза (ДП) по выборке составила  $11,7 \pm 9,9$  года. Согласно ДП, испытуемые были распределены на три подгруппы: ДП до 5 лет (49 пациентов), ДП от 5 до 10 лет (31 пациент) и ДП более 10 лет (90 пациентов). Тест Уилкоксона показал, что пациенты с ДП более 10 лет имели значительно более низкий уровень пролактина по сравнению с пациентами с ДП менее 5 лет ( $p=0,025$ ). Уровни пролактина значимо не различались между пациентами с ДП от 5 до 10 лет и пациентами с ДП менее 5 лет или более 10 лет, а значимых корреляций между баллами по шкале BPRS и ДП так же не выявлено ( $p>0,05$ ). Установлено, что женский пол является предиктором повышенного риска развития ГП ( $\beta=0,27$ ,  $p<0,0001$ ), в то время как применение антипсихотиков, потенциально не повышающих пролактин ( $\beta= -0,23$ ,  $p<0,003$ ) и ДП не менее 10 лет ( $\beta= -0,15$ ,  $p=0,04$ ), напротив, являются предикторами более низкого уровня пролактина. Стандартизированные коэффициенты регрессии показали, что пол имеет стандартизированный коэффициент с наибольшим абсолютным значением ( $\beta=0,35$ ), за которым следуют тип антипсихотического препарата – пролактин щадящий/повышающий ( $\beta=0,31$ ) и ДП более 10 лет ( $\beta=0,21$ ).

Активность антипсихотиков в отношении D2-рецепторов дофамина определяет краткосрочное развитие клинических симптомов ГП, а затем и собственно ГП, когда заполняемость D2-рецепторов превышает 65% и 72% соответственно [49]. P.H. Gruen и его коллеги предполагают, что величина пролактинового ответа (лабораторная ГП) не коррелирует с клиническим ответом (симптомы ГП), поскольку максимальный уровень пролактина достигается и при низких дозах антипсихотиков [50, 51]. Однако имеются также противоречивые данные о том, что степень повышения уровня пролактина в сыворотке крови коррелирует с клиническим ответом [42]. Исследование, проведенное у пациентов, получавших рисперидон, показало, что уровень пролактина может использоваться для прогнозирования терапевтического ответа на рисперидон. Терапия рисперидоном приводила к значимому повышению уровня пролактина в сыворотке крови, при этом выявлена значимая положительная корреляция между повышением уровня пролактина и скоростью редукции позитивных симптомов по шкале PANSS [52]. В исследовании, проведенном J. Eberhard et al., исходный уровень пролактина был в пять раз выше нормы у женщин и в три раза – у мужчин. В ходе исследования авторы, напротив, не обнаружили значимой корреляции между изменением уровня пролактина и динамикой положительных и отрицательных симптомов шизофрении по шкале PANSS [39].

Выявлено, что у пациентов с шизофренией, перенесших психоз, в ремиссии уровень пролактина в сыворотке крови до эпизодов рецидива был ниже, чем после очередного острого психотического эпизода [53]. Таким образом, уровень пролактина может являться биомаркером остроты патологического процесса (гипердофаминергическое со-

стояние, связанное с психозом), а у пациентов, получающих антипсихотическую терапию, – предиктором ее эффективности [54].

Пациенты в ремиссии, получающие антипсихотическое лечение, имеют нормальную функцию ГГА-оси [55], в то время как пациенты с первым психотическим эпизодом имеют высокую активность ГГА-оси, связанную с большим объемом гипофиза [56]. И наоборот, меньший объем гипофиза был обнаружен у пролеченных пациентов с шизофренией с длительностью заболевания не менее 5 лет, вероятно, из-за повторных эпизодов гиперактивности ГГА-оси [56]. Однако в равной степени возможно предположить, что меньшие объемы гипофиза, обнаруженные у пациентов с шизофренией, могут быть следствием нарушения нервно-психического развития [57]. Хроническая шизофрения связана с низкой активностью дофамина, а при последующих психотических эпизодах может наблюдаться снижение реакции на лечение наряду с прогрессированием заболевания. Снижение пролактинового ответа на антипсихотики рассматривается как развитие функциональной толерантности дофаминовых рецепторов, ввиду чего у ряда пациентов, получающих длительное антипсихотическое лечение, наблюдается нормальный уровень пролактина [57–60].

L. Rivera et al. выяснили, что у женщин как молодого, так и пожилого возраста, получающих антипсихотическую терапию не менее 5 лет, отмечались значительно более низкие уровни пролактина, чем при приеме данных антипсихотиков в аналогичных дозах в течение 2–4 недель. Авторы предположили, что у женщин адаптация к нейролептической блокаде гипоталамических дофаминергических рецепторов может проявляться одновременно с хроническим антипсихотическим лечением. Авторы не обнаружили аналогичного эффекта у мужчин в возрасте 17–45 лет, вследствие чего выдвинули предположение об адаптации женщин за счет механизма повышения уровня эстрогена [32].

Другие авторы обнаружили, что у женщин с шизофренией уровень пролактина в плазме значительно ниже, чем у здоровых женщин. Это согласуется с тем фактом, что секреция пролактина ингибируется дофаминовыми нейронами, расположенными в тубероинфундибулярном отделе ЦНС [1]. Полученные данные можно объяснить на основе гипотезы гипозестрогении. Согласно этой гипотезе, дефицит эстрогенов может быть вовлечен в патогенез шизофрении у женщин, с другой стороны – эстроген может увеличивать вызванное серотонином высвобождение пролактина. Следовательно, снижение сывороточного пролактина может быть связано с низким уровнем эстрогена у женщин [1,61].

## Заключение

Анализ данных научных публикаций был направлен на выяснение причинно-следственных связей лекарственной ГП с полом, возрастом, типом антипсихотика, его дозой и нейроэндокринным профилем, длительностью терапии, а также сравнение динамики развития ГП в остром периоде терапии психического расстройства и при хроническом его течении.

При всей неоднозначности и, отчасти, противоречивости результатов проведенных исследований, тем не менее, можно сделать ряд выводов относительно патогенетических механизмов развития, динамики ГП и нейроэндокринного саногенеза при хроническом лечении психически больных:

1. Женский пол, молодой возраст (репродуктивный период), фармакологический профиль антипсихотика и на-

чало психофармакотерапии относятся к факторам риска развития ГП;

2. У женщин репродуктивного периода, в отличие от мужчин, адаптация к блокаде дофаминовых рецепторов при хронической антипсихотической терапии происходит за счет изменения уровня эстрогенов;

3. Устойчивость к развитию лекарственной ГП наблюдается при терапии хронической шизофрении, как АПП, так и АВП;

4. Развитие функциональной толерантности дофаминовых D<sub>2</sub> рецепторов при длительном лечении не зависит от дозы антипсихотика;

5. Длительность антипсихотической терапии более 10 лет приводит к нормализации уровня сывороточного пролактина вместо ожидаемого, как минимум – сохранения ГП, а как максимум – усиления ГП, что, вероятнее всего, объясняется развитием толерантности тубероинфундбулярной дофаминовой системы.

Следует подчеркнуть, что относительно небольшое количество работ, посвященных нейроэндокринному сано-генезу при длительной антипсихотической терапии, и неоднозначность их результатов диктуют необходимость проведения дальнейших исследований на большей выборке больных с хронической шизофренией с учетом пола, возраста, наличия эндокринной патологии и оценки не только уровня пролактина, но и гормонов ГГА- и ГГГ-осей.

#### Список литературы

- Sadock B.J., Sadock V.A., Ruiz P., Kaplan H.I. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th. / Philadelphia, Pa, USA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 2009. 4520 p.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders / Arlington, Va, USA: American Psychiatric Association. 2013.
- Khademvatan S., Saki J., Khajeddin N. et al. Toxoplasma gondii exposure and the risk of schizophrenia // Jundishapur Journal of Microbiology. 2014. Vol. 7, N.11:e12776.
- Khademvatan S., Khajeddin N., Izadi S., Yousefi E. Investigation of anti-Toxocara and anti-Toxoplasma antibodies in patients with schizophrenia disorder // Schizophrenia Research and Treatment. 2014. Vol. 2014. 7 p.
- Lau C.L., Wang H.C., Hsu J.L., Liu M.E. Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? // Rev. Neurosci. 2013. Vol. 24. P.389–400.
- Hu W., MacDonald M.L., Elswick D.E., Sweet R.A. The glutamate hypothesis of schizophrenia: Evidence from human brain tissue studies // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2015. Vol.1338. P.38–57.
- Akhondzadeh S., Rezaei F., Larijani B. et al. Correlation between testosterone, gonadotropins and prolactin and severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia // Schizophrenia Research. 2006. Vol. 84. Suppl. 2-3. P.405–410.
- Ko Y.H., Jung S.W., Joe S.H. et al. Association between serum testosterone levels and the severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia // Psychoneuroendocrinology. 2007. Vol. 32. N. 4. P. 385–391.
- Shirayama Y., Hashimoto K., Suzuki Y., Higuchi T. Correlation of plasma neurosteroid levels to the severity of negative symptoms in male patients with schizophrenia // Schizophrenia Research. 2002. Vol. 58. N. 1. P. 69–74.
- Weiden P.J., Miller A.L. Which side effects really matter? Screening for common and distressing side effects of antipsychotic medications // J Psychiatr Pract. 2001. Vol. 7. P. 41–47.
- Abraham G., Paing W.W., Kaminski J. et al. Effects of elevated serum prolactin on bone mineral density and bone metabolism in female patients with schizophrenia: a prospective study // Am J Psychiatry. 2003. Vol. 160. P. 1618–1620.
- Halbreich U., Kinon B.J., Gilmore J.A., Kahn L.S. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects // Psychoneuroendocrinology. 2003. Vol. 28. N. 1. P.53–67.
- Kishimoto T., Watanabe K., Shimada N. et al. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia inhibits the hypothalamo-pituitary-gonadal axis and reduces bone mineral density in male patients with schizophrenia // J Clin Psychiatry. 2008. Vol. 69. P. 385–391.
- Wieck A., Haddad P.M. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences: selective literature review // The British Journal of Psychiatry. 2003. Vol. 182. N. 3. P. 199–204.
- Montejo A.L., Arango C., Bernardo M. et al. Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia // Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition). 2016. Vol. 9. N. 3. P. 158–173.
- Montejo Á.L., Arango C., Bernardo M. et al. Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics // Frontiers in Neuroendocrinology. 2017. Vol. 45. P. 25–34.
- Vitiello B., Correll C., van Zwieten-Boot B. et al. Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns // European Neuropsychopharmacology. 2009. Vol. 19. N. 9. P. 629–635.
- Cookson J., Hodgson R., Wildgust H.J. Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis // Journal of Psychopharmacology. 2012. Vol. 26. N. 5. P. 42–51.
- Bahar A., Akha O., Kashi Z., Vesgari Z. Hyperprolactinemia in association with subclinical hypothyroidism // Caspian journal of internal medicine. 2011. Vol. 2. N. 2. P. 229.
- La Torre D., Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia // Therapeutics and Clinical Risk Management. 2007. Vol.3. N. 5. P.929.
- Kim S., Park Y.M. Serum prolactin and macroprolactin levels among outpatients with major depressive disorder following the administration of selective serotonin-reuptake inhibitors: a cross-sectional pilot study // PLoS One. 2013. Vol.8. N. 12:e82749.
- Meltzer H.Y., Sachar E.J., Frantz A.G. Serum prolactin levels in unmedicated schizophrenic patients // Archives of General Psychiatry. 1974. Vol.31. N. 4. P. 564–569.
- Muneyirci-Delale O., Goldstein D., Reyes F.I. Diagnosis of stress-related hyperprolactinemia. Evaluation of the hyperprolactinemia rest test // New York state journal of medicine. 1989. Vol. 89. N. 4. P. 205–208.
- Sonino N., Navarrini C., Ruini C. et al. Life events in the pathogenesis of hyperprolactinemia // European journal of endocrinology. 2004. Vol. 151. N. 1. P. 61–65.
- Segal M., Avital A., Rojas M. et al. Serum prolactin levels in unmedicated first-episode and recurrent schizophrenia patients: a possible marker for the disease's subtypes // Psychiatry research. 2004. Vol. 127. N. 3. P. 227–235.
- Garver D.L., Holcomb J.A., Christensen J.D. Heterogeneity of response to antipsychotics from multiple disorders in the schizophrenia spectrum // The Journal of clinical psychiatry. 2000. Vol. 61. N. 12. P. 964–972.
- Meaney A.M., O'Keane V. Prolactin and schizophrenia: clinical consequences of hyperprolactinaemia // Life Sci. 2002. Vol.71. N. 9. P. 979–992.
- Hammer M.B., Arana G.W. Hyperprolactinaemia in antipsychotic-treated patients. Guidelines for avoidance and management // CNS Drugs. 1998. Vol. 10. N. 3. P. 209–222.
- Zhang-Wong J.H., Seeman M.V. Antipsychotic drugs, menstrual regularity and osteoporosis risk // Arch Womens Ment Health. 2002. Vol. 5. N. 3. P. 93–98.
- Citrome L. Current guidelines and their recommendations for prolactin monitoring in psychosis // J Psychopharmacol. 2008. Vol. 22. N. 2. P. 90–97.
- Peuskens J. A literature review of «Prolactin in schizophrenia» // Clear perspectives: management issues in schizophrenia. 1997. Vol. 1, Issue 3. 42 p.
- Rivera L., Lal S., Ettigi P. et al. Effect of acute and chronic neuroleptic therapy on serum prolactin levels in men and women of different age groups // Clinical endocrinology. 1976. Vol. 5. N. 3. P. 273–282.
- Naber D., C., Fischer B. et al. Effect of long-term neuroleptic treatment on prolactin and norepinephrine levels in serum of chronic schizophrenics: relations to psychopathology and extrapyramidal symptoms // Neuropsychobiology. 1980. Vol. 6. N. 4. P. 181–189.



34. Rao M.L., Brown W.A. Stability of serum neuroleptic and prolactin concentrations during short- and long-term treatment of schizophrenic patients // *Psychopharmacology (Berl)*. 1987. Vol. 93. N. 2. P. 237-242.
35. Qijing Bo, Fang Dong, Xianbin Li et al. Prolactin related symptoms during risperidone maintenance treatment: results from a prospective, multicenter study of schizophrenia. // *BMC Psychiatry*. 2016. Vol. 16. P. 386.
36. Peuskens J., Pani L., Detraux J., De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review // *CNS Drugs*. 2014. Vol. 28. N. 5. P. 421-453.
37. Einarson T.R., Hemels M.E., Nuamah I. et al. An analysis of potentially prolactin-related adverse events and abnormal prolactin values in randomized clinical trials with paliperidone palmitate // *Ann Pharmacother*. 2012. Vol. 46. N. 10. P.1322-1330.
38. Kleinberg D.L., Davis J.M., de Coster R. et al. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone // *J Clin Psychopharmacol*. 1999. Vol. 19. N. 1. P. 57-61.
39. Eberhard J., Lindstrom E., Holstad M. et al. Prolactin level during years of risperidone treatment in patients with psychotic disorders // *Acta Psychiatr Scand*. 2007. Vol. 115. N. 4. P. 268-276.
40. Marken P.A., Haykal R.F., Fisher J.N. Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia // *Clin Pharm*. 1992. Vol. 11. N. 10. P. 851-856.
41. Brown W.A., Laughren T.P. Tolerance to the prolactin-elevating effect of neuroleptics. // *Psychiatry Res*. 1981. Vol. 5. N. 3. P. 317-322.
42. Meltzer H.Y., Fang V.S. The effect of neuroleptics on serum prolactin in schizophrenic patients // *Arch Gen Psychiatry*. 1976. Vol. 33. N. 3. P. 279-286.
43. Meltzer H.Y., Fang V.S. Serum prolactin levels in schizophrenia – effect of antipsychotic drugs: a preliminary report / In: Sachar EJ, editor. *Hormones, behaviour, and psychopathology*. New York: Raven Press; 1976. P. 177-190.
44. Igarashi Y., Higuchi T., Toyoshima R. et al. Tolerance to prolactin secretion in the long-term treatment with neuroleptics in schizophrenia // *Adv Biochem Psychopharmacol*. 1985. Vol. 40. P. 95-98.
45. Meltzer H.Y. Long-term effects of neuroleptic drugs on the neuroendocrine system // *Adv Biochem Psychopharmacol*. 1985. Vol. 40. P. 59-68.
46. Ahn Y.M., Lee K.Y., Kim C.E. et al. The acute and long-term effectiveness of amisulpride in patients with schizophrenia: of a 12-month open-label prospective follow-up study // *Hum Psychopharmacol*. 2011. Vol. 26. N. 8. P. 568-577.
47. Kim E.Y., Kim S.H., Lee N.Y. et al. Relationship between prolactin levels and subjective endocrine-related adverse effects in patients with schizophrenia receiving long-term treatment with amisulpride // *Pharmacopsychiatry*. 2012. Vol. 45. N. 2. P. 57-63.
48. Dehelean L., Romosan A.M., Papava I. et al. Prolactin response to antipsychotics: An inpatient study // *PLoS ONE*. 2020. Vol. 15. N. 2: e0228648.
49. Kapur S., Zipursky R., Jones C. et al. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia // *American Journal of Psychiatry*. 2000. Vol. 157. N. 4. P. 514-520.
50. Gruen P.H., Sachar E.J., Langer G. et al. Prolactin responses to neuroleptics in normal and schizophrenic subjects // *Archives of General Psychiatry*. 1978. Vol. 35. N. 1. P. 108-116.
51. Gruen P.H., Sachar E.J., Altman N. et al. Relation of plasma prolactin to clinical response in schizophrenic patients // *Archives of general psychiatry*. 1978. Vol. 35, N. 10. P. 1222-1227.
52. Zhang X.Y., Zhou D.F., Yuan C.L. et al. Risperidone-induced increase in serum prolactin is correlated with positive symptom improvement in chronic schizophrenia // *Psychiatry research*. 2002. Vol. 109. N. 3. P. 297-302.
53. Faraone S.V., Brown W.A, Laughren T.P. Serum neuroleptic levels, prolactin levels, and relapse: a twoyear study of schizophrenic outpatients // *The Journal of clinical psychiatry*. 1987. Vol. 48. P. 151-154.
54. Brown W.A. Neuroleptics and Prolactin / In *Psychoneuroendocrine Dysfunction*. Springer, Boston, MA. 1984. P. 569-582.
55. Tandon R., Mazzara C., DeQuardo J. et al. Dexamethasone suppression test in schizophrenia: relationship to symptomatology, ventricular enlargement, and outcome. // *Biological Psychiatry*. 1991. Vol. 29. N. 10. P. 953-964.
56. Pariante C.M., Vassilopoulou K., Velakoulis D. et al. Pituitary volume in psychosis. The // *British Journal of Psychiatry*. 2004. Vol. 185. N. 1. P. 5-10.
57. Lum C., Kucharczyk W., Montanera W.J., Becker L.E. The sella turcica and parasellar region / *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine*. Lippincott, Williams and Wilkins: Philadelphia. 2002. P. 1283-1362.
58. Karoum F., Karson C.N., Bigelow L.B. et al. Preliminary evidence of reduced combined output of dopamine and its metabolites in chronic schizophrenia // *Archives of General Psychiatry*. 1987. Vol. 44. N. 7. P. 604-607.
59. Lieberman J.A., Alvir J.M., Koren A. et al. Psychobiologic correlates of treatment response in schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. 1996. Vol. 14. N. 3. P. 13-21.
60. Naber D., Mueller F. Effects of Long-Term Neuroleptic Treatment on Serum Levels of Prolactin, TSH, LH, and Norepinephrine and on  $\alpha$ -Adrenergic and Dopaminergic Receptor Sensitivity / In *Psychoneuroendocrine Dysfunction*. Springer, Boston, MA. 1984. P. 599-612.
61. Hayes E., Gavrilidis E., Kulkarni J. The role of oestrogen and other hormones in the pathophysiology and treatment of schizophrenia // *Schizophrenia Research and Treatment*. 2012. Vol. 2012. 8 p.

## Кратко об итогах Регионального Конгресса ВПА в Санкт-Петербурге

П.В. Морозов

РНИМУ имени Н.И. Пирогова, Москва, Генеральный секретарь ВПА; <https://orcid.org/0000-0002-8537-2457>

### Briefly about the results of the WPA Regional Congress in St. Petersburg

P.V. Morozov

N.I.Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, General Secretary WPA; <https://orcid.org/0000-0002-8537-2457>



Президент ВПА проф. Афзал Джавед выступает на церемонии открытия

В своих кратких заметках я лишь вскользь упомяну о важнейшем событии последней пятилетки – съезде Российского общества психиатров (РОП), этому посвятим материалы в следующем номере журнала. Сделаю акцент на Региональном Конгрессе Всемирной психиатрической ассоциации (ВПА), который проходил с нашим съездом параллельно, в Санкт-Петербурге в середине мая с.г. В виртуальном Региональном Конгрессе ВПА, за проведение которого я отвечал как сопредседатель Программного комитета, да и как вице-президент РОП по международным делам, в итоге приняли участие психиатры из 39 стран, постоянно следили виртуально за его работой около 3000 человек, количество ежедневных подключений составило 35 000, до 1500 человек участвовали в мероприятиях очно. Было проведено 3 пленарных сессии, 8 симпозиумов «state-of-the-art», 2 специальные сессии (ВПА-ВОЗ, встреча с экспертами ВПА), 9 ординарных симпозиумов. В Конгрессе ВПА приняло участие 43 зарубежных докладчика и 27 местных спикеров. Руководители ВПА, среди которых были 4 Президента организации (Афзал Джавед (Великобритания/Пакистан – действующий), Данута Вассерман (Швеция, избранный), Хелен

Херрман (Австралия, экс-президент), Норман Сарториус (Хорватия, экс-президент), отметили «блестящую организацию» Конгресса, назвав его на закрытии, по уровню научной Программы и охвату аудитории, по-настоящему «Всемирным», их также удивил высокий процент участвующих в работе англоговорящих российских психиатров, отменное качество представленных ими докладов. Отмечен также высокий технический уровень обеспечения работы Конгресса (организация, качество картинки, звука, информационная поддержка), хотя, честно говоря, все это далось не без трудностей. В работе Конгресса ВПА приняли участие такие известные специалисты, как В. Гебль (Германия, экс-президент ЕПА), Ф. Тибо (Франция, экс-президент ЕСНР), В. Бёрн (Великобритания, экс-президент Королевского колледжа психиатров), Пол Саммерград (США, экс-президент Американской психиатрической ассоциации), Джон Аллан (Австралия, президент Королевского колледжа психиатров Австралии и Новой Зеландии), все остальные члены Исполкома ВПА. 2 трека Конгресса ВПА шли в эфир открыто для членов РОП параллельно 9 трекам Съезда психиатров России. Так что приходилось «разрываться» между этими важными форумами: сделал 5 докладов на Съезде РОП, 2 – на Конгрессе ВПА (председательствовал еще на 3 заседаниях). Два доклада были для меня «выстраданными» и особенно важными: на открытии Съезда, на пленарном заседании о современных проблемах психиатрии и об эвтаназии в психиатрии – на Конгрессе ВПА.

Необычным для виртуального Конгресса была культурная программа – и здесь свое веское слово сказал Союз охраны психического здоровья: впервые специально для гостей Конгресса был снят фильм на английском языке о Петербурге Достоевского, о его героях; были показаны фильмы СОПЗ о творчестве душевнобольных. Участники Конгресса также посмотрели балет «Дон Кихот» Мариинского театра, ролик «Балетные на карантине».

Конечно, необходимо будет более пристально проанализировать все результаты съезда РОП и Конгресса ВПА, но работа была проделана большая, и я благодарен всем коллегам за их самоотверженные усилия и ответственный подход к общему делу.



# Психиатрия и психофармакотерапия

## Журнал имени П.Б.ГАННУШКИНА

# Время – деньги

Зигмунд Фрейд – основатель  
теории психоанализа



Огюст Анри Форель – создатель  
психологической картины мозга  
человека



Benjamin Rush

Юлиус Вагнер фон Яурегг –  
лауреат Нобелевской премии,  
предложивший маляротерапию  
как средство лечения  
прогрессивного паралича



Бенджамин Раш – автор первых  
американских трудов в области  
психиатрии



Всё о психиатрии  
на сайте: [www.con-med.ru](http://www.con-med.ru)





Интернет-проект



# Психея

Дневник Психиатра

online

на портале

[con-med.ru](http://con-med.ru)

